



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

*ESTUDIO DE LA TRANSPOSICIÓN DE COPE EN SISTEMAS
ARILVINILCICLOBUTÁNICOS Y SU APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS
DE PRODUCTOS NATURALES*

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

ADRIÁN VÁZQUEZ SÁNCHEZ

TUTORA PRINCIPAL:
DRA. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., FEBRERO DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

**ESTUDIO DE LA TRANSPOSICIÓN DE COPE EN SISTEMAS
ARILVINILCICLOBUTÁNICOS Y SU APLICACIÓN EN LA
SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. ADRIÁN VÁZQUEZ SÁNCHEZ

**TUTOR: DR. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA
FACULTAD DE QUÍMICA. UNAM**



Ciudad de México,

2018



Jurado Asignado

Presidente	Dr. Gustavo Alberto García de la Mora	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Martha Eugenia Albores Velasco	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Luis Chacón García	Universidad Michoacana de San Nicolás de Hgo.
Vocal	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina	Instituto de Química, UNAM

Este trabajo fue realizado en el laboratorio 224 del Departamento de Química Orgánica, edificio B de la Facultad de Química. UNAM, Ciudad Universitaria, CDMX.

M. en C. Adrián Vázquez Sánchez

Sustentante

Dr. José Gustavo Ávila Zárraga

Tutor

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme formarme en múltiples aspectos de la vida tanto académicos como profesionales y personales. Siempre llevaré con orgullo el escudo de la UNAM en mi piel.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (No. Becario 235256) por el apoyo económico brindado a través de la beca de posgrado otorgada.

A la Coordinación de Estudios de Posgrado y al Posgrado en Ciencias Químicas por su ayuda durante mi estancia en el programa. Muy especialmente a Josefina Tenopala por todo su apoyo y paciencia.

Al Programa de Apoyo a la Investigación (PAIP 5000:9060) de la Facultad de Química de la UNAM por los recursos asignados al laboratorio 224.

A la DGTIC-UNAM por los recursos asignados en la supercomputadora Miztli.

Al Dr. José Gustavo Ávila Zárraga por aceptar ser mi tutor durante todo este tiempo, por brindarme su apoyo siempre que lo necesité y por guiarme a lo largo de mi formación académica y profesional. A quien considero más que un amigo y siempre recordaré con mucha estima y mucho respeto.

A todos los miembros del jurado por sus comentarios y sugerencias las cuales ayudaron significativamente a enriquecer este manuscrito. Así como a todos los doctores que formaron parte de mis comités de evaluación tanto comité tutor, Dr. Moisés Romero y Dr. Alejandro Cordero; como comité tutor ampliado, Dr. Luis Demetrio Miranda y Dr. Alfredo Vázquez por aconsejarme y orientarme en aras del desarrollo exitoso de este proyecto.

A todos los integrantes del departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química en especial al M.C. Blas Flores y a la M.C. Margarita Romero, así como a la Q. Reina García por todo el apoyo y la confianza que me han brindado durante mi estancia en el departamento.

A la USAII-UNAM por los servicios espectroscópicos prestados. Así como a la M.C. Concepción Armenta por su apoyo en la adquisición de los espectros de RMN.

A mis compañeros del laboratorio 224 donde he vivido tantos años, a todos los que han estado y están aún, gracias por las grandiosas experiencias juntos y ser mi segunda familia.

A mi madre Martha y mi padre Jorge por su apoyo infinito. Así como a mis hermanas Elsa y Noemí por su amor y comprensión.

A todas aquellas personas que han formado parte de mi vida en esta etapa y que de una u otra forma me han ayudado, ya sea con su tiempo, su amistad, sus consejos, su paciencia o solamente su amor...

A Martha mi madre por ser mi eterna luz de vida y mi única razón para continuar cada instante...

Estudio de la transposición de Cope en sistemas arilvinilciclobutánicos y su aplicación en la síntesis de productos naturales.

Algunos resultados de este trabajo se describen en los siguientes artículos:

“An efficient total synthesis of (\pm)-*ar*-tenuifolene.”

Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J.G.; *Tetrahedron Letters* **2015**, (56), 39, 5321 – 5323.

“A formal synthesis of (\pm)-parvifoline by an aromatic Cope rearrangement of a *trans*-1-aryl-2-ethenylcyclobutanecarbonitrile.”

Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J.G.; *Tetrahedron Letters* **2017**, (58), 10, 981 – 984.

Segmentos de este trabajo han sido presentados en los siguientes congresos:

Estudio conformacional teórico-experimental de un sistema arilvinilciclobutánico. 50° Congreso mexicano de química. Sociedad química de México. Querétaro, Qro. México. 2015.

Transposiciones sigmatrópicas en sistemas arilvinilciclobutánicos y su aplicación en la síntesis de productos naturales. 51° Congreso mexicano de química. Sociedad química de México. Pachuca, Hgo., México. 2016.

Estudio experimental-teórico sobre reacciones de eliminación en alcoholes ciclobutil sustituidos. 51° Congreso mexicano de química. Sociedad química de México. Pachuca, Hgo., México. 2016.

Estudio de los mecanismos de reacción presentes en las transposiciones sigmatrópicas de sistemas arilvinilciclobutánicos. XV Reunión de fisicoquímica teórica. Red mexicana de fisicoquímica teórica. Mérida, Yuc., México. 2016.

Resumen

Se presentan los resultados obtenidos para el estudio de la transposición tipo Cope en sistemas arilvinilciclobutánicos y heteroarilvinilciclobutánicos.

Se desarrollaron novedosas metodologías de síntesis para la construcción de este tipo de aductos ciclobutánicos. Así mismo se realizó un estudio tanto experimental como teórico para evaluar la reactividad de este tipo de derivados y así determinar las condiciones óptimas de regio y quimiocontrol, todo ello para determinar el potencial sintético que presentan esta clase de sistemas.

Aprovechando toda esta información se desarrollaron dos síntesis, una formal y una total para dos productos naturales con estructura sesquiterpenoide. En ambas síntesis el paso clave es la formación de un sistema carbocíclico a través de un intermediario arilvinilciclobutánico. El regiocontrol en la reacción de transposición se logra con el uso de las bases adecuadas y un exhaustivo control en la temperatura y las formas de calentamiento a las que es sometido el sistema.

Se determinó que a través de un intermediario arilvinilciclobutánico se puede acceder a tres diferentes familias de estructuras carbocíclicas, esto convierte a dichos sustratos en atractivos intermediarios en la ruta de síntesis de muy diversos compuestos, permitiéndoles versatilidad y alta convergencia a las posibles estrategias de construcción.

Abstract

The results obtained for the study of the Cope type transposition in arylvinylcyclobutane and heteroarylvinylcyclobutane systems are presented.

Innovative synthesis methodologies were developed for the construction of this type of cyclobutanic adducts. Likewise, an experimental and theoretical study was carried out to evaluate the reactivity of this type of derivatives and thus determine the optimal conditions of regio and chemio-control, all to determine the synthetic potential presented by this class of systems.

Taking advantage of all this information, two syntheses were developed, one formal and one total for two natural products with sesquiterpenoid structure. In both syntheses the key step is the formation of a carbocyclic system through an arylvinylcyclobutane intermediate. The regiocontrol in the transposition reaction is achieved with the use of the adequate bases and an exhaustive control in the temperature and the ways of heating to which the system is submitted.

It was determined that through an arylvinylcyclobutane intermediate, three different families of carbocyclic structures can be accessed, this makes these substrates as attractive intermediaries in the synthesis route of very diverse compounds, allowing versatility and high convergence to the possible construction strategies.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	5
2.1 Transposición de Cope	6
2.2 Transposición de Cope en sistemas cíclicos. Expansión de anillos	7
2.3 Transposición de Cope en sistemas aromáticos	11
3. Objetivo e hipótesis	18
4. Estrategia sintética	20
5. Resultados y análisis	24
5.1 Primera parte: construcción de materias primas	25
5.2 Segunda parte: estudios experimentales sobre la transposición	33
5.3 Tercera parte: aplicación. Síntesis de productos naturales	49
5.3.1 Síntesis total del (\pm)- <i>ar</i> -tenuifoleno	49
5.3.2 Síntesis formal de la (\pm)-parvifolina	52
5.4 Cuarta parte: estudio químico computacional	56
6. Conclusiones	84
7. Parte experimental	86
8. Referencias bibliográficas	111

Introducción

Introducción

La química de los compuestos cíclicos superiores no es ampliamente abordada, principalmente porque aún no existen muchos métodos que permitan la síntesis de dichos derivados. Dentro de esta situación los anillos octamembrados no son ajenos a la problemática. Sin embargo, los sistemas ciclooctánicos están presentes en muchos aspectos de la vida cotidiana, cabe recordar cómo en la química de productos naturales los derivados de tipo ciclooctánico forman parte de un gran número de compuestos, caso marcado el de los derivados de taxanos, una familia de terpenoides que presenta como núcleo central una estructura cíclica de 8 miembros;¹ otro caso particular es de la Parvifolina **2**,² un sesquiterpeno de origen natural que presenta un esqueleto de tipo trimetilbenzocicloocténico. Esta clase de compuestos benzociclooctánicos son cada vez más usados en investigación aplicada³ e inclusive en el ámbito comercial se han desarrollado tecnologías en el campo de la fotolitografía que utilizan al benzociclooctano **1** como parte fundamental en sus metodologías⁴. Así mismo en el campo de los productos naturales algunos de estos compuestos han demostrado tener actividad biológica importante en contra de microorganismos agresivos como es el caso del compuesto **6**⁵. O el caso de la familia de las Schizandrinas (**3, 4 y 5**) que presentan múltiples beneficios contra varias afecciones médicas⁶. (Figura 1.)

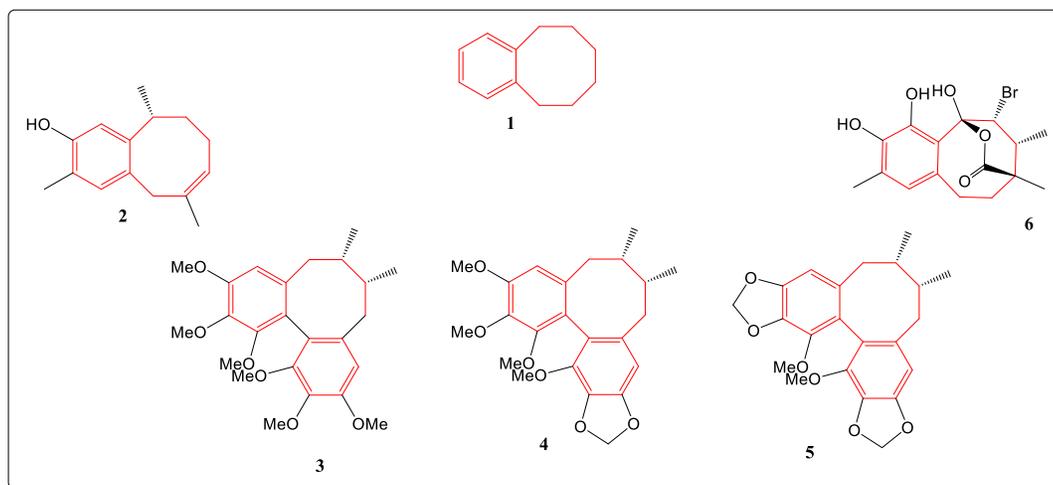


Figura 1. Estructuras de benzociclooctanos representativos: Benzociclooctano usado en fotolitografía **1**; Parvifolina **2**; Schizandrinas A, B y C (**3, 4 y 5**); benzociclooctano presente en esponjas marinas **6**.

- 1) Revisión sobre síntesis de algunos productos naturales conteniendo ciclos de 8 miembros y derivados del taxano: a) Paquette, L.A.; *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 3 (parte B), Elsevier Science Publishers, N.Y., **1992**, 3. b) Nicolau, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1994**, *33*, 15. c) Nicolau, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Caliborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J.; *Nature*, **1994**, *367*, 630.
- 2) Villagómez-Ibarra, R.; Alvarez-Cisneros, C.; Josep-Nathan, P.; *Tetrahedron. Lett.*, **1995**, *51(34)*, 9285.
- 3) a) Hertwig, R. H.; Seemeyer, K.; Schwarz, H.; Koch, W.; *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 1315. b) Sletten, E. M.; Nakamura, H.; Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11799. c) Yasuda, M.; Kojima, R.; Tsutsui, H.; Utsunomiya, D.; Ishii, K.; Jinnouchi, K.; Shiragami, T.; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7618. d) Salamci, E.; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4010.
- 4) Bucchignano, J. J.; Huang, Wu-Song.; Varanasi, P. R.; Yu, R. R.; *United States Patents "Fused aromatic structures and methods for photolithographic applications"*, **2009**, Pub. No. US 2009/0004596 A1.
- 5) Cambie, R. C.; Lal, R. A.; Kernan, M., R.; Bergquist, P., R.; *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58(6)*, 940.
- 6) a) Park, J., Y.; Lee, S., j.; Seo, K., W.; Bae, S., S.; Park, J., W.; Shin, W., J.; Choi, Y., W.; Kim, C., D; *Planta Med.*, **2007**, *73(15)*, 1537. b) Park, j, Y.; Wook, Y., J.; Whan, C., Y.; Ung, B., J.; Won, S., K.; Jin, L., S.; Youn, P., S.; Wang, H., K.; Kim, C., D.; *Hypertens Res.*, **2012**, *35(9)*, 928.

Sin embargo, esta amplia versatilidad de aplicaciones no está limitada a los sistemas ciclooctánicos derivados de benceno, se conocen variadas estructuras con esqueletos tipo heterocíclicos que también son muy atractivos para la ciencia por sus aplicaciones. Por citar algunos ejemplos mencionemos los casos del lprindol **8**, un compuesto indolilciclooctánico que ha sido utilizado como antidepresivo de segunda generación⁷, o el caso del Nakafurano-8 **9**, un antialimentario que protege cultivos de la amenaza de langostas⁸, también se puede mencionar a la familia de la Teubrevinas G y H **10** y **12** cuyas propiedades antiinflamatorias han sido demostradas⁹, en ambos casos se trata de furanociclooctánicos, existen también derivados de piridinas como el PHT (Pirido-[3,4-*b*]homotropano) **7** que ha sido investigado como candidato para atacar problemas como Alzheimer y Parkinson¹⁰, finalmente podríamos mencionar familias de tiofenciclooctanos **11** que han sido estudiadas en sus propiedades antimicrobianas y en algunos caso contra ciertos tipos de cáncer.¹¹ (Figura 2.)

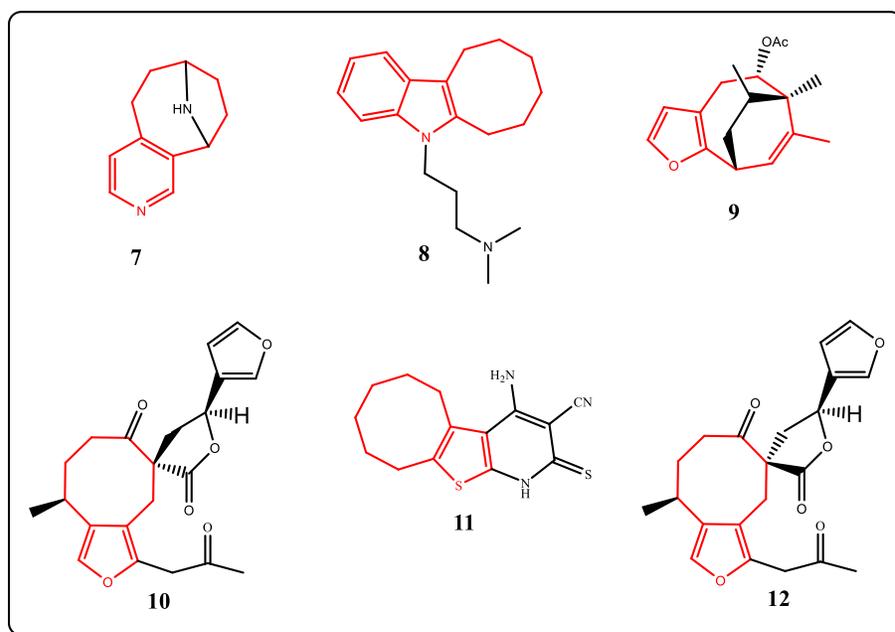
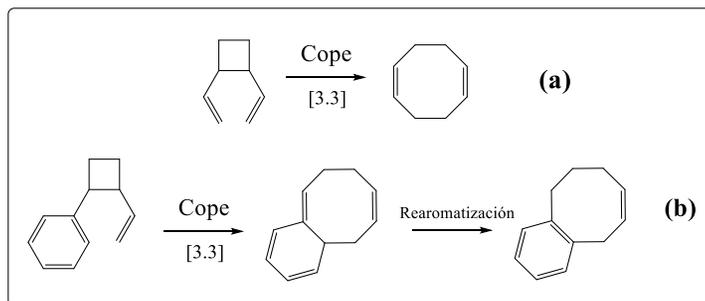


Figura 2. Estructuras de ciclooctanos heterocíclicos con aplicación diversa.

- 7) a) Ayd, Frank J. (2000). *Lexicon of psychiatry, neurology, and the neurosciences*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Williams & Wilkins. ISBN 0-7817-2468-6. b) *Dictionary of organic compounds*. London: Chapman & Hall. (1996). ISBN 0-412-54090-8. c) Davison, Gerald C.; Hooley, Jill M.; Neale, John M. (1989). *Readings in abnormal psychology*. New York: Wiley. ISBN 0-471-63107-8.
- 8) a) Cardellina II, J. H.; *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 365. b) Uyehara, T.; Sugimoto, M.; Suzuki, I.; Yamamoto, Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 23, 1841.
- 9) a) Paquette, L. A.; Efremov, I.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2001**, *123*, 4492. b) Rodriguez, B.; de la Torre, M. C.; Jimeno, M. L.; Bruno, M.; Fazio, C.; Piozzi, F.; Savona, G.; Perales, A.; *Tetrahedron*; **1995**, *51*, 837.
- 10) Kanne, D., B.; Abood, L., G.; *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 506.
- 11) Al-Omran, F. A.; El-Khair A. A.; *J. Heter. Chem.*, **2007**, *44*, 561.

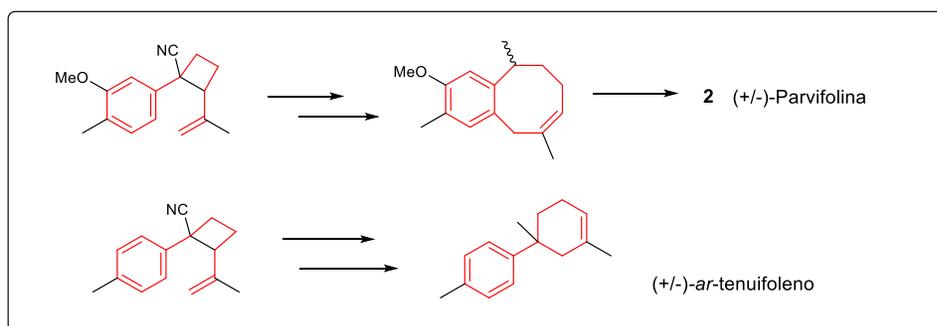
Desafortunadamente si las metodologías existentes para la síntesis de ciclooctanos ya son complicadas en sí; pensar en métodos de síntesis convergentes para esta clase de derivados con funcionalidad variable y de estructura más compleja suena a una tarea sumamente complicada.

Una de las alternativas que ha sido propuesta en el pasado para lograr la formación de sistemas ciclooctánicos es la transposición de Cope en sistemas ciclobutánicos, conocida como transposición divinilciclobutánica. Desafortunadamente, esta exploración sobre la transposición de Cope ciclobutánica no se ha realizado para sistemas que incorporan en uno de los residuos vinílicos un anillo aromático y nosotros proponemos que se podría utilizar un sistema arilvinilciclobutánico para generar sistemas arilanales ciclooctánicos (Esquema 1).



Esquema 1. Transposiciones en ciclobutanos: a) transposición divinilciclobutánica; b) transposición arilvinilciclobutánica.

En el presente trabajo se abordan los estudios realizados sobre la transposición sigmatrópica [3.3] tipo Cope en sistemas arilvinilciclobutánicos con miras a la sistematización en la síntesis de arilciclooctenos funcionalizados. Se descubrió que también es posible generar arilciclohexenos no fusionados a través de intermediarios arilvinilciclobutánicos y se describe su aplicación en la síntesis de productos naturales (Esquema 2). Además, durante el desarrollo de dicha exploración se logró optimizar una metodología de construcción de ciclobutanos mediante reacciones de ciclación tipo Stork regio controladas por catión, así como el diseño de ciertos protocolos de eliminación para la obtención de alquenos de baja sustitución de manera regiocontrolada. De manera complementaria, se realizaron estudios computacionales donde se discuten ciertos aspectos sobre la estructura electrónica de estos sistemas lo cual permite tener un mejor entendimiento de los factores que influyen en su reactividad.



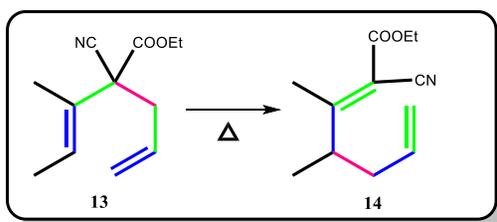
Esquema 2. Síntesis de productos naturales implementadas.

Antecedentes

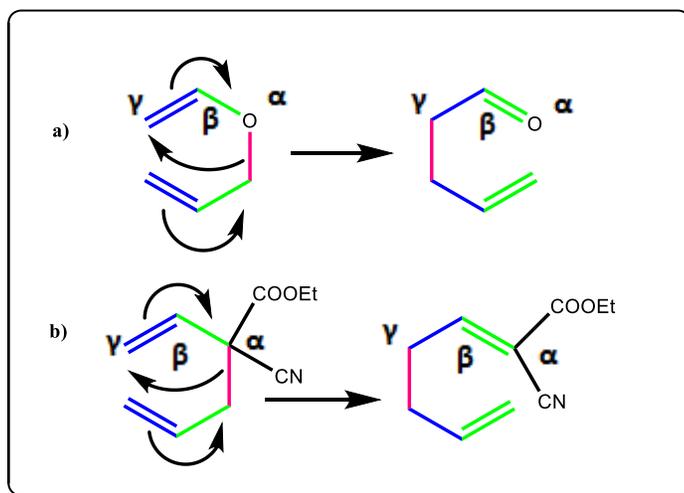
Antecedentes

2.1 Transposición de Cope

En 1940 Arthur C. Cope y Elizabeth Hardy publicaron los resultados obtenidos sobre ciertas pruebas de alquilación que realizaban en alquilvinilcianoésteres¹² y en dicho artículo comentan que mientras la serie de alquilvinilcianoésteres era alquilada con cadenas enteramente hidrocarbonadas, los productos obtenidos eran estables y podían ser purificados, sin embargo, cuando la cadena introducida era un alilo **13**, los productos formados de la alilación sufrían “extrañas” transformaciones cuando se calentaban a 150°C y aunque en ese momento Cope no puede explicar cómo es que esto ocurre, tiene la capacidad de determinar la estructura del producto final **14** (Esquema 3) y basado en esto, propone que la única explicación es que el sistema 1,5-diénico del producto alilado presente una migración del grupo alilo de la posición α a la posición γ y acompañada de una migración del enlace doble de las posiciones β,γ a las posiciones α,β ; una descripción análoga a la que se proponía para explicar la transposición tipo Claisen, la cual ya era conocida. (Esquema 4)



Esquema 3. Isomerización observada por Cope mientras realizaba estudios sobre reacciones de alilación en alquilvinilcianoésteres.



Esquema 4. Migraciones propuestas para (a) la transposición tipo Claisen y (b) el análogo propuesto por Cope para los alquilvinilcianoésteres.

12) Cope, A. C.; Hardy, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 441.

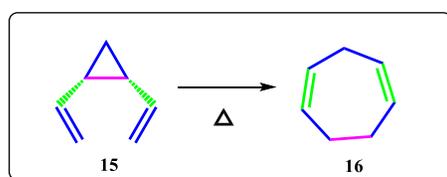
Tal vez sin saberlo plenamente Cope había dado con una de las reacciones más estudiadas y ampliamente utilizadas en el área de la síntesis orgánica, más tarde se llamaría a este tipo de transposiciones, *reacciones sigmatrópicas* [3.3]. Desde esos primeros estudios realizados por Cope, las reacciones sigmatrópicas [3.3] han sido sumamente recurrentes en metodologías de síntesis para construir todo tipo de estructuras.¹³

2.2 Transposición de Cope en sistemas cíclicos. Expansión de anillos

La construcción de compuestos cíclicos de siete y particularmente de ocho miembros es aún hoy en día, uno de los retos significativos en síntesis orgánica. Más aún cuando existe un número importante de estructuras cuyo núcleo base es un sistema de este tipo.¹⁴

Existen variadas metodologías que permiten la construcción de sistemas cíclicos de 8 miembros, aunque la mayoría se basan en expansiones de sistemas cíclicos de menor tamaño¹⁵ o en ciclaciones de sustratos adecuados.¹⁶

Una de las estrategias más ampliamente utilizadas para realizar este tipo de anulaciones es la denominada transposición de Cope, la cual podría considerarse dentro del grupo que se basa en realizar expansiones sobre sistemas cíclicos más pequeños. La primera expansión de un sistema de este tipo es descrita por Vogel¹⁷ al realizar el estudio de la isomerización térmica que sufría el *cis*-1,2-divinilciclopropano **15** (Esquema 5), Vogel observó la formación del 1,4-cicloheptadieno **16**, concordante con una reacción de transposición tipo Cope ya descrita unos años antes. De esta manera Vogel logró realizar una expansión de anillo que involucra una diferencia de cuatro átomos, es decir logró en un solo paso incrementar el número de átomos del ciclo principal, partiendo de tres átomos de carbono en el ciclopropano a siete átomos de carbono en el cicloheptadieno final, sin duda un logro muy importante para la época; pero además dejaba abierta la puerta a la construcción de sistemas anulares de mayor tamaño a través de la transposición de sistemas cíclicos acoplados más grandes que el ciclopropano y por tanto más fáciles de construir.

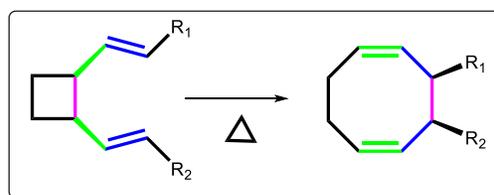


Esquema 5. Isomerización del *cis*-1,2-divinilciclopropano observada por Vogel.

- 13) Solo se muestran algunos ejemplos del vasto compendio de literatura disponible al respecto: a) Takada, Y.; Nomura, K.; Matubara, S.; *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5204. b) Schreiber, S.L.; Santini, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4038. c) Evans, D. A.; Golob, A. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4765. d) Khripach, V. A.; Zhabinskii, V. N.; Konstantinova, O. V.; Khripach, N. B.; Antonchick, A. P.; Schneider, B.; *Steroids*, **2002**, *67*(7), 597.
- 14) a) Devon, T. K.; Scott, A. J.; *Handbook of Naturally Occurring Compounds* Vol. II; Academic Press., N.Y., **1972**. b) Petasis, N. A.; Patane, M. A.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5757. c) Michalak, K.; Michalak, M.; Wicha, J., *Molecules*, **2005**, *10*, 1084.
- 15) a) Lavoisier-Gallo, T.; Charonnet, E.; Rodriguez, J.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 900. b) Lebl, T.; Lorion, M.; Jones, A.; Philp, D.; Westwood, N.; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9694. c) Saicic, R.N.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*(2), 295.
- 16) a) Funk, R. L.; Fitzgerald, J. F.; Olmstead, T. A.; Para, S. K.; Wos, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8849. b) Jorand-Lebrun, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*(36), 6447. c) Srikrishna, A.; Nagaraju, G.; Ravi G., *Synlet*, **2010**, *20*, 3015.
- 17) Vogel, E.; *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 4.

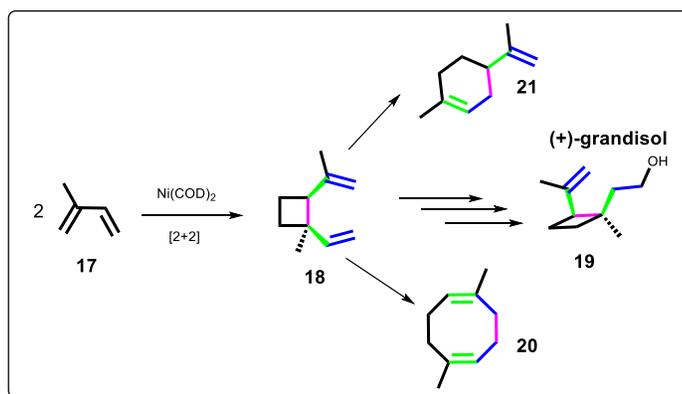
Más tarde se conoció a esta isomerización con el nombre de “transposición divinilciclopropano-cicloheptadiénica” y se denominó así a las reacciones que involucraban sistemas de este tipo para la construcción de cicloheptadienos funcionalizados *vía* esta isomerización [3.3]. Un año más tarde, en 1961, el mismo Vogel describe en una publicación que el reordenamiento divinilciclopropánico, puede llevarse a cabo también con anillos de ciclobutano¹⁸ para formar sistemas ciclooctadiénicos.

En 1972 Berson y Dervan realizan un estudio sobre este tipo de reordenamientos *cis*-1,2-divinilciclobutánicos¹⁹ y logran determinar que un estado transicional de tipo bote sería el más adecuado para explicar la estereoquímica de los productos obtenidos. Este es un dato muy importante a considerar, puesto que estos investigadores determinan que el acomodo estereoquímico en las materias primas es fundamental para poder llevar a cabo la transposición. (Esquema 6).



Esquema 6. Transposición de Cope en un sistema *cis*-divinilciclobutánico.

De hecho, en 1973 Billups, Cross y Smith describen la síntesis total del (+)-grandisol **19**, proponen para ello realizar una cicloadición [2+2] de 2-metilbutadieno **17** para formar de esta manera el sistema *cis*-ciclobutánico **18** base del grandisol²⁰. Sin embargo, en sus resultados comentan que uno de los subproductos más importantes de esa reacción es el ciclooctadieno **20** el cual podría formarse *vía* una transposición de Cope divinilciclobutánica, pero también son capaces de identificar la formación del vinilciclohexeno **21** (Esquema 7).



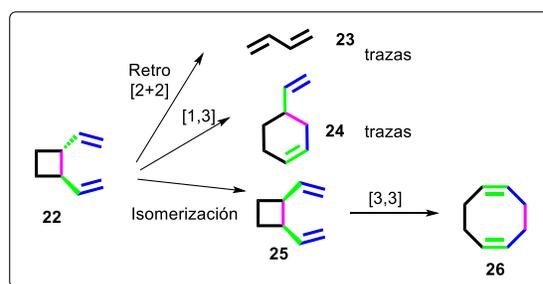
Esquema 7. Propuesta sintética para la construcción del (+)-grandisol donde se observa la formación del compuesto ciclooctadiénico producto de la transposición de Cope divinilciclobutánica.

¹⁸⁾ Vogel, E.; Ott, K. H.; Gajek, K.; *Eur. J. Org. Chem.*, **1961**, 644(1), 172.

¹⁹⁾ Berson, J. A.; Dervan, P. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94(21), 7597.

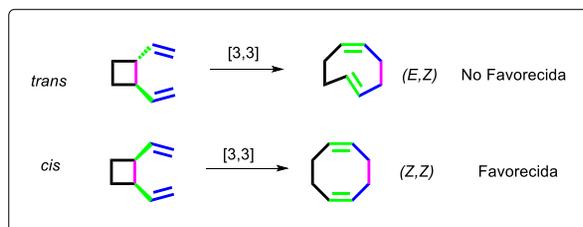
²⁰⁾ Billups, W. E.; Cross, J. H.; Smith, C. V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95(10), 3438.

El ciclohexeno **21** es el producto de la transposición tipo [1,3], la cual se sabe que no está permitida en condiciones térmicas, o al menos no está permitida de manera concertada, sin embargo, se sabe que estas transposiciones pueden ocurrir a través de varios mecanismos, algunos de ellos con carácter radicalario. De hecho, 10 años antes, en 1964 Hammond y DeBoer realizan un estudio para determinar qué tipo de mecanismos están involucrados en la transposición de sistemas divinilciclobutánicos²¹ y logran detectar la formación del anillo ciclohexénico **24** análogo al descrito por Billups y colaboradores, los autores de este estudio comentan que, aunque es posible identificar el anillo ciclohexénico **24**, este se encuentra en cantidades de trazas (Esquema 8). De hecho, los autores proponen que el *trans*-ciclobutano **22** al ser calentado por arriba de los 150-200°C genera varios procesos en competencia, en primer lugar, se lleva a cabo la reacción de fractura del anillo ciclobutánico, es decir la retro adición [2+2] para generar el dieno **23**, además de que se promueve la isomerización del aducto *trans* al sistema *cis*-divinilciclobutano **25**, el cual puede realizar la transposición de Cope que conduce al anillo ciclooctadiénico **26**. Pero nuevamente se presenta evidencia de la formación del anillo ciclohexénico **24** el cual solamente podría formarse producto de una transposición sigmatrópica tipo [1,3].



Esquema 8. Estudio realizado por Hammond y DeBoer donde se observa la formación de varios productos al tratar sistemas divinilciclobutánicos a condiciones térmicas superiores a los 150°C.

Una de las razones por las cuales se requiere que el sistema divinilciclobutánico presente estereoquímica de tipo *cis*, es porque el ciclooctadieno que se genera de dicha estereoquímica presenta configuración (*Z,Z*), la cual es mucho más estable para un anillo de esta naturaleza, ya que el isómero (*E,Z*) proveniente del compuesto *trans*-divinilciclobutánico genera demasiada tensión angular debido a la posición relativa de los grupos²² (Esquema 9).

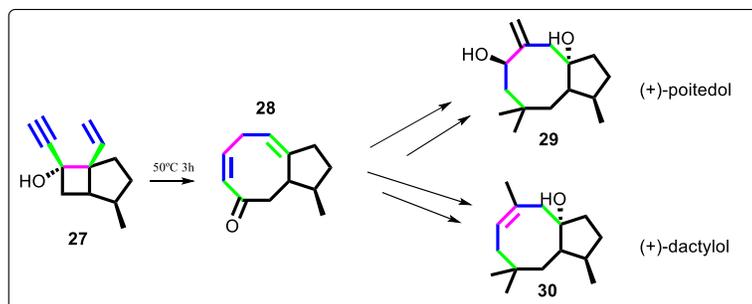


Esquema 9. Estereoquímica preferida en las transposiciones de Cope para sistemas divinilciclobutánicos.

21) Hammond, G. S.; DeBoer, C. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86(5), 899.

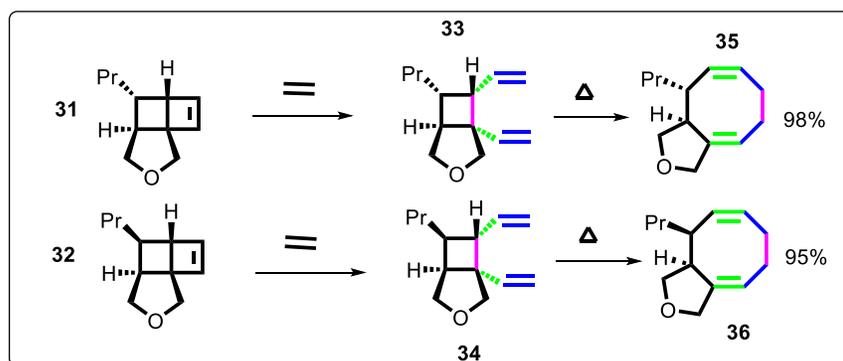
22) Neuenschwander, U.; Hermans, I.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 76(24), 10236.

Este comportamiento estereoespecífico es una característica de las reacciones pericíclicas, de hecho, es justo esta propiedad la que se ha utilizado para sintetizar compuestos cicloocténicos con propiedades quirales. Un ejemplo de esto lo describieron Gadwood, Lett y Wissinger²³ en su síntesis total del (+)-poitedol **29** y el (+)-dactylol **30**. Para ello tratan el ciclobutanol **27** en condiciones térmicas suaves con lo que forman la ciclooctanodienona **28** *vía* una transposición *oxy*-Cope, este intermediario es tratado en varios pasos subsiguientes para obtener los productos **29** y **30** estereoespecíficamente. (Esquema 10)



Esquema 10. Síntesis de (+)-poitedol y (+)-dactylol a través de una transposición tipo Cope en un *cis*-1,2-alquínvinilciclobutanol.

Este ejemplo demuestra la necesidad de controlar la estereoquímica de tipo *cis* en el sistema divinilciclobutánico para llevar a cabo la transposición. Esto se ve confirmado por Snapper, Tallarico y Randall²⁴ quienes describen los estudios realizados en los sistemas ciclobuténicos **31** y **32** como aductos para reacciones de metátesis de olefinas. En estos ensayos se percatan de que los compuestos divinilciclobutánicos generados **33** y **34**, rápidamente decaen en los ciclooctadienos **35** y **36** derivados de la transposición de Cope (Esquema 11). Los autores concluyen que debido a la conformación tipo *syn* es que estos reordenamientos pueden llevarse a cabo en tan altos rendimientos y de manera estereoespecífica.



Esquema 11. Estudios realizados en la síntesis de divinilciclobutanos a través de metátesis de olefinas y su decaimiento a los ciclooctadienos correspondientes *vía* una transposición tipo Cope.

23) Gadwood, R. C.; Lett, R. M.; Wissinger, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108(20), 6343.

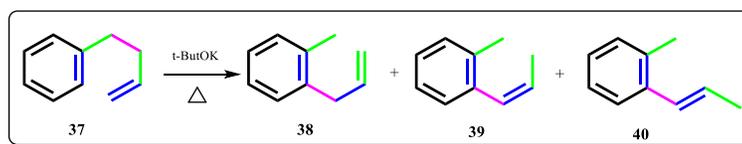
24) Snapper, M. L.; Tallarico, J. A.; Randall, M. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119(6), 1478.

Como ya se mencionó, la transposición térmica del *cis*-1,2-divinilciclobutano hacia (*Z,Z*)-1,5-ciclooctadieno fue descrita por primera vez por Vogel mientras realizaba estudios sobre la transposición de Cope descubierta unos años antes. En años subsecuentes se realizaron múltiples estudios sobre esta transposición para tratar de entender su naturaleza.²⁵ Dirigido en principio por la fuerza motriz relacionada con la liberación de la tensión anular del ciclobutano, este tipo de reacciones pueden proceder a temperaturas significativamente menores comparada con sus análogos 1,5-dienos no cíclicos.²⁶ Sin embargo, la energía de activación calculada²⁷ para este tipo de transposiciones es cercana a 24 kcal/mol, lo cual es aproximadamente entre 4 y 5 kcal/mol más elevada que para el correspondiente ciclopropano,²⁸ razón por la cual, posiblemente, la aplicación de la transposición divinilciclobutánica para la obtención de ciclooctanos funcionalizados empezó a desarrollarse de manera formal apenas en los años cercanos a la década de los 80's. Aunque se han publicado varios estudios teóricos sobre este tipo de transformaciones,²⁹ la evidencia experimental es escasa.

2.3 Transposición de Cope en sistemas aromáticos.

Aunque la reacción de Cope es una de las más estudiadas³⁰ en síntesis orgánica, su aplicación a metodologías que involucran dicha transposición con sistemas que presentan aromaticidad no es tan amplia como se esperaría para una reacción de tanto impacto, debido principalmente a que cuando uno de los dobles enlaces del sistema 1,5-diénico forma parte de un sistema aromático la transposición se vuelve extremadamente difícil, a diferencia de la transposición de Claisen que puede llevarse a cabo con alilfeniléteres.

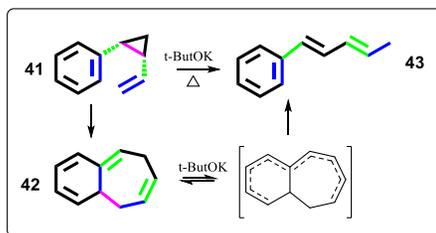
En 1966 Doering publicó lo que es posiblemente el primer resultado que involucra una transposición de Cope donde participa un sistema aromático,³¹ en este artículo se comenta que al calentar 4-fenil-1-buteno **37** en presencia de *t*-ButOK se logra obtener una mezcla compleja de productos, pero dentro de la cual está presente el *o*-aliltolueno **38** y sus respectivos isómeros propenílicos (*Z*) **39** y (*E*) **40** producto de la conjugación posterior (Esquema 12), sin embargo, los rendimientos son bajos y aun se desconoce como es que procede la reacción.



Esquema 12. Transposición de Cope involucrando un sistema aromático en la estructura 1,5-diénica.

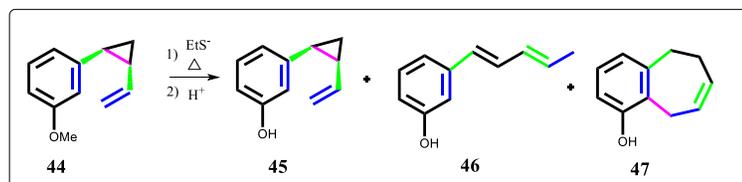
- 25) a) Berson, J. A.; Dervan, P. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7597. b) Berson, J. A.; Dervan, P. B.; Jenkins, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7598. c) Berson, J. A.; Dervan, P. B.; Jenkins, J. A.; Malherbe, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 99, 5937. d) Stewart, C. A. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4815.
- 26) Rhoads, S. J.; *Molecular Rearrangements, Parte 1*, Wiley, N.Y., **1963**, 655.
- 27) a) Hammond, G. S.; DeBoer, C. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86,899. b) Trecker, D. J.; Henry, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86,902.
- 28) Piers, E.; *Comprehensive Organic Synthesis, vol. 5*, Pergamon Press, Oxford, **1991**,971.
- 29) a) Zora, M.; Özkan, I.; *J. Mol. Struc. (Theochem)*, **2003**, 625, 251. b) Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J.D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 682.
- 30) a) Dupuis, M. M.; Davidson, E. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9756. b) Hoffmann, R.; Stohrer, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 6941. c) Sakai, S.; *J. Phys. Chem.*, **2006**, 110, 6339.
- 31) Doering, W. von E.; Bragole, R. A.; *Tetrahedron*, **1966**, 22, 385.

Existen varios estudios sobre la reactividad de este tipo de sistemas aromáticos, uno de los primeros es el realizado por Marvell y Lin,³² quienes analizaban precisamente los efectos de la incorporación de ciclos pequeños al sistema 1,5-diénico y cómo modificaba esto, los valores de rapidez de la reacción. Para ello utilizaron el *cis*-1-fenil-2-vinilciclopropano **41**, los autores no observan la formación del cicloheptadieno **42** esperado, sino un producto de apertura del ciclopropano con la posterior conjugación de un sistema insaturado lineal **43** (Esquema 13), y proponen que esta isomerización es producto de una transposición [3.3] seguida de una apertura del anillo de siete miembros promovida por la conjugación del sistema.



Esquema 13. Resultados observados en la transposición tipo Cope para el *cis*-1-fenil-2-vinilciclopropano **41**.

Los autores también estudian el efecto de incorporar un grupo hidroxilo en el sistema aromático. Esta vez utilizando el *cis*-(3-metoxi)fenilvinilciclopropano **44** y un agente desprotector adecuado para generar *in situ* la especie oxigenada libre e intentar de esta forma activar aún más el sistema 1,5-diénico. Y en esta ocasión, en efecto, dentro de la mezcla que se obtiene se logra identificar al producto arilcicloocténico **47** resultado de la trasposición, junto con los respectivos subproductos de desprotección **45** y nuevamente el de apertura del ciclopropano **46** (Esquema 14).

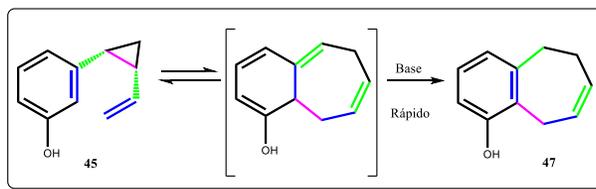


Esquema 14. Resultados de la transposición tipo Cope incorporando un grupo oxigenado al sistema arilvinilciclopropánico.

Así se sentó el precedente acerca de la utilización de este tipo de reacciones para la construcción de sistemas arilciclohepténicos *vía* la transposición de Cope. Un año más tarde Marvell y Almond³³ comentan los estudios realizados para determinar los parámetros de activación de dicha transposición arilvinilciclopropánica y concluyen que el paso lento de la reacción debe ser aquel en el que se presenta la isomerización tipo [1.3]_H que regenera la aromaticidad en el arilo, por tanto, proponen que en condiciones de catálisis básica este último paso se acelera y la trasposición puede proceder en mejores rendimientos (Esquema 15).

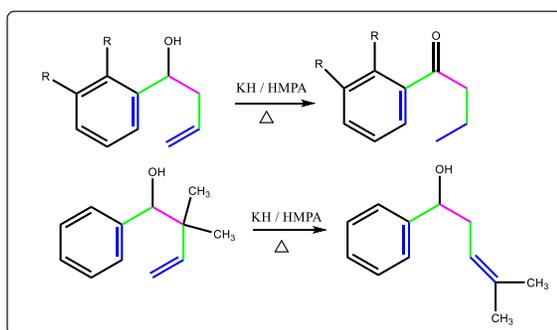
³²⁾ Marvell, E. N.; Lin, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 877.

³³⁾ Marvell, E. N.; Almond, S. W.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *30*, 2777.



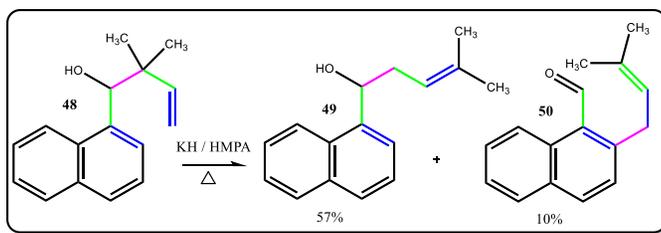
Esquema 15. Estudios realizados por Marvell y Almond sobre la determinación de los parámetros que rigen la transposición de Cope en el *cis*-1-(3-hidroxifenil)-2-vinilciclopropano **45**.

En ese mismo año los autores publican el estudio realizado sobre la transposición tipo Cope en un sistema aromático modificando la posición del grupo hidroxilo para determinar si la presencia del heteroátomo activa de manera representativa la transposición³⁴; sin embargo, los autores no logran obtener el producto deseado, sino una serie de isomerizaciones que adjudican a migraciones de los grupos alquilo y al medio básico debido a la reactividad de los grupos alílicos presentes (Esquema 16).



Esquema 16. Estudios realizados por Marvell y Almond sobre la transposición de Cope catalizada por heteroátomo en sistemas aromáticos.

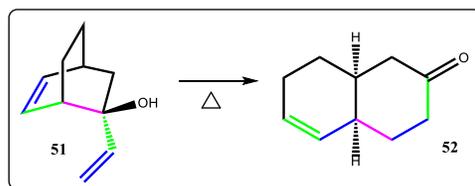
De hecho, el único sustrato sobre el cual logran obtener el producto derivado de la transposición es aquel que presenta un anillo de naftaleno **48** en el sistema aromático. Aunque con rendimientos sumamente bajos logran aislar el aducto de la transposición tipo Cope **50** ya que el producto más abundante sigue siendo el proveniente de las isomerizaciones **49** (Esquema 17).



Esquema 17. Transposición de Cope realizada por Marvell y Almond sobre 1- α -naftil-2,2,-dimetil-3-buten-1-ol **48**.

34) Marvell, E. N.; Almond, S.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 30, 2779.

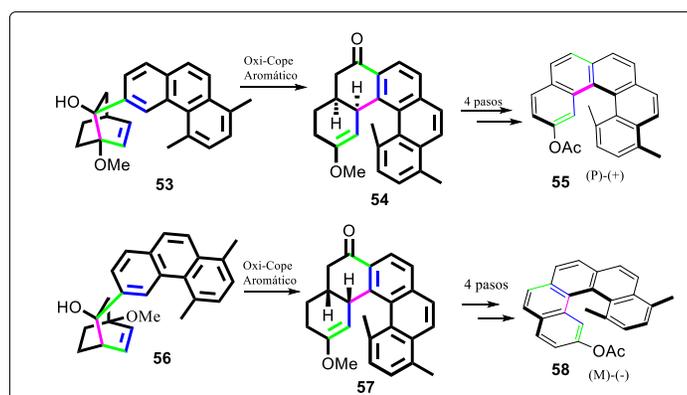
La estrategia implementada por Marvell y Almond de utilizar un heteroátomo para activar la transposición es similar a una comúnmente conocida como transposición *oxi-Cope*, la diferencia es que Marvell y Almond adicionan el oxígeno en el anillo aromático; lugar remoto a la posición donde tradicionalmente se suele colocar, ya que la transposición *oxi-Cope* original, incorpora el oxígeno en uno de los carbonos que soportan el enlace sigma que se transpone durante el proceso. La transposición *oxi-Cope* fue descrita por primera vez en 1964 por Berson y Jones Jr. mientras observaban la reacción de Cope en sistemas de vinilhidroxiinorbornenos³⁵ (Esquema 18) y se percataron que el hidroxivinilnorborneno **51** se podía convertir fácilmente en la hexahidronaftalenona **52**.



Esquema 18. Transposición *oxi-Cope* observada por Berson y Jones Jr. en el 7-vinil-7-hidroxiinorborneno.

De hecho, algunos autores³⁶ comentan que la presencia del átomo de oxígeno genera un incremento de la constante de rapidez de aproximadamente 10^{17} en la transposición, razón por la cual esta estrategia ha sido ampliamente utilizada para activar el sistema 1,5-diénico en este tipo de transformaciones. Desde entonces las transposiciones tipo Cope y *oxi-Cope* han sido utilizadas en rutas de síntesis de compuestos muy variados.³⁷

Un ejemplo de la incorporación de sistemas tipo *oxi-Cope* para activar la transposición en anillos aromáticos lo describieron Uyehara y colaboradores en 2003, al realizar la síntesis de sistemas pentacíclicos con quiralidad helicoidal³⁸ (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de sistemas con quiralidad helicoidal a través de transposiciones tipo *oxi-Cope* aromáticas.

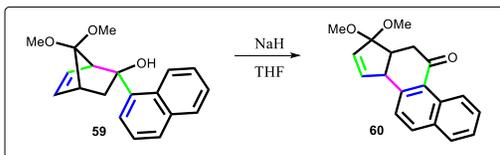
35) Berson, J. A.; Jones, M. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5017.

36) Jung, M. E.; Hudspeth, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4509.

37) a) Kawasaki, T.; Nonaka, Y.; Watanabe, K.; Ogawa, A.; Higuchi, K.; Terashima, R.; Masuda, K.; Sakamoto, M.; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1200. b) Seki, K.; Tooya, M.; Sato, T.; Ueno, M.; Uyehara, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8673. c) Jung, M. E.; Hudspeth, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2463. d) Santra, V. J.; Moore, H. W.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7976.

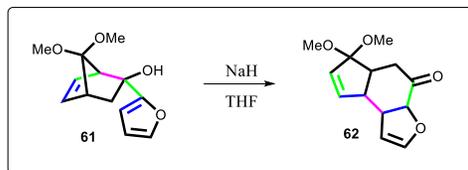
38) Ogawa, Y.; Toyama, M.; Karikomi, M.; Seki, K.; Haga, K.; Uyehara, T.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2167.

En 1978 Jung y Hudspeth publican un informe acerca de reacciones tipo oxi-Cope en sistemas bicíclicos derivados de [2.2.1]heptenos³⁹ (Esquema 20). Ellos proponen que al tratar el ciclohexenol **59** en condiciones básicas se promueve un reordenamiento [3.3] que da origen al compuesto tetracíclico **60**, precursor de varios núcleos esteroideos.



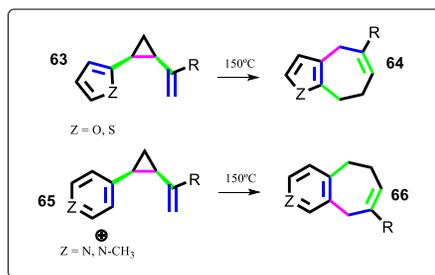
Esquema 20. Reacción tipo *oxi-Cope* en derivados de [2.2.1]heptenos para obtener esqueletos tipo esteroideos.

De hecho, estos investigadores también realizan estas reacciones tipo *oxi-Cope* en sustratos cuya parte aromática pertenece a un anillo de furano (Esquema 21), esto es en consecuencia el primer reporte que se conoce para transposiciones tipo *oxi-Cope* heteroarómicas. Para ello tratan el furilciclohexenol **61** en las mismas condiciones básicas ya descritas y de esta manera obtienen la furanona **62**.



Esquema 21. Reacción tipo *oxi-Cope* en un sistema hidroxiheteroarilvinílico.

Un par de años más tarde, en 1980 Maas y Hummel reportan lo que puede considerarse como el primer informe de una transposición vinil-heteroaril-ciclopropánica⁴⁰, reacción análoga a la descrita por Vogel en 1960 pero incorporando una parte heteroarómica (Esquema 22). En estos experimentos se trataron derivados de furano o tiofeno como la estructura **63** a temperaturas superiores a los 150°C observándose como producto justamente el sistema heteroarilciclohepténico **64** deseado. Estos resultados fueron similares cuando se utilizaron anillos de piridinas como el sustrato **65**, estos sistemas también permitieron la obtención de los piridincicloheptenos fusionados correspondientes **66**.



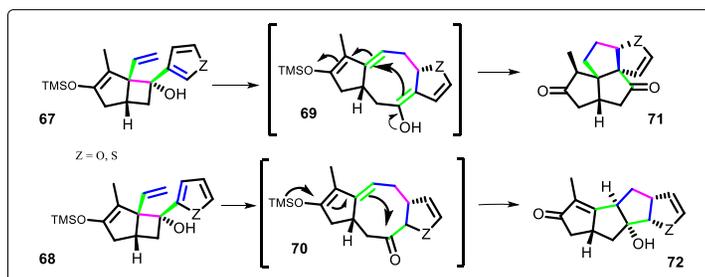
Esquema 22. Reacciones tipo Cope heteroarilvinilciclopropánica desarrollada por Maas y Hummel.

39) Jung, M. E. ; Hudspeth, J. P. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4309.

40) Maas, G. ; Hummel, C.; *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3679.

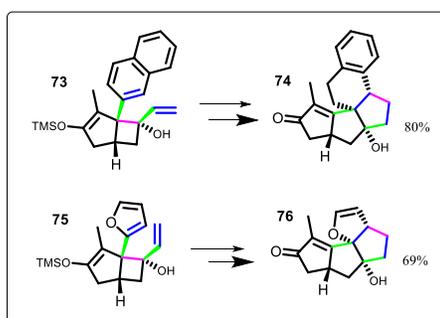
En 1996 Moore y Santora informan sobre sus estudios realizados encaminados a la síntesis de esqueletos tipo poliquinanos⁴¹ (Esquemas 23 y 24). En estos ensayos los autores tratan algunos derivados hidroxilados de arilvinilciclobutanos y heteroarilvinilciclobutanos, estos experimentos son el único antecedente que se conoce donde se realizan transposiciones arilvinilciclobutánicas con activación *oxi-Cope*.

En primer lugar, someten los ciclobutanoles **67** y **68** a tratamiento básico, los autores comentan que el producto de dichas reacciones son los tetraciclos **71** y **72** respectivamente, sin embargo, estos productos solamente pueden explicarse si se acepta que se generaron los ciclooctadienos intermediarios **69** y **70**, aductos de la transposición tipo *oxi-Cope*-heteroaromática, los cuales al ser altamente reactivos rápidamente decaen en los productos observados finalmente.



Esquema 23. Reacciones tipo *oxi-Cope* en sistemas heteroarilvinilciclobutánicos.

Posteriormente invierten el orden de las posiciones arílicas y vinílicas para acceder a otra serie de familias isoméricas que presentan varios sistemas anulares fusionados, en estos casos se implementa el uso de un anillo tipo naftalénico **73** el cual conduce finalmente a un derivado pentacíclico de estructura compleja **74**, este es el único ejemplo conocido de una transposición *oxi-Cope*-aromática. Se comprueba dicho comportamiento al realizar el mismo experimento, pero con un anillo de furano **75**, similar a los ensayos antes descritos y se observa que no importa la posición relativa de los grupos arilo o vinilo, ya que en ambos casos la formación de los sistemas policíclicos es eficiente.

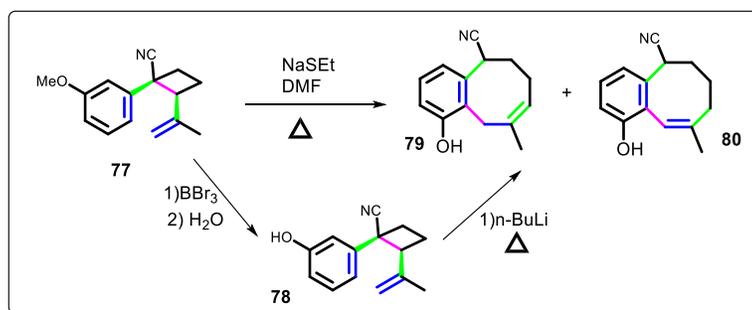


Esquema 24. Reacciones tipo *oxi-Cope* en sistemas naftilvinilciclobutánicos y furilvinilciclobutánicos.

41) Santora, V. J. ; Moore, H. W. ; *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 7976.

Hasta la fecha el único informe que se tiene sobre transposiciones arilvinilciclobutánicas sin activación de tipo *oxi-Cope*, es el descrito por nuestro grupo de trabajo⁴² (Esquema 25). En 2013 se realizó un estudio de la reactividad sobre un sistema arilvinilciclobutánico **77** que incorporaba un oxígeno en el anillo bencénico, esto con el objetivo de emular los estudios de Marvell donde se intentaba activar el sistema vía la conjugación del fenóxido derivado. En este caso se observó la formación de los compuestos de transposición. El aducto **79** es justamente el producto que se espera de la conversión directa, mientras que el compuesto **80** es el correspondiente isómero producto de la conjugación del alqueno final.

Como resultado de dicho estudio, se pudo concluir que la transposición tipo Cope es viable en estos derivados, sin embargo, no se pudo determinar el alcance de esta estrategia sintética ni todas las variables de las cuales depende la transposición.



Esquema 25. Estudio realizado para la transposición tipo Cope sobre un sistema arilvinilciclobutánico sin activación *oxi-Cope*.

Aunque los resultados obtenidos demuestran que en principio se logra la transposición de Cope aromática, los resultados no son concluyentes en muchos aspectos importantes, como lo son la regioselectión o los efectos estéricos y electrónicos involucrados en la transformación. Sin embargo, establece la posibilidad real de obtener este tipo de estructuras mediante ciclaciones-expansiones tipo Cope en sistemas divinilciclobutánicos sin activación directa *oxi-Cope* y donde uno de los enlaces dobles del arreglo 1,5-diélico pertenece a un sistema aromático.

42) Ávila-Zárraga, J. G. ; Vázquez-Sánchez, A. ; Maldonado, L. A. ; *HCA*, **2013**, 96, 1331.

Objetivos e hipótesis

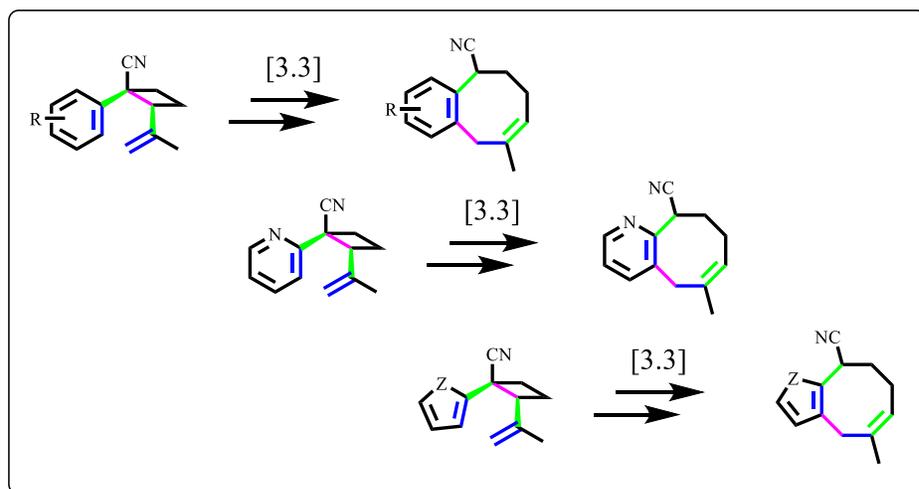
Objetivo General

Realizar un estudio sobre los factores que afectan la transposición de Cope en sistemas arilvinilciclobutánicos con diferente funcionalidad aromática, así como en sistemas heteroarilvinilciclobutánicos.

Objetivos Particulares

Determinar las condiciones óptimas para realizar la transposición de Cope en sistemas aromáticos, así como determinar los efectos que rigen la reactividad de estos sistemas.

Sistematizar la construcción de sistemas aril y heteroarilcicloocténicos fusionados a través de este tipo de transposiciones (Esquema 26), para la construcción de productos de interés general que presenten dicha estructura.



Esquema 26. Estudio de la transposición de Cope en sistemas aril y heteroarilciclobutánicos.

Hipótesis

Se piensa que un sistema *syn*-arilvinilciclobutánico activado, cumple con los requerimientos geométricos y electrónicos necesarios para emular un sistema 1,5-diénico tipo Cope, lo cual nos podría permitir la construcción del sistema arilcicloocténico fusionado vía una reacción de transposición de este tipo.

Estrategia sintética

Estrategia sintética

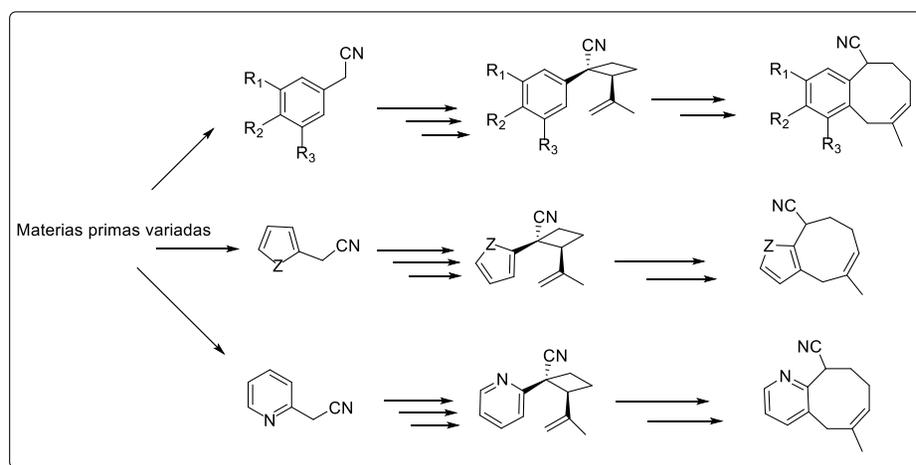
La estrategia planteada para desarrollar este estudio fue dividida en dos partes principales:

- 1) La síntesis de los aductos aril y heteroaril ciclobutánicos requeridos para la transposición.
- 2) Estudio de los parámetros involucrados en la transposición tipo Cope de dichos sustratos.

Como puede notarse en el esquema 27 se planteó la posibilidad de construir los aductos de Cope para cada uno de los sistemas elegidos mediante una serie de transformaciones adecuadas y conocidas. Esta ruta lineal de síntesis tiene como intermediario inicial clave, al aril o heteroarilacetonitrilo correspondiente.

Una vez hecho esto se realizarían los diferentes ensayos de transposición para cada sistema, lo cual podría conducir a las estructuras aril y heteroarilcicloocténicas fusionadas. Para el estudio se planteó construir plantillas que modifiquen dos propiedades diferentes para cada grupo sustituyente a estudiar: el efecto electrónico de dicho sustituyente y el efecto regiodiferenciador que puede generar cada grupo en la estructura fusionada final.

El esquema general de síntesis se muestra a continuación:



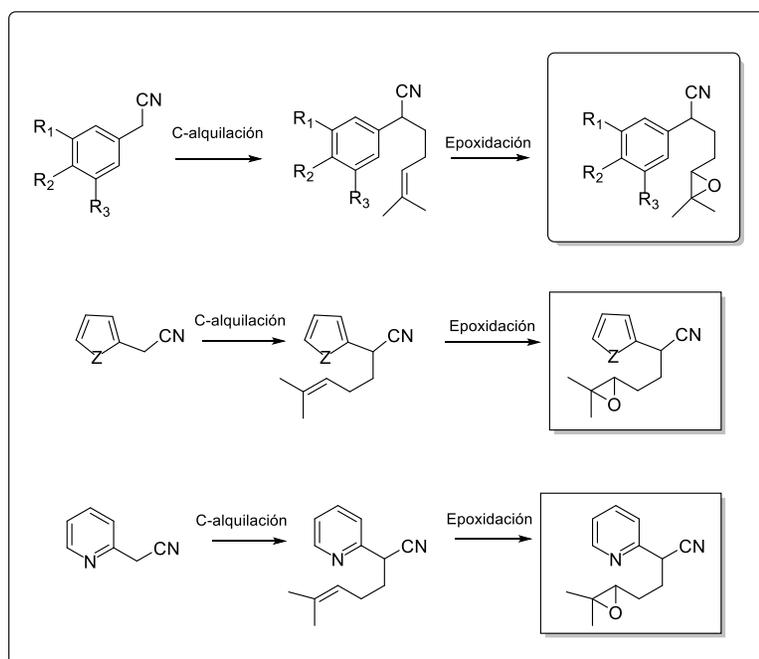
Esquema 27. Propuesta general de síntesis para realizar el estudio de la transposición de Cope en aril y heteroarilvinilciclobutanos.

La primera etapa implica la construcción de los aductos arilvinilciclobutánicos (aductos de Cope) que tengan las características estereoquímicas recomendadas para que la reacción de transposición proceda. Para lograrlo se planteó la posibilidad de construir los ciclobutanos *syn* mediante reacciones de ciclación intramolecular en α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilos y α -heteroaril- δ,ϵ -epoxinitrilos. Estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación⁴³ han demostrado la utilidad de estas ciclaciones para obtener estereoespecíficamente ciclobutanos arilsustituídos.

43) Luján-Montelongo, J. A.; Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J. G.; *Heterocycles*, **2009**, *78*(8), 1955.

Para lograr esto en primer lugar deberían sintetizarse los α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilos y α -heteroaril- δ,ϵ -epoxinitrilos. En el esquema 28 se muestran la serie de pasos propuestos para la construcción de los sistemas oxiránicos claves que permitirían la síntesis del precursor ciclobutánico mediante reacciones de ciclación intramolecular.

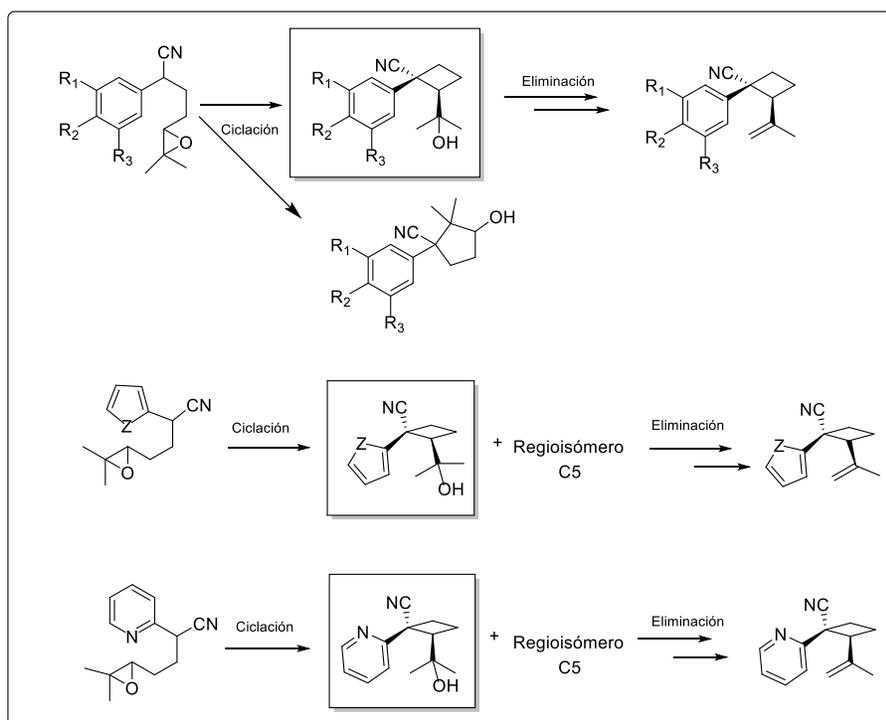
Se propuso que mediante una reacción de C-alquilación sobre los aril y heteroarilacetonitrilos con un agente alquilante de cadena homoisoprenílica, se podría construir el esqueleto carbonado base sobre el cual al realizar una reacción de epoxidación, permitiría la obtención de los oxiranos requeridos.



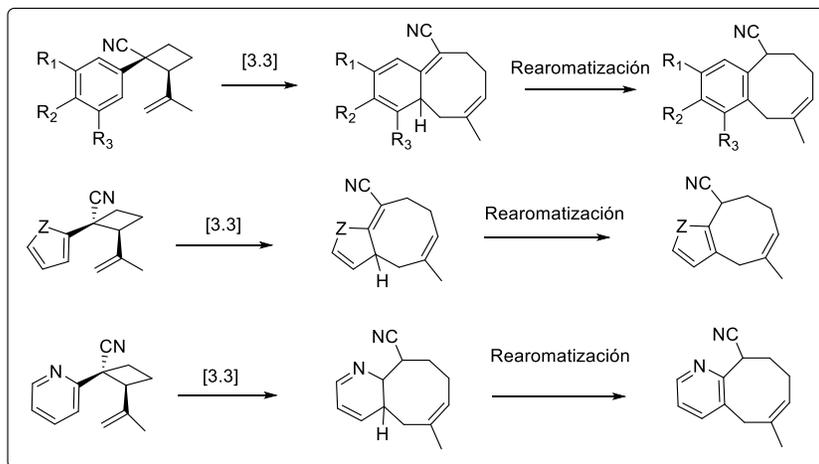
Esquema 28. Ruta de síntesis lineal propuesta para la construcción de los intermediarios oxiránicos.

Una vez lograda la síntesis de los epóxidos, la ruta propuesta implicaba realizar las ciclaciones intramoleculares estereocontroladas sobre dichos epóxidos (esquema 29), cabe notar que, en este paso, existe la posibilidad de formar dos regioisómeros carbinoílicos (ciclobutano y ciclopentano), por ello se requiere determinar las mejores condiciones que permitan regioselectivamente la construcción de los intermediarios alcohólicos ciclobutánicos, los cuales mediante protocolos subsecuentes de eliminación regiocontrolada nos permitirían la obtención de los aductos de Cope finales sobre los cuales se llevarían a cabo los estudios de transposición.

Esquema 29. Propuesta de ciclación sobre los epoxinitrilos derivados para obtener de manera regio y estereocontrolada el aril y heteroarilciclobutancarbinol.



Finalmente, y una vez construidos los aductos ciclobutánicos de Cope se probarían diversas condiciones de reacción para determinar qué factores experimentales afectan de manera significativa el transcurso de la reacción (esquema 30), fundamentalmente basándonos en aspectos como el control térmico de las reacciones, el ambiente polar del medio, así como condiciones específicas de basicidad o activación con catalizadores metálicos que permitan llevar a cabo el reordenamiento aromático.



Esquema 30. Estudio de la transposición sigmatrópica [3.3] sobre los sistemas aril y heteroarilvinilciclobutánicos.

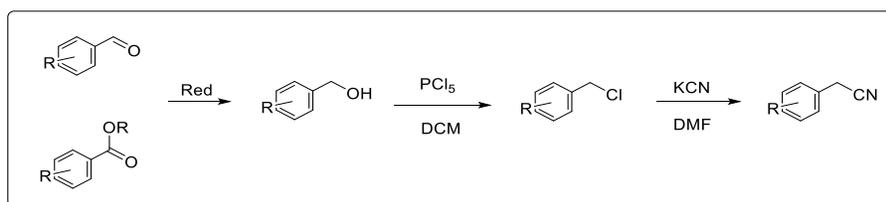
Resultados y análisis

Resultados y análisis

5.1 Primera parte: construcción de materias primas

La ruta sintética inicial se basó parcialmente en el trabajo realizado por Ávila-Zárraga y Luján-Montelongo⁴⁴ en su síntesis de las enokipodinas A y B. La estrategia planteada parte de un sustrato aromático, dicho sustrato aromático presentó en cada caso, diferentes patrones de sustitución, lo que nos permitió evaluar los factores electrónicos y estéricos deseados. Además, este núcleo aromático debería incluir un vector de funcionalización con el cual se pudiera lograr la construcción de la cadena lateral que al final construiría el anillo ciclobutánico deseado, para ello se trabajó en sintetizar o adquirir los arilacetnitrilos correspondientes (*ver parte experimental*).

La primera parte del trabajo experimental, demandaba la construcción de los arilacetnitrilos a través de los cuales se iniciaría el trabajo de funcionalización hacia el aducto de Cope. Se siguió un esquema general de síntesis que partió de los aril aldehídos o ésteres correspondientes los cuales se adquirieron de manera comercial. Estos derivados fueron reducidos a los correspondientes alcoholes, los cuales a través de dos sucesivas sustituciones nucleofílicas son convertidos en los nitrilos iniciales del estudio (esquema 31).

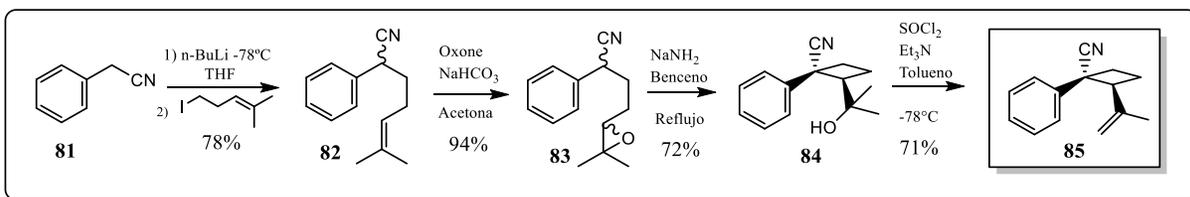


Esquema 31. Pasos sintéticos implementados para la obtención de los fenilacetnitrilos requeridos en el estudio.

En el esquema 32 se muestra la secuencia de pasos que se implementó para lograr la construcción del primer aducto de Cope, esta secuencia es representativa para el resto de los sustratos, e involucra las siguientes etapas: 1) Se preparó el fenilacetnitrilo **81**, al cual mediante una reacción de C-alkilación con 2-metil-5-yodopent-2-eno, se le incorporó una cadena homoisoprenílica para obtener el compuesto monoalkilado **82**. 2) Se llevó a cabo la oxidación del fragmento olefínico presente en el producto monoalkilado mediante dimetildioxirano⁴⁵ (DMDO), esto nos permitió obtener el epóxido **83**. 3) Mediante NaNH_2 se promovió una reacción de ciclación intramolecular en el epoxinitrilo **83**, bajo estas condiciones se favorece la formación del ciclobutancarbinol **84** *syn* de manera estereoespecífica. Esto es un paso muy importante ya que recordemos que es fundamental controlar la estereoquímica del aducto de Cope para favorecer su reordenamiento final. 4) El alcohol terciario que se obtiene se sometió a una reacción de eliminación regiocontrolada. Al igual que en la reacción de ciclación, en el paso de eliminación existe la posibilidad de formar dos alquenos isoméricos, el alqueno tipo Hoffmann **85** es el que cumple con la conectividad adecuada para realizar la transposición, así que se implementó una metodología de eliminación que permitiera la obtención de este tipo de olefinas preferentemente.

44) Luján-Montelongo, J. A., Ávila-Zárraga, J. G., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2232.

45) Hashimoo, N.; Kanda, A.; *Org. Proc. Res. Dev.*, **2002**, 6, 405.



Esquema 32. Pasos sintéticos implementados inicialmente para la obtención del aducto de Cope 85.

Como ya se mencionó, uno de los principales requerimientos en la estructura del aducto de Cope es la estereoquímica relativa *syn*. Así que era importante determinar si los ciclobutanos obtenidos del proceso de ciclación presentaban la estereoquímica correcta. Para ello se realizaron experimentos de RMN ^1H de correlación homonuclear espacial (NOESY) sobre el alcohol **84**, se logró determinar que existe una correlación espacial entre los metilos del sistema base alcohol y los hidrógenos del sistema aromático (figura 3). Esto nos permitió corroborar que la estereoquímica del ciclobutano que se obtenía de las ciclaciones intramoleculares correspondía con la estereoquímica necesaria en el aducto final, reafirmando los resultados reportados por Luján-Montelongo y colaboradores sobre las consecuencias estereoquímicas en este tipo de ciclaciones⁴³.

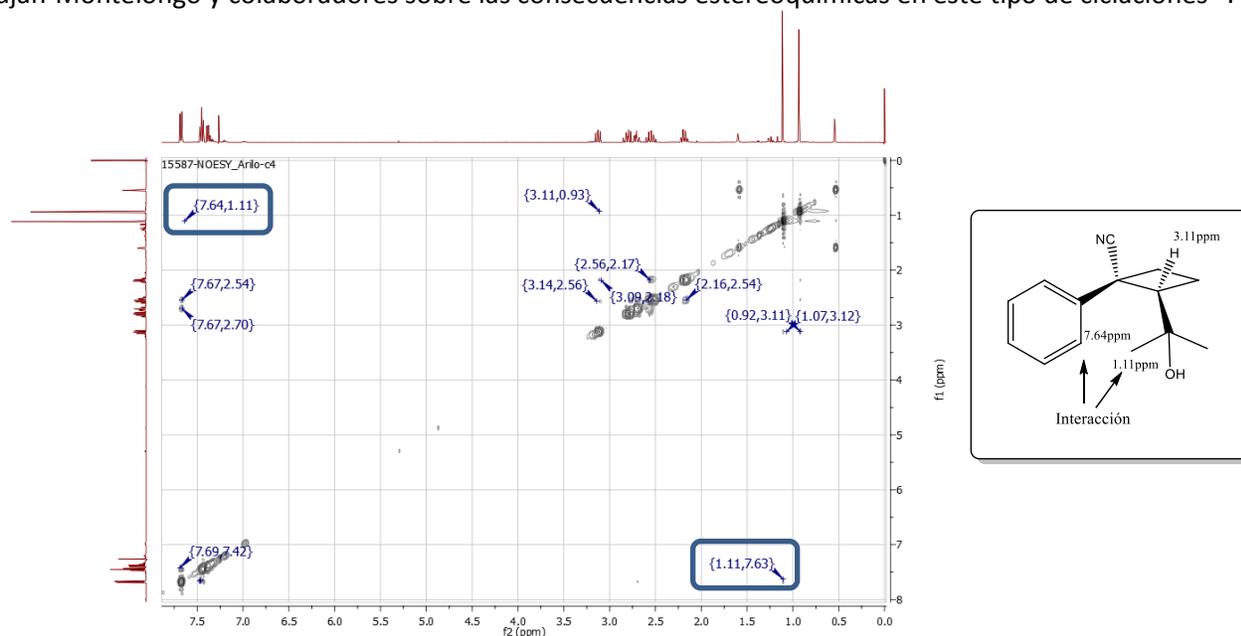


Figura 3. Espectro NOESY para el ciclobutano **84**.

Se observó la interacción espacial entre los hidrógenos del sistema *gem*-dimetílico (1.11 ppm) y los hidrógenos del sistema aromático (7.64 ppm), aunado a otras señales que permitieron asignar la estereoquímica. Es importante resaltar la ausencia de la interacción entre el hidrógeno del metino del ciclobutano (3.11 ppm) con alguno de los hidrógenos aromáticos, lo cual nos hace pensar que efectivamente dicho hidrógeno se encuentra en una disposición relativa *anti* al sistema aromático y confirma la asignación de tipo *syn* que habíamos postulado.

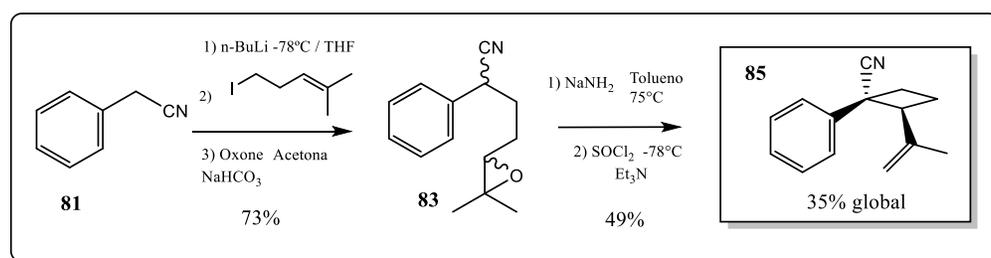
Nota: El descriptor estereoquímico *syn* hace referencia a la disposición espacial relativa entre el anillo aromático y los grupos alcoholícos u olefínicos en la estructura del ciclobutano correspondiente.

Una vez confirmada la estereoquímica del alcohol **84** se llevó a cabo la deshidratación de dicho alcohol para generar el aducto **85**, el cual también presentó interacciones de tipo NOE entre los hidrógenos ahora vinílicos y los hidrógenos aromáticos, esto nos permitió asegurar que el ciclobutano obtenido en el paso anterior mantiene la estereoquímica demandada para la transposición.

En cuanto a la reacción de deshidratación de **84**, cabe mencionar que también existe la posibilidad de obtener una mezcla de isómeros, siendo estos el alqueno tipo Saytzeff y el alqueno menos sustituido llamado tipo Hofmann. Este último es el que se requiere para cumplir con la estructura de **85**. En ese sentido se realizaron ensayos con varios sistemas deshidratantes regiocontrolados y se logró el diseño de un protocolo que permite realizar estas eliminaciones de manera altamente selectiva, obteniéndose proporciones cercanas a 3:1 para los alquenos tipo Hoffmann. Gracias a este protocolo tuvimos las herramientas para poder construir todos los *syn* aductos de Cope con una alta regioselectividad y de manera cuantitativa.

La ruta sintética descrita se implementó con éxito sobre el sustrato **81**, de esta manera se logró obtener el arilvinilciclobutano **85** con un rendimiento global del 35%. Siguiendo esta ruta se logra obtener el aducto de Cope con un rendimiento moderado, sin embargo, uno de los mayores inconvenientes es que cada uno de los pasos implica la separación cromatográfica de los productos, así que para tratar de reducir el número de separaciones y dado que ya se conocían perfectamente los intermediarios aislados se pensó que la conversión de **81** en **83** y la conversión de **83** en **85** podrían trabajarse sin realizar la purificación intermedia.

Así, después de varios ensayos se lograron determinar las mejores condiciones para llevar a cabo la síntesis utilizando los crudos de las reacciones, reduciendo el número de procesos de separación a solamente dos hasta este punto. Esto nos llevó a modificar el esquema general ligeramente, para hacerlo operacionalmente más sencillo y con una caída mínima en el rendimiento global (esquema 33).



Esquema 33. Ruta de síntesis optimizada para la obtención de **85**.

Con el protocolo de síntesis optimizado para el aducto de Cope, se procedió a la síntesis de una serie de derivados bencénicos funcionalizados que nos permitieran realizar el estudio comparativo de la reactividad. Para ello se propusieron los fenilacetoneitrilos mostrados en la figura 4.

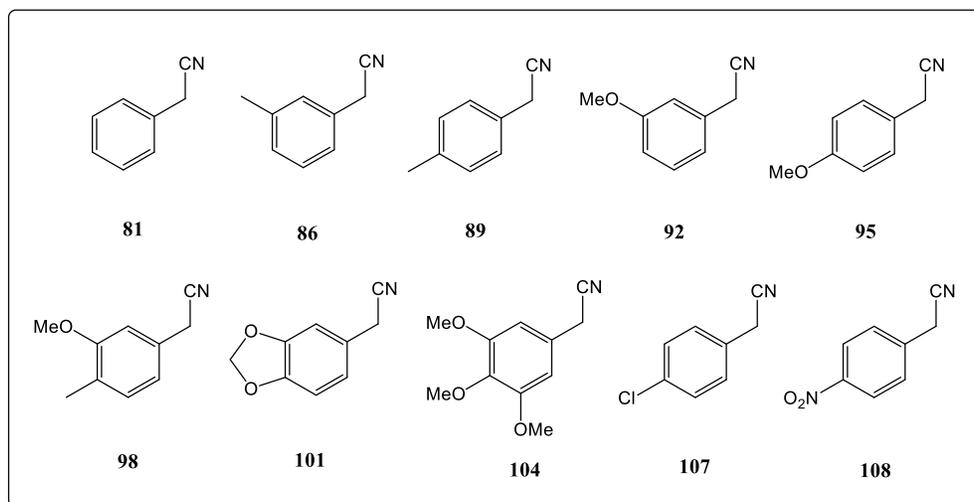
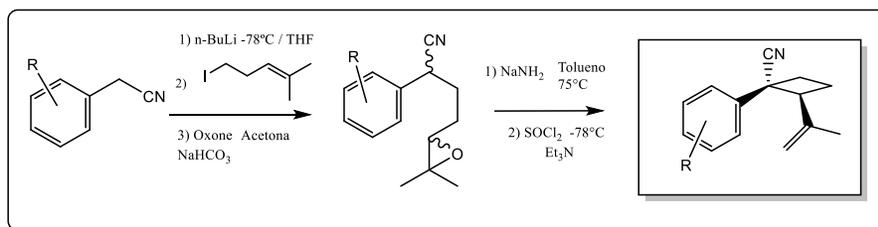


Figura 4. Fenilacetnitrilos propuestos para sintetizar los aductos de Cope derivados de benceno.

En esta parte no se tuvieron problemas, ya que varios de los sustratos se encuentran disponibles de manera comercial, aquellos que no, fueron sintetizados a través de reacciones conocidas. Cabe mencionar que parte de los objetivos consideraba la modificación de las características electrónicas del grupo sustituyente para evaluar su reactividad, es por ello que se consideraron grupos electroattractores y electrodonadores.

Según la ruta propuesta, en primer lugar, se lleva a cabo una reacción de C-alkilación con 2-metil-5-yodopent-2-eno, empleando *n*-BuLi en THF, los resultados de esta reacción son de buenos a excelentes sin embargo en esta etapa observamos que los compuestos **107** y **108** no podían ser alquilados de esta forma, y aunque se intentaron algunas otras bases, el resultado siempre fue el mismo en ambos casos, la recuperación de la materia prima o la descomposición de la misma. Esto tiene lógica si atendemos al hecho de que **107** y **108** son los derivados que contienen grupos electroattractores en posición *para*, lo cual sobre estabiliza por conjugación al anión bencílico requerido para realizar la C-alkilación, impidiendo de esta forma la reacción. Así que nos vimos en la necesidad de retirar a estos sustratos de las plantillas bencénicas para el estudio, dado que las subsecuentes reacciones requieren nuevamente la formación de este anión bencílico y su posterior ataque intramolecular como nucleófilo, lo cual al parecer está desfavorecido para los sustratos electroattractores.

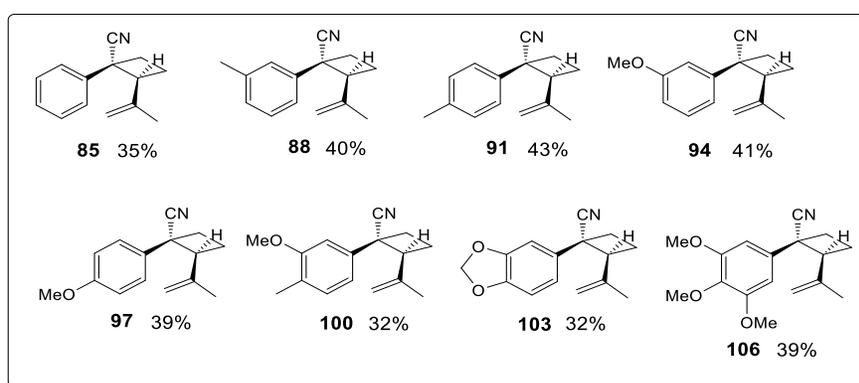
Siguiendo la metodología ya estandarizada (esquema 34) se logró la síntesis de ocho aductos de Cope derivados de benceno. Los resultados se muestran en la tabla 1 y en el esquema 35:



Esquema 34. Ruta de síntesis optimizada para la obtención de los aductos de Cope.

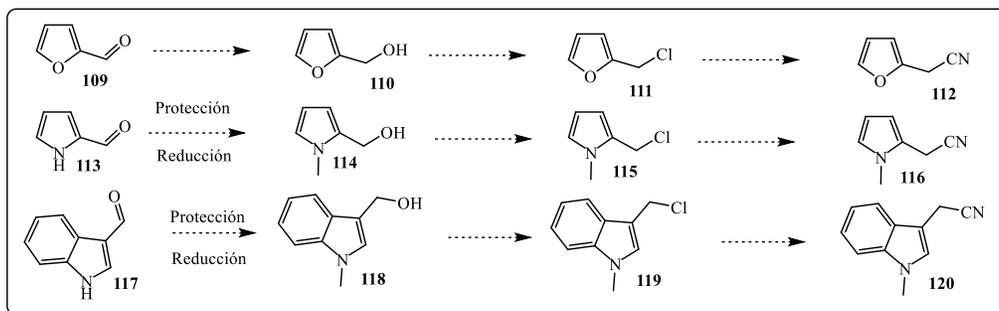
Tabla 1. Resultados obtenidos para la síntesis de los aductos de Cope derivados de benceno.

Fenilacetoneitrilo	Epóxido : rendimiento %	Aducto de Cope: rendimiento %
81	83 : 73	85 : 35
86	87 : 81	88 : 40
89	90 : 80	91 : 43
92	93 : 79	94 : 41
95	96 : 75	97 : 39
98	99 : 76	100 : 32
101	102 : 76	103 : 32
104	105 : 69	106 : 39

**Esquema 35.** Rendimientos globales obtenidos en la síntesis de los aductos de Cope derivados de benceno.

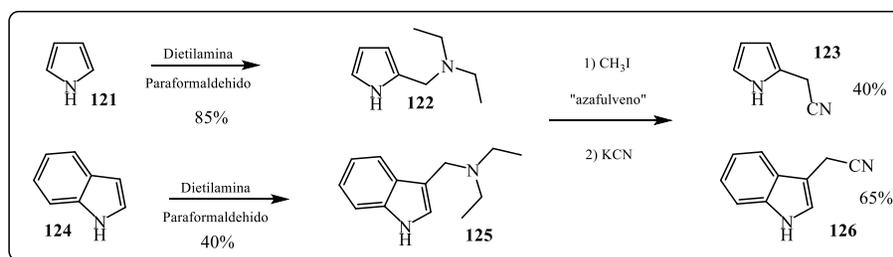
Una vez lograda la síntesis de los aductos de Cope derivados de benceno y corroborada su estereoquímica por los experimentos NOESY, se procedió a la construcción de los sistemas heterocíclicos planeados al inicio del proyecto. Para ello se consideró la incorporación de heterociclos tanto de cinco como de seis miembros que incorporasen nitrógeno, oxígeno o azufre como heteroátomo.

Para homologar la ruta ya probada con los sistemas bencénicos, se intentó la obtención de los nitrilos heterocíclicos de partida. En principio se inició con la síntesis del nitrilo derivado de furano **112**, siguiendo la estrategia de funcionalizar el aldehído correspondiente, como se había hecho con los derivados de benceno, sin embargo, a pesar de haber realizado diferentes experimentos, no se consiguió obtener el nitrilo, esto debido a que en todos los ensayos realizados se observó la formación de una solución negra que presenta alta descomposición según la RMN-¹H y que no ha podido ser monitoreada por ccf. Debido a estos inconvenientes se decidió manipular primero las plantillas nitrogenadas (pirrol **113** e indol **117**). Después de varios intentos fallidos de derivatización hacia los nitrilos correspondientes **116** y **120** utilizando las condiciones probadas para las plantillas bencénicas (esquema 36), se determinó que esta ruta es inviable para construir los nitrilos heterocíclicos, debido a que nuevamente los sustratos presentan una altísima descomposición.



Esquema 36. Propuesta original de derivatización hacia los nitrilos de las plantillas heterocíclicas.

Como se presentaron cuantiosos inconvenientes para seguir la ruta original, se decidió realizar la funcionalización del heterociclo vía los azafulvenos correspondientes^{46,47,48} (esquema 37). Solamente de esta forma se logró sintetizar el nitrilo derivado del indol y del pirrol, aunque los rendimientos globales son pobres, no superando el 50% en ninguno de los casos.



Esquema 37. Ruta de síntesis para los nitrilos derivados de heterociclos nitrogenados *vía* el azafulveno.

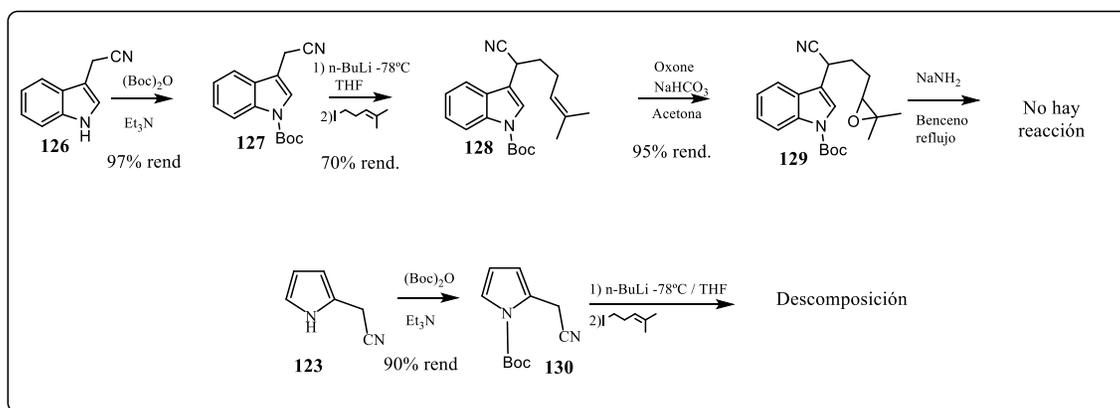
Esta nueva ruta se inició con el heterociclo en su forma nativa, de esta forma se trató el pirrol **121** y el indol **124** con paraformaldehído y dietilamina, logrando con ello una reacción de aminometilación de Mannich en rendimientos aceptables. Posteriormente las dietilaminas **122** y **125** se tratan con yodometano buscando la formación de la sal de alquilamonio la cual puede convertirse en el derivado azafulvénico correspondiente por expulsión de la *N*-etil-*N*-metiletanamina. Estos derivados azafulvénicos son excelente aceptores de nucleófilos por conjugación, así que al ser tratados con KCN, se logra la incorporación del cianuro a la estructura, regenerando el sistema heteroaromático y formando los heteroarilacetónitrilos **123** y **126**. Sin embargo, los resultados globales son muy bajos, aunque en esta primera etapa no realizamos ensayos para optimizar el método.

Una vez que se había logrado construir los nitrilos derivados de heterociclos nitrógenados **123** y **126** se intentó seguir la ruta sintética ya probada para los esqueletos bencénicos (esquema 38). En primer lugar, se debía proteger el hidrógeno unido al heteroátomo y se decidió incorporar al *tert*-butyloxycarbonil (BOC) como protector, pensando sobre todo en que las condiciones futuras de trabajo serían recurrentemente básicas y así el grupo podría mantenerse en la estructura.

46) Herz, W.; Dittmer, K.; Cristol, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 1698.

47) Herz, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 483.

48) Pierce, L.; Cahill, M.; McCarthy, F.; *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4601.



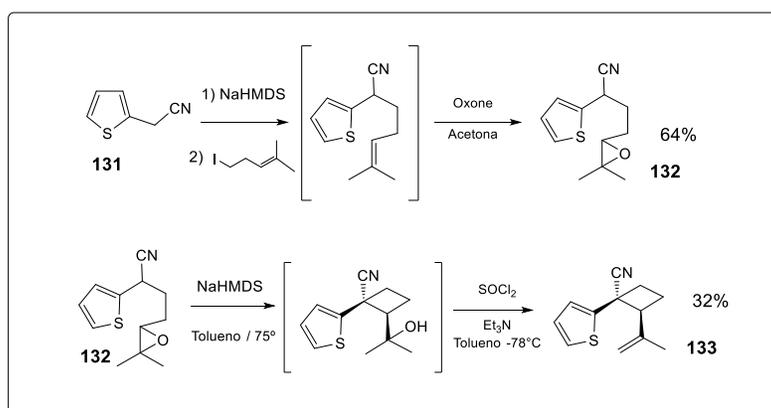
Esquema 38. Intentos para la obtención de los aductos de Cope derivados de indol y pirrol.

Aunque en principio las reacciones de protección funcionaron muy bien para ambos sistemas, esto ya no fue igual al momento de llevar a cabo las C-alkilaciones. Mientras que para el nitrilo **127** la reacción de C-alkilación procedió con rendimientos aceptables, esto ya no sucedió para el caso del pirrol **123**, el cual nunca pudo ser alquilado eficientemente, aunque se realizaron diversas pruebas. Dado que no se logró obtener el aducto pirrólico, se enfocaron los esfuerzos en continuar la funcionalización del indol **127**, sin embargo, aunque la reacción de epoxidación arrojó excelentes resultados, cuando se intentó llevar a cabo la ciclación para obtener el aducto ciclobutánico, esta ya no procedió de manera eficiente. De hecho, en todos los casos que se intentó realizar dicha ciclación, solamente se observó la recuperación de la materia prima o la descomposición de la misma. En su momento se pensó que posiblemente el grupo protector elegido, estaba sustrayendo demasiada densidad electrónica comportándose como un grupo electroatractor, reduciendo el carácter nucleofílico del carbanión formado. Es decir, un proceso equivalente al observado para los sistemas bencénicos que presentaban grupos electroattractores.

A la luz de estos resultados y con la necesidad de avanzar en el estudio, se decidió abandonar los sustratos heterocíclicos derivados de oxígeno y nitrógeno ya que estaban presentando demasiado problemas para poder obtenerse. Pero como se tenía la inquietud de evaluar el comportamiento en sistemas heterocíclicos se decidió intentar incorporar un derivado de tiofeno, ya que se conoce que el tiofeno es el sistema aromático más parecido al benceno y pensamos que tal vez eso ayudaría a emular la reactividad ya probada en la síntesis de las plantillas bencénicas.

Así que, como última alternativa decidimos intentar la construcción del sistema derivado de tiofeno, para ello se implementó una ruta de síntesis similar a la utilizada con los derivados bencénicos (esquema 39).

Afortunadamente en este caso los resultados fueron favorables. En efecto el sistema de tiofeno presenta un comportamiento muy parecido al del benceno, esto nos permitió implementar la ruta de síntesis estándar que habíamos aplicado para los anillos bencénicos y los rendimientos fueron similares. Así fue como se pudo obtener el único derivado heterocíclico del estudio en un rendimiento global del 18%. El compuesto **133** igualmente fue analizado con experimentos NOESY y se corroboró que la estereoquímica es consecuente con la observada previamente para los demás derivados, estos resultados son una prueba más de la robustez del método desarrollado para generar arilciclobutancarbonitrilos estereocontroladamente.



Esquema 39. Síntesis del aducto de Cope con un derivado de tiofeno.

De esta manera se lograron obtener un total de nueve aductos de Cope ciclobutánicos, uno de ellos con un fragmento de anillo heterocíclico en su estructura. Los rendimientos globales para la síntesis de estos derivados son bastante aceptables, considerando que las rutas de síntesis utilizadas involucran múltiples pasos y teniendo en cuenta que se logran obtener de manera estereocontrolada.

Desafortunadamente para las plantillas heterocíclicas los resultados no son favorables, esto es debido a que la reactividad de los sistemas heteroatómicos es más elevada si la comparamos con el anillo de benceno y las estructuras derivadas de ellos tienden a ser más inestables, lo cual dificulta su manipulación y aislamiento. Esto no significa que sea inviable su síntesis, solamente que se requieren metodologías diferentes a las presentadas en este trabajo, cuyo objetivo no es el desarrollo de dichas metodologías.

Así que, con la primera etapa concluida, se procedió a realizar el estudio de la reactividad de este tipo de sistemas.

5.2 Segunda parte: estudios de transposición

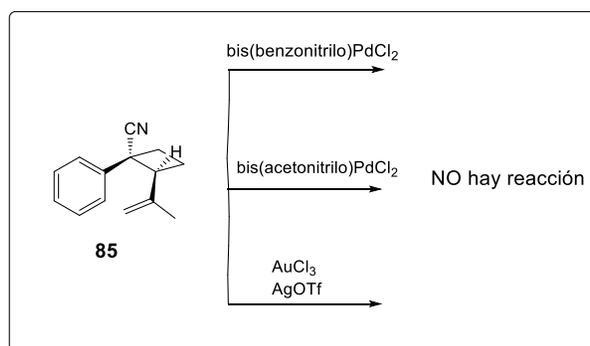
Con los aductos de Cope sintetizados, nos dimos a la tarea de realizar el estudio de la transposición, para ello se propuso evaluar condiciones como la temperatura, el disolvente, el tiempo, la basicidad del medio, activación por catalizadores metálicos y formas alternativas de calentamiento.

Ha sido ampliamente reportado, el uso de catalizadores metálicos para activar la transposición de Cope⁴⁹, inclusive específicamente en sistemas divinilciclobutánicos para la formación de los correspondientes ciclooctadienos^{49a}, así que en primer lugar se realizaron los ensayos auxiliándose de ellos.

En 1990 Overman y Renaldo describen los resultados que obtienen al realizar un estudio sobre catalizadores de paladio utilizados para acelerar reacciones tipo Cope⁵⁰. De aquí concluyen que se logra acelerar la rapidez de la reacción con factores de hasta 10^{10} en algunos casos. Así que se decidió intentar realizar la transposición de nuestros aductos catalizada por paladio, para ello se utilizaron dos catalizadores de Pd que previamente se habían sintetizado en nuestro laboratorio, el bis(benzonitrilo)PdCl₂ y el bis(acetonitrilo)PdCl₂.

En 2009 Liu y colaboradores reportaron el uso de catalizadores de oro y plata para favorecer reordenamientos sigmatrópicos de tipo [3.3] en sistemas con una contraparte aromática⁵¹. Por esta razón decidimos que era conveniente realizar ensayos con este tipo de catalizadores también.

Desafortunadamente cuando se trató el aducto de Cope **85** con ambos catalizadores de paladio se observó el mismo comportamiento, es decir no hubo ninguna reacción. Esto nos hizo pensar que probablemente nuestro sistema no tenía las características electrónicas necesarias para llevar este tipo de activación, es decir la transposición no ocurre vía un mecanismo pericíclico, y aunque se intentó el uso de los catalizadores de Ag y Au los resultados fueron similares, detectándose que no había ocurrido la transposición (esquema 40 y tabla 2).



Esquema 40. Intentos fallidos de transposición con catalizadores metálicos.

49) a) Trebellas, J. C.; Olechowski, J. R.; Jonassen, H- B; *J. Organometal Chem.* **1966**, 6, 412. b) Heimbach, P.; Molin, M.; *J. Organometal Chem.* **1973**, 49, 483. c) Raymond P. L.; *Chem. Rev.* **1984**, 84, 205.

50) Overman, L. E.; Renaldo, A. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112(10), 3945.

51) Liu, Y. K.; Qian J. Q.; Lou S. J.; Xu Z. Y.; *Synlett*, **2009**, 2971.

Tabla 2. Experimentos realizados con el uso de catalizadores metálicos.

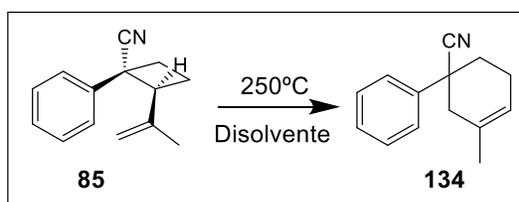
Experimento	Catalizador	Disolvente	Temperatura °C	% mol catalizador	
1	bis(benzonitrilo)PdCl ₂	THF	25	5	25
2	bis(benzonitrilo)PdCl ₂	THF	80	5	25
3	bis(acetonitrilo)PdCl ₂	THF	25	5	25
4	bis(acetonitrilo)PdCl ₂	THF	80	5	25
5	AuCl ₃ / AgOTf	DCE	25	5	25
6	AuCl ₃ / AgOTf	DCE	80	5	25

*Todos los experimentos se condujeron por 12h.

Dado que los resultados mostraban que no se lleva a cabo la conversión, se pensó que posiblemente el medio requería de cierta basicidad para favorecer el proceso de rearomatización, por esta razón se repitieron los ensayos antes ilustrados con la única variante de haber agregado cantidades equimolares de Cs₂CO₃.

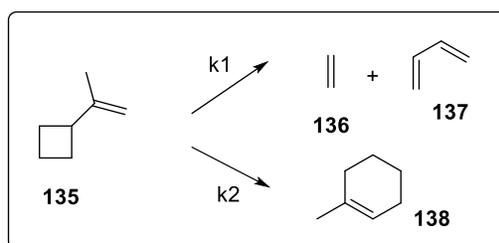
Sin embargo, nuevamente los resultados volvieron a ser negativos en todos los casos, logrando recuperar solamente la materia prima.

Como en todos los casos, los resultados fueron negativos, se decidió probar otro tipo de activación para la transposición y uno de los métodos que tradicionalmente se han utilizado para este tipo de reacciones es la activación térmica. Inicialmente se probó la condición más extrema de temperatura iniciando a 250°C por 12 h en tubo sellado, esto nos permitió observar la conversión completa del compuesto **85** para formar un solo producto, desafortunadamente al realizar los análisis de RMN-¹H se logró determinar que este producto no era el sistema cicloocténico que nosotros buscábamos, sino un isómero estructural de seis miembros que podría explicarse como producto de un reordenamiento tipo [1,3] (esquema 41).



Esquema 41. Formación del derivado ciclohexénico **134** por transposición de **85**.

Este resultado, aunque no deseado, no era inesperado, existen reportes desde 1963 donde se describe la conversión de sistemas vinilciclobutánicos hacia los correspondientes ciclohexenos⁵². En este primer reporte del que se tiene conocimiento, se comenta que al calentar isopropenilciclobutano a temperaturas cercanas a los 300°C, se observa la descomposición del sistema, la cual puede transitar por dos caminos (esquema 42), para generar los productos de la reacción retro [2+2] o bien un reordenamiento sigmatrópico [1,3].



Esquema 42. Descomposición del vinilciclobutano **135** en el metilciclohexeno **138**.

52) Ellis, R. J.; Frey, H. M.; *Trans. Faraday Soc.*, **1963**, *59*, 2076.

Se sabe que ambas reacciones no están permitidas por simetría orbital bajo condiciones térmicas.⁵³ De hecho, en aquellas publicaciones donde se discuten este tipo de reacciones se acepta que este tipo de conversiones solamente pueden ocurrir a través de un mecanismo que involucra especies diradicalarias.^{52,54} Este dato es muy importante para tratar de generar un modelo que explique como ocurre la transposición.

Con ese primer resultado observado en la conversión de **85** se determinó que la reacción puede ser activada con la temperatura, así que entonces se varió el tiempo de la reacción con esa misma temperatura y se observó que inclusive en media hora podía obtenerse el ciclohexeno **134**. Así que se hizo un barrido de temperaturas para determinar la cota inferior mínima requerida para iniciar el proceso, de estos ensayos se determinó que a temperaturas inferiores a los 110°C la reacción ya no está favorecida, tomándole hasta 24 horas para arrojar conversiones menores al 40%. Gracias a esta serie de experimentos pudimos determinar que la temperatura mínima que requiere la transposición en este sistema es 115°C.

Estos primeros experimentos se realizaron utilizando clorobenceno como disolvente debido a su alto punto de ebullición, pero una vez que determinamos la temperatura mínima requerida procedimos a evaluar el efecto del disolvente, para ello se probaron disolventes con características diferentes de polaridad, como clorobenceno, etilenglicol, DMSO, xileno y decalina sin embargo los resultados fueron muy similares, aunque las conversiones más limpias se observaron en clorobenceno o etilenglicol, razón por la cual se decidió utilizar estos disolventes como modelo para los siguientes ensayos. Sin embargo, cuando se realizaron los experimentos en DMF, se observaron resultados diferentes, que nos hicieron pensar en la formación del producto cicloocténico, debido a las señales que aparecieron en los espectros de RMN-¹H.

En la figura 5 se muestra el espectro de RMN-¹H para el crudo de la reacción descrita en el esquema 40, la estructura que se determinó para este producto es la del ciclohexeno **134**, y la señal característica para este sistema es la que aparece alrededor de 5.57 ppm perteneciente al hidrógeno vinílico presente en el ciclohexeno. Este patrón de RMN-¹H fue recurrente a lo largo de todos los experimentos ya descritos, excepto en los experimentos realizados con DMF como disolvente. En la figura 6 se muestra el espectro de RMN-¹H para el crudo de la reacción en DMF, en este se puede observar nuevamente la aparición de la señal alrededor de 5.58 ppm, pero ahora además se observó una señal en 6.30 ppm y un par de señales en 4.15-4.20 ppm que son representativas del hidrógeno bencílico α al nitrilo y que no se observan en el espectro de **134**.

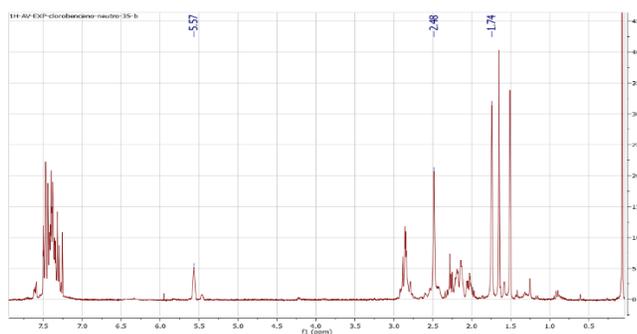


Figura 5. Espectro de RMN-¹H para el crudo de reacción del esquema 40 en clorobenceno.

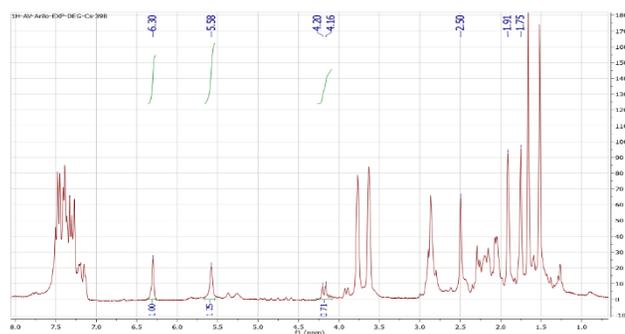
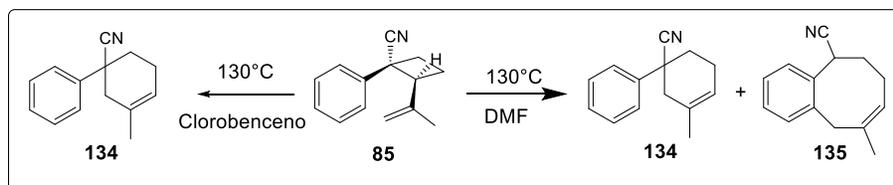


Figura 6. Espectro de RMN-¹H para el crudo de reacción del esquema 40 en DMF.

53) Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781.

54) a) Reynolds, D. W.; Harirchian, B.; Chiou, H.-S.; March, K. B.; Bauld, N. L.; *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *2*, 57. b) Leber, P. A., Baldwin, J. E.; *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 279. c) Northrop, B. H., Houk, K. N., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*(1), 3.

Con estas evidencias se planteó la posibilidad de estar obteniendo la mezcla de los dos productos de transposición (esquema 43). Esta hipótesis surgió del hecho de saber que la DMF es un disolvente que al someterse a calentamientos elevados y prolongados tiende a descomponerse formando dimetilamina en el proceso. Esta dimetilamina es una base que podría estar favoreciendo el proceso tipo Cope al ayudar a la rearomatización, tal como propusieron Marvell y Almond en sus estudios³³. Con esta idea en mente se realizaron ensayos incorporando ciertas bases, para observar si se reproducían los resultados obtenidos en DMF.

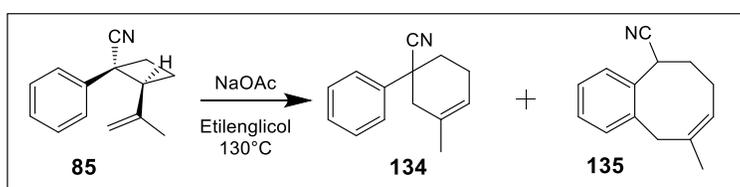


Esquema 43. Propuesta inicial de posibles productos de la reacción de transposición en DMF.

Como se comentó anteriormente, al hacer el estudio de los diferentes disolventes, se determinó que el clorobenceno y el etilenglicol eran buenos candidatos por la limpieza de sus crudos de reacción, sin embargo el etilenglicol es mucho más fácil de separar ya que al ser miscible con el agua se puede extraer de las mezclas de reacción mucho más fácilmente que el clorobenceno, el cual solamente puede ser retirado por destilación a presión reducida, corriendo el riesgo de perder algunos productos volátiles en el proceso. Así que en adelante se decidió utilizar siempre al etilenglicol como disolvente para la reacción.

Una vez que se habían determinado las condiciones óptimas de temperatura y disolvente para iniciar la reacción se procedió a evaluar el efecto de la basicidad en la misma. Así que se procedió a realizar los ensayos con diferentes bases, las cuales diferían en sus valores de pKa. Para esto se realizaron ensayos con bases como los acetatos alcalinos, los carbonatos correspondientes, DABCO, así como con hidróxidos y alcóxidos de la misma familia.

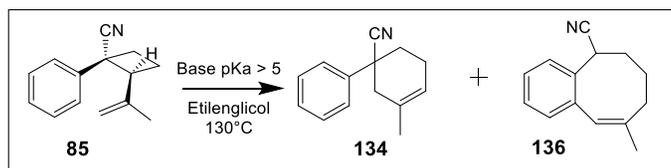
Grata fue nuestra sorpresa al observar que cuando existía una base derivada de acetatos en el medio, se lograban obtener dos compuestos en forma mayoritaria, y estos dos compuestos eran justamente el isómero ciclohexénico **134** antes mencionado, pero esta vez se logró identificar al producto cicloocténico **135** fusionado que esperábamos (esquema 44).



Esquema 44. Formación de los isómeros ciclohexénico y cicloocténico *via* la transposición en medio básico de acetatos.

Este resultado fue alentador ya que demostraba que el producto de la transposición tipo Cope podía obtenerse y de hecho dentro de la mezcla de isómeros el aducto cicloocténico era el más abundante con proporciones aproximadas de 1:2.

Ahora bien, un dato muy interesante fue el que respecta a la fuerza de la base ya que se observó un comportamiento particular: cuando la base utilizada era un derivado de acetato, se lograba obtener el compuesto **135** con buenas proporciones isoméricas (esquema 44), sin embargo, cuando las bases utilizadas eran carbonatos o cualquiera de las otras bases utilizadas en el estudio, el producto que se obtenía en la mezcla ya no era **135** sino el isómero cicloocténico **136** cuyo enlace doble se ha conjugado con el sistema aromático (esquema 45).



Esquema 45. Formación de los isómeros ciclohexénico y cicloocténico *vía* la transposición en medio básico de carbonatos.

En principio este hecho había pasado desapercibido, ya que como se comentó anteriormente, nos percatamos de la nueva estructura gracias a los espectros de RMN-¹H del crudo obtenido de los experimentos en DMF y en ese momento asignamos la señal observada en 6.30 ppm al posible vinilo del benzocicloocteno **135**. Sin embargo, al observar los espectros que se obtuvieron de los experimentos con acetatos, dicha señal ya no apareció y en su lugar identificamos una señal cercana a las 5.36 ppm (figuras 7, 8 y 9), estas tres señales diferentes fueron la huella digital de los compuestos que nos permitieron seguir el transcurso de las reacciones para el resto de los sustratos, debido a que su purificación es sumamente complicada, fue más fácil analizar los crudos de reacción y mediante RMN-¹H evaluar la identidad y proporción de los compuestos en la mezcla.

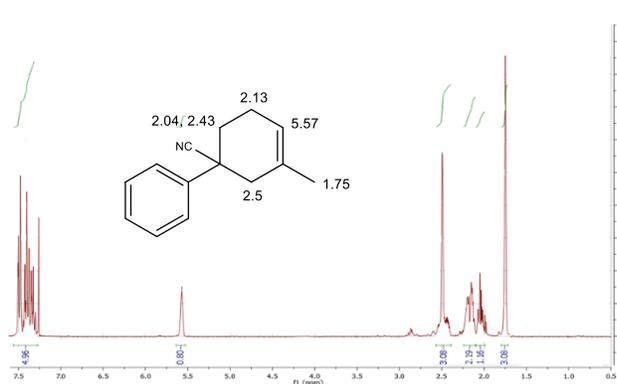


Figura 7. Espectro de RMN-¹H para **134**.

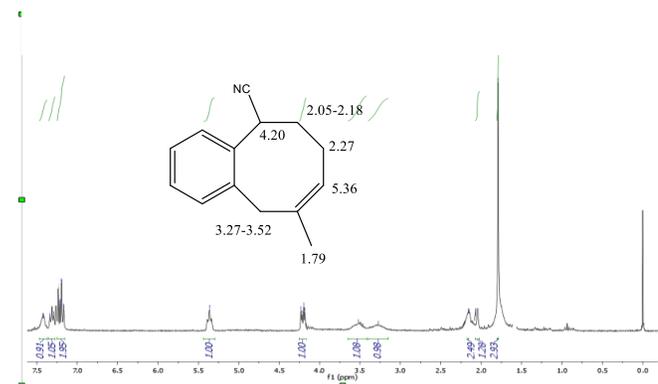


Figura 8. Espectro de RMN-¹H para **135**.

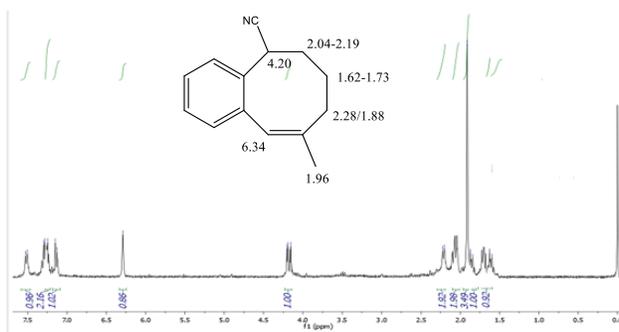
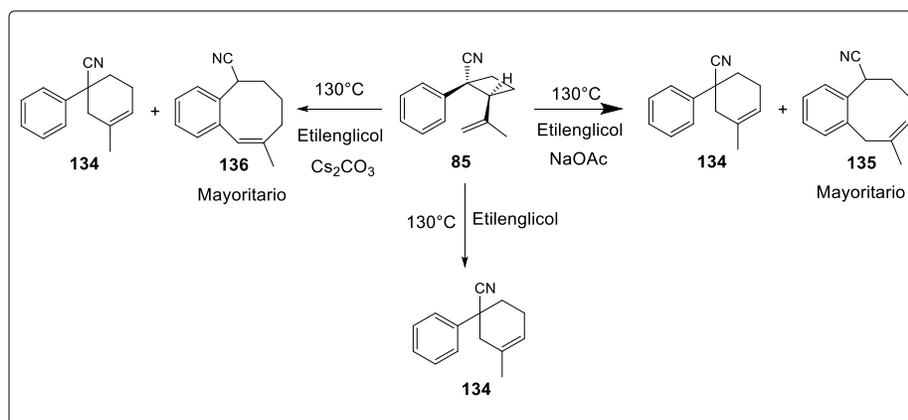


Figura 9. Espectro de RMN-¹H para **136**.

Este resultado es muy importante ya que nos da la posibilidad de controlar el proceso, es decir nos brinda la oportunidad de obtener dos tipos diferentes de anillos octamembrados modificando simplemente la base que se incorpora al inicio de la reacción, en otras palabras, podemos quimiomodular el proceso mediante la base adecuada. Parece ser que el valor de pKa es importante, ya que las bases con pKa menores a cinco, permiten obtener el isómero **135** preferentemente, mientras que por arriba de ese valor de pKa se pueden obtener ambos isómeros **135** y **136**. La única base que permite obtener exclusivamente **136** en la mezcla, es el Cs_2CO_3 y creemos que puede controlar este proceso debido a la bidentación de la base. Este resultado es interesante, ya que inclusive el resto de carbonatos utilizados (Li, Na, K) mostraban mezclas de los isómeros **135** y **136**, de hecho, se observó que a medida que el catión aumentaba de tamaño, se lograba enriquecer más la proporción del compuesto **136**, esto se debe muy probablemente a que aumente la solubilidad de la base, y en el caso del Cs se logra la disociación completa, lo cual permite tener la bidentación necesaria para llevar el proceso. Esta base es la única que nos permite obtener selectivamente al isómero conjugado **136**. El resto de las bases que se utilizaron (hidróxidos, alcóxidos, aminas) mostraban patrones de descomposición elevados, aunque los espectros de RMN- ^1H seguían mostrando las señales de identificación correctas.

Con esta serie de experimentos nos fue posible determinar las mejores bases para modular el proceso. De esta forma concluimos que si se desea obtener únicamente el producto ciclohexénico **134** se debe evitar el uso de cualquier base, mientras que para favorecer la formación del producto **135** es recomendable utilizar NaOAc o KOAc, ahora que si se busca obtener el compuesto conjugado **136** la única especie que lo permite es el Cs_2CO_3 (esquema 46). Aunque es importante mencionar que el compuesto **134** se forma en todos los casos, es decir, no hay manera de evitar o inhibir su formación durante las transposiciones, aunque controlando correctamente las condiciones experimentales se puede hacer que **134** sea el producto menos abundante de la mezcla.



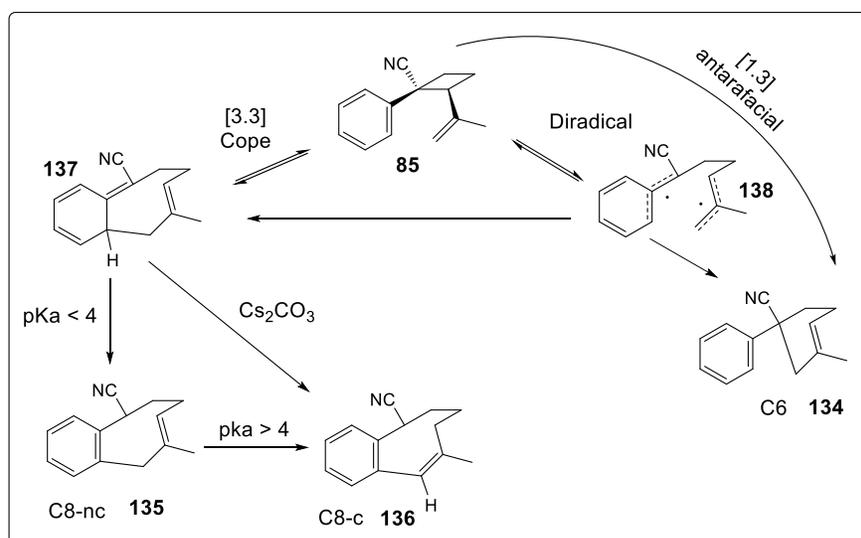
Esquema 46. Modulación de los diferentes procesos de transposición a través del control básico del medio.

Una vez realizados los estudios exhaustivos sobre las condiciones de basicidad, se habían cubierto varios parámetros de reactividad. Hasta este punto se tenía información sobre la temperatura mínima, el disolvente y la base adecuados, sin embargo, era importante determinar los tiempos óptimos de reacción y las concentraciones a las que debe realizarse el proceso.

En este sentido decidimos evaluar la concentración del sustrato y los equivalentes de base que debían adicionarse. Se corrieron experimentos con 1, 2, 5, 10 y 15 equivalentes molares de la base y de aquí se determinó que no se observaban cambios significativos en la proporción que se obtenía de los compuestos. Por esta razón decidimos estandarizar el método a dos equivalentes de la base.

Ahora bien, reflexionando sobre los resultados obtenidos hasta ese punto se propuso que las transformaciones podrían estar ocurriendo a través de varios procesos mecánicos (esquema 47). En primer lugar, los resultados obtenidos en medio neutro donde solamente se observa la formación del ciclohexeno (C6) **134**, sugieren que podrían estar ocurriendo dos caminos, uno, de forma concertada que debería proceder de manera antarafacial pero que sabemos no está favorecido en las condiciones térmicas que manejamos, en consecuencia, es menos probable que esté operando este camino. La segunda posibilidad es que el ciclobutano sufra una fragmentación homolítica formando el diradical **138** el cual rápidamente se recombina intramolecularmente para formar a **134**. Este camino ha sido sugerido por varios autores como el más probable en este tipo de reordenamientos.

Pensemos entonces en este diradical **138**, si bien es cierto que puede recombinarse para formar a **134**, esa no es la única posibilidad, bien podría recombinarse, pero en una forma diferente para formar el intermediario **137**, el cual es el ciclooctadieno esperado de la transposición de Cope, en ausencia de una base este aducto **137** no puede rearomatizarse y dado que busca estabilizarse no tiene más que descomponerse de nuevo en **138**, o bien realizar una “verdadera” transposición de Cope que lo conduciría al aducto **85** nuevamente. En ausencia de la base este ciclo podría llevarse a cabo una y otra vez hasta que toda la materia prima termine decayendo en el compuesto **134**, que es el único que se observa al final en estas condiciones.



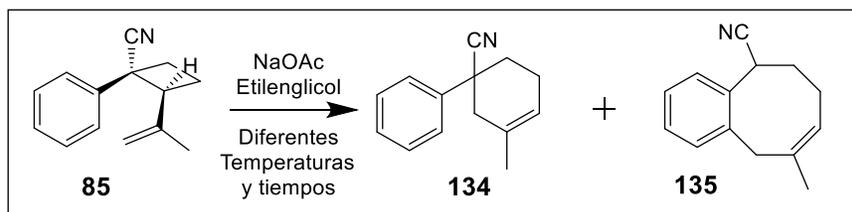
Esquema 47. Posibles caminos mecánicos a través de los cuales hipotétizamos que puede operar la transposición.

Ahora bien, cuando se incorporan bases al sistema, el intermediario **137** tiene ya las posibilidades de rearomatizarse. Como se comentó dependiendo del grado de acidez puede obtenerse el compuesto benzocicloocténico no conjugado (C8-nc) **135** o bien el producto isomérico conjugado (C8-c) **136**, en ambos casos el proceso es irreversible, debido a la regeneración de la aromaticidad, así que esto arroja como resultado la mezcla de productos C6 y C8 derivados. Esto nos dice que en nuestros derivados el paso determinante de la reacción no es el de rearomatización como proponían Marvell y Almond^{33,34} en sus estudios, sino que existe otro momento en la reacción donde el proceso puede ser controlado y este posiblemente sea durante la formación del diradical **138**.

Considerando estos posibles mecanismos se decidió evaluar el impacto que tiene la concentración del sustrato, ya que de ser cierta nuestra hipótesis mecanística, en un punto se debe encontrar el equilibrio entre la reacción de recombinación intramolecular y la reacción de rearomatización que procede intermolecularmente con la base, así que las concentraciones a las cuales ocurren los procesos puede ser fundamentales para favorecer uno u otro.

Con esta idea en mente, realizamos una serie de experimentos variando la concentración del sustrato **85** en un rango desde 0.25M hasta 1.5M, manteniendo el resto de variables determinadas fijas, es decir, una temperatura de 130°C, el uso de etilenglicol como disolvente, implementando NaOAc como base por 6 h. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en las proporciones obtenidas para cada isómero. Estos resultados sumados a los obtenidos al variar las cantidades de la base, nos ayudaron a apoyar aún más la teoría de que la rearomatización no es el paso determinante de la reacción, ya que variar las cantidades y concentraciones de la misma no impacta de manera representativa las proporciones de isómeros obtenidos al final.

De los primeros ensayos que realizamos pudimos determinar que la temperatura es uno de los factores más importantes para que la reacción proceda, así que ahora con todas las demás variables estandarizadas procedimos a evaluar la relación de la temperatura y los tiempos de reacción con los porcentajes de conversión. Para ello se realizaron una serie de experimentos cuyos resultados se muestran en las tablas 3, 4, 5 y 6. En todos los casos se utilizó NaOAc como base (esquema 48).



Esquema 48. Estudio sobre la temperatura y el tiempo óptimos de reacción para convertir selectivamente **85** en **135**.

Tabla 3. Estudios en 12 horas de reacción.

Temperatura °C	% conversión	Proporción 134 : 135	
100	15	1	8.3
115	95	1	4.2
125	100	1	3.7
135	100	1	2.5
150	100	1	1.5

Tabla 4. Estudios en 6 horas de reacción.

Temperatura °C	% conversión	Proporción 134 : 135	
100	5	1	8.0
115	60	1	4.1
125	90	1	3.8
135	100	1	2.4
150	100	1	1.3

Tabla 5. Estudios en 3 horas de reacción.

Temperatura °C	% conversión	Proporción 134 : 135	
100	<5	ND	ND
115	20	1	4.3
125	60	1	3.5
135	95	1	2.6
150	100	1	1.5

Tabla 6. Estudios en 1.5 horas de reacción.

Temperatura °C	% conversión	Proporción 134 : 135	
100	<1	ND	ND
115	<5	ND	ND
125	25	1	3.6
135	40	1	2.3
150	100	1	1.4

Observando los resultados se denota una tendencia de comportamiento. A medida que la temperatura aumenta los porcentajes de conversión son mayores, de hecho, a 150°C parece que ya es posible convertir cuantitativamente la materia prima en incluso una hora y media. Mientras que a medida que baja la temperatura la reacción empieza a mermar los porcentajes de conversión. Esto es algo que ya esperábamos pues se había observado en los primeros ensayos modificando la temperatura. Sin embargo, el dato más relevante es el que surge de analizar las proporciones. Si bien es cierto que a mayores temperaturas se obtienen las mejores conversiones, estas vienen enriquecidas para el compuesto **134**, es decir a mayor temperatura se pierde la selectividad en el proceso, formándose una mayor cantidad del isómero ciclohexénico, sin embargo, en ningún caso este producto llega a ser el mayoritario.

Al disminuir la temperatura el proceso gana selectividad, enriqueciéndose la proporción para el isómero benzocicloocténico deseado **135**. Eso sí, a costa de aumentar los tiempos de reacción. Estos datos nos hablan de una competencia entre un intermediario cinético y uno termodinámico, este tipo de comportamiento es muy común en la química orgánica, y justo uno de los factores claves para controlarlo es la temperatura.

Así pues, podemos concluir que si se desea obtener mayoritariamente el producto de la transposición tipo Cope (producto aparentemente cinético) es fundamental llevar a cabo las reacciones a temperaturas moderadamente bajas y por tiempos muy prolongados, esto con el fin de evitar al máximo la formación del aducto ciclohexénico que siempre vendrá en competencia.

Dado que los últimos resultados sugerían que controlando la temperatura se podía controlar la proporción isomérica obtenida a costa de los tiempos de reacción. Se pensó que utilizando una fuente de calentamiento diferente tal vez podríamos lograr el mismo proceso de selectividad, pero en tiempos reducidos. Para ello nuestra primera alternativa fue la utilización de las microondas como fuente alterna de calentamiento. Se desarrollaron una serie de experimentos encaminados a probar esta hipótesis, sin embargo, para sorpresa nuestra, inclusive controlando la temperatura dentro de los rangos ya estudiados, las proporciones que se obtuvieron en todos los casos siempre favorecían la formación del producto ciclohexénico **134**, aunque eso si en tiempos tan cortos como 6 minutos. Se repitieron los experimentos y se corroboró que el comportamiento era diferente al observado con el calentamiento normal invirtiendo de hecho, las proporciones. Así que se decidió abandonar esta estrategia para fines de enriquecer la formación de los productos de la transposición de Cope. Sin embargo, estos experimentos demostraron que es posible obtener exclusivamente el aducto ciclohexénico **134** en menos de diez minutos si se trata con las microondas en ausencia de una base.

Armados con toda esta batería de experimentos y datos concluyentes, procedimos a realizar las pruebas con el resto de los aductos de Cope antes construidos. Esto nos permitiría evaluar los factores relacionados con el grupo sustituyente incorporado al anillo aromático. Así que la estrategia que se adoptó para los sustratos fue: 1) determinar la temperatura mínima necesaria para que el sustrato reaccionara y 2) someterlo a las condiciones estándar para evaluar las proporciones obtenidas. Las condiciones estándar que se adoptaron para ello fueron: utilizar NaOAc como base, en etilenglicol como disolvente, a una concentración 0.25M, con 3 equivalentes de la base y manteniendo el calentamiento por 12 horas a la temperatura mínima determinada. Así podríamos comparar directamente todos los sustratos y evaluar el efecto generado únicamente por el grupo sustituyente.

Para la primera parte de las pruebas se observó un fenómeno muy interesante. A medida que el anillo aromático se enriquecía de grupos electrodonadores, la temperatura que se requería para que el sistema transpusiera disminuyó (figura 10). Esto nos sugirió que el enriquecimiento electrónico en el anillo aromático abate la energía de activación necesaria para que el proceso inicie, al parecer debería estarse formando alguna clase de intermediario que se ve estabilizado por la presencia de más densidad electrónica.

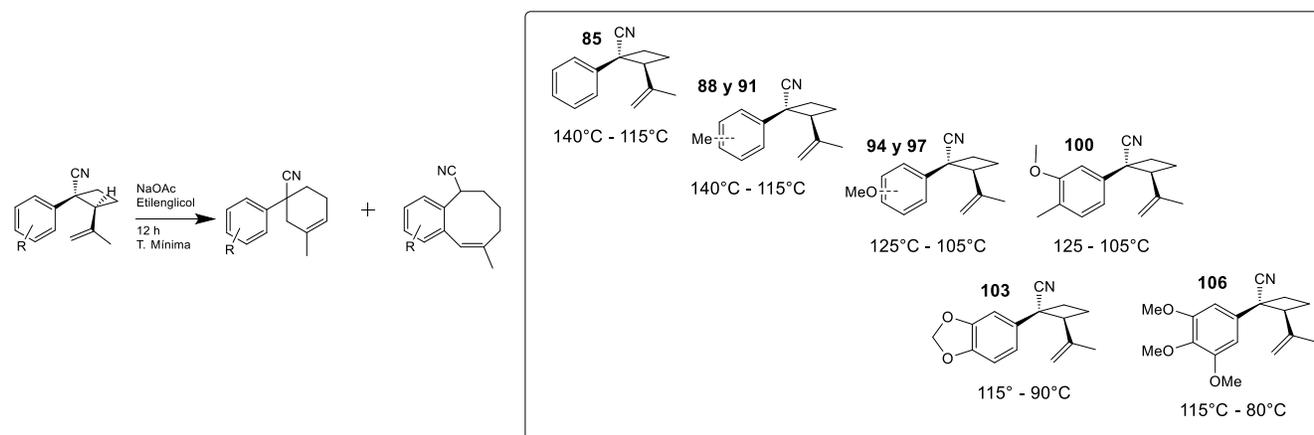


Figura 10. Temperaturas mínimas requeridas para que se observe reacción de transposición.

Se puede ver que no hay diferencias entre el sustrato **85** que no presenta ningún patrón de sustitución y los compuestos **88** (3-Metil) y **91** (4-Metil), esto nos habla del poco enriquecimiento electrónico que aportan los metilos, cosa que es esperada dado que el grupo metilo se considera un activador débil. Sin embargo, cuando se incorpora el grupo metoxi en los compuestos **94** (3-metoxi) y **97** (4-metoxi) las temperaturas caen aproximadamente 10°C, esto nos estaría diciendo que el grupo metoxi es un donador muchas más fuerte que el metilo y esto se puede corroborar con la estructura **100** la cual incorpora ambos grupos (3-metoxi-4-metil) y aun así su temperatura de activación esta en el rango de aquellos compuestos que presentan solo un grupo metoxi. Así que podemos inferir que el efecto electrónico que aportan los grupos metilo es casi despreciable en términos de activación de la reacción. Esta tendencia queda corroborada al observar las temperaturas que necesitaron los sustratos **103** (3,4-dioximetileno) y **106** (3,4,5-trimetoxi), ya que, al tener más grupos oxigenados en el anillo bencénico requieren temperaturas cada vez más bajas que, inclusive ya están por debajo de los 100°C.

Esta primera etapa nos permitió develar la tendencia que siguen estas transposiciones, donde el efecto electrónico del grupo sustituyente es fundamental para activar la reacción. De manera general podemos postular que a medida que el anillo aromático posea un mayor número de grupos donadores, menos será la temperatura que se requiera para llevar a cabo el reordenamiento.

Con esta información se procedió a evaluar cada sustrato bencénico bajo las condiciones estándar definidas con antelación para observar. Y sin duda los resultados fueron muy interesantes (figura 11).

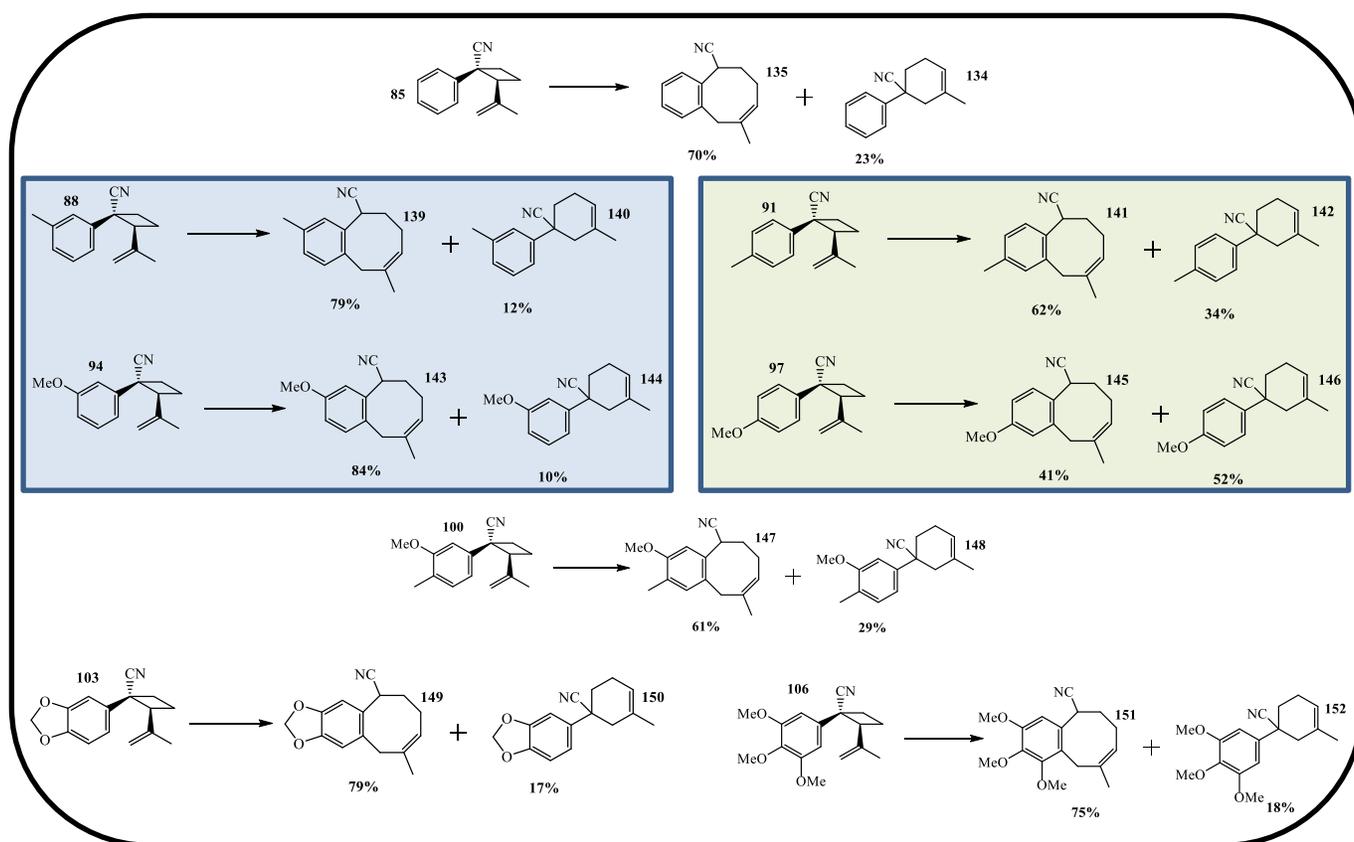
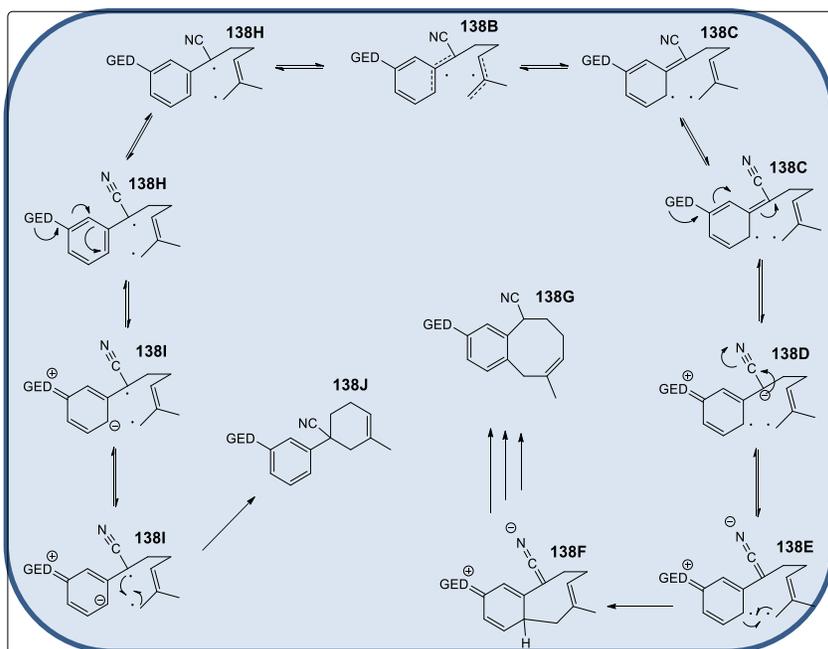


Figura 11. Rendimientos observados para la transposición de los sustratos bencénicos bajo las condiciones estándar.

En primer lugar, se puede observar que en todos los casos se obtiene la mezcla de isómeros ciclohexénicos y benzocicloocténicos, tal como se comportó el sustrato patrón **85**, sin embargo, los porcentajes de rendimiento obtenidos para cada compuesto difieren mucho. El caso de los aductos **88** y **94** es muy relevante, ya que son los compuestos que presentan el sustituyente en una posición no simétrica (3-metil y 3-metoxi), esto debería en principio darnos la posibilidad de obtener dos isómeros benzocicloocténicos, el isómero fusionado en posición *orto* al grupo metilo o metoxilo y el isómero fusionado en posición *para* a dicho sustituyente, sin embargo en ambos sustratos se observa la aparición de solamente un isómero, es decir la reacción procede de manera regioespecífica fusionando ambos anillos en la posición más alejada al grupo sustituyente, esto muy probablemente nos habla del efecto estérico que está involucrado en la reacción, donde se prefiere la posición menos impedida. Además de esta regioespecificidad los sustratos **88** y **94**, son los que mejores proporciones arrojaron para la formación de sus correspondiente benzociclooctenos, esto nos indica que la posición del sustituyente es muy importante para favorecer la transposición tipo [3.3] sobre la transposición tipo [1.3]. Esto nos habla de que podría existir una especie intermediaria que se ve estabilizada por la donación electrónica de los grupos en posición 3, este dato nos lleva a pensar nuevamente en el diradical **138** que se había postulado anteriormente como posible intermediario de la reacción.

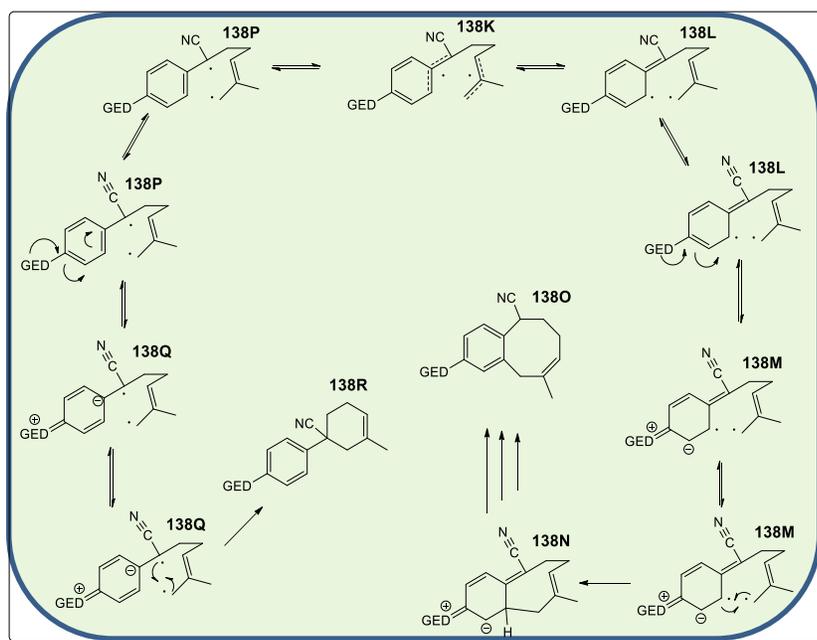
Pensemos por un momento en un radical con estructura similar al **138B** (esquema 49), si dicho radical se forma sabemos que se estabilizará por efecto mesomérico y una de las posibles formas canónicas sería la estructura **138C**. La particularidad de esta forma canónica es que si ahora proponemos que el grupo electrodonador (GED) entra en conjugación con el anillo aromático se podría formar la estructura mesomérica **138D** en donde la carga negativa que se genera del movimiento electrónico, se deposita justo en el carbono bencílico que está unido directamente a un grupo nitrilo el cual inmediatamente entrará en conjugación para formar la estructura semialénica **138E**. El problema es que una vez formada esta estructura, la posición bencílica ya no tiene un carácter radicalario tan predominante como lo tiene la posición *para* al GED. Razón por la cual el sistema se ve favorecido para reaccionar en esa posición preferentemente, lo cual da lugar a la formación del intermediario **138F** el cual finalmente y después de la rearomatización conduce al producto de fusión de ambos anillos **138G**.



Esquema 49. Posible mecanismo para explicar la alta proporción para el aducto benzocicloocténico observada en la transposición con grupos electrodonadores en posición 3.

Siguiendo esta misma línea de pensamiento se puede decir que otra de las formas canónicas posibles para **138B** es la estructura **138H**, si ahora proponemos el mismo movimiento electrónico promovido por el GED se forma la estructura **138I**, la cual no hace participar de la conjugación al sistema del nitrilo, quedando ahora la posición bencílica con mayor carácter radicalario y favoreciendo en esa posición la recombinación que finalmente conduce al ciclohexeno **138J**. Es claro que en un sistema conjugado se favorece la participación del mayor número de átomos para proporcionar mayor estabilidad al sistema. Cuando la estructura **138D** se forma hay un mayor número de átomos participando de la conjugación, lo cual debe favorecer la existencia de esta forma canónica sobre el resto y en consecuencia se activa la posición del anillo aromático para llevar a cabo la transposición, lo cual conduce a un mayor porcentaje de conversión hacia el sistema benzocicloocténico.

Ahora bien, cuando se analizan los resultados obtenidos para los sustratos **91** y **97** se observa que esta tendencia ya no se mantiene, de hecho, para el sustrato **97** es para el único caso donde la proporción se invierte, generando mayores cantidades del compuesto ciclohexénico **146**. Pensando de la misma forma que en el caso pasado, observamos ahora la estructura del posible diradical **138K** (esquema 50), si el GED promoviera el mismo movimiento electrónico ya descrito, se podrían generar las estructuras canónicas **138Q** y **138M**, las cuales a diferencia de **138D**, no pueden hacer participar al nitrilo de la conjugación, así que ese mecanismo de estabilización no puede ayudar a la estructura como en el caso de los sustratos con GED en posición 3. De hecho, en el caso de los sustratos con GED en posición 4, existen el mismo número de formas canónicas para cada isómero, la única diferencia es que el intermediario **138Q** mantiene el radical en el carbono bencílico unido al grupo nitrilo, esto convierte al radical en uno ligeramente más electrofílico⁵⁵ que el radical situado en el anillo aromático **138M**. Al recombinarse los radicales tienden a reaccionar con su contraparte que tenga la reactividad más opuesta posible (electrófilo-nucleófilo), podemos decir que debido a la sustitución que presenta, el radical tipo alílico que se genera siempre en la fragmentación del ciclobutano, es más bien un radical nucleofílico, así que preferirá reaccionar con la contraparte más electrofílica y esta parecería ser la del carbono bencílico, lo cual conduce a una mayor proporción del compuesto ciclohexénico.



Esquema 50. Posible mecanismo para explicar la alta proporción para el aducto benzocicloocténico observada en la transposición con grupos electrodonadores en posición 4.

55) a) Heberger, K.; Lopata, A.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8646. b) Fischer, H.; Radom, L.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 1340.

El resto de los sustratos combinan grupos electrodonadores en ambas posiciones (3 y 4) y se puede observar que sus rendimientos son muy similares, con porcentajes mayores para el compuesto derivado de la transposición tipo Cope. De hecho y en concordancia con lo observado para el sustrato **85**, a medida que la temperatura de la reacción disminuye, las proporciones para los compuestos cicloocténicos aumentan, y este comportamiento resulta muy conveniente para los aductos **103** y **106** ya que al ser grupos con la más alta activación electrónica se observó que la temperatura que requieren para transponer es menor y en consecuencia se observan proporciones bastante enriquecidas para los correspondientes benzociclooctenos **149** y **151**. Estos resultados parecen indicar que la reacción de transposición tipo Cope en los sistemas bencénicos esta favorecida sobre la transposición tipo [1.3], excepto para los compuestos que solamente presentan un grupo electrodonador en la posición 4. Además, los resultados sugieren que hay una altísima dependencia de la temperatura con la proporción de los isómeros en la mezcla final, de manera general se puede decir que a menores temperaturas de reacción los sustratos transitan mayormente hacia la transposición tipo Cope.

Con toda esta información recabada estábamos listos para intentar la transposición en el sustrato heteroaromático **133**. En este punto y gracias al estudio computacional que veníamos realizando a la par (*ver parte 5.4, pag. 56*) no esperábamos que el compuesto **133** se comportara como las plantillas bencénicas lo habían hecho. Nuestros cálculos habían **predicho** una reactividad bastante diferente para la plantilla heterocíclica. Así que estos ensayos, nos servirían también para poner las predicciones computacionales a prueba.

En un primer ensayo realizado a 130°C en el medio neutro, donde tratábamos de generar el sistema ciclohexénico se obtuvo un compuesto cuya estructura no correspondía con el patrón de RMN-¹H esperado (figura 12), ya que las señales que mostraba el crudo eran más parecidas al sistema cicloocténico presentando las señales características de 4.32 ppm para el hidrógeno α al nitrilo y 5.35 ppm que emulan al hidrógeno vinílico del cicloocteno. La señal característica del ciclohexeno en 5.57 ppm no se detectó. Con este primer experimento parecería que el compuesto derivado de tiofeno no realiza la transposición tipo [1.3] sino solamente la [3.3], (cosa que habían predicho nuestros cálculos computacionales) y no solo eso, sino que además se rearomatiza sin necesidad de incorporar una base.

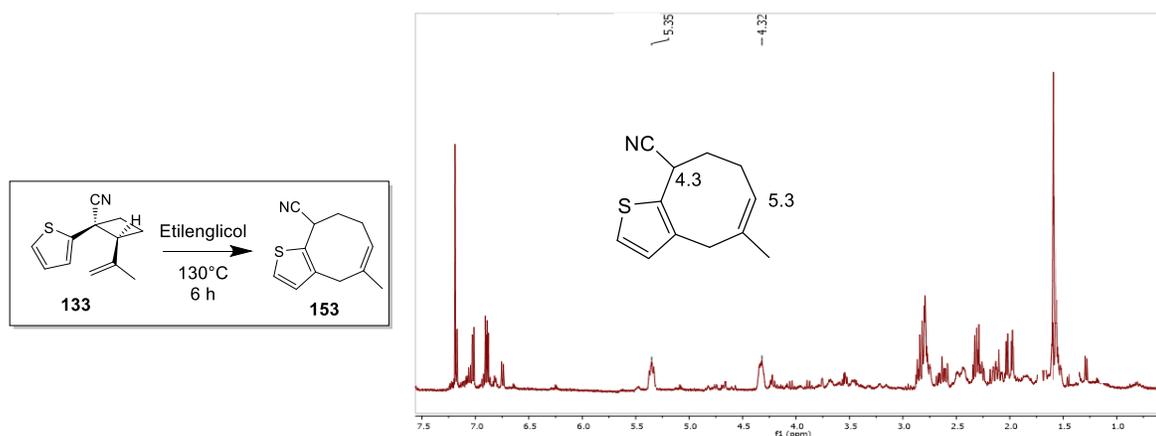


Figura 12. Espectro de RMN-¹H del crudo de reacción para el primer ensayo de expansión en medio neutro.

Ante la naturaleza de este primer resultado quisimos ir en sentido inverso en el barrido de temperatura y encontrar ahora la temperatura mínima a la que el sistema empieza a realizar la transposición tipo [1.3] que forma el aducto ciclohexénico y se determinó que alrededor de los 165°C la señal de 5.57 ppm empezaba a aparecer, pero en una proporción mínima y a costa de observar mucho menos limpieza en la reacción. Esto fue una agradable sorpresa ya que entonces esto implicaba que en el caso del tiofeno únicamente se favorece la transposición tipo Cope.

Así que nos dimos a la tarea de llevar a cabo los estudios en medio básico utilizando NaOAc y realizando el barrido de temperaturas para determinar las condiciones óptimas.

De esta serie de experimentos se logró determinar que para el aducto **133** se requieren solamente 75°C para iniciar la reacción y que esta se mantiene estable hasta los 150°C. Dado que en todos los experimentos solamente se observó la formación de un producto, la estructura **153**, los rendimientos son excelentes, obteniendo conversiones completas y rendimientos hasta del 85% para la formación de dicho compuesto (figura 13). Además, se observó que los tiempos de reacción son mucho más cortos que los determinados para las plantillas de benceno. En el caso del compuesto **133** se lograron conversiones totales en menos de 2 h.

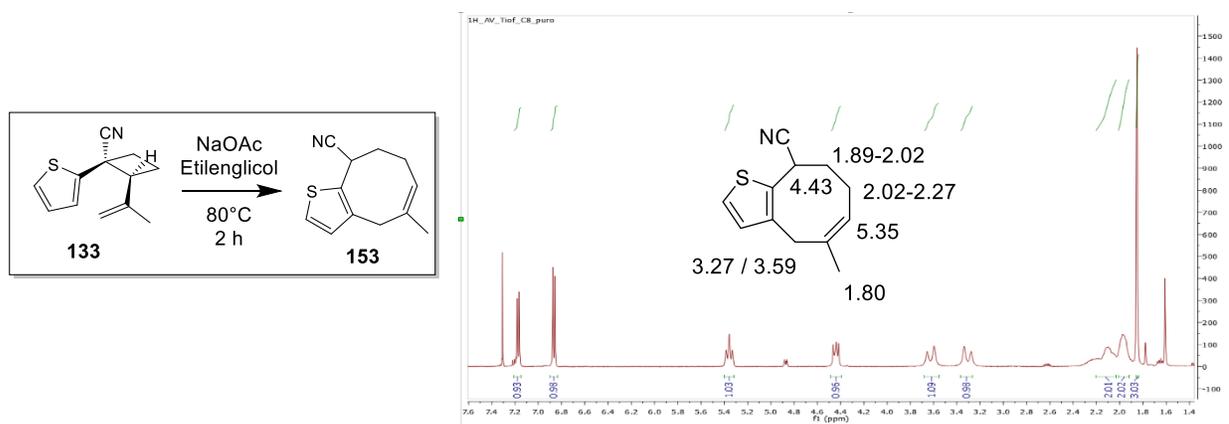
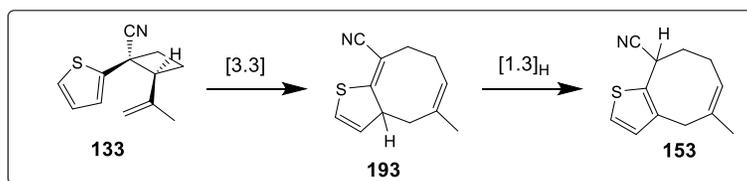


Figura 13. Espectro de RMN-¹H del crudo de reacción para el ensayo de expansión en condiciones óptimas.

Aunque estos resultados son muy alentadores, queda la interrogante acerca de cómo es que en el medio neutro se logra rearomatizar el tiofeno (esquema 51). Este proceso implicaría una migración de hidrógeno [1.3] que según las reglas de simetría orbital no está favorecida, sin embargo, existen reportes donde se documenta este tipo de reordenamientos⁵⁶ y se le adjudica a la rearomatización de los sistemas que es posible que ocurra en ciertas condiciones especiales.



Esquema 51. Posible rearomatización de **193** a través de una migración [1.3]_H.

56) Bailey, W. J.; Baylouny, R. A.; *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3476.

Lo que proponemos en este sentido es que, una vez que **133** realiza la transposición tipo Cope, se forma el aducto **193**, el cual es lo suficientemente inestable como para promover la migración de hidrógeno que regenera la aromaticidad. La otra posibilidad es que, por el contrario, el aducto **193** sea lo suficientemente estable como para existir en el seno de la reacción el tiempo necesario para que con el tratamiento posterior a la reacción se favorezca la rearomatización por asistencia del agua o algún otro mecanismo que ocurra por etapas. Sin embargo, nos inclinamos más por la segunda posibilidad, ya que de ocurrir las migraciones $[1.3]_H$, es natural pensar que debimos haberlas observado en los experimentos de las plantillas bencénicas, cosa que no ocurrió. Así mismo los cálculos computacionales que realizamos no sustentan la idea de las migraciones $[1.3]_H$.

5.3 Tercera parte: Aplicación. Síntesis de productos naturales

5.3.1 Síntesis total del (+/-)-*ar-tenuifoleno*

Como ya se comentó páginas antes, el primer ensayo exitoso de transposición que realizamos sobre un sistema arilvinilciclobutánico, nos condujo a la formación de un compuesto cuya estructura base presenta dos anillos carbocíclicos de seis miembros unidos directamente, uno de los ciclos es un anillo de benceno **154** (figura 14). Al percatarnos de que la transposición de **85** nos permitía obtener el arilciclohexeno **134** de manera casi cuantitativa (figura 14), surgió la duda de si este tipo de estructuras se encuentran en la naturaleza. Haciendo una búsqueda para esta clase de compuestos, nos encontramos con que existe un sesquiterpeno denominado *ar-tenuifoleno* **155** que presenta un patrón estructural casi idéntico (figura 14).

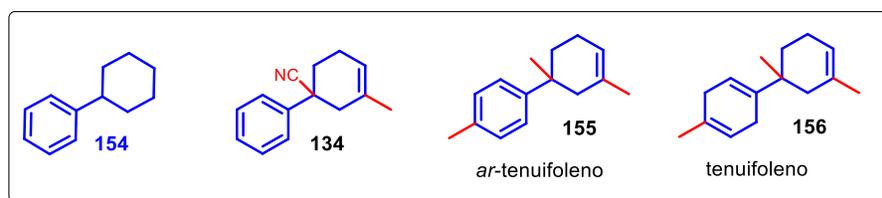
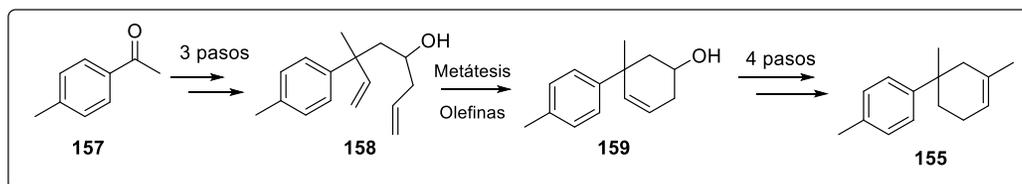


Figura 14. Estructura arilciclohexénica base compartida por el producto natural *ar-tenuifoleno* y el compuesto **134**.

Descrito por primera vez en 2004 por König⁵⁷, el *ar-tenuifoleno* se encuentra en el aceite esencial de *Olearia tenuifolia* junto con el análogo reducido denominado tenuifoleno **156**. *Olearia tenuifolia* presenta propiedades farmacológicas y ha sido utilizada por algunas tribus Masai en el este de África como tratamiento contra la gonorrea⁵⁸ y como un antipirético⁵⁹. Aunque el *ar-tenuifoleno* también ha sido identificado en los aceites esenciales de *Radula perrottetii*⁶⁰ and *Callitris sulcata*⁶¹.

Hasta nuestro mejor conocimiento, la primera y única síntesis reportada para el *ar-tenuifoleno* fue descrita por Srikrishna y Beeraiah en 2005⁶². En esta síntesis se propone la construcción del anillo ciclohexénico utilizando una metátesis de olefinas como paso clave (esquema 52).



Esquema 52. Síntesis del *ar-tenuifoleno* desarrollada por Srikrishna y Beeraiah en 2005.

57) König, W. A.; Kreipl, A. T.; *Phytochemistry*, **2004**, 65, 2045.

58) Merker, M. In *Ethnographische Monographie eines ostafrikanischen Semitenvolkes*; Masai, Die, Ed.; Verlag Dietrich Reimer (Ernst Vohsen): Berlin, **1904**; p 341.

59) Thanner, F. *Die Blütenpflanzen Afrikas*; Friedland und Sohn Verlag: Berlin, **1908**, p. 184.

60) Tesso, H.; König, W. A.; König, W. A.; Asakawa, Y.; *Phytochemistry*, **2005**, 66, 941.

61) Hnawia, E.; Menut, C.; Agrebi, A.; Cabalion, P.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2009**, 36, 859.

62) Srikrishna, A.; Beeraiah, B.; *Ind. J. Chem.* **2005**, 44B, 1641.

En la síntesis de Srikrishna y Beeraiah se parte de la 4-metilacetofenona **157** la cual después de una secuencia de 3 pasos se convierte en el dieno **158** el cual es sometido a una anillación por metátesis de olefinas, lo cual da origen al ciclohexenol **159**, el cual después de 4 pasos más, es finalmente convertido en *ar*-tenuifoleno.

Haciendo un análisis de la estructura del *ar*-tenuifoleno nos percatamos que el esqueleto base del producto natural lo tiene el compuesto **142**, el cual fue obtenido de una de nuestras plantillas bencénicas utilizadas en el estudio previo (figura 15).

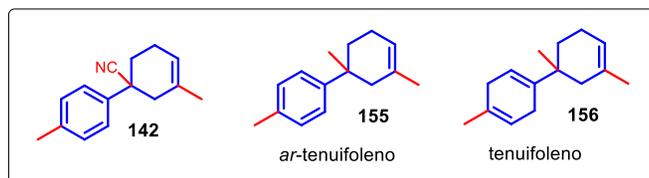
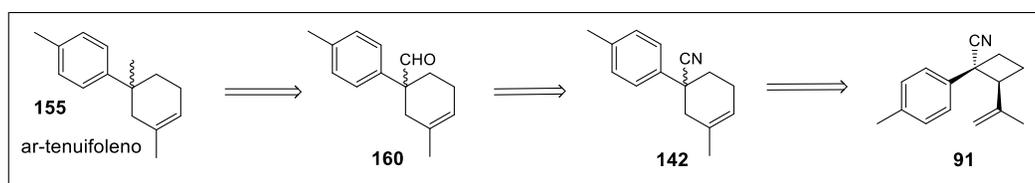


Figura 15. Alto parecido estructural entre el compuesto **142** y los productos naturales **155** y **156**.

De hecho, lo único que diferencia a **142** de *ar*-tenuifoleno, es que el carbono del nitrilo presente en **142** se encuentra reducido exhaustivamente hasta el metilo correspondiente presente en **155**. Y fue justo esa observación la que nos dio la ruta más obvia para poder sintetizar el producto natural.

Así pues, propusimos el análisis retrosintético mostrado en el esquema 53, donde se puede observar que el producto **155** podría ser obtenido por una reacción de reducción exhaustiva tipo Wolff-Kishner⁶³ sobre el aldehído **160**, el cual a su vez podría ser obtenido nuevamente por una reducción quimicontrolada con DIBAL-H sobre el nitrilo **142** el cual ya habíamos demostrado que podía obtenerse en excelentes rendimientos a partir de la transposición de **91** en medio neutro.



Esquema 53. Análisis retrosintético propuesto para la síntesis de *ar*-tenuifoleno.

Al iniciar la síntesis del producto natural ya se contaba con cantidades suficientes del aducto **142**, puesto que se había utilizado en la parte del estudio de las transposiciones, así que nos enfocamos en las últimas dos conversiones que nos llevarían al producto **155**. Para ello la primera reducción implicaba el uso de DIBAL-H, el cual es un agente reductor quimioselectivo que permite, si se le controla, la inserción de solo un átomo de hidrógeno en el compuesto a reducir. Cuya posterior hidrólisis permite generar el aldehído correspondiente. El DIBAL-H es un reductor soluble tanto en disolventes apróticos polares como en tolueno y hexano⁶⁴. Una de las condicionantes es que el disolvente permita bajar considerablemente las temperaturas para llevar a cabo la reacción, ya que es fundamental para el quimiocontrol de la reducción. Así que elegimos utilizar DCM como disolvente.

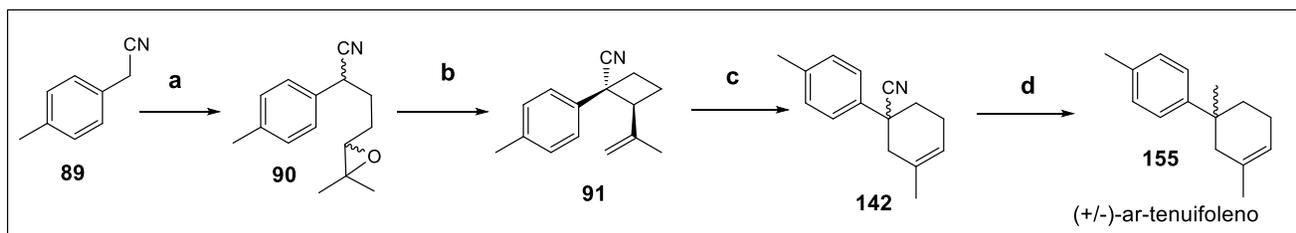
63) a) Kishner, N. J.; *Russ. Phys. Chem. Soc.*, **1911**, 43, 582. b) Wolff, L.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1912**, 394, 86.

64) Syden-Penne, J., *Reductions by the Alumino and Borohydrides in organic synthesis*. 2nd. Ed. Wiley-VCH: New York, **1997**. p 4.

Se trató entonces, el nitrilo **142** con DIBAL-H en DCM a 0°C por 6 horas y tras la hidrólisis ácida se logró recuperar al aldehído **160**. El cual fue identificado por RMN-¹H y dado que se observó una pureza adecuada, se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

Esta siguiente reacción consistió en la desoxigenación reductiva del aldehído, empleando la reacción de Wolff-Kishner⁶³. Desde la aparición de una versión mejorada de esta reacción, la variación de Huang-Minlon⁶⁵, se han propuesto una gran cantidad de variantes donde los reactivos originales ha sido sustituidos por otros similares para ajustar las condiciones de reacción a las necesidades de la estructura que se desea reducir. Difícilmente se podría considerar a alguna metodología como estándar para lograr buenos resultados, por lo que realizamos una pequeña exploración de las condiciones que requería el aldehído **160** para llevar a cabo la reducción de manera eficiente y se logró determinar que la temperatura es la parte más importante a controlar, se requieren temperaturas por arriba de los 210°C para que la reacción proceda de manera eficiente. Una vez que determinamos las mejores condiciones sometimos al aldehído **160** a la reacción de desoxigenación reductiva y esto nos permitió obtener el *ar*-tenuifoleno **155** en rendimientos bastante aceptables.

Así, basados en el análisis retrosintético propuesto originalmente, se llevó a cabo la síntesis total del (+/-)-*ar*-tenuifoleno a través de la secuencia de reacciones mostradas en el esquema 54.



a. i) *n*-BuLi, THF, -78°C, 15 min; ii) 5-yodo-2-metilpent-2-eno, -78°C to t.amb., 30 min; iii) Oxone®, NaHCO₃, acetona, H₂O, t.amb. 2 h 0% **b.** i) NaNH₂, PhH, reflujo, 2 h; ii) SOCl₂, Et₃N, tolueno, 0°C, 15 min, 45%. **c.** etilenglicol, 140°C, 3 h, 90% **d.** i) DIBAL-H, DCM, 0°C, 6 h; ii) NH₂-NH₂·H₂O, dietilenglicol, 150°C, 1 h; iii) KOH, 200°C, 1 h, 71%

Esquema 54. Secuencia de síntesis para la obtención de *ar*-tenuifoleno.

De esta forma se logró obtener el *ar*-tenuifoleno a través de una ruta lineal de síntesis partiendo de (4-metilfenil)acetoniitrilo y con un rendimiento global de 23%. Siendo de hecho la segunda síntesis total reportada hasta la fecha y la más eficiente⁶⁶.

65) Huang-Minlon., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 2487.

66) Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J. G.; *Tetrahedron Lett.*, **2015**, (56), 39, 5321.

5.3.2 Síntesis formal de (+/-)-Parvifolina

Como uno de nuestros objetivos principales era la obtención de anillos benzocicloocténicos fusionados, y dado que ya teníamos las evidencias que demuestran que es posible obtener este tipo de compuestos por transposiciones tipo Cope, decidimos implementar la metodología para la síntesis de otro producto natural pero ahora con estructura benzocicloocténica y recordamos que la parvifolina **161** es un producto con este tipo de conectividad.

La Parvifolina **161** es un sesquiterpeno que fue aislado de *Coreopsis Parvifolia*^{67a}, *Perezia Carpholepsis*^{67b}, *Perezia alamani* var. *Olepis*^{67c} y *Perezia turbinata*^{67d}. La parvifolina posee una estructura bicíclica poco común constituida por la fusión de un anillo aromático disustituido y un anillo de ocho miembros, con un enlace doble no conjugado al anillo aromático (figura 16).

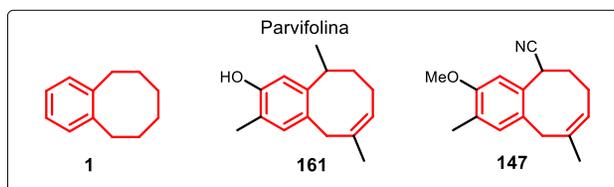


Figura 16. Estructura benzocicloocténica **1** compartida por el producto natural **161** Parvifolina y el compuesto **147**.

Justo esa estructura fusionada con un anillo de cicloocteno no conjugado, es la clase de compuestos que podemos obtener a partir de la transposición tipo Cope de los aductos ciclobutánicos desarrollados en este estudio. Así que la metodología se presta para implementar una ruta de síntesis hacia la parvifolina empleando al aducto **100**.

Para la parvifolina han sido diseñadas variadas rutas de síntesis tanto racémicas⁶⁸ como enantioselectivas.⁶⁹

Es aceptado por todos los autores de dichas síntesis, que el reto más importante que presenta la estructura de la parvifolina es el anillo de cicloocteno y las formas en que los químicos han tratado de abordar el problema son muy variadas e ingeniosas.

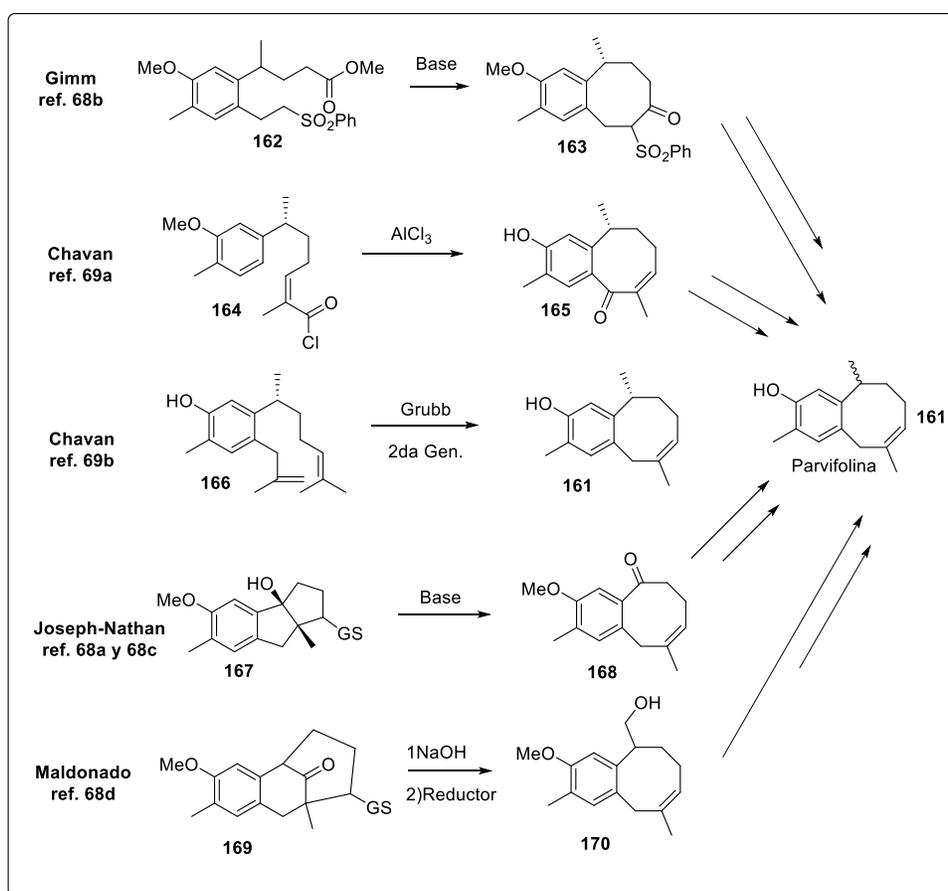
Se han intentado realizar ciclaciones iónicas de compuestos alifáticos con cadenas del tamaño suficiente para formar un sistema ciclooctánico, ejemplo de ello es la síntesis propuesta por Grimm y colaboradores^{68b} (esquema 54), donde se trata un derivado de carboximetilsulfona **162** en condiciones básicas para lograr una condensación tipo Dieckmann que forma el anillo de ciclooctanona **163** que posteriormente se convierte en parvifolina.

- 67) a) Bohlmann, F.; Zfero, C.; *Chem. Ber.* **1977**, 110, 684. b) Joshep-Nathan, P.; Hernandez, J.; Roman, L. V.; *Phytochemistry*, **1982**, 21, 669. c) Joshep-Nathan, P.; Hernandez, J.; *Phytochemistry*, **1982**, 21, 1129. d) Mendoza, V. G.; García, E. G.; *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 2073.
- 68) a) Villagomez-Ibarra, R.; Joseph-Nathan, P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4771; b) Grimm, E. L.; Levac, S.; Coutu, M. L.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5369; c) Villagomez-Ibarra, R.; Alvarez-Cisneros, C.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9285; d) Covarrubias-Zuniga, A.; Cantu, F.; Maldonado, L. A.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2918; e) Bhowmik, D. R.; Venkateswaran, R. V.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7431.
- 69) a) Chavan, S. P.; Thakkar, M.; Jogdand, G. F.; Kalkote, U. R.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8986; b) Chavan, S. P.; Thakkar, M.; Jogdand, G. F.; Kalkote, U. R.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 535.

En esta misma línea podemos mencionar la síntesis de Chavan y colaboradores^{69a} donde se logra formar el sistema de benzocicloocteno gracias a una reacción intramolecular tipo Friedel-Crafts sobre un esqueleto sesquiterpenoide funcionalizado adecuadamente (esquema 55).

Una de las estrategias más elegantes que se utiliza para generar anillos carbocíclicos insaturados es la metátesis de olefinas y un ejemplo de su aplicación es la síntesis enantioselectiva propuesta por el mismo Chavan y colaboradores^{69b} un año después de su síntesis *vía* la reacción de Friedel-Crafts. En esta aproximación utilizando la metátesis de un sustrato aromático con cadenas alquénicas adecuadas **166** logra directamente llegar a la estructura de la parvifolina (esquema 55).

Una de las metodologías más recurrentes en las síntesis reportadas para la parvifolina y que se ha utilizado para formar el anillo de cicloocteno es la fragmentación tipo Grob⁷⁰ sobre un derivado común (esquema 55). Son varias las síntesis que han aprovechado este tipo de reacción para formar el sistema octamembrado. Sin embargo, una de ellas fue de nuestro interés particular, ya que en su ruta sintética utilizan un intermediario con estructura muy similar al que generamos en nuestro estudio (figura 17).



Esquema 55. Diversas estrategias propuestas para la construcción del esqueleto de la parvifolina.

70) Grob, C.A.; Schiess, P.W.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, 6, 1.

Maldonado y colaboradores^{68d} dentro de la línea de la fragmentación tipo Grob, proponen realizar la conversión de la cetona **169** en al benzocicloocteno **170** tratando primero el compuesto **169** con NaOH para favorecer la fragmentación y posteriormente reduciendo el ácido carboxílico generado para llegar al alcohol **170**, el cual es posteriormente convertido en parvifolina en dos pasos.

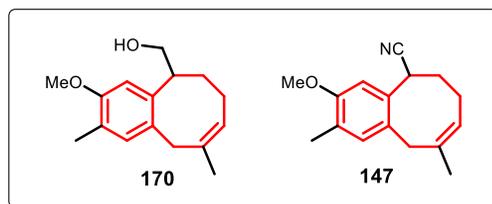
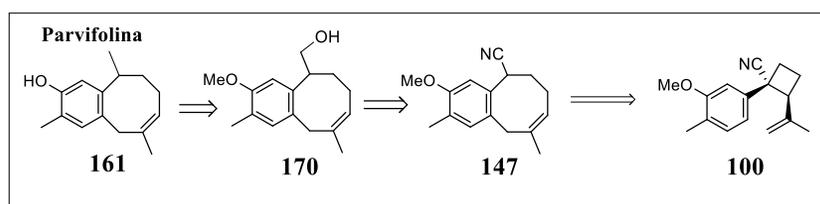


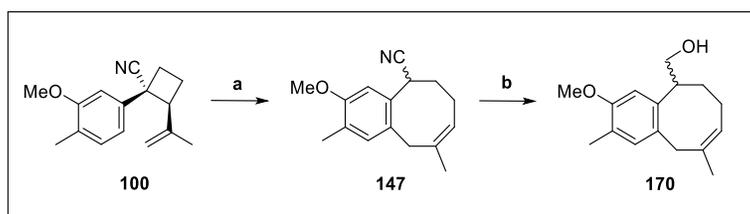
Figura 17. Semejanza estructural entre el intermediario **170** utilizado por Maldonado y colaboradores y el compuesto **147** obtenido en nuestro estudio de las transposiciones tipo Cope.

Esta información nos brindó la clave para proponer una síntesis formal para la parvifolina. Así que diseñamos el análisis retrosintético mostrado en el esquema 57.



Esquema 57. Análisis retrosintético propuesto para la síntesis formal de la parvifolina.

Nuevamente el aducto **147** ya había sido obtenido y caracterizado en la segunda parte de nuestro estudio, se trabajó en la manera de convertir el nitrilo presente en **147** en el alcohol que requiere el intermediario **170** para conducir a la parvifolina. Dado que nuestra experiencia previa en la síntesis del *ar*-tenuifoleno nos había enfrentado a un reto de funcionalización similar y dado que habíamos determinado que la conversión del nitrilo al aldehído es un proceso que puede llevarse a cabo de manera limpia y eficiente, decidimos repetir la estrategia para convertir el nitrilo de **147** en el aldehído correspondiente, el cual posteriormente fue tratado con NaBH₄ en MeOH para obtener así el alcohol **170** en rendimientos excelentes (esquema 58).



a) Etilenglicol, NaOAc, 115°, 12 h, 60%; b) (i) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 6h; 0°C (ii) NaBH₄, MeOH, 1h t. amb. 80%.

Esquema 58. Esquema de reacciones para la síntesis formal de la parvifolina.

Con la obtención del alcohol **170** se finiquitaba la síntesis formal de la parvifolina. De esta manera se logró desarrollar una nueva síntesis para el esqueleto del producto natural. Lo novedoso de nuestra síntesis es que implementa una estrategia diferente a las ya reportadas para la construcción del anillo benzocicloocténico. Además, el rendimiento obtenido desde el nitrilo **98** es del 15%, si consideramos que la síntesis de dicho nitrilo **98**, se logra con un rendimiento del 90% a partir de la materia prima comercial 4-metil-3-metoxibenzoato de metilo, entonces podemos decir que nuestra síntesis es una de las que mejores rendimientos ofrece⁷¹.

Las dos síntesis de productos naturales desarrolladas en este trabajo, demostraron que las transposiciones en sistemas arilvinilciclobutánicos pueden ser poderosas herramientas sintéticas, sin embargo, aún quedaban algunas dudas sobre cómo operan este tipo de reacciones a nivel atómico, qué procesos mecanísticos están operando en esta clase de conversiones o qué parámetros energéticos están dictando el comportamiento observado. Por esta razón nos propusimos realizar una exploración computacional sobre la reactividad de estos sistemas.

71) Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J.G.; *Tetrahedron Letters* **2017**, (58), 10, 981.

5.4 Cuarta parte: Estudio químico computacional

Ante los resultados observados, surge la interrogante acerca de qué procesos mecanísticos están llevando a cabo los sustratos para generar los productos de la transposición observados. Así que emprendimos una exploración química computacional a través de diversos programas informáticos comúnmente utilizados para este propósito.

La trasposición de Cope es una de las reacciones que ha sido sujeta a los más exhaustivos análisis para tratar de determinar qué mecanismos operan en ella. Y sin duda Doering y Roth⁷² no pudieron haber descrito mejor el panorama al que se enfrentan los químicos al tratar de responder esta cuestión. Estos autores en una de sus publicaciones escriben:

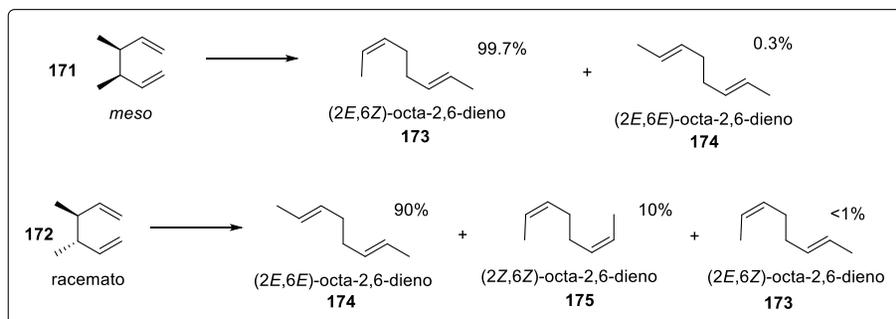
“NO-MECHANISM” is the designation given, half in jest, half in desperation, to “thermoreorganization” reactions like the Diels-Alder and the Claisen and Cope rearrangements in which modern, mechanistic scrutiny discloses insensitivity to catalysis, little response to changes in medium and no involvement of common intermediates, such as carbanions, free radicals, carbonium ions and carbenes. Theoretical study of such thermally induced, usually cyclic reorganization reactions is concerned with transition states and their energies. The meaningful questions relate to the existence and structure of unstable intermediates, to the description of transition states (the favored one as well as real or reasonable alternatives), and to factors affecting the free energies of the relevant transition states. Although estimation and calculation of the free energies of activation is the most important aim of every mechanistic study, nowhere does this ultimate problem confront one more sharply than in the “thermoreorganization” reactions.”

“NO-MECANISMO” es la designación dada, mitad en broma, mitad en desesperación, que se ha dado a las reacciones de “termoreorganización” como las de Diels-Alder y los reordenamientos de Claisen y Cope en los que el escrutinio mecanístico moderno revela la insensibilidad hacia la catálisis, la poca respuesta a los cambios en el medio y sin la participación de intermedios comunes, como carbaniones, radicales libres, iones carbonio y carbenos. El estudio teórico de tales reacciones de reorganización cíclica inducidas térmicamente, se refiere a los estados de transición y sus energías. Las preguntas significativas se relacionan con la existencia y la estructura de los intermediarios inestables, con la descripción de los estados de transición (el favorecido, así como las alternativas reales o razonables), y con los factores que afectan a las energías libres de los estados de transición relevantes. Aunque la estimación y el cálculo de las energías libres de activación es el objetivo más importante de todo estudio mecanístico, este problema final no se enfrenta en ninguna parte de manera más aguda que en las reacciones de “termoreorganización”.”

Las reacciones pericíclicas pueden ser consideradas como la clase más importante dentro de las reacciones orgánicas. Y una de las razones principales de ello es que ciertamente, los mecanismos de estas reacciones han sido el tema de múltiples controversias acaloradas e interesantes. Woodward y Hoffmann definieron el concepto de una reacción pericíclica: una reacción concertada en la cual todos los enlaces están siendo formados o fragmentados alrededor de un círculo. Aunque las reglas de Woodward y Hoffmann declaran lo que puede y no puede suceder en una reacción pericíclica⁵³, estas reglas no sirven para responder a cuestiones mecanísticas. Este hecho ha sido una constante por más de 70 años y muy lejos de llegar a un consenso, han surgido múltiples propuestas que tratan de explicar este tipo de transformaciones, lo cual ha sido interpretado como que no existe un mecanismo general que describa de manera correcta todos los procesos pericíclicos, más bien, existen múltiples variantes mecanísticas que son enteramente dependientes de las características de cada sustrato.

72) Doering, W. von E.; Roth, W. R.; *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 67.

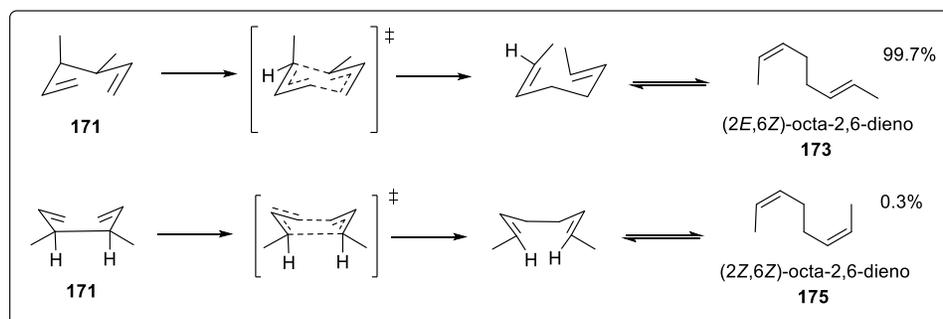
En el estudio descrito por Doering y Roth⁷² se desarrollaron una serie de experimentos muy ingeniosos encaminados a responder esta cuestión (esquema 59).



Esquema 59. Estudios realizados por Doering y Roth para elucidar el mecanismo de la transposición de Cope.

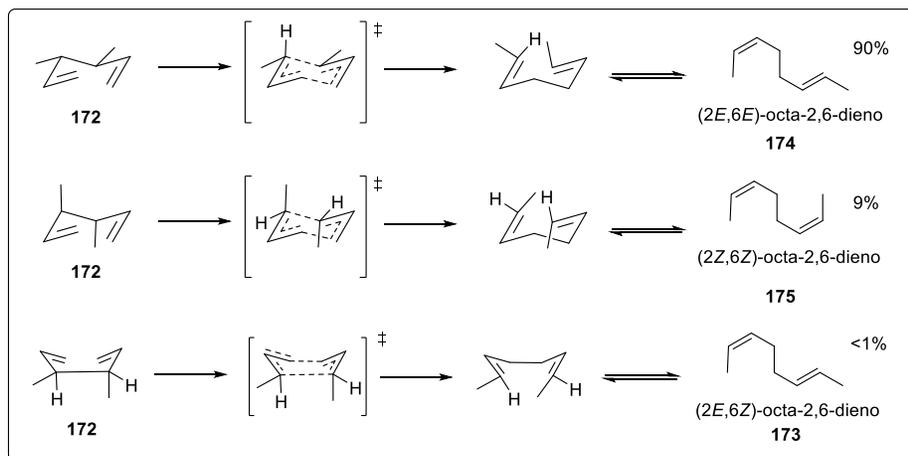
En primer lugar, sintetizaron dos dienos diferentes derivados del 3,4-dimetilhexa-1,5-dieno. El compuesto **171** que presenta estereoquímica *meso* y su estereoisómero **172** que se obtuvo en su forma racémica. Al llevar a cabo la transposición de estos compuestos se observaron datos interesantes y según argumentan los autores, “con una sola conclusión simple e inequívoca”. Esta conclusión es, que la transposición de Cope en estos sistemas ocurre a través de un estado de transición con geometría tipo silla que se diferencia entre 5 y 7 kcal/mol del correspondiente bote en competencia. Es decir, según los autores la transposición ocurre de manera concertada a través de un estado de transición con geometría tipo silla.

Esto puede explicarse según el esquema 60. Puede notarse que para el caso del isómero *meso* existen dos posibles estados de transición, los cuales difieren justo en la geometría del sistema cíclico que se forma como intermediario transicional. Estas dos posibles rutas difieren en energía lo suficiente como para que el proceso se de altísima estereoselectividad conduciendo hacia el dieno con estereoquímica (*E*, *Z*) **173**. Esto implica según los autores, que la estructura *meso* prefiere la geometría tipo silla (hecho comúnmente aceptado para sistemas de seis átomos formando estructuras cíclicas). Mientras que el producto con estereoquímica (*Z*, *Z*) **175** es prácticamente nulo, hecho debido a la conformación tipo bote de mayor energía que se requiere para realizar el proceso.



Esquema 60. Propuesta mecanística hecha por Doering y Roth para la transposición de Cope en **171**.

Si observamos el caso del compuesto racémico **172** (esquema 61), ahora existen dos posibles sillas para el intermediario de transición, aquella silla donde los dos grupos metilo se encuentran en disposición ecuatorial (aceptada comúnmente como más estable) o bien la silla con disposiciones axiales (menos favorecida) lo cual conduce a los isómeros **174** y **175**. Mientras que el producto **173** que proviene del conformero tipo bote se observa nuevamente en proporciones ínfimas, denotando su baja preferencia en el estado de transición.



Esquema 61. Propuesta mecanística hecha por Doering y Roth para la transposición de Cope en **172**.

A partir de estos resultados, se extendió la idea de que las geometrías que adoptan los estados de transición de dienos en la transposición de Cope suelen ser de tipo silla. Los autores adjudican en parte esta predilección, debido al impedimento de interacciones no enlazantes que mantienen entre sí los átomos de la cadena al momento de realizar la transposición. Denominan a estas dos aproximaciones, sistemas de cuatro centros y de seis centros (figura 18) haciendo referencia al número de átomos que parecerían traslapar orbitales con densidad electrónica, de manera análoga a la descripción que se acepta para la reacción de Diels-Alder, donde el aducto *endo* se favorece porque existe un mayor contacto de los orbitales atómicos de todos los átomos en esa disposición. Sin embargo, los autores declaran que en las transposiciones de Cope se favorece más el sistema de cuatro centros, es decir la conformación de silla (con menos átomos traslapados) (figura 18A) ya que la conformación de tipo bote expone directamente en el espacio a los átomos 1 y 6 y esto no está favorecido energéticamente para la reacción de Cope (figura 18B), argumentado interacciones repulsivas entre los orbitales de dichos átomos.

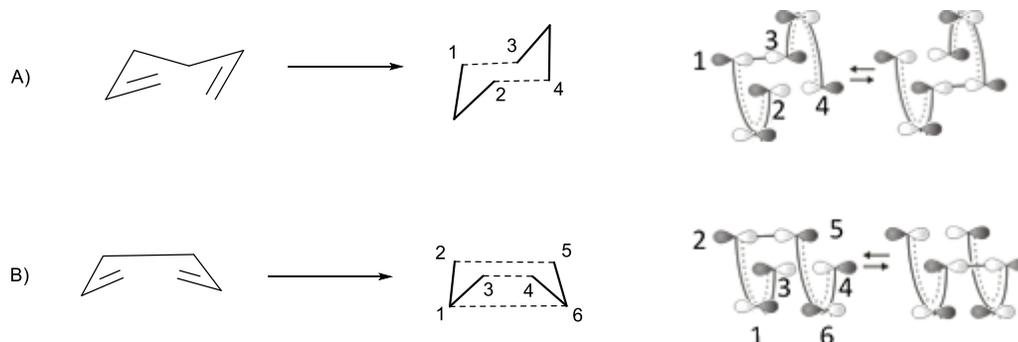


Figura 18. Posibles conformaciones adoptadas por el estado de transición en la transposición de Cope y sus interacciones orbitales en un sistema de cuatro centros A) y en uno de seis centros B).

Esto sugiere que los mecanismos de reacción no son exactamente iguales en ambas reacciones pericíclicas, pero además los autores proponen que la explicación a este fenómeno, podría ser que el sistema de cuatro centros (silla) realiza la reacción de manera concertada y al no estar interaccionando los carbonos centrales de la cadena, esto permite el tránsito de densidad de manera concertada a través de los orbitales π . Sin embargo, en el sistema de seis centros (bote) se estaría favoreciendo una reacción con carácter más radicalario y dado que los dos alilos que se generarían, presentan un nodo en el carbono central, no tendrían problema al estar dispuestos en el mismo espacio, ya que, al no transitar densidad electrónica por ese plano nodal, no existen interacciones repulsivas y la conformación no está desfavorecida.

Desde entonces se ha propuesto que la reacción de Cope puede ocurrir a través de tres mecanismos principales (figura 19). En primer lugar, puede ocurrir que el enlace entre los carbonos 3 y 4 del sistema diénico se fragmente homolíticamente, generando un par de radicales alilo (figura 19A), los cuales se recombinan a través de los carbonos 1 y 6 para generar el producto de transposición. La siguiente posibilidad, es que en primer lugar se forme el enlace entre los carbonos 1 y 6, generando una estructura ciclohexánica con carácter diradicaloide (figura 19B), a este intermediario se le ha llamado de manera general sistema 1,4-diilo, este diilo posteriormente fragmenta el enlace entre los carbonos 3 y 4 para generar el producto de transposición. La última opción que ha sido propuesta, es que el sistema lleve a cabo de manera concertada la deslocalización electrónica, este tipo de mecanismos tienen un alto carácter aromático (figura 19C), sin embargo, dentro de esta propuesta, se admite, que el proceso concertado puede ocurrir de manera sincrónica (figura 19C) o bien asincrónica, en donde las distancias de los átomos no son simétricas y el grado de aromaticidad es mucho menor (figura 19D).

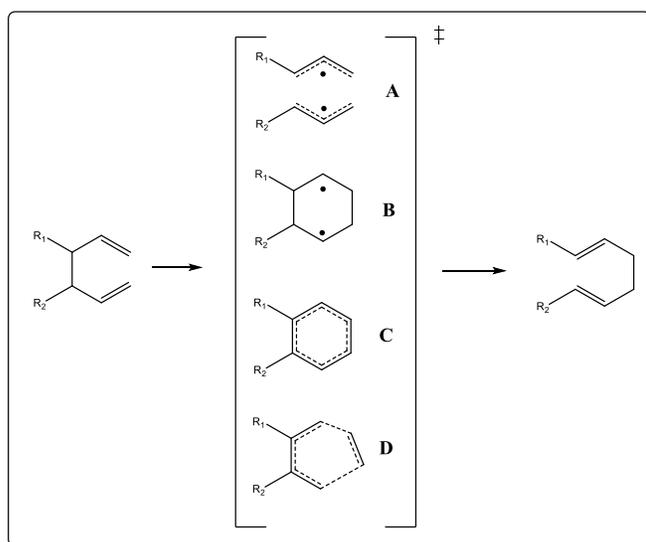
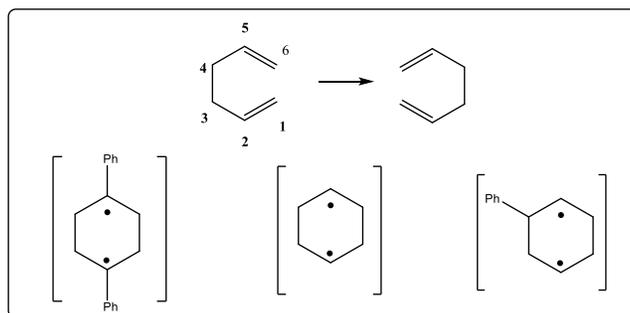


Figura 19. Posibles estados de transición propuestos para la transposición de Cope.

Una de las primeras evidencias de la dependencia que guarda la reactividad con los sustituyentes en la transposición de Cope, fue dada por el mismo Cope, al realizar un estudio sobre como afectaba la incorporación de grupos nitrilo o éster en la posición 3 del sistema 1,5-hexadiénico los parámetros cinéticos de dichos reordenamientos.⁷³ En estos estudios concluyen el alto decremento en la entropía de activación indica que la reacción procede *vía* un estado cíclico y que la incorporación de los grupos ciano aumenta significativamente la rapidez de la reacción probablemente por la sustracción de densidad en el enlace 3,4, lo cual favorece que dicho enlace se vuelva más lábil y se disocie a energías más bajas.

En este mismo sentido Dewar y Wade⁷⁴ llevan a cabo una serie de estudios sobre los parámetros de reactividad, pero en este caso con la incorporación de grupos fenilo en diferentes posiciones de la cadena del dieno, ellos proponen que la incorporación de grupos fenilo en la posición 2 o 5 debería de afectar significativamente la rapidez de la reacción si dicha reacción procede *vía* un intermediario de tipo 1,4-diilo (esquema 62), mientras que si este intermediario no es el responsable del reordenamiento no deberían verse afectados los parámetros cinéticos. Así mismo, discuten sobre que efectos podría generar la incorporación del grupo fenilo en la posición 3 o 4.



Esquema 62. Posibles estructuras para el intermediario diilo formado en la transposición de Cope y el cambio en estabilidad por la incorporación de grupos fenilo.

Los investigadores concluyen de su estudio, que efectivamente los sustratos que presentan grupos fenilos en las posiciones 2 o 5 son los que más activados se ven en la transposición, aumentando significativamente su rapidez, mientras que este comportamiento no se observa cuando el grupo fenilo se incorpora en la posición 3. Ellos postulan que estos resultados validan la teoría de que el intermediario diilo puede llegar a formarse y que aquellos sistemas que incorporan grupos que estabilicen radicales en las posiciones 2 o 5 del sistema diénico procederán preferentemente a través de ese tipo de intermediarios.

Años más tarde Gunther⁷⁵ y colaboradores realizan estudios sobre la incorporación de grupos nitrilo en el reordenamiento del Barbaleno y determinan que la presencia del grupo ciano en las posiciones 3 del sistema 1,5-hexadiénico no modifica los parámetros significativamente apoyando la teoría de que en estos casos la reacción procede preferentemente a través de el par de radicales alilo que se recombinan.

Tales evidencias experimentales brindaron nueva información acerca de los posibles mecanismos que puede seguir la transposición de Cope, sin embargo, también aumentaron la controversia sobre qué ocurre realmente durante el reordenamiento.

Para ayudar a resolver esta interrogante a finales del siglo XX se empezaron a desallorar métodos computacionales basados en la mecánica cuántica que ayudaron a entender los procesos que ocurren durante las reacciones químicas. Y la reacción de Cope fue una de las primeras cuyo estudio fue abordado a través de esta estrategia.

73) Foster, E. G., Cope, A. C., Daniels, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69 (8), 1893.

74) a) Dewar, M. J. S.; Wade, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95 (1), 290. b) Dewar, M. J. S.; Wade, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4417.

75) Gunther, H., Runsink, J., Schmickler, H., Schmitt, P.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, (3), 289.

Dewar y su grupo fueron de los primeros en implementar el uso de cálculos computacionales en el estudio de la reacción de Cope⁷⁶. De hecho, ellos acuñan el término diradaloide, basados en el hecho de que los diradicales singletes son especies inestables, así que es más apropiado referirse al intermediario diilo, como intermediario diradaloide y a todos los posibles mecanismos derivados de este sistema como reacciones que proceden a través de intermediarios diradaloideos, los cuales son diferentes en términos electrónicos a los diradicales formales.

Gajewski y Conrad⁷⁷ a través de una serie de cálculos MINDO determinan que los intermediarios de tipo diilo, son energéticamente más elevados en comparación con sus contrapartes dialílica o concertada y, en consecuencia, es menos probable que los sistemas transiten por ese camino. Así mismo verifican que la incorporación de sustituyentes en las posiciones 2 o 5 es el único factor que puede alterar este comportamiento, tal y como habían demostrado Dewar y Wade experimentalmente unos años antes.

También se han realizado estudios computacionales sobre la incorporación del grupo ciano en el sistema de Cope⁷⁸ y estos han apoyado los resultados observados experimentalmente. En el sentido de que el grupo ciano tiene mayor impacto cuando se encuentra en las posiciones 3 o 4, favoreciendo la formación de la forma dialílica sobre la forma diradaloide, pero además confirman que la estructura de tipo diilo no es formalmente un sistema diradical.

A lo largo de los años se han publicado una alta cantidad de artículos que discuten el problema sobre los mecanismos de reacción en diferentes sistemas de Cope.⁷⁹

Desde las primeras observaciones hechas por Hammond y DeBoer²¹ sobre las transposiciones divinilciclobutánicas (*ver pág. 9*) donde comentan que solamente los *cis*-divinilciclobutanos pueden llevar a cabo la transposición, mientras que los isómeros *trans* muestran patrones de descomposición hacia butadieno y las observaciones hechas por Berson y Dervan¹⁹ (*ver pag. 8*) donde postulan que un estado de transición tipo bote es el más favorecido para llevar a cabo el reordenamiento. No se había realizado un estudio computacional que valorara estas observaciones. Sin embargo, en 2003 Zora y Özkan realizan una exploración muy profunda con un nivel de cálculo basado en MP2//HF para determinar computacionalmente los factores que rigen las transposiciones en sistemas *cis*-divinilciclobutánicos⁸⁰.

76) Dewar, M. J. S.; Ford, G. P.; McKee, M. L.; Rzepa, H. S.; Wade, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99* (15), 5069.

77) Gajewski, J. J.; Conrad, N. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100* (19), 6268.

78) a) Hrovat, D. A.; Borden, W. T.; Vance, R. L.; Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Morokuma, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112* (5), 2018. b) Staroverov, V. N.; Davidson, E. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7377.

79) Por citar algunos ejemplos sobre la amplia literatura al respecto: a) Kozłowski, P., Dupuis, M., Davidson, E. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 774. b) Aviegro, K. J., Li, Y., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 81. c) Hrovat, D. A.; Borden, W. T. K. N.; Morokuma, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112* (5), 2018. d) Blavins, J.J.; Cooper, D. L.; Karadakov, P. B.; *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 194. e) Sakai, S.; *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 6339.

80) Zora, M.; Özkan, I.; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2003**, *625*, 251.

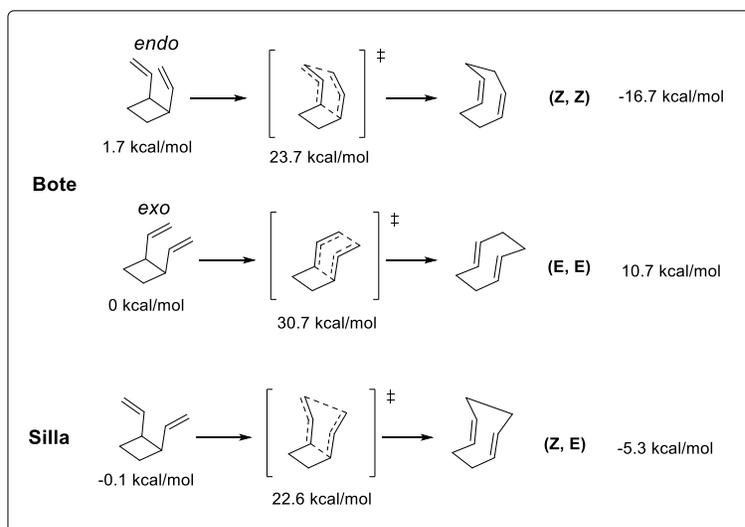


Figura 20. Resultados del estudio computacional sobre la transposición de Cope en sistemas *cis*-divinilciclobutánicos.

Los autores llegan a conclusiones muy importantes (figura 20), ya que son capaces de determinar que la reacción es sobre todo dependiente de la estereoquímica del ciclooctadieno final. Ellos notaron que el ciclooctadieno con estereoquímica (Z, Z) es el isómero más favorecido energéticamente al presentar la mayor estabilidad termodinámica. Un hecho que ya es conocido sobre los ciclooctenos²² (*ver pag. 9*) y que descarta la posibilidad de obtener cualquier otro estereoisómero. Pero más importante aún es el hecho que identifican dos posibles aproximaciones conformacionales para el aducto divinilciclobutánico antes de que lleve a cabo la transposición, las cuales denominan *bote-endo* y *bote-exo* y según sus resultados el estado de transición tipo *endo* es el que presenta la energía de activación más baja y en consecuencia el más favorecido. Y aunque determinan que el camino que adopta la conformación de silla es el que está más favorecido según los valores de energía calculados, la estereoquímica del producto final impide que el proceso se desplace hacia ese sentido, lo cual tiene como consecuencia que solamente uno de los caminos sea factible para realizar la transposición. Si asumimos que solamente el isómero (Z, Z) puede formarse, y que el estado de transición más favorecido es el tipo *bote-endo* entonces, esto sigue que en sustratos con mayor restricción de movimiento conformacional la geometría del estado de transición debería seguir este mismo comportamiento.

Con este panorama decidimos iniciar nuestro estudio computacional. Para ello se trabajó con la suite *Gaussian 09*⁸¹ utilizando los recursos de la supercomputadora Miztli. Se decidió abordar el problema a través del uso de teoría de funcionales de la densidad (DFT), implementando funcionales de la denominada familia de funcionales de Minnesota, desarrollados por Truhlar y colaboradores. En particular decidimos utilizar el funcional M06-2X⁸² ya que es ampliamente utilizado por la comunidad química debido que ha mostrado dar buenos resultados al realizar estudios de reacciones orgánicas, sobre todo tiene buenos valores de termoquímica, lo cual nos interesa para poder evaluar correctamente las barreras involucradas en nuestra transposición.

81) Gaussian 09, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

82) Zhao, Y.; Truhlar, D.G.; *Theor. Chem. Account*, 2008, 120, 215.

Según los antecedentes ya comentados, en primer lugar, es importante saber cual es el arreglo conformacional que nuestros aductos están tomando antes de realizar la transposición. Ya que según Zora y Özkan⁸⁰ en sistemas ciclobutánicos con dos vinilos presentes, la conformación tipo *exo* es la más favorecida y debimos contrastar este primer hecho, ya que nuestros sustratos presentan ahora un residuo de anillo aromático y el cambio en volumen es sustancioso comparado con el alilo estudiado por Zora y Özkan.

Así que en primer lugar se sometió al aducto **85** a un análisis conformacional exhaustivo, para ello se evaluaron los movimientos diedrales para los grupos alilo y arilo (figura 21) a través de la superficie de energía potencial (PES) diedral. Aquí debemos comentar que fue muy ventajoso que el sistema sea un ciclobutano, ya que la restricción conformacional es mucho mayor debido al ciclo y los grados de libertad de la molécula se ven disminuidos. Por esta razón es que nos fue posible evaluar a través de la PES todos los posibles conformeros en una sola operación de cálculo.

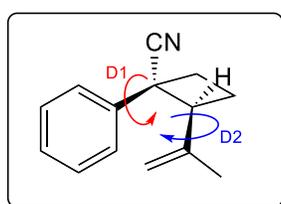


Figura 21. Ángulos diedrales evaluados para construir la PES de conformeros para el aducto **85**.

Se puede observar en la figura 22 que el espacio conformacional es mayúsculo, sin embargo, surgen dos posibles mínimos relativos, los cuales se tomaron para hacer cálculos de optimización y poder determinar cuál es el conformero más estable de todos ellos.

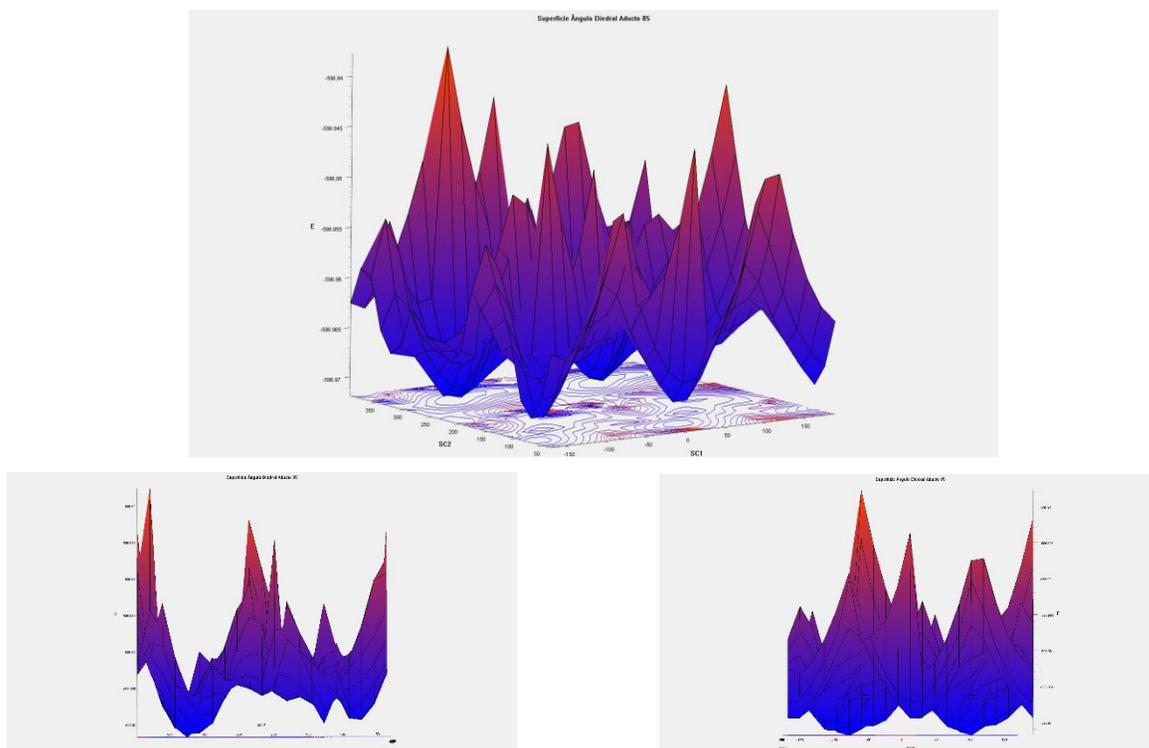


Figura 22. Superficie de energía potencial conformacional derivada del movimiento diedral D1 y D2 en el aducto **85**.

Una vez realizados los procesos de optimización y con las correspondientes verificaciones vibracionales se determinó que el confórmero *endo* es el más estable (figura 23) por aproximadamente 0.36 kcal/mol. Esto contrasta con los resultados reportados por Zora y Özkan, lo cual significa que el anillo aromático a diferencia del alilo, favorece que la disposición preferida por el sistema ahora si sea la sugerida para realizar la transposición de Cope, es decir la bote-*endo*. Sin embargo, la diferencia en energía entre ambos confórmeros no es muy grande, de hecho, podríamos pensar en una mezcla de aproximadamente 65% de confórmero *endo* y 35% en su forma *exo*.

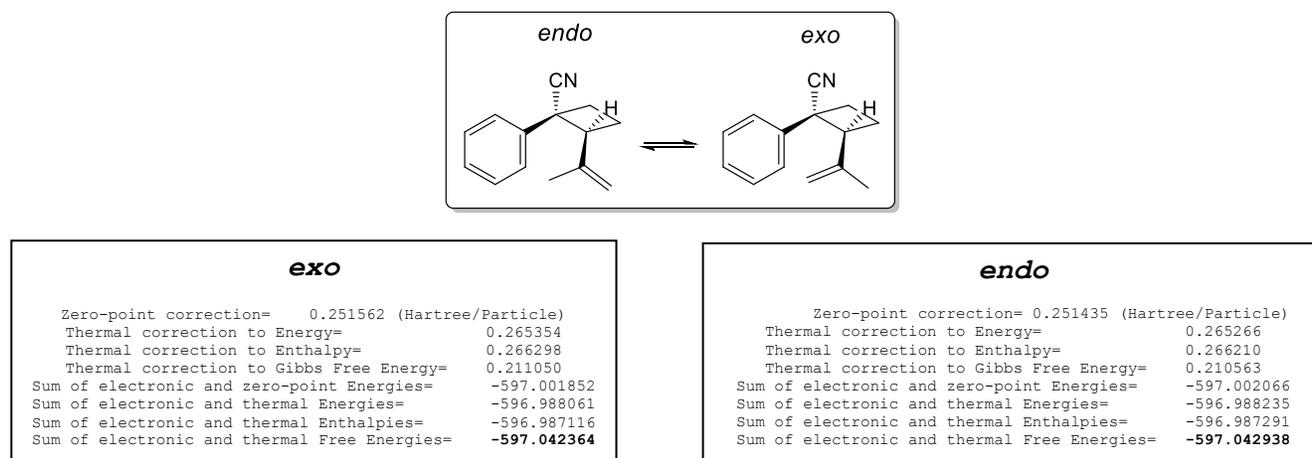
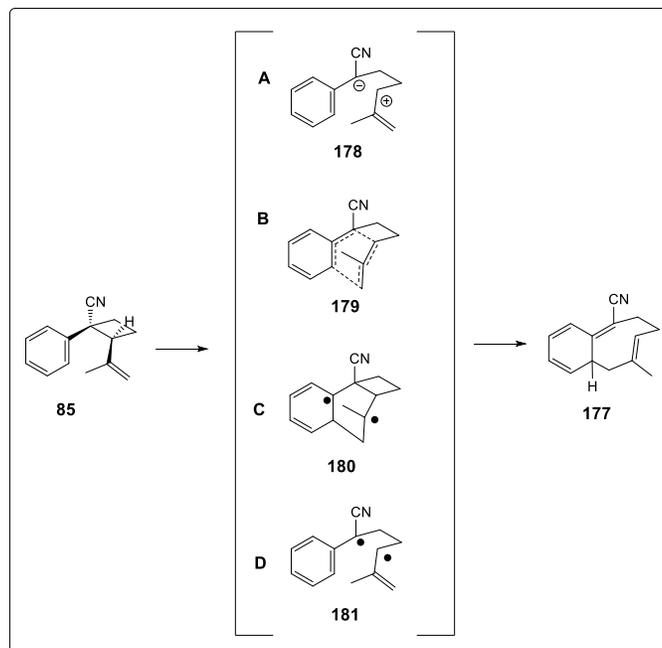


Figura 23. Confórmeros de mínima energía y propiedades termoquímicas determinadas para el aducto **85**.

Recordemos que según el consenso aceptado, la forma *exo* si bien podría realizar la transposición de Cope, genera un ciclooctadieno altamente inestable debido a su estereoquímica (*E, E*), así que esta forma conformacional no debe ser considerada para evaluar un posible estado de transición que nos lleve a la formación de los productos que nosotros observamos experimentalmente, razón por la cual se eligió realizar dicha búsqueda a través del confórmero *endo*. Sin embargo, este valor tan pequeño en diferencia energética entre ambos confórmeros debe ser considerado, ya que aproximadamente el 35% de las moléculas no estarán en la disposición espacial que requiere la transposición de Cope y esto les puede abrir la puerta a realizar algún otro tipo de proceso reactivo, por ejemplo, la formación del aducto ciclohexénico que se observó en competencia en nuestros experimentos.

Con la estructura de mínima energía ya determinada, se inició la exploración de los posibles estados de transición. Según la bibliografía consultada podríamos esperar 3 caminos diferentes para llevar a cabo el proceso, sin embargo y debido a la presencia de un grupo nitrilo, no se descartó la posibilidad de que pudiera ocurrir un mecanismo de tipo iónico (esquema 63A), más los que ya han sido descritos en este tipo de reacciones, el mecanismo pericíclico (esquema 63B) y las opciones radicalarias, tanto el diradicaloide 1,4-diilo (esquema 63C) como el par de alilos interaccionantes (esquema 63D).



Esquema 63. Posibles estados de transición para el aducto **85**.

Una vez que teníamos contemplados los posibles caminos a evaluar, iniciamos la exploración. Para ello decidimos explorar el espacio activo de la reacción a través de las coordenadas de los enlaces que queríamos formar y/o romper, es decir el enlace del ciclobutano que se fragmenta y el enlace que se genera entre el anillo aromático y el vinilo. Esto se logró a través del cálculo de la superficie de energía potencial asociada a estas transformaciones químicas evaluando el cambio de energía con respecto a la coordenada para ambas coordenadas al mismo tiempo.

En primer lugar, se realizaron los cálculos considerando que el sistema no involucra intermediarios con carácter radicaloide, es decir, se realizó el cálculo manteniendo la multiplicidad del sistema en estado singlete y sin mezcla de orbitales atómicos. De este primer ensayo se determinó que el mecanismo iónico es muy poco viable ya que presenta una energía de activación muy alta, por lo cual lo descartamos. Por el contrario, en esta superficie se pudo determinar que un mecanismo de tipo concertado es viable, al menos en las condiciones de restricción en el cambio de multiplicidad evaluado (figura 24). Pero un resultado más impresionante fue el hecho de que la superficie de energía potencial predice que a valores de energía muy grandes, el sistema puede fragmentarse para generar isopreno y el alqueno correspondiente. Estos fragmentos han sido observados en este tipo de transposiciones, recordemos que Hammond y DeBoer observaron la formación de isopreno durante sus experimentos²¹. Y nuestro cálculo es consistente con este resultado, ya que predice el mismo como Hammond y DeBoer han reportado que en transposiciones que se someten a calentamiento muy elevado se observa la descomposición del ciclobutano mediante un proceso tipo *retro* [2+2]. Nuestros cálculos sugieren que este tipo de fragmentaciones estarían favorecidas a temperaturas excesivamente altas, al menos si se explicaran por la disociación iónica del sustrato.

Sin embargo, la PES predice que antes de observar esta fragmentación, el sistema tendría la energía suficiente para transponer *vía* la migración sigmatrópica [3.3] concertada.

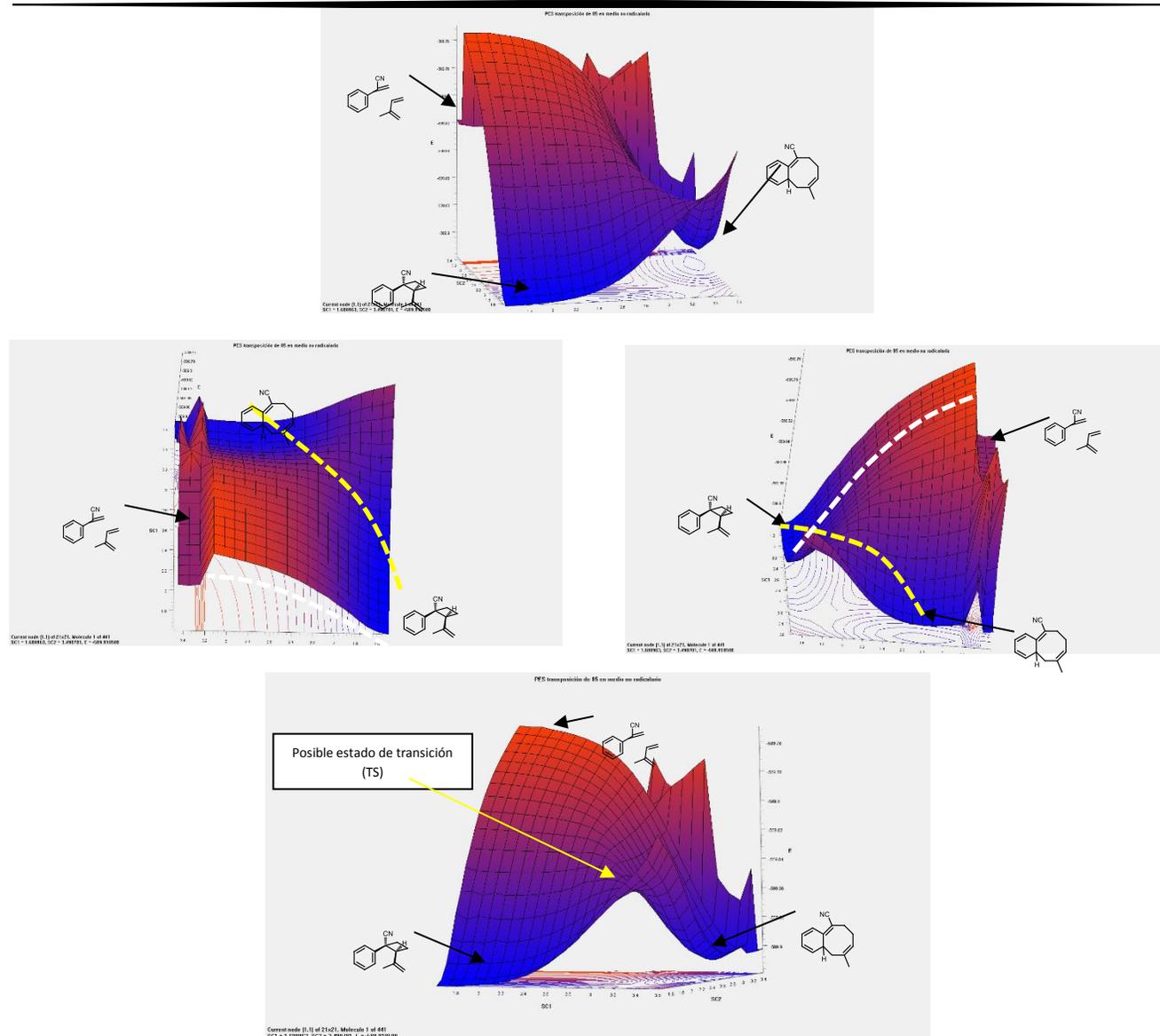


Figura 24. PES para la transposición del aducto **85** en un medio ausente de especies diradicaloides.

Se puede observar en la figura 24 que existe una posible trayectoria transicional (color amarillo) que podría conectar a las estructuras **85** y **177**. Además, se observa que esta barrera está muy por debajo de la correspondiente barrera de disociación del anillo ciclobutánico (color blanco).

Estos resultados sugieren que mediante un reordenamiento “clásico” de Cope, es decir, una reacción pericíclica con mecanismo enteramente concertado, se podría explicar la formación del intermediario **177**, el cual al ser rearomatizado nos permitiría obtener el benzocicloocténo **135** que observamos en nuestros experimentos. Sin embargo, los cálculos también nos indican que el producto **177** es de mayor energía que el aducto **85**, lo cual hace que el proceso se vuelva altamente reversible en condiciones ausentes de base.

Si bien este primer experimento computacional, nos daba la posible respuesta a nuestra pregunta, era importante evaluar el camino que involucra el carácter radicaloide en los intermediarios y contrastar los

resultados. Así que se realizaron los cálculos del sistema bajo las condiciones radicaloides y los resultados fueron impresionantes (figura 25).

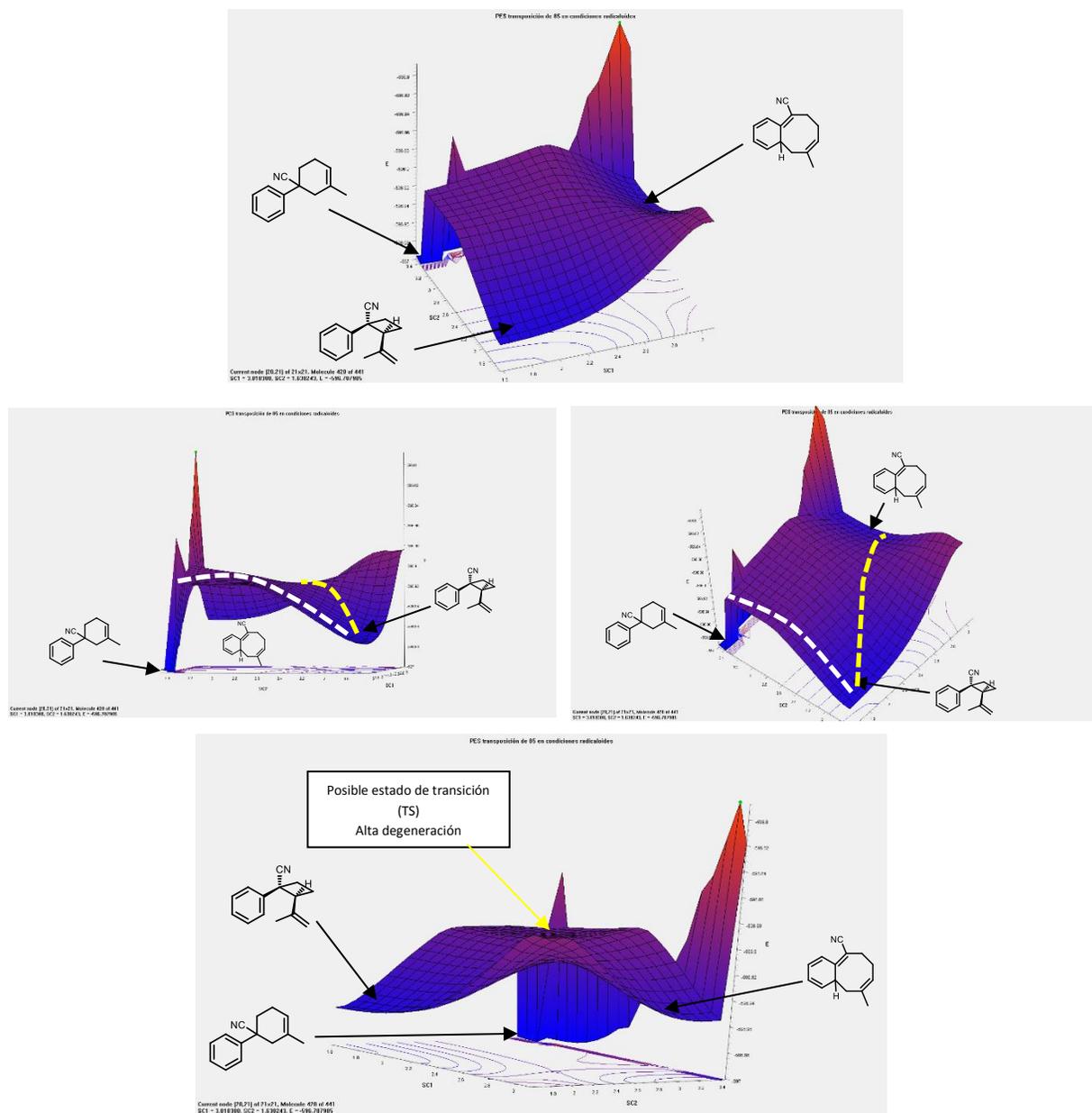
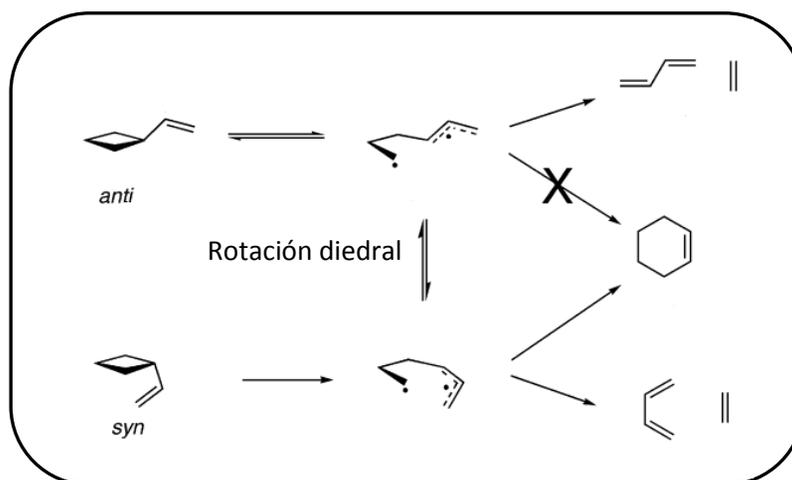


Figura 25. PES para la transposición del aducto **85** en a través de especies diradicaloides.

Cuando observamos los resultados nos quedamos asombrados de ver lo predictivo del método computacional, ya que cuando al sistema se le permite tener un comportamiento radicaloide aparece en la superficie la estructura ciclohexénica **134** que habíamos identificado en nuestros experimentos.

Se observa que la topología de la PES es muy diferente a la obtenida en condiciones no radicaloides, en primer lugar, hay una amplia zona que presenta alto grado de degeneración electrónica, es decir, las estructuras que habitan a lo largo de ese espacio suelen ser isoenergéticas o presentar diferencias mínimas en su energía, aunque estructuralmente se diferencien bastante. Esto es un problema serio si tratamos de determinar el estado de transición en esta zona, ya que los algoritmos para lograrlo se basan en el análisis del gradiente de la energía a lo largo de la coordenada de reacción para así tratar de encontrar el punto de silla de primer orden que corresponde al TS. Si la superficie empieza a presentar alta degeneración este proceso puede llegar a ser ineficaz.

Para resolver este problema se han sugerido alternativas como los cálculos tipo URVA (Unified Reaction Valley Approach)⁸³ sin embargo este tipo de cálculos requieren descomposiciones matemáticas complejas y puede volverse una tarea muy complicada. Sin embargo, en 2006 Houk y Northrop⁸⁴ publicaron un estudio computacional realizado sobre transposiciones vinilciclobutánicas y los autores observan que la superficie de energía potencial de este tipo de reacciones tiene una topología casi plana, sin embargo, son capaces de determinar los estados de transición que operan en dicho reordenamiento (esquema 64).



Esquema 64. Posibles rutas mecanísticas radicalarias que sufre un vinilciclobutano según Houk y Northrop.

Según los autores solamente el sistema de tipo *endo* (*syn* para los autores) es el que tiene la posibilidad de fragmentarse homolíticamente y formar el par de alilos que se recombinan para generar el ciclohexeno correspondiente. Los investigadores comentan que, aunque en principio la recombinación podría generar el ciclobutano *anti* (*exo*), esto demanda una rotación del enlace sigma que une el alilo a la cadena carbonada y este proceso no está favorecido energéticamente. Así que por esta razón postulan que el ciclobutano *anti*, no puede conducir a la formación del ciclohexeno mediante la recombinación, sino que más bien es este isómero el que da paso a las fragmentaciones del anillo ciclobutánico que han sido reportadas por varios investigadores.

83) a) Konkoli, Z.; Cremer, D.; Kraka, E.; *J. Phys. Chem. A*, **1997**, 101, 1742. b) Kraka, E.; Cremer, D.; *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 591. c) Cremer, D.; Kraka, E.; *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1524. d) Kraka, E.; *Comput. Mol. Sci.* **2011**, 1, 531.

84) Northrop, B. H.; Houk, K. N.; *J. Org. Chem.*, **2006**, 71(1), 3.

Si esto es cierto, entonces el hecho de que el análisis conformacional realizado al inicio nos haya arrojado que el confórmero *endo* es el más favorecido, podría estar relacionado con la formación del ciclohexeno **134**, ya que el diradical que se formaría de esta fragmentación homolítica, tendría la disposición espacial adecuada para recombinarse efectivamente en el ciclohexeno **134**.

A la par de esta información, la PES que se obtuvo de nuestros cálculos (figura 25) nos proporcionó más datos valiosos. Se puede observar que a diferencia del intermediario **177**, que posee más energía que el ciclobutano **85**, el ciclohexeno **134** gana ahora más estabilidad que la materia prima. Esto significa que una vez que se ha llevado a cabo la formación del ciclohexeno, el proceso se hace irreversible. Esto puede explicar porque siempre observamos cantidades del isómero ciclohexénico en todos nuestros experimentos.

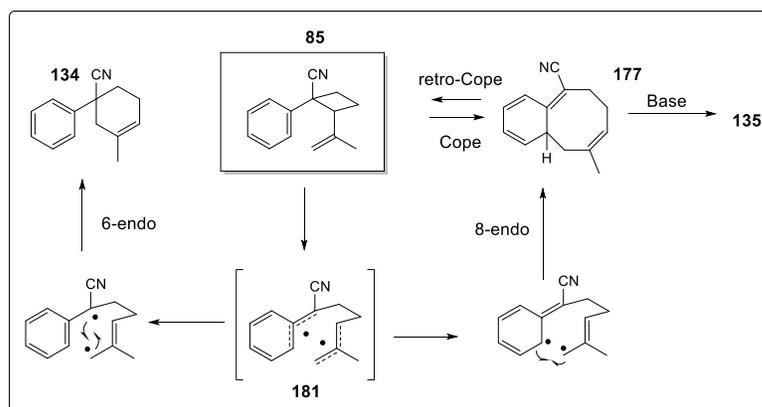
El comportamiento de la energía de los compuestos evaluados sustenta la teoría que teníamos sobre que la reacción está en competencia entre los procesos cinético y termodinámico. La superficie indica que el producto ciclohexénico es el que presenta la mayor estabilidad termodinámica, mientras que el cicloocteno es más inestable. El problema radica en que las zonas por las cuales pueden transitar ambos procesos (figura 25 color amarillo o blanco) es ahora muy parecido energéticamente hablando y esta puede ser la razón de que nuestros experimentos sean tan susceptibles a la temperatura.

Finalmente, la superficie también nos indicó que el mecanismo tipo diilo (esquema 63C), no está favorecido en nuestro sistema, se realizaron múltiples intentos por optimizar dicho intermediario, sin embargo, todos los intentos fueron infructuosos, esto nos hace pensar que la estructura de tipo diilo es demasiado inestable debido a la tensión que presenta el sistema de tres anillos fusionados juntos, siendo uno de ellos de cuatro miembros.

Estos primeros resultados nos permitieron elucidar un panorama más correcto sobre como ocurre la transposición en nuestros sistemas. Lo que propusimos originalmente (esquema 65) es que el aducto **85** podría realizar una transposición clásica [3.3], lo cual lo conduciría directamente hacia el intermediario **177**, el cual en presencia de una base puede rearomatizarse y generar el benzocicloocteno **135**. Sin embargo, dado que **177** es de mayor energía este proceso puede estar en equilibrio reversible generando de nuevo al aducto **85** el cual ahora podría fragmentarse homolíticamente para generar el diradical **181**, el cual tendría dos posibilidades de recombinación: un cierre tipo *6-endo* que lo convertiría en el ciclohexeno **134** el cual al ser ahora la especie más estable de todas hace irreversible el proceso; la segunda posibilidad es que **181** realice la recombinación de tipo *8-endo* lo cual forma el intermediario **177**, el cual entra de nuevo a la competencia de equilibrios que puede reiniciar el proceso o terminarlo.

Si nuestra hipótesis es cierta, entonces el diradical **181** sería el intermediario clave que conecta todos los productos entre sí.

Así que decidimos realizar la búsqueda de los puntos estacionarios que definirían a estas estructuras propuestas. Para ello los cálculos en esta etapa se realizaron a un nivel de teoría más elevado para garantizar que los valores de energía calculados contemplaran el mayor número de contribuciones y efectos electrónicos en las geometrías, lo cual nos permitiría evaluar más correctamente los fenómenos que operan en la transposición.



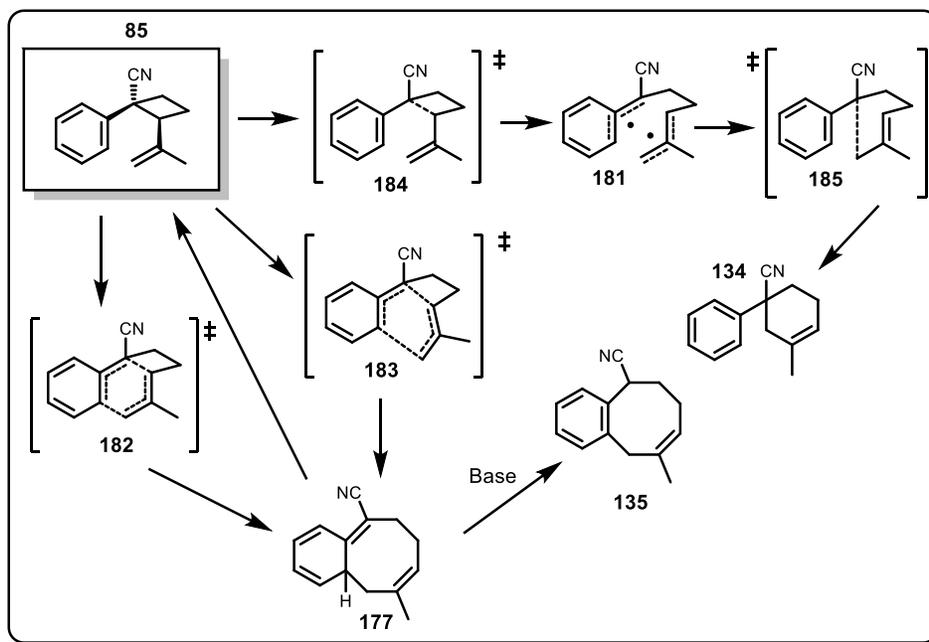
Esquema 65. Mecanismo de reacción para las transposiciones sugerido en primera instancia por los análisis de superficie de energía potencial para **85**.

Después de una larga serie de intentos para optimizar las geometrías propuestas y encontrar las trayectorias que conectaran a dichas estructuras, no logramos hacer que nuestra propuesta fuera validada por los cálculos computacionales. Si bien fuimos capaces de optimizar al intermediario **181** y logramos encontrar la trayectoria y el TS que lo conecta a **134**, esto no pudo ser logrado para encontrar la conexión con **177**, es decir, la supuesta recombinación del diradical parece no ocurrir, ya que todas las trayectorias que evaluamos basadas en esta reacción resultaron ser procesos con barreras energéticas mayores a las determinadas para la recombinación que forma a **134**. Esto estaba en clara discrepancia con nuestros resultados experimentales, ya que nosotros sabíamos que el producto que se obtenía en mayor abundancia es el isómero benzocicloocténico **135**, así que la trayectoria que lo formase debería ser de menor energía que la trayectoria que forma al compuesto ciclohexénico. Así que pensamos que tal vez el proceso se llevaba a cabo de manera concertada como sugería la primera superficie evaluada.

Desafortunadamente al determinar la energía para el estado de transición pericíclico descubrimos que nuevamente este camino es de mayor energía comparado con el proceso de fragmentación homolítica que genera al diradical **181**, así que nuevamente este resultado contradice nuestras observaciones experimentales.

El problema fue, como se había comentado anteriormente que la zona por donde estaban transitando ambos caminos es demasiado plana en términos de topología de la PES, así que dificulta el encontrar el TS porque este queda “opacado” dentro de la amplia mezcla de geometrías con energías degeneradas. Así que se recurrió a analizar los gradientes de la energía en cada paso de optimización dentro de la PES, es decir, se evaluó punto por punto *vía* escaneos en una sola coordenada de reacción las diferentes geometrías que eran candidatas a ser un TS. Aunque este proceso nos llevó mucho tiempo de computo, al final tuvo su recompensa ya que logramos identificar dentro de la zona de degeneración energética, una geometría que puede explicar la conexión entre el sustrato **85** y el intermediario **177** y que presenta una barrera de activación menor a la determinada para la formación del diradical **181**.

Con estos nuevos resultados fue posible construir el esquema que representa correctamente el mecanismo de reacción (esquema 66) y el diagrama de energía correspondiente para los procesos en competencia en la primera etapa de la transposición de Cope (gráfico 1).



Esquema 66. Mecanismo de reacción determinado para los procesos de transposición que ocurren en **85**.

Gracias a la búsqueda exhaustiva del último estado de transición logramos determinar que no ocurre una recombinación radicalaria de **181** para formar el producto cicloocténico **177**, como pensábamos originalmente. Los cálculos nos indican que lo que ocurre es que se tienen dos caminos completamente diferentes que están en competencia por las diferencias tan bajas en energía que existen entre ellos.

Según nuestros resultados lo primero que debería ocurrir es que el aducto **85** realice la transposición tipo Cope, a través de un estado de transición concertado pero asincrónico **183** con una geometría distorsionada y con cierto carácter radicaloide. Recordemos que este tipo de estados de transición tienen menos carácter aromático comparado con su contraparte concertada sincrónica **182**. Los cálculos sugieren que ambos procesos de reordenamiento son posibles, sin embargo, el estado concertado presenta una energía de activación de 34.7 kcal/mol, mientras que el estado asincrónico radicaloide tiene una barrera de 30.6 kcal/mol. Esta diferencia es significativa e implica que es poco probable que el mecanismo a través del cual se reordenan nuestros sistemas sea el clásico mecanismo propuesto para la transposición de Cope en sistemas no aromáticos. Esto nos hizo recordar los ensayos que intentamos para realizar la transposición catalizada por metales. Es muy probable que esos experimentos hayan fracasado, debido a que el sistema arilvinilciclobutánico, no presenta los mismos grados de coordinación al centro metálico que favorecen el reordenamiento concertado clásico, ya que de ser así probablemente hubiéramos logrado abatir la barrera energética ya mencionada, sin embargo, eso no sucedió, lo cual ya era un indicativo de que el mecanismo de reacción debería proceder de otra manera.

El estado de transición **184** requiere de 32.5 kcal/mol para proceder, eso significa que se encuentra energéticamente entre los dos mecanismos que conducen al producto de transposición tipo Cope, sin embargo, una vez formado el diradical **181** el proceso difícilmente regresa a la materia prima, ya que existe un estado de transición, el **185** que es justo el TS para la recombinación radicalaria y este TS tiene una barrera de tan solo 2.5 kcal/mol para realizar la recombinación lo que permite obtener el ciclohexeno **134** irreversiblemente.

Un factor muy importante a considerar son las distancias entre los carbonos que presentaron dichos TS (figura 26), ya que si observamos las distancias de enlace es claro que el TS **184** es el que presenta la distancia C-C más grande, con un valor de 2.52Å para los carbonos que cierran el ciclobutano, este valor parece ser la frontera donde la estructura transicional adopta el carácter de diradical. Como podemos ver los TS **182** y **183** presentan esa distancia más corta, lo cual nos habla de que el carácter de dichos intermediarios no es propiamente el radicalario formal, sin embargo, la estructura ya empieza a comportarse con ciertas características de radical. Lo que es relevante es ver que la distancia a la cual existe la interacción entre el carbono del anillo aromático y el carbono del alilo en **183** es de 3.19Å, significa que los carbonos deben estar próximos para poder formalizar el enlace, sin embargo, si sobrepasan la barrera de los 3.2Å la interacción se pierde y entonces el sistema se fragmenta homolíticamente para formar el diradical **181**.

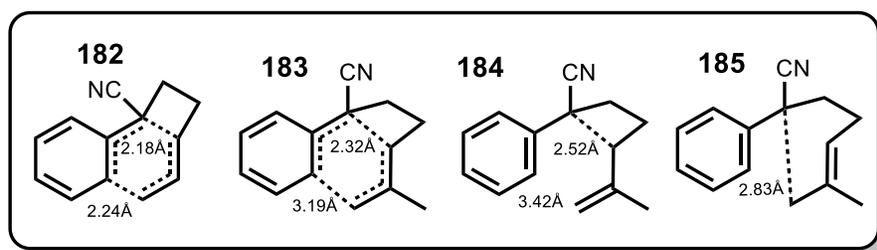


Figura 26. Distancias interatómicas para los TS encontrados en la transposición de **85**.

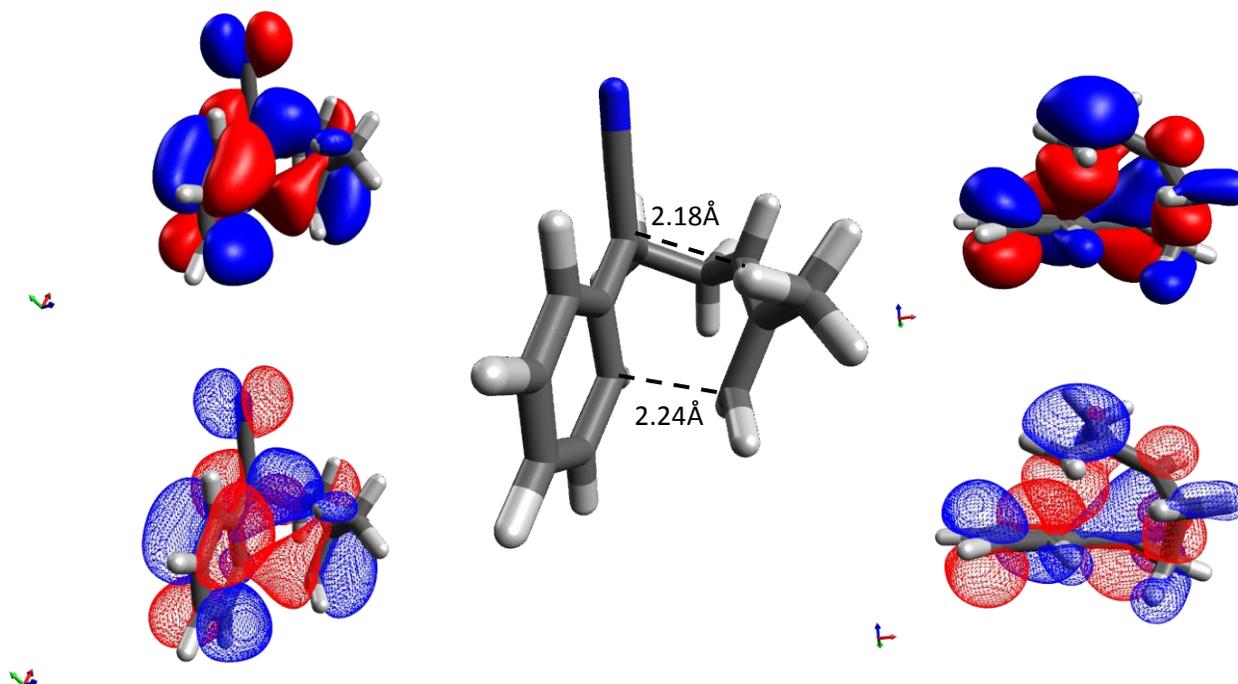


Figura 27. Orbitales HOMO calculados a un valor de isosuperficie=0.02 para el TS **182**.

Esto se puede observar más claramente en los gráficos del HOMO para cada estado de transición (figuras 27, 28, 29, 30). En el caso de la estructura **182**, se puede ver que entre los carbonos que se localizan a 2.24Å existe una zona de densidad electrónica en el orbital, podríamos adjudicar a esto, la interacción que forma el enlace entre esos dos átomos. Mientras que los carbonos que están a 2.18Å presentan igualmente una zona de densidad, de hecho, es claro ver como el orbital molecular está distribuido a lo largo del anillo de benceno mostrando su profunda participación en la distribución electrónica de la estructura transicional.

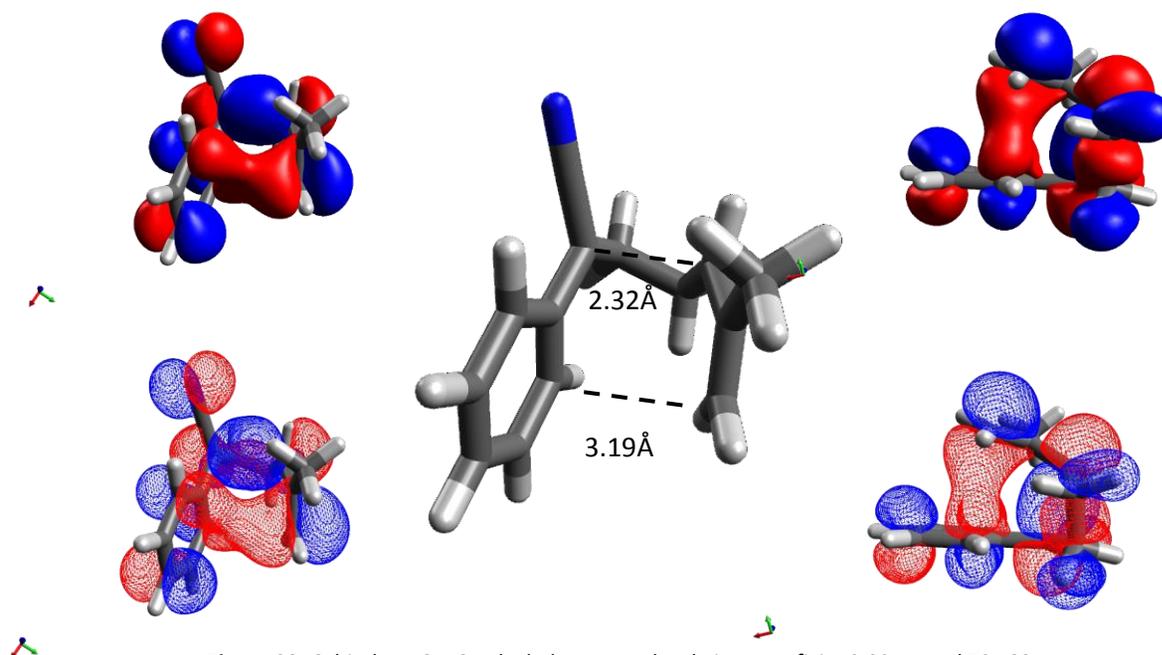


Figura 28. Orbitales HOMO calculados a un valor de isosuperficie=0.02 para el TS **183**.

Algo muy similar se observa en el orbital molecular para el TS **183**. Recordemos que **183** es el TS de más baja energía y el que permite al sustrato llevar a cabo la transposición de manera asincrónica. Aunque la distancia en este caso es de 3.19Å se observa la presencia de densidad electrónica entre los carbonos correspondiente, justo la densidad que empieza a formar el enlace. Sin embargo, a diferencia del TS **182**, en esta estructura ya no se nota la alta participación del anillo de benceno dentro del orbital molecular. Esto nos hace pensar que probablemente parte de esa densidad es sustraída del anillo de benceno justamente para poder lograr mantener la interacción de los carbonos que forman el enlace a 3.19Å, enriqueciendo así esa zona de la molécula.

Si ahora analizamos el caso de los estados de transición que presentan marcado carácter de diradical, se observa un comportamiento muy diferente. Para el TS **184** se puede notar claramente (figura 29) que no existe más esa interpenetración de los orbitales atómicos de los carbonos ubicados a 3.42Å, como ocurría en los TS **182** y **183**. Esto sin duda es prueba de que se ha perdido la interacción en esa zona y que ahora el sistema ha perdido la posibilidad de inyectar densidad a lo largo de esa coordenada, con la consecuente pérdida del enlace, lo cual le brinda la oportunidad de realizar un pequeño movimiento diedral para estabilizarse llegando al diradical **181**. Esta nueva distribución en el orbital molecular nos confirma que después de 3.2Å se pierde la interacción, y es justo ahí donde el sustrato tiene acceso al mecanismo de reacción en competencia.

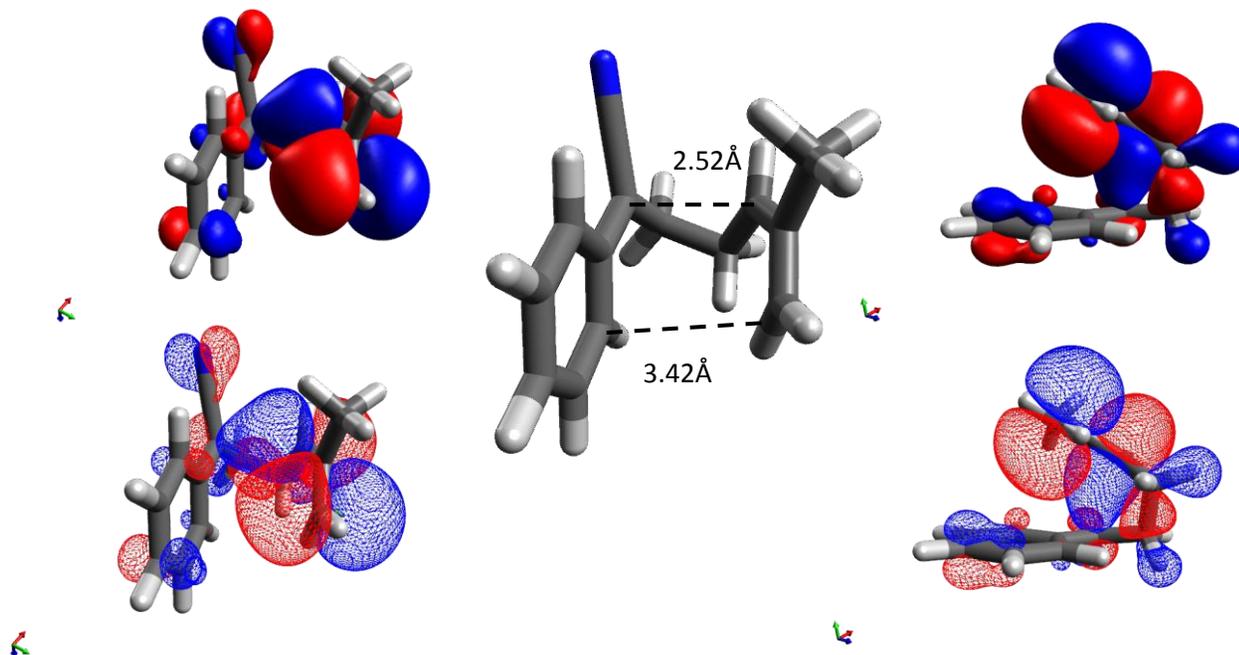


Figura 29. Orbitales HOMO calculados a un valor de isosuperficie=0.02 para el TS 184.

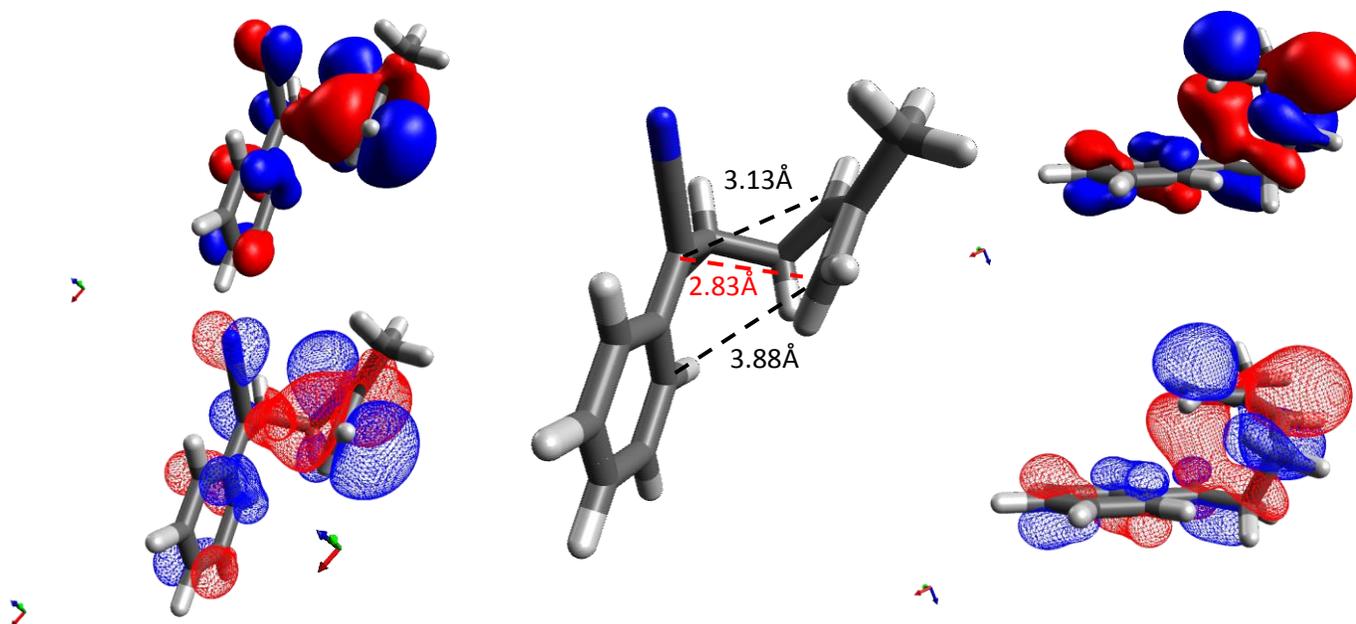
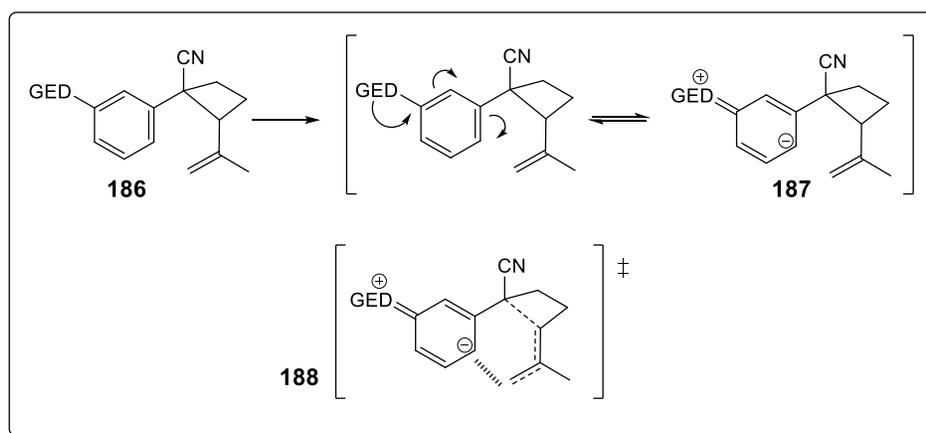


Figura 30. Orbitales HOMO calculados a un valor de isosuperficie=0.02 para el TS 185.

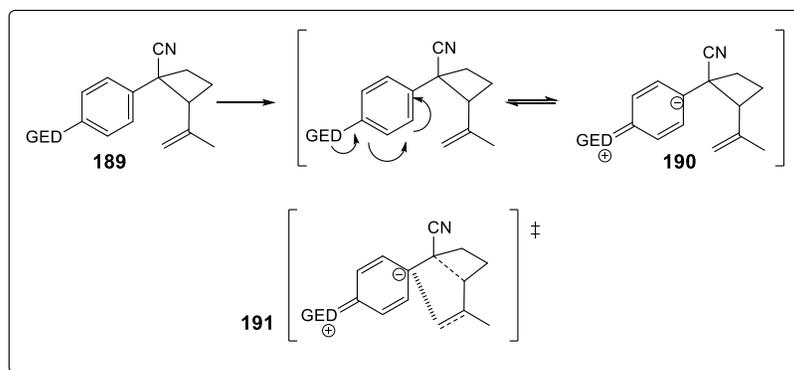
Tanto en **184** como en **185** se observa un patrón similar, donde se ha perdido la interacción que conduce a la transposición [3.3], pero en la estructura **185**, la que produce la recombinación radicalaria, se nota ahora a través del HOMO que átomos formarán el nuevo enlace. Es claro que ahora los átomos que se encuentran a 2.83\AA son los que participan del orbital molecular, es a través de ellos que se fortalece esa zona de densidad electrónica y en consecuencia se forma el ciclohexeno derivado. Cabe mencionar que los carbonos que formarían el sustrato **177** están demasiado alejados entre sí con distancias mayores a 3.5\AA y esto le da libertad a la geometría para alejarse del camino de la transposición de Cope.

Esto nos llevó a pensar sobre el alto rendimiento que se obtuvo para los sustratos **88** y **94**, es decir las plantillas bencénicas que tienen el grupo electrodonador en la posición 3 (esquema 67). Imaginemos que se tiene un derivado **186** con grupos electrodonadores (GED) en la posición 3, si promovemos la deslocalización electrónica en el sistema se podría obtener la forma canónica **187**, esta forma mesomérica presenta un enriquecimiento de la densidad electrónica en el carbono aromático que realizaría el proceso de transposición según el mecanismo que determinamos. Así que al estar enriquecido electrónicamente podría generar una fuerza de interacción mayor hacia el carbono del vinilo, lo cual favorecería la formación del primigenio TS **188**, el cual al estar más anclado a esa geometría permite que ocurra más eficientemente la transposición tipo Cope abatiendo la temperatura a la cual debe llevarse el proceso y favoreciendo de esta manera la regioespecificidad observada en los experimentos.



Esquema 67. Posible mecanismo de estabilización para la estructura transicional en los sustratos con GED en posición 3.

De manera opuesta en aquellos sustratos donde el grupo se encontraba en posición 4, esta interacción no se ve favorecida (esquema 68) con ninguna de las formas canónicas y en consecuencia el TS no se ve forzado a mantener la geometría requerida, por el contrario, es probable que la presencia de la densidad aumentada en el carbono *para* al GED aumente la interacción del alilo hacia ese carbono acercando ambos átomos, y dado que no tiene una consecuencia en la formación de un enlace, lo que único que provoca es que el enlace del ciclobutano que aun se mantiene sea forzado a elongarse y esto da pie a la fragmentación del ciclobutano, lo cual aumenta significativamente las proporciones del derivado ciclohexénico, tal y como lo determinamos en las plantillas **91** y **97**.



Esquema 68. Posible mecanismo de inestabilización para la estructura transicional en los sustratos con GED en posición 4.

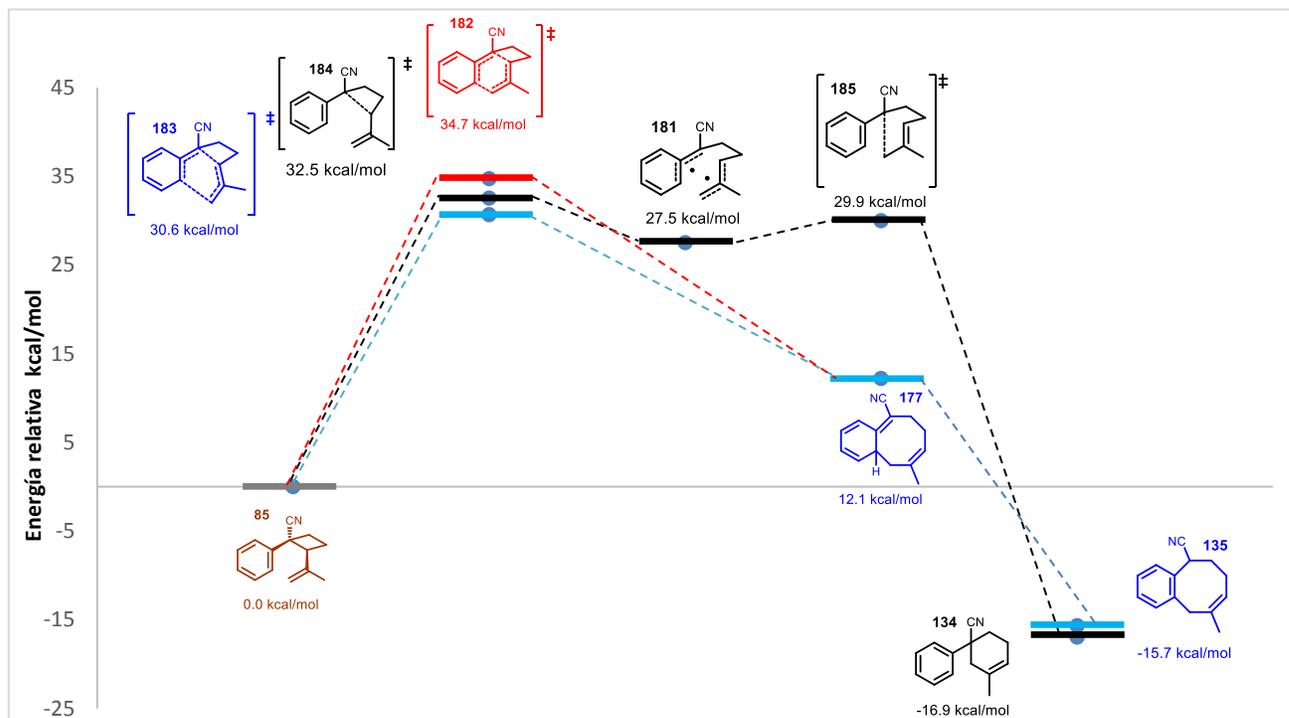
Estos resultados parecen concordar con nuestros experimentos, ya que vimos que existe una altísima dependencia de la temperatura y las proporciones obtenidas para los isómeros ciclohexénico y benzocicloocténico, esto puede explicarse en términos de la cercanía energética entre ambos TS, pero además a lo sutil que es el cambio en la geometría que conduce a un camino mecanístico o a otro. Ya que con una pequeña variación en la temperatura se puede llegar a romper el sistema interaccionante que estabiliza la geometría del TS con energía más baja, es decir, **183**. Si dicha interacción se interrumpe, entonces el sustrato fácilmente puede elongar unos cuantos angstroms más su distancia y fragmentarse para dar pie al diradical **181**. Así pues, los cálculos sugieren que el éxito de la transposición depende sobre todo de la habilidad que se tenga para mantener la geometría **183** el mayor tiempo posible, es decir la habilidad para transitar por el camino menos energético posible (trayectoria cinética). Por el contrario, si se aumenta la cantidad de energía se permite al sustrato transitar por el camino termodinámico y esto favorece la formación del diradical **181**.

Este fenómeno electrónico podría estar relacionado con el abatimiento en la temperatura que observamos a medida que el sustrato crecía en grupos donadores de electrones. Tal vez al inyectar mayor densidad electrónica al anillo aromático se favorece una mayor interacción entre el fragmento aromático y el residuo de vinilo y esto ayuda a que la transposición requiera menos energía para proceder, en ese sentido el efecto electrónico es fundamental para controlar el proceso, podría decirse que estamos “catalizando” la transposición con ayuda de los grupos electrodonadores *vía* alguna clase de asistencia de tipo anquimérica por conjugación.

Ahora bien, es claro que una vez formado el intermediario **177**, este debe llevar a cabo el proceso de rearomatización para generar el producto final **135**. Nuestros cálculos nos indican que este paso de rearomatización es un proceso sin barrera, es decir no existe un estado de transición con energía apreciablemente diferente para poder ser evaluado. Esto reafirma la teoría de que el paso lento de la reacción no es aquel donde se lleva a cabo la rearomatización, por el contrario, este paso es sumamente rápido en presencia de la base. El hecho de que no se haya logrado conectar al intermediario **177** con el producto rearomatizado **135** en el análisis de las PES en ausencia de base, nos ayuda a descartar que estén ocurriendo procesos de tipo sigmatrópicos [1.3] y de hecho gracias a que no puede llevarse a cabo esta rearomatización por esta *vía*, es que el compuesto **177** sufre una transposición de Cope que lo conduce de nuevo al sustrato **85** y abre la posibilidad a generar en algún momento dentro del ciclo de equilibrios el diradical **181** dictando en ese momento el futuro del reordenamiento.

Gracias a todos estos resultados estuvimos en condiciones de proponer el diagrama de energía que describe de manera correcta a los posibles caminos mecanísticos que puede sufrir un sistema arilvinilciclobutánico durante su reordenamiento sigmatrópico.

Gráfico 1. Diagrama de energía vs avance de reacción para los posibles mecanismos de reacción en la transposición del compuesto **85**.



Con este gran panorama de información, nos dimos a la tarea de realizar una exploración similar, pero para el derivado heterocíclico **133**. Como se implementó para el sustrato de benceno, en primer lugar, debimos realizar la búsqueda conformacional que determinara cuáles isómeros son los más abundantes. A diferencia del sustrato **85**, el derivado **133** puede estar repartido en cuatro diferentes conformémeros (figura 31).

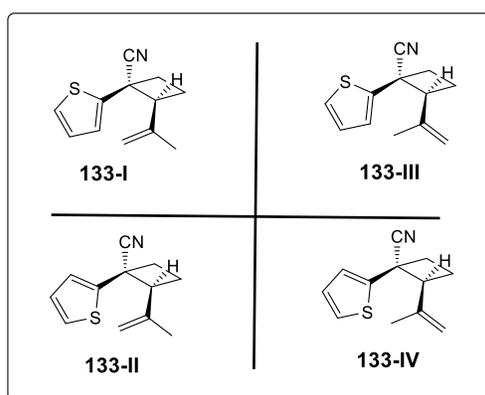


Figura 31. Diferentes geometrías mínimas locales para el aducto **133**.

Se hizo la búsqueda exhaustiva de conformeros y se determinó la energía de los cuatro principales (figura 32).

<p style="text-align: center;">133-I</p> <p>Zero-point correction= 0.221794 (Hartree/Particle) Thermal correction to Energy= 0.234883 Thermal correction to Enthalpy= 0.235827 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.182299 Sum of electronic and zero-point Energies= -917.48925 Sum of electronic and thermal Energies= -917.476168 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -917.475224 Sum of electronic and thermal Free Energies= -917.528752</p>	<p style="text-align: center;">133-III</p> <p>Zero-point correction= 0.221409 (Hartree/Particle) Thermal correction to Energy= 0.234735 Thermal correction to Enthalpy= 0.235680 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.181293 Sum of electronic and zero-point Energies= -917.490243 Sum of electronic and thermal Energies= -917.476917 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -917.475972 Sum of electronic and thermal Free Energies= -917.530359</p>
<p style="text-align: center;">133-II</p> <p>Zero-point correction= 0.221090 (Hartree/Particle) Thermal correction to Energy= 0.234494 Thermal correction to Enthalpy= 0.235439 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.180305 Sum of electronic and zero-point Energies= -917.488010 Sum of electronic and thermal Energies= -917.474606 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -917.473661 Sum of electronic and thermal Free Energies= -917.528795</p>	<p style="text-align: center;">133-IV</p> <p>Zero-point correction= 0.220997 (Hartree/Particle) Thermal correction to Energy= 0.234403 Thermal correction to Enthalpy= 0.235347 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.180203 Sum of electronic and zero-point Energies= -917.492081 Sum of electronic and thermal Energies= -917.478675 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -917.477731 Sum of electronic and thermal Free Energies= -917.532875</p>

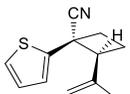
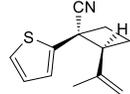
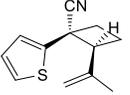
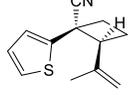
<p>2.58 kcal/mol</p>  <p style="text-align: center;">133-I</p>	<p>1.5 kcal/mol</p>  <p style="text-align: center;">133-III</p>
<p>2.56 kcal/mol</p>  <p style="text-align: center;">133-II</p>	<p>0 kcal/mol</p>  <p style="text-align: center;">133-IV</p>

Figura 32. Energías calculadas para los conformeros de **133**.

De esta primera etapa se determinó que los conformeros *endo* (**133-III** y **133-IV**) son los más favorecidos, solo que el compuesto que debería estar en mucho mayor abundancia es el sustrato **133-IV** el cual no podría realizar la transposición tipo Cope, pero si podría llevar a cabo la transposición tipo [1.3]. Así que se inició la exploración de los estados de transición con la genoemetría **133-III**.

Se realizaron los cálculos de PES para la reacción, pero los resultados no estaban siguiendo el mismo comportamiento que se esperaba. A diferencia del sustrato **85**, el compuesto heterocíclico tenía una topología inversa (figura 33), es decir el carácter radicalario no estaba siendo preferido por el compuesto, por el contrario, la barrera de activación para generar el sistema radicalario era mayor que la correspondiente para la transposición

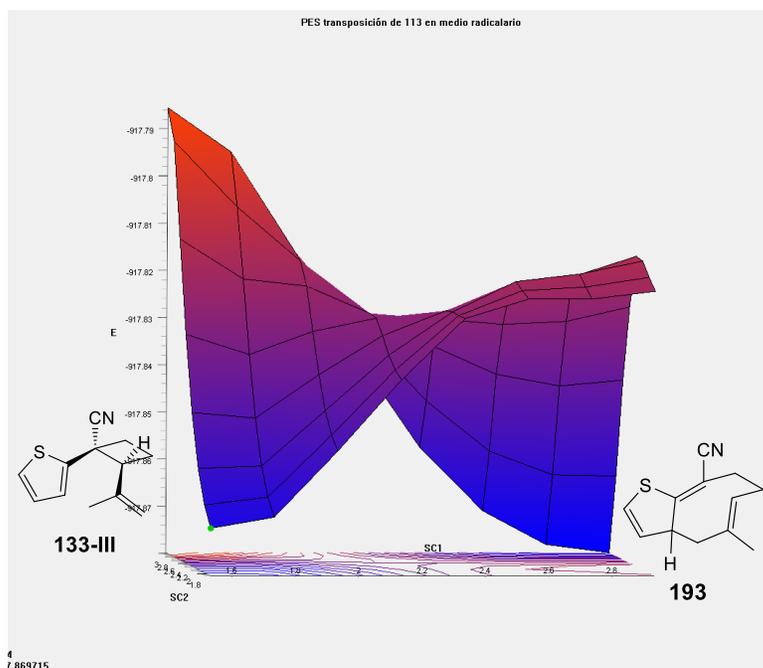


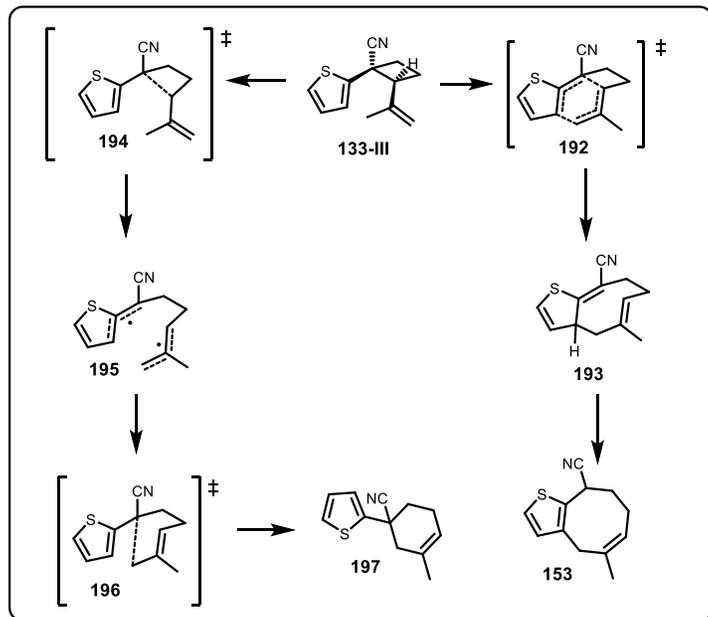
Figura 33. PES para la transposición del aducto **113** en un medio radicaloide.

Lo que nos estaba indicando este resultado, es que la presencia del anillo de tiofeno invierte el perfil energético, es decir, el tiofeno no favorece la formación de los diradicales, esto muy probablemente debido a que el anillo de tiofeno tiene una capacidad más reducida para estabilizar al radical por mesomería. Sabemos que los sistemas heterocíclicos poseen menor carácter aromático en comparación con un anillo de benceno, así que tal vez debido a la pérdida en estabilización, la ruptura homolítica se convierte en un proceso de mayor demanda energética, lo cual invierte las barreras de activación, dando libre paso al proceso tipo Cope en su lugar.

Dado que no parece existir una alta predominancia energética por las especies radicaloides, el camino que conduce a la formación del aducto ciclohexénico queda deshabilitado y la superficie, no predice la aparición de algún compuesto con esta estructura. Tiempo después pudimos corroborar este hecho al realizar los experimentos. Nuestra sorpresa fue mayor al corroborar el poder predictivo de los cálculos experimentalmente.

Aunque sin duda el resultado más relevante fue el hecho de que el producto **193** que se obtiene de la transposición tipo Cope es un intermediario de menor energía que la materia prima, es decir el proceso se vuelve exergónico e irreversible, notable diferencia con las plantillas de benceno. Si esto es verdad, significaría que no existe más la competencia cinético-termodinámica y como consecuencia debería obtenerse un solo producto de esta transposición. Hecho que gratamente pudimos corroborar al realizar los experimentos correspondientes.

Se realizó entonces la exploración de los posibles mecanismos para poder determinar los valores numéricos de las barreras energéticas involucradas en el proceso (esquema 69).



Esquema 69. Mecanismos de reacción posibles para la transposición de **133**.

En el esquema 69 se muestran los dos hipotéticos mecanismos que podrían operar durante la transposición, nuestros experimentos demostraron que en las condiciones probadas solamente uno de ellos entra en operación. El sustrato **133-III** realiza la transposición de manera concertada *vía* el TS **192**, este cambio presenta una barrera de activación de 29.3 kcal/mol, una vez generado el estado de transición, este se convierte en el ciclooctadieno **193**, esta molécula ahora posee mayor estabilidad que **133-III** (-4 kcal/mol) y se mantiene en esa forma, es decir no realiza la reacción retro-Cope. Esto nos habla de la naturaleza menos aromática del anillo de tiofeno, ya que niquiera la regeneración de esta, es lo suficientemente poderosa como para inducir el proceso retro-Cope en **193**. Dado que ahora **193** permanece en la solución, este se rearomatiza durante el proceso de trabajo de la reacción, debido a que el hidrógeno doblemente alílico es lo suficientemente ácido como para reordenarse por etapas en procesos muy probablemente iónicos.

Los cálculos nos dicen, que a temperaturas muy elevadas se podría llegar a inducir la fragmentación homolítica a través del TS **194**, este paso tiene una barrera de 30.1 kcal/mol, 1 kcal/mol más elevada que el proceso [3.3] tipo Cope. Pero si lograra ocurrir, formaría el diradical **195** el cual presenta una barrera de 2.5 kcal/mol para recombinarse a través del TS **196** y formar de esta manera el ciclohexeno **197**. Sin embargo, debido a la baja temperatura de activación que determinamos experimentalmente que requería el compuesto **133-III** para transponer, este camino es inaccesible al sustrato.

En las figuras 34, 35 y 36 se muestran los HOMO calculados para cada uno de los posibles estados de transición.

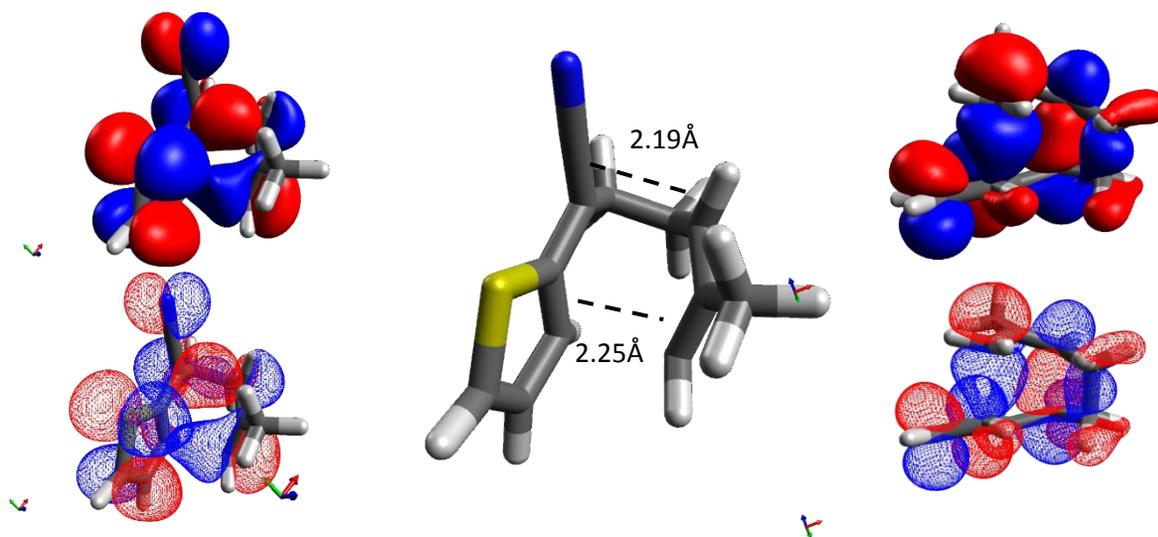


Figura 34. Orbitales HOMO calculados a un valor de isosuperficie=0.02 para el TS 192.

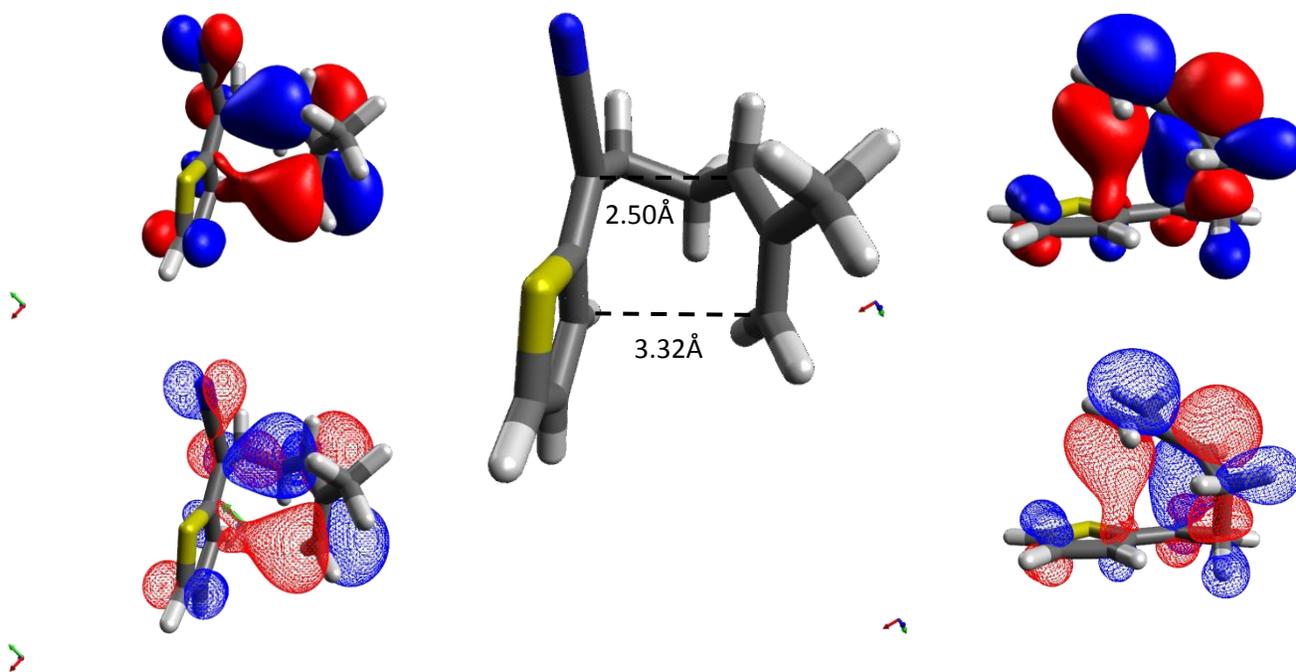


Figura 35. Orbitales HOMO calculados a un valor de isosuperficie=0.02 para el TS 194.

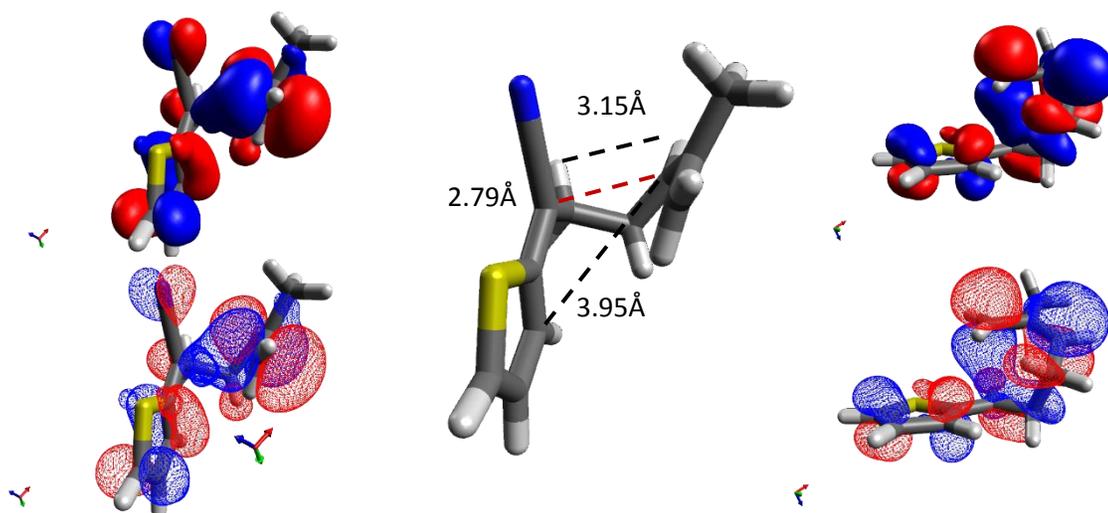


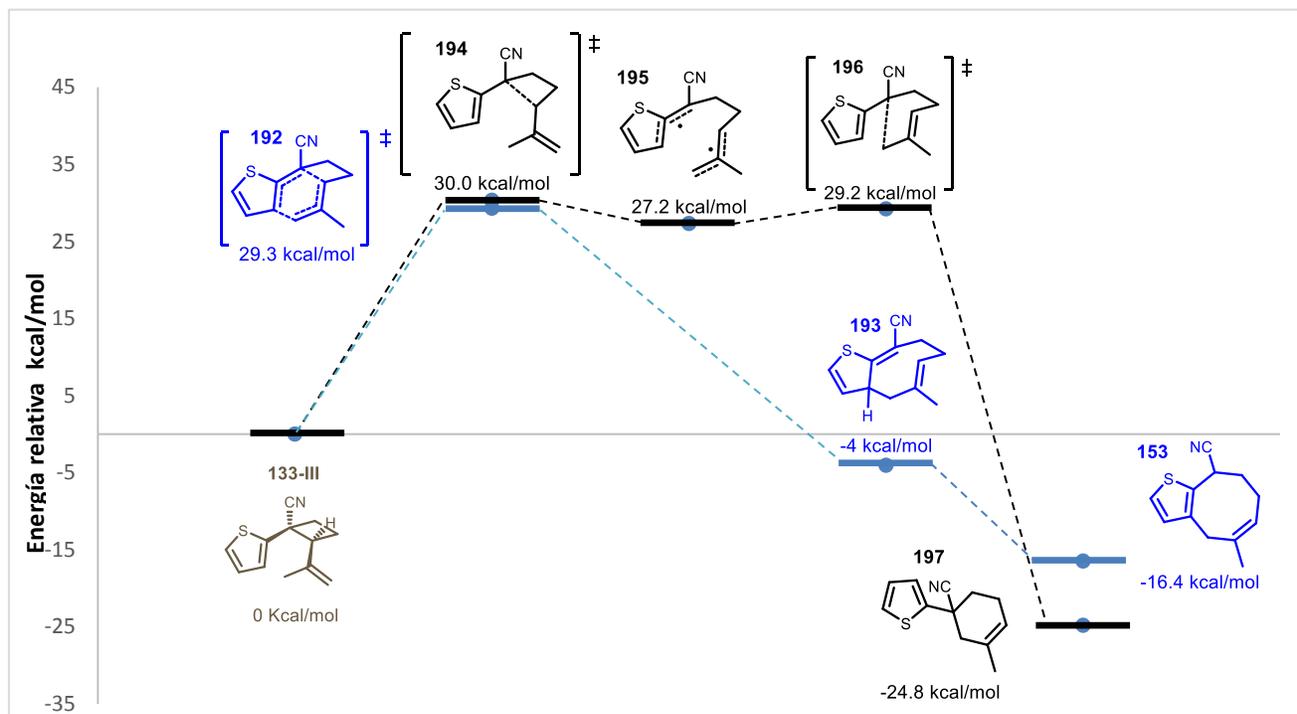
Figura 36. Orbitales HOMO calculados a un valor de isosuperficie=0.02 para el TS **196**.

El comportamiento del orbital molecular es similar al de los sustratos bencénicos, se observa la zona de densidad entre los carbonos que fusionan ambos anillos. Pero al analizar los orbitales para el TS **194** se nota una clara diferencia con su contraparte bencénica. En el caso de **184** discutimos que el orbital sugería que, al iniciarse el proceso de formación del radical, se perdía la interacción entre el alilo y el anillo aromático (figura 29), sin embargo, cuando vemos la distribución del orbital en el TS **194** es notorio que dicha interpenetración aún existe. Esto pudiera ser interpretado como que la molécula se resiste a obtener el carácter radicalario formal y mantiene la interacción con el anillo de tiofeno para estabilizarse. Como dijimos anteriormente esto nos hace pensar en la baja capacidad que tiene el tiofeno para estabilizar al radical formal y debido a esto es que la estructura nunca se fragmenta homolíticamente para formar al dialilo **195**. Es hasta el TS **196** donde se observa que se ha perdido por completo la interacción entre los carbonos a los que se hace referencia. En este punto surge de nuevo la fuerte interpenetración de los átomos que llevan a cabo la recombinación radicalaria.

Estos resultados computacionales concuerdan plenamente con los resultados experimentales obtenidos, de hecho, se observó que el sistema de tiofeno es aquel que presenta la temperatura más baja para llevar a cabo limpiamente la transposición. Una posibilidad es que, debido al menor carácter aromático presente en el tiofeno, la densidad está más disponible para llevar a cabo el reordenamiento de manera concertada, emulando a los sistemas “clásicos” de Cope. La otra posibilidad que vislumbramos es que el anillo de tiofeno sea un donador tan fuerte que genere un efecto de asistencia anquimérica como el que detectamos en las plantillas de benceno, ya que determinamos que esto ocurría a medida que el anillo tenía participación de un mayor número de GED. Así que es probable que el azufre al ser mucho más donador que los oxígenos, aumente significativamente este efecto de activación y por ello la transposición ocurre de manera más suave. Esto, según nuestros cálculos es todavía más ventajoso para el sistema, ya que debido al perfil energético que determinamos, entre menor cantidad de energía se le suministre, más selectivamente procederá hacia el producto cicloocténico deseado.

Con todos estos datos se pudo construir el diagrama de energía que describe el perfil de la transposición en sistemas heterocíclicos (gráfico 2).

Gráfico 2. Diagrama de energía vs avance de reacción para la transposición de Cope del aducto heteroaromático **113**.



Con todos estos resultados se dio por terminado el estudio sobre la reactividad de sustratos aril y heteroarilvinilciclobutánicos.

Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos podemos concluir lo siguiente:

- Las transposiciones tipo [3.3] son posibles en sistemas arilvinilciclobutánicos y heteroarilvinilciclobutánicos, sin embargo, para los sistemas bencénicos existe una fuerte competencia entre la migración tipo [3.3] y la sigmatrópica [1.3]. Estas transposiciones son altamente dependientes de factores como temperatura, las condiciones de basicidad y las características estéricas y electrónicas de los sustituyentes unidos al anillo aromático.
- En el caso de las plantillas bencénicas es fundamental trabajar en un medio básico para generar los derivados arilcicloocténicos deseados. En general los sistemas aromáticos con grupos electrodonadores tienden a abatir las barreras de reacción, permitiendo que la transposición ocurra a menor temperatura. Existe un fenómeno regiodiferenciador muy importante para los sustratos con grupos electrodonadores en posición *meta* los cuales favorecen fuertemente la transposición tipo [3.3] sobre la [1.3] en competencia.
- Los cálculos mecánico cuánticos indican que en el caso de los sustratos derivados de benceno, la competencia entre ambas transposiciones ocurre derivado de la endergonicidad del proceso tipo Cope, lo cual hace altamente reversible la reacción.
- Los mecanismos de reacción a través de los cuales puede ocurrir la reacción en los derivados de benceno tienen cierto carácter radicaloide. En estos sustratos un mecanismo asincrónico es el más favorecido. Igualmente, los cálculos indican, que en el caso de los sustratos heteroaromáticos, no existe la competencia de reacciones debido al perfil energético del sistema y un mecanismo de tipo concertado es más probable.
- **Se logró el diseño y la implementación de una nueva metodología de síntesis para la obtención sistemática de compuestos aril y heteroarilcicloocténicos fusionados, así como derivados de arilciclohexenos con rendimientos aceptables. Así mismo se aplicó exitosamente la metodología aquí desarrollada en la síntesis total de *ar*-tenuifoleno y la síntesis formal de parvifolina.**

Parte Experimental

Todos los reactivos utilizados fueron adquiridos con proveedores comerciales (Sigma Aldrich, Merck, JT Baker, Mallinckdrot, Química Barsa).

Los disolventes fueron destilados previo tratamiento y en el caso de aquellos que requiriesen condiciones anhidras fueron tratados con el agente desecante adecuado y posteriormente destilados.

Las cromatografías en columna se realizaron usando gel de sílice Merck 60G, aplicando vacío y utilizando como eluyentes mezclas de hexano y acetato de etilo QP redestilados.

El avance de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina con cromatofolios (Merck, grosor 200 μ m, tamaño de partícula: 2 a 20 μ m, en soporte de aluminio); utilizando mezclas eluyentes de hexano y acetato de etilo o acetona QP. Como revelador se utilizó luz UV o soluciones varias de reveladores químicos.

Los espectros de IR fueron determinados con un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum FT-IR RXI.

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C fueron obtenidos en un espectrofotómetro Varian Unity Inova 400 en soluciones de deuterocloroformo conteniendo tetrametilsilano como estándar interno.

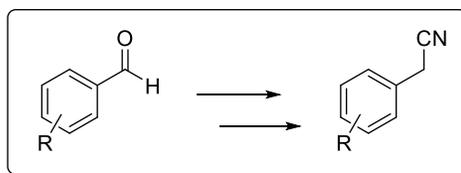
Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron con un espectrómetro de masas Leco Pegasus 4D.

Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron mediante un espectrómetro de masas Thermo DFS.

Todos los cálculos de la geometría fueron realizados con el software Gaussian 09W en la supercomputadora MIZTLI de la UNAM y la interfaz gráfica GaussView 6.0

Primera parte. Síntesis de materias primas.

A) Obtención de aril y heteroarilacetonitrilos.



El método que se describe a continuación es general para la obtención de los nitrilos **81, 86, 89, 92, 95, 101, 104, 131**.

En un matraz bola de 250 mL se colocan (1 eq, 0.036 mol) del benzaldehído correspondiente y se disolvieron en 100 mL de EtOH absoluto con agitación vigorosa. El matraz se colocó en un baño de hielo-agua y se adicionaron lentamente 1.4 g (1 eq, 0.036 mol) de NaBH₄ en pequeñas porciones, durante un intervalo de 5 minutos. Terminada la adición se dejó en agitación por 10 minutos y pasado este tiempo se retiró el baño de hielo. Se continuó la agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Al terminar el tiempo de reacción se adicionaron lentamente 50 mL de una solución al 20% de NH₄Cl y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos más. Pasado este periodo se extrajo con AcOEt (6 x 20 mL), las fracciones orgánicas se lavaron con solución al 10 % de NaHCO₃ (3 x 10 mL) y con solución saturada de NaCl (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en rotaevaporador. El rendimiento para la formación del alcohol en este paso es cuantitativo.

Una vez evaporado completamente el disolvente, el alcohol obtenido se disolvió en un matraz bola de 250 mL con 70mL de CH₂Cl₂ y agitación vigorosa. Esta mezcla se colocó en un baño de hielo-agua y se le agregaron lentamente y en porciones pequeñas 8.3g (1.1 eq, 0.039 mol) de PCl₅ en un intervalo de tiempo de 5 minutos. Se tapó con una trampa de humedad y la mezcla se dejó en agitación por 10 minutos, transcurrido este tiempo se retiró el baño de hielo y se dejó a temperatura ambiente en agitación por 60 minutos más. Pasado este tiempo se le agregaron lentamente al matraz 50 mL de H₂O destilada y se dejó en agitación vigorosa por 5 minutos. Al finalizar la mezcla de reacción fue separada, colectando la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con una solución de NaOH al 5% (3 x 15mL), posteriormente con una solución al 20% de NaHCO₃ (3 x 20 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), asegurándose que los residuos acuosos ya no presenten pH ácido. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en rotaevaporador.

Una vez que se evaporó por completo el disolvente de la extracción. El producto halogenado obtenido se colocó en un matraz de 250 mL y se agregaron 75 mL de DMF con agitación vigorosa, a esta solución se le añadieron 2.4g (1.5 eq, 0.05 mol) de NaCN pulverizado se tapó el sistema bajo atmósfera de nitrógeno y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 12 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre 250 mL de una solución saturada de NaCl y se dejó en agitación por 5 minutos. A la mezcla resultante se le extrajo con acetato de etilo (5 x 30 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución al 5% de NaHCO₃ (2 x 10 mL) y con una solución saturada de NaCl (3 x 30 mL).

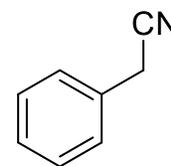
Finalmente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotaevaporador. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente Hexano: Acetona adecuada.

fenilacetoniitrilo 81.

78% rendimiento

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 3.65 (s, 2H), 7.24 (m, 5H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 23.6, 118.5, 127.3, 128.5, 128.0, 131.7 ppm

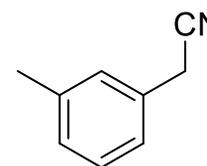


(3-metilfenil)acetoniitrilo 86.

76% rendimiento

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J= 6Hz),
7.31 (t, 1H, J= 6Hz), 7.45 (s, 1H), 7.47 (m, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 21.2, 23.3, 118.0, 124.9, 128.6, 128.7,
128.9, 129.9, 138.9 ppm

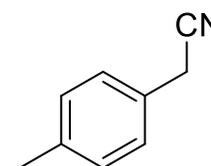


(4-metilfenil)acetoniitrilo 89.

79% rendimiento

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 7.15 (d, 2H, J= 9Hz),
7.35, (d, 2H, J= 9Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 21.5, 23.8, 119.0, 125.1, 129.0, 129.3,
129.5, 130.6, 139.6 ppm

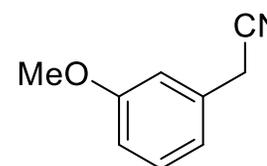


(3-metoxifenil)acetoniitrilo 92.

75% rendimiento

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 3.65 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 6.82 (dd, 1H, J= 3 y 9Hz),
7.01 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.35 (t, 1H, J= 9Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 23.4, 55.3, 113.5, 113.8, 117.4, 120.2,
130.1, 131.5, 160.2 ppm

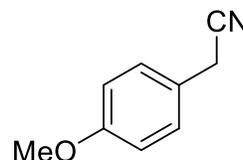


(4-metoxifenil)acetonitrilo **95**.

79% rendimiento

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 3.64 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.88 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$),
7.2 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 22.6, 55.3, 114.5, 118.3, 121.9, 129.0, 159.3 ppm



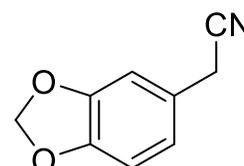
(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilo **101**.

78% rendimiento

p.f. 43-46°C

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 3.85 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),
6.90-6.95 (m, 2H) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 23.7, 100.1, 108.7, 110.5, 117.4, 121.6, 124.1,
148.6, 148.9 ppm



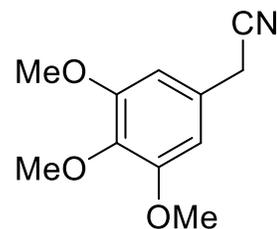
(3,4,5-trimetoxifenil)acetonitrilo **104**.

70% rendimiento

p.f. 77-79°C

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 3.83 (s, 2H), 3.86 (s, 9H), 6.51 (s, 2H) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 23.8, 56.3, 61.8, 105.6, 118.9, 125.5,
137.3, 154.2 ppm



(tiofen-2-il)acetonitrilo **131**.

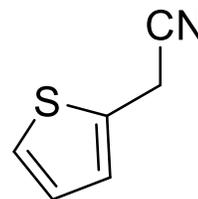
72% rendimiento

p.f. 48.51°C

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 4.1 (s, 2H), 7.01-7.04 (dd, 1H, $J=3$ y 6Hz)

7.10-7.11 (td, 1H, $J=3.5$ y 1.5Hz), 7.30-7.32 (dd, 1H, $J=1.5$ y 6Hz) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.3, 117.5, 125.9, 126.8, 132.5 ppm



Para el nitrilo **98** se siguió la siguiente metodología:

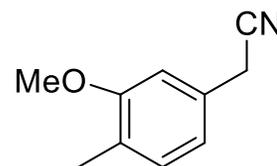
En un matraz bola de 250 mL, se colocaron 7.03g (1eq, 0.046 mol) del 4-metil-3-metoxi-benzoato de metilo, se agregaron 70 mL de THF anhidro y se tapó el sistema. La mezcla se colocó en baño de hielo y se agitó por 5 minutos. Posteriormente en pequeñas porciones se agregaron 1.5g de LiAlH₄ (1 eq, 0.046 mol). La mezcla se tapó con septum de goma y atmósfera de nitrógeno y se dejó en agitación por media hora en el baño de hielo y después a temperatura ambiente por 4 horas. Al término de la reacción se agregaron muy lentamente 100 mL de agua, la mezcla se hace pastosa. Esta suspensión se agitó por 10 min y se filtró al vacío. El sólido se lavó con AcOEt (3 x 30 mL). Se colectaron todas las fracciones líquidas y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 20mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (3 x 30 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotaevaporador. Se obtuvieron 5.86 g de un líquido ambar. Rendimiento 98.6%

Una vez obtenido el alcohol correspondiente, este se trató según el protocolo antes descrito, hasta obtener el nitrilo derivado.

(4-metil-3-metoxifenil)acetonitrilo **98**.

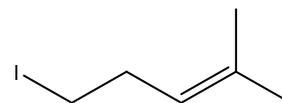
76% rendimiento

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 2.26 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H),
6.82 (s, 1H), 6.83-6.86 (dd, 1H, J= 9Hz), 7.15-7.18 (d, 1H J= 9Hz) ppm
RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 15.9, 23.5, 55.3, 109.4, 118.2, 119.7,
126.6, 128.4, 131.0, 158.1 ppm



B) Síntesis de aductos de Cope

Una vez lograda la síntesis de todos los nitrilos utilizados en el estudio se procedió a funcionalizarlos. Para ello se construyó el derivado homoisoprenílico 2-metil-5-yodo-pent-2-eno.



En un matraz bola de 2 bocas, equipado con refrigerante, embudo de adición con presión compensada, tapones septum y bajo atmósfera de N_2 , se pesaron 6.35 g de Mg (1 eq, 0.25 at/g) y se agregó un cristal pequeño de yodo. El matraz se colocó en un baño de hielo-agua y se inyectaron 30 mL de éter etílico anhidro con agitación constante. Posteriormente se adicionó gota a gota una solución formada por 19 mL de CH_3I (39.9 g, 1 eq, 0.25 mol) en 20 mL de éter etílico anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación vigorosa hasta que reaccionó todo el Mg. Una vez formado el reactivo de Grignard se adicionó lentamente una solución formada por 23.5 mL (20 g, 1 eq, 0.25 mol) de ciclopropilmetilcetona en 20 mL de éter etílico anhidro. La mezcla se continuó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. En seguida se adicionaron lentamente y en baño de hielo, cuidando que la temperatura nunca subiera de los 5 °C, 50 mL de una solución de H_2SO_4 al 50 % v/v, la reacción se agitó vigorosamente por 2 horas más. La mezcla de reacción se separó y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con éter etílico (8 x 25 mL), las fracciones orgánicas se colectaron juntas y se lavaron con una solución acuosa de $NaHSO_3$ concentrada (2 x 30 mL), con una solución de $NaHCO_3$ al 10% m/v y finalmente con una solución saturada de $NaCl$ (2 x 20 mL). La fase orgánica obtenida al final se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en rotaevaporador. El producto crudo final se purificó por destilación a presión reducida (15 mm Hg) colectándose la fracción que destila a 68-70°C. Obteniéndose finalmente 37 g de un líquido incoloro y de olor frutal. Lo que corresponde a un 75% de rendimiento para 2-metil-5-yodo-pent-2-eno.

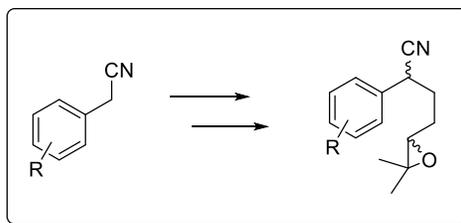
IR película (KBr): ν_{max}/cm^{-1} 2967, 2927, 2856, 1669, 1448, 1376, 1248, 1114, 831, 732 cm^{-1}

RMN - 1H : (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.55 (q, 2H, $J=7.4Hz$), 3.1 (t, 2H, $J=7.38Hz$), 5.09 (t, 1H, $J=7.4Hz$) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 6.0, 17.9, 25.6, 32.5, 123.0, 134.4 ppm

EM (IE) 70 eV: m/z (abund. relat.) 210 (8%) [M^+], 83 (100%), 55 (47%), 41 (24%)

Una vez obtenido el 2-metil-5-yodo-pent-2-eno se realizó la siguiente secuencia de reacciones:



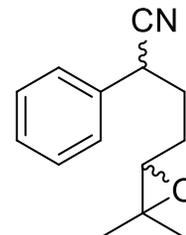
En un matraz bola de 250 mL se colocó (1 eq, 0.023 mol) del nitrilo correspondiente se agregó una barra de agitación magnética y se selló el matraz con un septum. Se purgó con N_2 y entonces se adicionaron 50 mL de THF anhidro manteniendo la atmósfera de N_2 . La solución se colocó en un baño de acetona/hielo seco ($-78^\circ C$) con agitación vigorosa durante 10 minutos. Pasado este tiempo se adicionaron lentamente 16.5 mL de una solución de *n*-BuLi 1.6 M en hexanos (1.05 eq, 0.024 mol), y la solución formada se dejó en agitación a $-78^\circ C$ por 10 minutos. Inmediatamente después se agregó una solución formada por 5 g (1.05 eq, 0.024 mol) de 2-metil-5-yodo-pent-2-eno disueltos en 10 mL de THF anhidro. Se dejó en agitación la mezcla en el baño de $-78^\circ C$ por 10 minutos, después de este tiempo se retiró el baño y se dejó a temperatura ambiente por 15 minutos más. Pasado este tiempo se adicionaron 50 mL de una solución de NH_4Cl al 20% p/v y se dejó en agitación por 5 minutos más. De esta mezcla final se separaron las fases orgánicas y acuosa, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL), las fases orgánicas se colectaron juntas y se lavaron con una solución de $NaHCO_3$ al 10% m/v (2 x 10 mL) y con una solución saturada de $NaCl$ (2 x 10 mL). La fase orgánica final se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en rotaevaporador. El producto crudo final obtenido se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

En un matraz bola de 500 mL se colocó (1 eq, 0.019 mol) del producto monoalquilado, se agregaron 80 mL de $AcOEt$ y 17 mL (13.5 g, 12 eq, 0.23 mol) de acetona y se colocó la mezcla en agitación vigorosa. Aparte, se preparó una solución con 10 g (6 eq, 0.119 mol) de $NaHCO_3$ en 90 mL de H_2O , esta solución se adicionó al matraz bola y se mantuvo la agitación vigorosa (el sistema es bifásico). En un vaso de precipitados de 150 mL se preparó una solución formada por 13 g (1.3 eq, 0.023 mol) de Oxone® (monopersulfato de potasio) y 70 mL de H_2O . Esta solución se adicionó mediante un embudo de adición con presión controlada gota a gota al matraz de 500mL que contiene al producto monoalquilado. Esta adición debe hacerse durante un periodo de una hora. La mezcla se dejó en agitación por una hora más. Pasado ese tiempo se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con $AcOEt$ (5 x 30 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de $NaCl$ (2 x 20 mL). La fase orgánica finalmente obtenida se secó con Na_2SO_4 y se concentró en rotaevaporador. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente de Hexano: Acetona adecuada.

4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2-fenilbutanonitrilo **83**.

73 % rendimiento

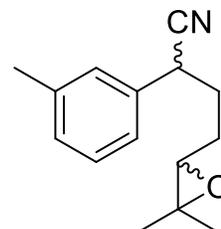
RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.30 (s, 6H),
 1.5-1.95 (m, 4H), 1.95-2.25 (m, 4H), 2.72 (dd, 1H, $J= 5.7$ y 4.8Hz),
 2.74 (dd, 1H, $J= 5.4$ y 4.9Hz), 3.87-3.94 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 10H) ppm
 RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.65, 18.67, 24.64, 25.83, 26.53, 32.73, 33.19,
 36.65, 37.25, 58.2, 58.31, 62.93, 63.26, 120.39, 120.51, 127.11, 127.34,
 128.12, 128.15, 129.06, 129.09, 135.3, 135.6 ppm
 EM (IE) 70 eV: m/z (abund. relat.) 215 (5%) [M^+], 104 (100%), 128 (80%), 116 (72%), 130 (58%),
 117 (45%), 91 (32%)



4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2(-3-metilfenil)butanonitrilo **87**.

81 % rendimiento

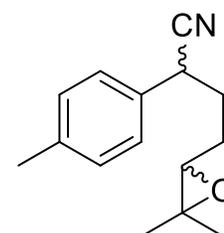
RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.30 (s, 6H),
 1.52-1.89 (m, 4H), 1.97-2.24 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.70 (t, 1H, $J= 5.0$ Hz),
 2.74 (t, 1H, $J= 4.9$ Hz), 3.84-3.91 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 8H) ppm
 RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.42, 20.53, 24.20, 24.15, 25.31, 26.26,
 32.28, 32.92, 36.02, 36.39, 57.87, 58.04, 62.53, 63.12, 120.14,
 120.25, 126.47, 127.06, 129.25, 129.37, 132.14, 132.30, 137.38, 137.69 ppm



4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2(-4-metilfenil)butanonitrilo **90**.

80 % rendimiento

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.30 (s, 6H),
 1.50-1.86 (m, 4H), 1.92-2.12 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.71 (t, 1H, $J= 5.0$ Hz),
 2.73 (t, 1H, $J= 4.9$ Hz), 3.82-3.90 (m, 2H), 7.15-7.28 (m, 8H) ppm
 RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.62, 20.93, 24.60, 24.61, 25.81, 26.46, 32.68,
 33.12, 36.22, 36.79, 58.13, 58.23, 62.93, 63.24, 120.54, 120.65,
 126.93, 127.16, 129.65, 129.67, 132.24, 132.55, 137.87, 137.89 ppm
 EM (IE) 70 eV: m/z (abund. relat.) 229 (18%) [M^+], 143 (100%), 130 (48%), 86 (39%), 103 (19%)



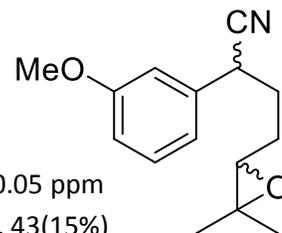
4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2(-3-metoxifenil)butanonitrilo **93**.

79 % rendimiento

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.51-1.92 (m, 4H),
1.95-2.24 (m, 4H), 2.72 (t, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 2.75 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.82 (s, 6H),
3.84-3.92 (m, 2H), 6.83-6.96 (m, 6H), 7.26-7.33 (m, 2H) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.68, 24.65, 25.48, 26.53, 32.56, 33.11, 36.63,
37.23, 55.28, 58.25, 58.34, 62.97, 63.30, 112.93, 113.13, 113.48, 113.55,
119.35, 119.58, 120.35, 120.47, 130.11, 130.15, 136.70, 137.02, 160.02, 160.05 ppm

EM (IE) 70 eV: m/z (abund. relat.) 245 (6%) [M^+], 159 (100%), 134 (38%), 147 (29%), 43(15%)

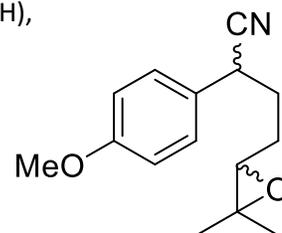


4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2(-3-metoxifenil)butanonitrilo **96**.

75 % rendimiento

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.23-1.57 (m, 4H),
1.84-2.16 (m, 4H), 2.71-2.74 (m, 2H), 2.75 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.80 (s, 6H),
3.83-3.87 (m, 2H), 6.88-6.91 (d, 4H, $J=9\text{Hz}$), 7.24-7.27 (d, 4H, $J=9\text{Hz}$) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.76, 24.75, 25.86, 26.55, 32.87, 33.28, 35.89,
36.48, 55.36, 58.38, 63.10, 63.37, 114.47, 114.50, 120.80, 120.90,
127.28, 127.61, 128.32, 128.56, 159.42 ppm



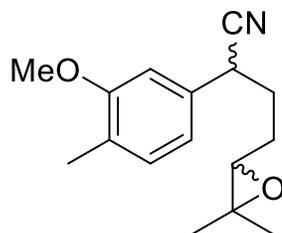
4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2(-4-metili-3-metoxifenil)butanonitrilo **99**.

76 % rendimiento

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.51-1.93 (m, 4H),
1.94-2.18 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.73 (t, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 2.75 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$),
3.84 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.84-3.90 (m, 2H), 6.83 (d, 1H, $J=6\text{Hz}$),
6.77-6.84 (m, 2H) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 15.85, 18.71, 24.66, 24.67, 25.87, 26.60, 32.82,
33.26, 36.60, 37.52, 55.35, 58.23, 58.30, 63.04, 63.36, 108.65, 10.91,
118.88, 119.14, 120.61, 120.74, 126.74, 130.98, 131.01, 133.92, 134.24,
158.11, 158.14 ppm

EM (IE) 70 eV: m/z (abund. relat.) 259 (4%) [M^+], 173 (100%), 161 (27%), 148 (14%), 77(5%).

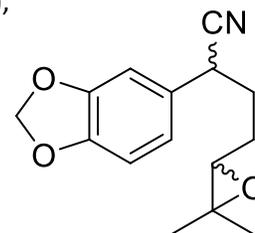


2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-3,3-dimetiloxiran-2-il)butanonitrilo **102**.

76 % rendimiento

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.54-1.92 (m, 4H),
1.92-2.22 (m, 4H), 2.73-2.78 (t, 2H, $J=3\text{Hz}$), 3.84 (m, 2H), 5.95 (s, 4H),
6.82 (m, 4H), 6.85 (m, 2H) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.77, 24.73, 25.81, 26.52, 32.89, 33.33,
36.33, 36.95, 58.35, 58.42, 63.08, 63.35, 101.45, 107.58, 108.62, 108.66,
120.66, 120.97, 28.91, 129.27, 147.52, 147.55, 148.31 ppm

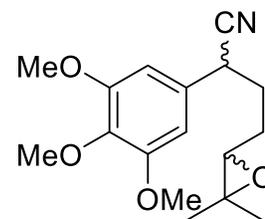


4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2(-3,4,5-trimetoxilfenil)butanonitrilo **105**.

69 % rendimiento

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.53-1.92 (m, 4H),
2.02-2.24 (m, 4H), 2.76 (t, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 2.75 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.84 (s, 6H),
3.86-3.90 (m, 14H), 6.55 (s, 1H), 6.56 (s, 1H) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.77, 18.80, 24.73, 25.79, 26.64, 32.92, 33.37,
36.78, 37.55, 56.21, 58.40, 60.86, 63.12, 63.42, 104.19, 104.51,
120.51, 120.69, 130.90, 131.29, 37.68, 153.59, 153.64 ppm

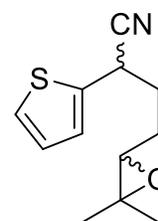


4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2(tiofen-2-il)butanonitrilo **132**.

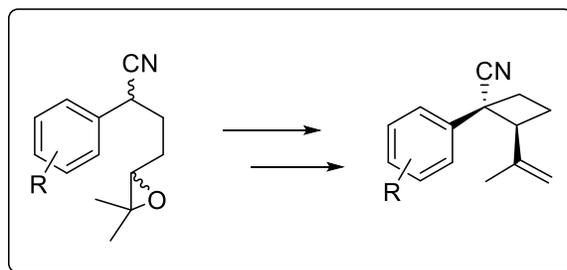
64 % rendimiento

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.2-2.01 (m, 4H),
2.02-2.34 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.13 (m, 1H),
7.32 (m, 2H) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.79, 24.74, 25.85, 26.39, 31.97, 32.47, 32.91,
33.32, 58.42, 58.52, 62.93, 63.27, 119.60, 125.63, 125.75, 126.21, 126.58,
127.14, 137.29, 137.67 ppm



La siguiente etapa es la construcción de los aductos de Cope finales:



En un matraz bola de 2 bocas de 25 mL se colocaron 0.35g (1.5 eq, 9.18×10^{-3} mol) de NaNH_2 , se montó un sistema de reflujo en una boca y se selló la otra con un septum de goma. El sistema se purgó con N_2 . Se inyectaron 25 mL de benceno y se puso el sistema en agitación. Este sistema se colocó en un baño de hielo/agua por 10 minutos. Transcurrido este tiempo se inyectaron (1 eq, 6.12×10^{-3} mol) del epóxido correspondiente disueltos en 5 mL de benceno anhidro. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos y posteriormente se colocó en un calentamiento gradual hasta llegar a 80°C . Una vez iniciado el reflujo, se dejó por 2 horas en agitación. Al pasar el tiempo de reacción, el sistema se retiró del calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual la mezcla se vertió en un vaso y se agregaron 50 mL de una solución de NH_4Cl al 20% m/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más, la mezcla se separó y la fase acuosa después se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de NaHCO_3 (2 x 10 mL) y se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron en rotaevaporador. El crudo final (ciclobutancarbinol) se utilizó sin purificar en el siguiente paso.

En un matraz bola de 25 mL se colocó la mezcla obtenida del ciclobutancarbinol y 2.12 mL (2.5 eq, 0.015 mol) de trietilamina, se selló la boca con un septum de goma y el sistema se purgó con N_2 . Se inyectaron 15 mL de tolueno anhidro, hecho esto se puso el sistema en agitación. Este sistema se colocó en un baño de acetona/ CO_2 (-78°C) por 10 minutos. Transcurrido este tiempo se inyectaron lentamente 0.66 mL (1.5 eq, 9.18×10^{-3} mol) de SOCl_2 . La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos más y después se retiró del baño frío, se permitió la agitación por 10 min más a temperatura ambiente. Después la mezcla se vertió en un vaso y se agregaron 20 mL de una solución de NH_4Cl al 50% p/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más. La mezcla se separó en sus fases y la fase acuosa después se extrajo con acetato de etilo (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de HCl al 15% v/v (2 x 10 mL), y posteriormente con una solución al 15% m/v de NaHCO_3 (2 x 10 mL), finalmente se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron en rotaevaporador. El crudo final se purificó por cromatografía en capa fina preparativa.

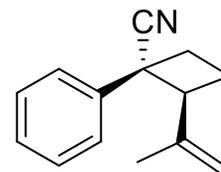
Mezcla de (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*R*)-1-fenil-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutancarbonitrilo **85**.

35 % rendimiento

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (sext, 3H, *J* = 0.9Hz), 2.23-2.61 (m, 3H),
2.83-2.93 (td, 1H, *J* = 9Hz), 3.76 (t, 1H, *J* = 12Hz), 4.65 (m, 1H),
4.73-4.76 (sext, 1H, *J* = 1.5Hz), 7.26-7.48 (m, 5H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.5, 30.0, 43.1, 52.6, 113.3,
124.3, 126.8, 127.8, 128.4, 135.4, 141.8 ppm

EM (IE) 70 eV: *m/z* (abund. relat.) 215 (5%) [M⁺], 104 (100%), 128 (80%), 116 (72%), 130 (58%),
117 (45%), 91 (32%)

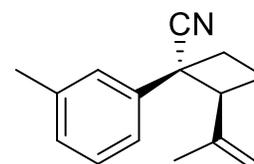


Mezcla de (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*R*)-1-(3-metilfenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutancarbonitrilo **88**.

40 % rendimiento

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (sext, 3H, *J* = 0.6Hz), 2.23-2.61 (m, 3H),
2.35 (s, 3H), 2.86-2.96 (t, 1H, *J* = 9Hz), 3.77 (t, 1H, *J* = 9Hz), 4.64 (m, 1H),
4.73-4.75 (sext, 1H, *J* = 1.2Hz), 7.09 (m, 1H), 7.12-7.27 (m, 3H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.1, 21.6, 30.0, 43.1, 52.6, 113.5,
124.6, 127.0, 127.8, 128.4, 130.0, 135.4, 138.2, 141.8 ppm

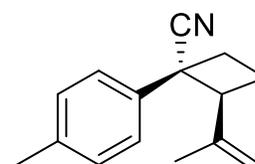


Mezcla de (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*R*)-1-(4-metilfenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutancarbonitrilo **91**.

43 % rendimiento

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (sext, 3H, *J* = 0.9Hz), 2.25-2.62 (m, 3H),
2.39 (s, 3H), 2.83-2.93 (t, 1H, *J* = 9Hz), 3.76 (t, 1H, *J* = 9Hz), 4.69 (m, 1H),
4.79-4.81 (sext, 1H, *J* = 1.5Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 9Hz), 7.38(d, 2H, *J* = 9Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.0, 21.5, 30.1, 42.8, 52.5,
113.1, 125.6, 126.9, 129.1, 132.4, 137.5, 142.0 ppm



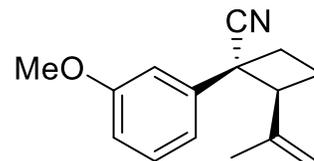
Mezcla de (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*R*)-1-(3-metoxifenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutancarbonitrilo **94**.

41 % rendimiento

RMN- ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (sext, 3H, *J*= 0.6Hz), 2.21-2.41 (m, 3H),
2.76-2.96 (td, 1H, *J*= 9Hz), 3.67 (t, 1H, *J*= 9Hz), 3.82 (s, 3H),
4.66 (m, 1H), 4.75 -4.78 (sext, 1H, *J*= 1.3Hz), 6.86 (m, 1H),
6.99-7.10 (m, 3H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.1 21.6, 30.0, 43.1, 52.6, 113.5,
124.6, 127.0, 127.8, 128.4, 130.0, 135.4, 138.2, 141.8 ppm

EM (IE) 70 eV: *m/z* (abund. relat.) 245 (6%) [M⁺], 159 (100%), 134 (38%), 147 (29%), 43(15%)

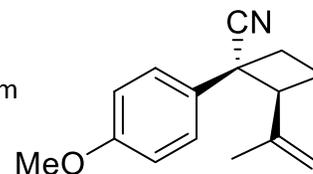


Mezcla de (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutancarbonitrilo **97**.

39 % rendimiento

RMN- ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (sext, 3H, *J*= 0.6Hz), 2.21-2.55 (m, 3H),
2.80-2.90 (t, 1H, *J*= 9Hz), 3.70 (t, 1H, *J*= 9Hz), 3.80 (s, 3H), 4.64 (m, 1H),
4.74 -4.77 (sext, 1H, *J*= 1.3Hz), 6.86 (d, 2H, *J*= 9Hz), 7.36 (d, 2H, *J*= 9Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.4, 30.2, 42.4, 52.5, 55.2,
104.9, 113.2, 113.7, 126.9, 127.9, 142.0, 159.2 ppm



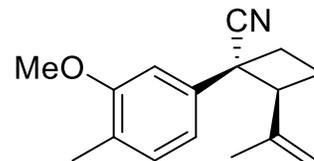
Mezcla de (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*R*)-1-(4-metil-3-metoxifenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutancarbonitrilo **100**.

32 % rendimiento

RMN- ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (sext, 3H, *J*= 0.6Hz), 2.18 (s, 3H), 2.26-2.60 (m, 3H),
2.84-2.91 (t, 1H, *J*= 9Hz), 3.74 (t, 1H, *J*= 9Hz), 3.83 (s, 3H),
4.68 (m, 1H), 4.77 -4.79 (sext, 1H, *J*= 1.5Hz), 6.91 (m, 2H, *J*= 9Hz),
7.1 (d, 2H, *J*= 6Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 15.9, 20.9, 21.7, 30.3, 43.1, 52.6, 55.3,
108.9, 113.1, 118.3, 124.4, 126.3, 130.4, 134.2, 142.3, 157.5 ppm

EM (IE) 70 eV: *m/z* (abund. relat.) 259 (4%) [M⁺], 173 (100%), 161 (27%), 148 (14%), 77(5%)

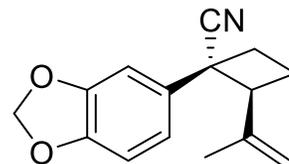


Mezcla de (1*S*,2*R*) y (1*R*,2*S*)-1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutancarbonitrilo **103**

32 % rendimiento

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (sext, 3H, *J*= 0.6Hz), 2.20-2.54 (m, 3H),
2.79-2.98 (t, 1H, *J*= 9Hz), 3.70 (t, 1H, *J*= 9Hz), 3.83 (s, 3H),
4.66 (m, 1H), 4.76-4.80 (sext, 1H, *J*= 1.5Hz), 5.99 (s, 2H),
6.76 (d, 1H, *J*= 9Hz), 6.93-6.97 (m, 2H) ppm

RMN -¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 21.4, 30.3, 42.9, 52.5, 101.3,
107.4, 108.0, 113.4, 120.4, 124.6, 129.2, 141.8, 147.1, 147.8 ppm

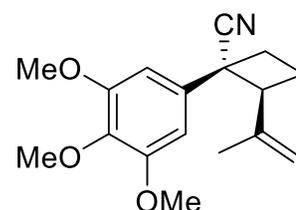


Mezcla de (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*R*)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutancarbonitrilo **106**.

39 % rendimiento

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (sext, 3H, *J*= 0.6Hz), 2.26-2.56 (m, 3H),
2.80-2.89 (t, 1H, *J*= 9Hz), 3.73 (t, 1H, *J*= 9Hz), 3.83-3.84 (m, 9H),
4.70 (m, 1H), 4.79-4.80 (sext, 1H, *J*= 1.5Hz), 6.67 (s, 2H), ppm

RMN -¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.7, 30.5, 43.2, 52.6, 56.2,
60.9, 102.9, 104.2, 113.2, 124.2, 131.2, 142.4, 153.0 ppm

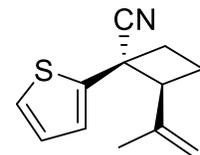


Mezcla de (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*S*)-2-(prop-1-en-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclobutancarbonitrilo **133**.

32 % rendimiento

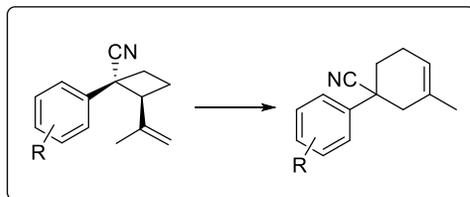
RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.60 (sext, 3H, *J*= 0.6Hz), 2.21-2.31 (m, 1H),
2.47-2.62 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.72 (t, 1H, *J*= 9Hz), 4.72 (m, 1H),
4.79-4.80 (sext, 1H, *J*= 1.2Hz), 7.01-7.014 (d, 1H, *J*= 5.4Hz),
7.17-7.19 (dd, 1H, *J*= 1.2 y 5.4Hz), 7.28-7.30 (dd, 1H, *J*= 1.2 y 5.1Hz) (s, 2H), ppm

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.4, 32.6, 40.3, 52.7, 113.6, 123.0,
125.0, 126.4, 126.6, 138.8, 141.7 ppm



Segunda parte. Estudios de transposición.

A) Expansión en medio neutro

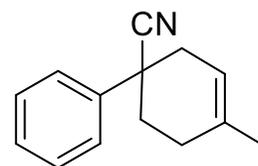


En un matraz bola de 2 bocas de 25 mL se colocaron (1 eq, 7.61×10^{-4} mol) del aducto de Cope correspondiente, se montó un sistema de reflujo en una boca y se selló la otra con un septum de goma. El sistema se purgó con N_2 . Se inyectaron 5 mL de etilenglicol (desoxigenado mediante corriente de N_2) y se puso el sistema en agitación. Esta mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a $150\text{ }^\circ\text{C}$ por 4 h. Al pasar el tiempo de reacción, el sistema se retiró del calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual la mezcla se vertió en un vaso y se agregaron 50 mL de una solución de NH_4Cl al 20% m/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de $NaCl$ (3 x 20 mL), se separó la fase orgánica y se secó con Na_2SO_4 , se concentró en rotaevaporador. Cada sustrato se purificó por cromatografía en capa fina preparativa utilizando una mezcla de eluyentes adecuada para cada sistema.

4-metil-3,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-1(2H)-carbonitrilo 134.

91 % rendimiento

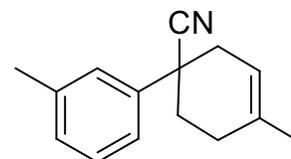
RMN - 1H : (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.75 (m, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.13 (m, 2H),
2.43-2.51 (m, 3H), 5.57 (m, 1H), 7.36-7.51 (m, 5H) ppm
RMN - ^{13}C : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 23.2, 23.3, 32.3, 41.5, 41.8, 121.1, 122.9,
125.7, 127.9, 129.0, 130.5, 140.6 ppm



3',4-dimetil-3,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-1(2H)-carbonitrilo 140.

92 % rendimiento

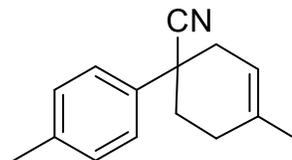
RMN - 1H : (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.74 (m, 3H), 1.93-2.06 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H),
2.36 (s, 3H), 2.40-2.53 (m, 3H), 5.59 (m, 1H), 7.14-7.41 (m, 5H) ppm
RMN - ^{13}C : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 20.8, 23.3, 23.4, 32.9, 41.8, 121.0,
125.5, 125.6, 129.6, 129.6, 130.6, 137.7, 137.7 ppm



4,4'-dimetil-3,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-1(2H)-carbonitrilo **142**.

90 % rendimiento

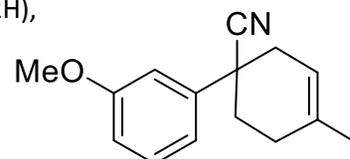
RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.74 (m, 3H), 1.91-2.07 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H),
2.35 (s, 3H), 2.42-2.53 (m, 3H), 5.55 (m, 1H), 7.17-7.23 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$),
7.35-7.38 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$) ppm
RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 23.2, 23.3, 32.8, 41.7, 121.0,
125.5, 125.6, 129.5, 129.5, 130.5, 137.6, 137.6 ppm



4-metil-3'-metoxi-3,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-1(2H)-carbonitrilo **144**.

87 % rendimiento

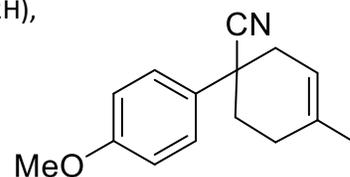
RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.73 (m, 3H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 2H),
2.38-2.49 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.54 (m, 1H), 6.89 (m, 1H),
7.01-7.15 (m, 3H) ppm
RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 20.8, 21.0, 21.4, 30.0, 43.0, 52.5, 113.4,
124.5, 127.1, 127.6, 128.5, 130.1, 135.3, 138.1, 141.7 ppm



4-metil-4'-metoxi-3,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-1(2H)-carbonitrilo **146**.

93 % rendimiento

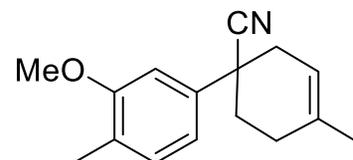
RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.74 (m, 3H), 1.89-2.03 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H),
2.36-2.48 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.56 (m, 1H), 6.90-6.94 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$),
7.38-7.40 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$) ppm
RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 20.8, 21.3, 30.1, 42.3, 52.4, 55.1,
104.8, 113.0, 113.6, 126.8, 127.8, 142.0, 159.1 ppm



4,4'-dimetil-3'-metoxi-3,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-1(2H)-carbonitrilo **148**.

90 % rendimiento

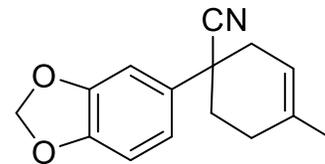
RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.74 (m, 3H), 1.93-2.07 (m, 1H),
2.10-2.24 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.39-2.52 (m, 3H), 3.86 (s, 3H),
5.56 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.12-7.15 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$) ppm
RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 15.9, 21.0, 21.9, 30.5, 43.3, 52.4,
55.5, 109.0, 113.2, 118.4, 124.5, 126.4, 130.4, 134.3, 142.4, 157.6 ppm



1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-metilciclohex-3-encarbonitrilo **150**.

92 % rendimiento

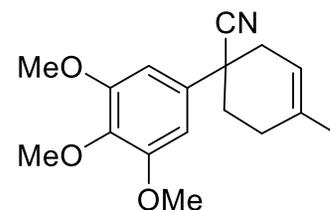
RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.73 (m, 3H), 1.89-2.02 (m, 1H),
2.12-2.26 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 3H), 5.54 (m, 1H), 5.96 (s, 2H),
6.78-6.82 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 6.90-6.97 (m, 2H) ppm
RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 21.4, 30.3, 42.9, 52.5, 101.3,
107.3, 108.0, 113.4, 120.4, 124.6, 129.2, 141.8, 147.1, 147.8 ppm



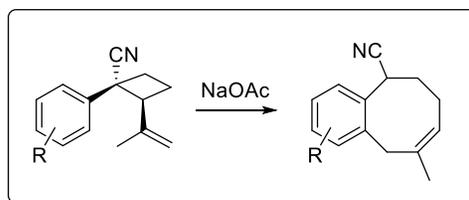
4-metil-3',4',5'-trimetoxi-3,6-dihidro-[1,1'-bifenil]-1(2H)-carbonitrilo **152**.

89 % rendimiento

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.75 (m, 3H), 1.86-2.12 (m, 1H),
2.15-2.28 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 3H), 3.83-3.87 (m, 9H),
5.58 (m, 1H), 6.69 (s, 2H) ppm
RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 20.67, 21.3, 30.2, 43.0, 52.3, 56.0,
60.7, 102.6, 104.0, 113.1, 124.0, 131.1, 142.3, 153.0 ppm



B) Expansión en medio básico



En un matraz bola de 2 bocas de 25 mL se colocaron (1 eq, 7.61×10^{-4} mol) del aducto de Cope correspondiente, 0.18g (3eq, 2.28×10^{-3} mol) de NaOAc, se montó un sistema de reflujo en una boca y se selló la otra con un septum de goma. El sistema se purgó con N_2 . Se inyectaron 5 mL de etilenglicol (desoxigenado mediante corriente de N_2) y se puso el sistema en agitación. Esta mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a la temperatura necesaria para cada sustrato (*ver datos experimentales a continuación*) por 12 hrs. Al pasar el tiempo de reacción, el sistema se retiró del calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual la mezcla se vertió en un vaso y se agregaron 50 mL de una solución de NH_4Cl al 20% m/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se separó la fase orgánica y se secó con Na_2SO_4 , se concentró en rotaevaporador. Cada sustrato se purificó por cromatografía en capa fina preparativa utilizando una mezcla de eluyentes adecuada para cada sistema.

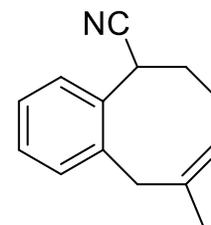
(Z)-9-metil-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-carbonitrilo **135**.

70 % rendimiento

Temperatura de reacción= 115°C

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.79 (s, 3H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H), 3.28 (sa, 1H), 3.50 (sa, 1H), 4.18-4.23 (dd, 1H, J= 6 y 11Hz), 5.33-5.39 (t, 1H, J= 7Hz), 7.17-7.34 (m, 4H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 19.8, 27.0, 28.0, 30.5, 42.7, 121.0, 124.7, 125.2, 125.5, 129.0, 129.3, 134.3, 137.1, 137.6 ppm



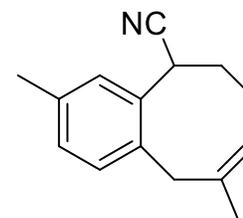
(Z)-3,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-carbonitrilo **139**.

81 % rendimiento

Temperatura de reacción= 115°C

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.77 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.30 (sa, 1H), 3.54 (sa, 1H), 4.19-4.23 (dd, 1H, J= 6 y 12Hz), 5.34-5.42 (t, 1H, J= 6Hz), 7.07-7.33 (m, 3H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 19.8, 21.2, 24.3, 27.0, 30.1, 42.5, 121.0, 124.7, 128.9, 125.5, 129.4, 134.3, 136.1, 136.6, 138.2 ppm



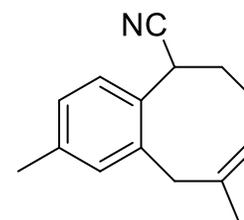
(Z)-2,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-carbonitrilo **141**.

62 % rendimiento

Temperatura de reacción= 115°C

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.78 (s, 3H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.25 (sa, 1H), 3.52 (sa, 1H), 4.17-4.21 (dd, 1H, J= 6 y 12Hz), 5.35 (t, 1H, J= 6Hz), 7.07-7.41 (m, 3H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 19.8, 21.2, 24.8, 27.4, 30.9, 43.1, 121.6, 125.0, 129.2, 125.8, 129.9, 134.7, 136.4, 136.9, 138.5 ppm



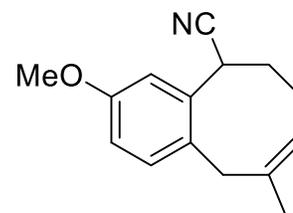
(Z)-9-metil-3-metoxi-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-carbonitrilo **143**.

84 % rendimiento

Temperatura de reacción= 105°C

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.77 (s, 3H), 2.03-2.22 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 2H), 3.23 (sa, 1H), 3.47 (sa, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.13-4.19 (dd, 1H, *J*= 6 y 12Hz), 5.35 (t, 1H, *J*= 6Hz), 6.74-6.78 (dd, 1H, *J*= 3 y 9Hz), 6.98 (s, 1H), 7.07-7.10 (d, 1H, *J*= 9Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 19.8, 27.1, 29.4, 30.5, 42.7, 56.0, 106.4, 115.0, 121.0, 124.2, 125.5, 128.9, 134.3, 139.7, 159.7 ppm



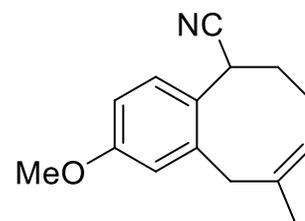
(Z)-9-metil-2-metoxi-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-carbonitrilo **145**.

41 % rendimiento

Temperatura de reacción= 105°C

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.78 (s, 3H), 1.91-2.20 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 2H), 3.17 (sa, 1H), 3.49 (sa, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.11-4.16 (dd, 1H, *J*= 6 y 12Hz), 5.35 (t, 1H, *J*= 3Hz), 6.73-6.74 (d, 1H, *J*= 6Hz), 6.90 (d, 1H, *J*= 9Hz), 7.37-7.40 (d, 1H, *J*= 9Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 19.8, 27.0, 28.5, 30.6, 43.9, 56.1, 113.9, 116.7, 122.0, 125.5, 129.1, 129.5, 134.3, 139.3, 154.2 ppm



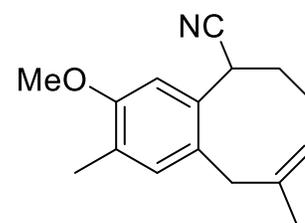
(Z)-2,9-dimetil-3-metoxi-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-carbonitrilo **147**.

61 % rendimiento

Temperatura de reacción= 105°C

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.76 (s, 3H), 1.87-2.10 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.18-2.31 (m, 2H), 3.16 (sa, 1H), 3.44 (sa, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.13-4.18 (dd, 1H, *J*= 6 y 12Hz), 5.33 (t, 1H, *J*= 6Hz), 6.86 (s, 1H), 6.95 (s, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 15.9, 19.8, 24.6, 27.0, 30.5, 43.9, 56.7, 114.1, 119.8, 121.0, 125.2, 125.5, 130.6, 134.3, 134.4, 155.9 ppm



(Z)-9-metil-5,6,7,10-tetrahidrocicloocta[4,5]benzo[1,2-d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo **149**.

79 % rendimiento

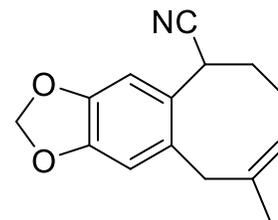
Temperatura de reacción= 95°C

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.76 (s, 3H), 1.90-2.07 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H),
3.13 (sa, 1H), 3.44 (sa, 1H), 4.09-4.15 (dd, 1H, J= 6 y 12Hz),

5.31 (t, 1H, J= 6Hz), 5.98 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.80 (s, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.8, 24.6, 27.1, 30.7, 43.9, 102.1,

108.0, 109.5, 121.1, 125.5, 130.4, 133.8, 134.2, 146.0, 151.1 ppm



(Z)-9-metil-1,2,3-trimetoxi-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-carbonitrilo **151**.

75 % rendimiento

Temperatura de reacción= 90°C

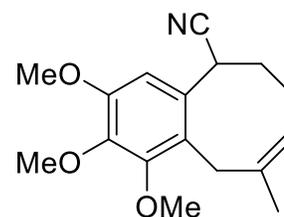
RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.80 (s, 3H), 1.88-2.03 (m, 2H),
2.09-2.23 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.85-3.89 (m, 9H),

4.09-4.15 (dd, 1H, J= 4.5 y 11Hz), 5.35 (t, 1H, J= 9Hz), 6.75 (s, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.0, 25.6, 28.0, 31.5, 38.2, 56.7,

60.6, 106.8, 121.0, 124.7, 126.3, 131.8, 134.2, 34.9,

148.2, 156.5 ppm



(Z)-5-metil-4,7,8,9-tetrahidrocicloocta[b]tiofen-9-carbonitrilo **133**.

91 % rendimiento

Temperatura de reacción= 90°C

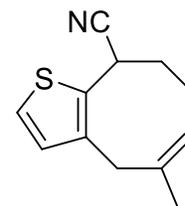
Calentamiento= 4hrs

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (s, 3H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.02-2.27 (m, 2H),
3.27-3.33 (d, 1H, J= 18Hz), 3.59-3.65 (d, 1H, J= 18Hz), 4.43 (m, 1H),

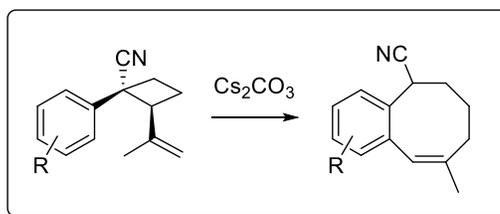
5.35 (t, 1H, J= 9Hz), 6.85-6.78 (d, 1H, J= 5.1Hz), 7.16-7.18 (d, 1H, J= 5.1Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 20.3, 27.7, 32.1, 34.5, 38.4, 110.8, 117.2,

118.0, 122.1, 123.0, 130.3, 131.6 ppm



C) Expansion y conjugación en medio básico



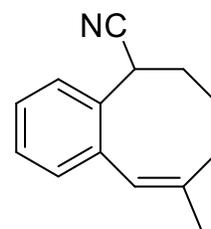
En un matraz bola de 2 bocas de 25 mL se colocaron (1 eq, 7.61×10^{-4} mol) del aducto de Cope correspondiente, 0.53g (3eq, 2.28×10^{-3} mol) de Cs_2CO_3 , se montó un sistema de reflujo en una boca y se selló la otra con un septum de goma. El sistema se purgó con N_2 . Se inyectaron 5 mL de etilenglicol (desoxigenado mediante corriente de N_2) y se puso el sistema en agitación. Esta mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a la temperatura necesaria para cada sustrato (*ver datos experimentales a continuación*) por 12 hrs. Al pasar el tiempo de reacción, el sistema se retiró del calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual la mezcla se vertió en un vaso y se agregaron 50 mL de una solución de NH_4Cl al 20% m/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se separó la fase orgánica y se secó con Na_2SO_4 , se concentró en rotaevaporador. El producto final se purificó por cromatografía en capa fina preparativa.

(Z)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-carbonitrilo **136**.

52 % rendimiento

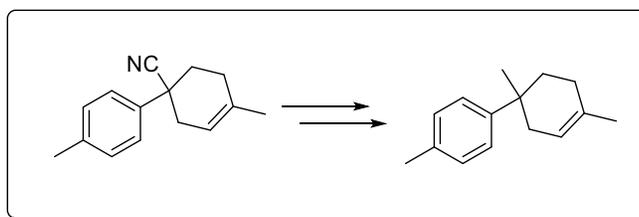
RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.62-1.73 (m 2H), 1.88-1.93 (m, 1H), 1.96 (d, 3H, $J= 1.5\text{Hz}$),
2.04-2.19 (m, 2H), 2.28- 2.37 (m, 1H), 4.20-4.25 (dd, 1H, $J= 3$ y 11.5Hz),
6.34 (s, 1H), 7.17-7.44 (m, 4H) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 23.7, 23.8, 27.9, 30.5, 34.6, 121.0, 124.7,
125.7, 127.6, 130.1, 130.5, 138.0, 139.3, 141.2 ppm



Tercera parte. Síntesis de productos naturales.

A) Síntesis total de (+/-)-ar-tenuifoleno



En un matraz bola de 25 mL se colocaron 150mg (1 eq, 7.10×10^{-4} mol) del arilciclohexeno **142**, se selló la boca con un septum de goma. El sistema se purgó con N_2 . Se inyectaron 5 mL de DCM anhidro y se puso el sistema en agitación. Esta mezcla se colocó en un baño de hielo/agua a $0^\circ C$ por 15 minutos. Posteriormente se agregaron 0.88mL (1.25 eq, 8.88×10^{-4} mol) de una solución de DIBAL-H. La mezcla de reacción se dejó agitando por 6 h a $0^\circ C$. Pasado este tiempo se dejó a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual la mezcla se vertió en un vaso y se agregaron lentamente 50 mL de una solución de NH_4Cl al 20% m/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más, la mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se separó la fase orgánica y se secó con Na_2SO_4 , se concentró en rotaevaporador. El aldehído generado se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

En un matraz de 25 mL de dos bocas, se colocó el aldehído antes sintetizado y se agregaron 5 mL de dietilenglicol y 0.11 mL (2.5 eq, 1.77×10^{-3} mol) de hidrato de hidracina. Se colocó un sistema de reflujo y se calentó la mezcla en un baño de aceite a $150^\circ C$ por una hora. Pasado este tiempo se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar por 5 minutos, al bajar la temperatura se agregaron 200 mg (5 eq, 3.54×10^{-3} mol) de KOH y esta mezcla ahora se calentó por una hora más en un baño de aceite previamente calentado a $200^\circ C$. Al pasar el tiempo de reacción, el sistema se retiró del calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual la mezcla se vertió en un vaso y se agregaron 50 mL de una solución de NH_4Cl al 20% m/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se separó la fase orgánica y se secó con Na_2SO_4 , se concentró en rotaevaporador. El producto final se purificó por cromatografía en capa fina preparativa.

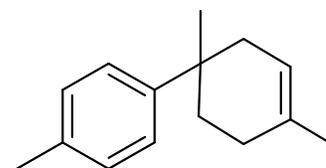
1,4,4'-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-1-1'-bifenilo 155. (ar-tenuifoleno).

63 % rendimiento

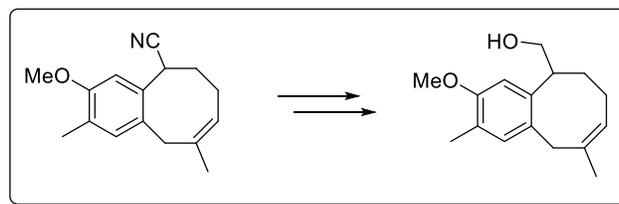
RMN - 1H : (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.66 (m, 1H),
1.72 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.32 (s, 3H),
5.34 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, $J=13$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J=13$ Hz) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 20.9, 23.8, 28.9, 34.3, 34.7, 36.6, 42.6,
120.5, 125.6, 125.6, 128.7, 128.9, 132.8, 134.9, 146.5 ppm

EM (IE) 70 eV: m/z (abund. relat.) 200 (18%) [M^+], 132 (100%), 117 (20%), 91 (10%), 105 (8%)



B) Síntesis formal de (+/-)-Parvifolina



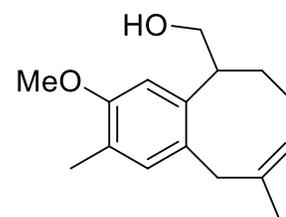
En un matraz bola de 25 mL se colocaron 100mg (1 eq, 4.14×10^{-4} mol) del benzocicloocteno **147**, se selló la boca con un septum de goma. El sistema se purgó con N_2 . Se inyectaron 5 mL de DCM anhidro y se puso el sistema en agitación. Esta mezcla se colocó en un baño de hielo/agua a $0^\circ C$ por 15 minutos. Posteriormente se agregaron 0.51 mL (1.25 eq, 5.18×10^{-4} mol) de una solución de DIBAL-H. La mezcla de reacción se dejó agitando por 6 h a $0^\circ C$. Pasado este tiempo se dejó a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual la mezcla se vertió en un vaso y se agregaron lentamente 50 mL de una solución de NH_4Cl al 20% m/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más, la mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se separó la fase orgánica y se secó con Na_2SO_4 , se concentró en rotaevaporador. El aldehído generado se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

En un matraz bola de 25 mL se colocó el aldehído obtenido y se agregaron 5 mL de MeOH, este sistema se puso en agitación. La mezcla se colocó en un baño de hielo/agua a $0^\circ C$ por 15 minutos. Posteriormente se agregaron 23 mg (1.50 eq, 6.22×10^{-4} mol) de $NaBH_4$, se agitó por 5 minutos y se retiró el baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó agitando por una hora a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se dejó a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual la mezcla se vertió en un vaso y se agregaron lentamente 50 mL de una solución de NH_4Cl al 20% m/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se separó la fase orgánica y se secó con Na_2SO_4 , se concentró en rotaevaporador. El producto obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa.

(Z)-9-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-carbonitrilo **170**.

45 % rendimiento

RMN - 1H : (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40-2.00 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H),
 3.05-3.35 (m, 1H), 3.15 (sa, 1H), 3.51 (sa, 1H), 3.82 (s, 3H),
 3.71-4.05 (m, 2H), 5.35 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.60 (s, 1H), 6.90 (s, 1H) ppm
 RMN - ^{13}C : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 15.7, 22.2, 26.3, 32.8, 38.7, 41.3, 55.4,
 76.6, 108.0, 122.8, 125.0, 130.3, 132.3, 135.4, 138.0, 157.1 ppm
 EM (IE) 70 eV: m/z (abund. relat.) 246 (1%) [M^+], 43 (100%), 55 (35%), 41 (32%)



Referencias

- 1) Revisión sobre síntesis de algunos productos naturales conteniendo ciclos de 8 miembros y derivados del taxano: a) Paquette, L.A.; *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 3 (parte B), Elsevier Science Publishers, N.Y., **1992**, 3. b) Nicolau, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1994**, *33*, 15. c) Nicolau, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Caliborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J.; *Nature*, **1994**, *367*, 630.
- 2) Villagómez-Ibarra, R.; Alvarez-Cisneros, C.; Josep-Nathan, P.; *Tetrahedron. Lett.*, **1995**, *51(34)*, 9285.
- 3) a) Hertwig, R. H.; Seemeyer, K.; Schwarz, H.; Koch, W.; *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 1315. b) Sletten, E. M.; Nakamura, H.; Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11799. c) Yasuda, M.; Kojima, R.; Tsutsui, H.; Utsunomiya, D.; Ishii, K.; Jinnouchi, K.; Shiragami, T.; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7618. d) Salamci, E.; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4010.
- 4) Bucchignano, J. J.; Huang, Wu-Song.; Varanasi, P. R.; Yu, R. R.; *United States Patents "Fused aromatic structures and methods for photolithographic applications"*, **2009**, Pub. No. US 2009/0004596 A1.
- 5) Cambie, R., C.; Lal, R., A.; Kernan, M., R.; Bergquist, P., R.; *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58(6)*, 940.
- 6) a) Park, J., Y.; Lee, S., j.; Seo, K., W.; Bae, S., S.; Park, J., W.; Shin, W., J.; Choi, Y., W.; Kim, C., D; *Planta Med.*, **2007**, *73(15)*, 1537. b) Park, j, Y.; Wook, Y., J.; Whan, C., Y.; Ung, B., J.; Won, S., K.; Jin, L., S.; Youn, P., S.; Wang, H., K.; Kim, C., D.; *Hypertens Res.*, **2012**, *35(9)*, 928.
- 7) a) Ayd, Frank J. (**2000**). *Lexicon of psychiatry, neurology, and the neurosciences*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Williams & Wilkins. ISBN 0-7817-2468-6. b) *Dictionary of organic compounds*. London: Chapman & Hall. (**1996**). ISBN 0-412-54090-8. c) Davison, Gerald C.; Hooley, Jill M.; Neale, John M. (**1989**). *Readings in abnormal psychology*. New York: Wiley. ISBN 0-471-63107-8.
- 8) a) Cardellina II, J. H.; *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 365. b) Uyehara, T.; Sugimoto, M.; Suzuki, I.; Yamamoto, Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, *23*, 1841.
- 9) a) Paquette, L., A.; Efremov, I.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2001**, *123*, 4492. b) Rodriguez, B.; de la Torre, M. C.; Jimeno, M. L.; Bruno, M.; Fazio, C.; Piozzi, F.; Savona, G.; Perales, A.; *Tetrahedron*; **1995**, *51*, 837.
- 10) Kanne, D., B.; Abood, L., G.; *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 506.
- 11) Al-Omran, F. A.; El-Khair A. A.; *J. Heter. Chem.*, **2007**, *44*, 561.
- 12) Cope, A. C.; Hardy, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 441.
- 13) Solo se muestran algunos ejemplos del vasto compendio de literatura disponible al respecto: a) Takada, Y.; Nomura, K.; Matubara, S.; *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5204. b) Schreiber, S.L.; Santini, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4038. c) Evans, D. A.; Golob, A. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4765. d) Khripach, V. A.; Zhabinskii, V. N.; Konstantinova, O. V.; Khripach, N. B.; Antonchick, A. P.; Schneider, B.; *Steroids*, **2002**, *67(7)*, 597.
- 14) a) Devon, T. K.; Scott, A. J.; *Handbook of Naturally Occurring Compounds Vol. II; Academic Press.*, N.Y., **1972**. b) Petasis, N. A.; Patane, M. A.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5757. c) Michalak, K.; Michalak, M.; Wicha, J., *Molecules*, **2005**, *10*, 1084.
- 15) a) Lavoisier-Gallo, T.; Charonnet, E.; Rodriguez, J.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 900. b) Lebl, T.; Lorion, M.; Jones, A.; Philp, D.; Westwood, N.; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9694. c) Saicic, R.N.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38(2)*, 295.
- 16) a) Funk, R. L.; Fitzgerald, J. F.; Olmstead, T. A.; Para, S. K.; Wos, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8849. b) Jorand-Lebrun, C., Fensterbank, L.; Malacria, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36(36)*, 6447. c) Srikrishna, A., Nagaraju, G.; Ravi G., *Synlet*, **2010**, *20*, 3015.

-
- 17) Vogel, E.; *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 4.
 - 18) Vogel, E.; Ott, K. H.; Gajek, K.; *Eur. J. Chem.*, **1961**, 644(1), 172.
 - 19) Berson, J. A.; Dervan, P. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94(21), 7597.
 - 20) Billups, W. E.; Cross, J. H.; Smith, C. V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95(10), 3438.
 - 21) Hammond, G. S.; DeBoer, C. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86(5), 899.
 - 22) Neuenschwander, U.; Hermans, I.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 76(24), 10236.
 - 23) Gadwood, R. C.; Lett, R. M.; Wissinger, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108(20), 6343.
 - 24) Snapper, M. L.; Tallarico, J. A.; Randall, M. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119(6), 1478.
 - 25) a) Berson, J. A.; Dervan, P. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7597. b) Berson, J. A.; Dervan, P. B.; Jenkins, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7598. c) Berson, J. A.; Dervan, P. B.; Jenkins, J. A.; Malherbe, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 99, 5937. d) Stewart, C. A. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4815.
 - 26) Rhoads, S. J.; *Molecular Rearrangements, Parte 1*, Wiley, N.Y., **1963**, 655.
 - 27) a) Hammond, G. S.; DeBoer, C. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86,899. b) Trecker, D. J.; Henry, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86,902.
 - 28) Piers, E.; *Comprehensive Organic Synthesis, vol. 5*, Pergamon Press, Oxford, **1991**,971.
 - 29) a) Zora, M.; Özkan, I.; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2003**, 625, 251. b) Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J.D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 682.
 - 30) a) Dupuis, M. M.; Davidson, E. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9756. b) Hoffmann, R.; Stohrer, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 6941. c) Sakai, S. ; *J. Phys. Chem.*, **2006**, 110, 6339.
 - 31) Doering, W. von E.; Bragole, R. A.; *Tetrahedron*, **1966**, 22, 385.
 - 32) Marvell, E. N.; Lin, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 877.
 - 33) Marvell, E. N.; Almond, S. W.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 30, 2777.
 - 34) Marvell, E. N.; Almond, S.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 30, 2779.
 - 35) Berson, J. A.; Jones, M. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5017.
 - 36) Jung, M. E.; Hudspeth, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4509.
 - 37) a) Kawasaki, T.; Nonaka, Y.; Watanabe, K.; Ogawa, A.; Higuchi, K.; Terashima, R.; Masuda, K.; Sakamoto, M.; *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1200. b) Seki, K.; Tooya, M.; Sato, T.; Ueno, M.; Uyehara, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8673. c) Jung, M. E.; Hudspeth, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2463. d) Santra, V. J.; Moore, H. W.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7976.
 - 38) Ogawa, Y. ; Toyama, M. ; Karikomi, M. ; Seki, K. ; Haga, K. ; Uyehara, T. ; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2167.
 - 39) Jung, M. E. ; Hudspeth, J. P. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4309.
 - 40) Maas, G. ; Hummel, C.; *Chem. Ber.* **1980**, 113, 3679.
 - 41) Santora, V. J. ; Moore, H. W. ; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7976.
 - 42) Ávila-Zárraga, J. G. ; Vázquez-Sánchez, A. ; Maldonado, L. A. ; *HCA*, **2013**, 96, 1331.
 - 43) Luján-Montelongo, J. A.; Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J. G.; *Heterocycles*, **2009**, 78(8), 1955.
 - 44) Luján-Montelongo, J. A., Ávila-Zárraga, J. G., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2232.
 - 45) Hashimoo, N.; Kanda, A.; *Org. Proc. Res. Dev.*, **2002**, 6, 405.
 - 46) Herz, W.; Dittmer, K.; Cristol, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 1698.
 - 47) Herz., W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 483.
 - 48) Pierce, L.; Cahill, M.; McCarthy, F.; *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4601.
 - 49) a) Trebellas, J. C.; Olechowski, J. R.; Jonassen, H- B; *J. Organometal Chem.* **1966**, 6, 412. b) Heimbach, P.; Molin, M.; *J. Organometal Chem.* **1973**, 49, 483. c) Raymond P. L.; *Chem. Rev.* **1984**, 84, 205.
-

-
- 50) Overman, L. E.; Renaldo, A. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112(10), 3945.
- 51) Liu, Y. K.; Qian J. Q.; Lou S. J.; Xu Z. Y.; *Synlett*, **2009**, 2971. Ellis, R. J.; Frey, H. M.; *Trans. Faraday Soc.*, **1963**, 59, 2076.
- 52) Ellis, R. J.; Frey, H. M.; *Trans. Faraday Soc.*, **1963**, 59, 2076.
- 53) Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781.
- 54) a) Reynolds, D. W.; Harirchian, B.; Chiou, H.-S.; March, K. B.; Bauld, N. L.; *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, 2, 57. b) Leber, P. A.; Baldwin, J. E.; *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 279. c) Northrop, B. H., Houk, K. N., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71(1), 3.
- 55) a) Heberger, K.; Lopata, A.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8646. b) Fischer, H.; Radom, L.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 1340.
- 56) Bailey, W. J.; Baylouny, R. A.; *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3476.
- 57) König, W. A.; Kreipl, A. T.; *Phytochemistry*, **2004**, 65, 2045.
- 58) Merker, M. In *Ethnographische Monographie eines ostafrikanischen Semitenvolkes; Masai*, Die, Ed.; Verlag Dietrich Reimer (Ernst Vohsen): Berlin, **1904**; p 341.
- 59) Thanner, F. *Die Bluetenpflanzen Afrikas*; Friedland und Sohn Verlag: Berlin, **1908**, p. 184.
- 60) Tesso, H.; König, W. A.; König, W. A.; Asakawa, Y.; *Phytochemistry*, **2005**, 66, 941.
- 61) Hnawia, E.; Menut, C.; Agrebi, A.; Cabalion, P.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2009**, 36, 859.
- 62) Srikrishna, A.; Beeraiah, B.; *Ind. J. Chem.* **2005**, 44B, 1641.
- 63) a) Kishner, N. J.; *Russ. Phys. Chem. Soc.*, **1911**, 43, 582. b) Wolff, L.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1912**, 394, 86.
- 64) Syden-Penne, J., *Reductions by the Alumino and Borohydrides in organic synthesis*. 2nd. Ed. Wiley-VCH: New York, **1997**. p 4.
- 65) Huang-Minlon., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 2487.
- 66) Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J. G.; *Tetrahedron Lett.*, **2015**, (56), 39, 5321.
- 67) a) Bohlmann, F.; Zfero, C.; *Chem. Ber.* **1977**, 110, 684. b) Joshep-Nathan, P.; Hernandez, J.; Roman, L. V.; *Phytochemistry*, **1982**, 21, 669. c) Joshep-Nathan, P.; Hernandez, J.; *Phytochemistry*, **1982**, 21, 1129. d) Mendoza, V. G.; García, E. G.; *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 2073.
- 68) a) Villagomez-Ibarra, R.; Joseph-Nathan, P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4771; b) Grimm, E. L.; Levac, S.; Coutu, M. L.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5369; c) Villagomez-Ibarra, R.; Alvarez-Cisneros, C.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9285; d) Covarrubias- Zuniga, A.; Cantu, F.; Maldonado, L. A., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2918; e) Bhowmik, D. R.; Venkateswaran, R. V.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7431.
- 69) a) Chavan, S. P.; Thakkar, M.; Jogdand, G. F.; Kalkote, U. R.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8986; b) Chavan, S. P.; Thakkar, M.; Jogdand, G. F.; Kalkote, U. R.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 535.
- 70) Grob, C.A.; Schiess, P.W.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, 6, 1.
- 71) Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J.G.; *Tetrahedron Letters* **2017**, (58), 10, 981.
- 72) Doering, W. von E.; Roth, W. R.; *Tetrahedron*, **1962**, 18, 67.
- 73) Foster, E. G., Cope, A. C., Daniels, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69 (8), 1893.
- 74) a) Dewar, M. J. S.; Wade, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95 (1), 290. b) Dewar, M. J. S.; Wade, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4417.
- 75) Gunther, H., Runsink, J., Schmickler, H., Schmitt, P.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, (3), 289.
- 76) Dewar, M. J. S.; Ford, G. P.; McKee, M. L.; Rzepa, H. S.; Wade, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99 (15), 5069.
- 77) Gajewski, J. J.; Conrad, N. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100 (19), 6268.

-
- 78)** a) Hrovat, D. A.; Borden, W. T.; Vance, R. L.; Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Morokuma, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112* (5), 2018. b) Staroverov, V. N.; Davidson, E. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7377.
- 79)** Por citar algunos ejemplos sobre la amplia literatura al respecto: a) Kozlowski, P., Dupuis, M., Davidson, E. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 774. b) Aviegro, K. J., Li, Y., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 81. c) Hrovat, D. A.; Borden, W. T. K. N.; Morokuma, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112* (5), 2018. d) Blavins, J.J.; Cooper, D. L.; Karadakov, P. B.; *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 194. e) Sakai, S.; *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 6339.
- 80)** Zora, M.; Özkan, I.; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2003**, *625*, 251.
- 81)** Gaussian 09, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
- 82)** Zhao, Y.; Truhlar, D.G.; *Theor. Chem. Account*, **2008**, *120*, 215.
- 83)** a) Konkoli, Z.; Cremer, D.; Kraka, E.; *J. Phys. Chem. A*, **1997**, *101*, 1742. b) Kraka, E.; Cremer, D.; *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 591. c) Cremer, D.; Kraka, E.; *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1524. d) Kraka, E., *Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 531.
- 84)** Northrop, B. H., Houk, K. N.; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*(1), 3.