



**Estudios en la reacción  
de Diels-Alder de vinil-  
alenos y quinonas**

**Studies in the Diels-  
Alder reaction of vinyl-  
allenes and quinones**

**Juan Jesús Pérez González**

**Tutores:**

**José Antonio Palenzuela López  
María del Mar Afonso Rodríguez**

**Departamento de Química  
Orgánica**

**Da. MARÍA DEL MAR AFONSO RODRÍGUEZ, PROFESORA TITULAR DE UNIVERSIDAD, Y D. JOSÉ ANTONIO PALENZUELA LÓPEZ, CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD, ADSCRITOS AL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA,**

**AUTORIZAN,**

La presentación y defensa del Trabajo de Fin de Máster titulado: **“Estudios en la reacción de Diels-Alder de vinil-alenos y quinonas”** realizado por el Graduado en Química D. Juan Jesús Pérez González, durante el curso académico 2018-2019 en los laboratorios del Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”, bajo nuestra tutorización.

Y para que así conste, firmamos la presente en San Cristóbal de La Laguna, a 2 de julio de 2019.



Fdo.: Dra. M<sup>a</sup> del Mar Afonso Rodríguez



Fdo.: José A. Palenzuela López

*Agradecimientos:*

A mi familia por su apoyo constante y su confianza depositada en mí.

A mis tutores, los doctores D<sup>a</sup>. María del Mar Afonso Rodríguez y D. José Antonio Palenzuela López, por su guía y ayuda en el transcurso de este proyecto.

## Abreviaturas

°C	Grados Celsius
μL	Microlitro
AcOEt	Acetato de etilo
BQ	Benzoquinona
CC	Columna cromatográfica
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
COSY	Espectroscopía de correlación ( <i>Correlation Spectroscopy</i> )
d	Doblete (espectroscopía)
DCM	Diclorometano
g	Gramo
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía ( <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> )
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia ( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> )
HSQC	Espectroscopía de correlación heteronuclear ( <i>Heteronuclear Single-Quantum Coherence</i> )
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
L	Litro
LUMO	Orbital Molecular No Ocupado de Menor Energía ( <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> )
mg	Miligramo
min.	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
NH <sub>4</sub> Cl	Cloruro amónico
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -hexano
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto.	Rendimiento
s	Singlete (espectroscopía)

T	Temperatura
t	Triplete (espectroscopía)
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )
$\delta$ , ppm	Desplazamiento químico en partes por millón

## Índice

Abreviaturas.....	4
Resumen .....	8
Abstract.....	8
1. Introducción .....	9
1.1. Alenos.....	9
1.1.1. Vinil-alenos .....	10
1.2. Derivados de quinonas .....	14
1.2.1. 1,4-Benzoquinona .....	15
1.2.2. 1,4-Naftoquinona.....	17
1.3. Reacción de Diels-Alder.....	20
1.3.1. Vinil-Alenos en la reacción de Diels-Alder .....	21
1.3.2. Derivados de quinona en la reacción de Diels-Alder.....	22
2. Objetivos.....	27
3. Discusión de resultados .....	28
3.1 Síntesis del vinil-aleno .....	28
3.1.1 Síntesis del ( $\pm$ )-4-ciclohex-1-enil-but-3-in-2-ol .....	29
3.1.2 Síntesis del benzoato de ( $\pm$ )-[1-metil-3-(1'-ciclohexenil)]propinilo .....	29
3.1.3 Síntesis del ( $\pm$ )-(1-etil-buta-1,2-dienil)-ciclohexeno.....	30
3.2 Reactividad del vinil-aleno con 1,4-benzoquinona .....	30
3.3 Reactividad de vinil-alenos con 1,4-naftoquinona .....	37
3.4 Cálculos .....	40
4. Conclusiones.....	45
5. Parte experimental .....	46
5.1. Técnicas experimentales.....	46
5.1.1. Técnicas instrumentales .....	46
5.1.2. Técnicas cromatográficas.....	46
5.2. Métodos computacionales .....	47
5.3. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción .....	48
5.4. Procedimiento experimental.....	49

5.4.1.	Síntesis de (±)-4-ciclohex-1-enil-but-3-in-2-ol.....	49
5.4.2.	Síntesis de benzoato de (±)-[1-metil-3-(1'-ciclohexenil)]propinilo..	50
5.4.3.	Síntesis de (±)-(1-etil-buta-1,2-dienil)-ciclohexeno.....	51
5.4.4.	Síntesis de 9,10-dietil-5,8-dimetileno-1,2,3,4,5,8- hexahidrofenantreno .....	52
5.4.5.	Síntesis de (Z)-9-etil-10-etilideno-4 <i>a</i> ,4 <i>b</i> ,5,6,7,8,10,10 <i>a</i> - octahidrofenantreno-1,4-diona .....	53
5.4.6.	Síntesis de (Z)-12 <i>a</i> -bromo-5-etil-6-etilideno-1,2,3,4,6,6 <i>a</i> ,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> - octahidrotetrafenó-7,12-diona .....	54
5.4.7.	Síntesis del 5,6-dietil-1,2,3,4-tetrahidrotetrafenó-7,12-diona .....	55
	Anexo de espectros .....	57

## **Resumen**

La reacción de Diels-Alder es una de las reacciones más importantes para el mundo en la química orgánica debido a la gran variedad de estructuras y compuestos a los que se pueden acceder variando los reactivos de partida. Se ha demostrado que los derivados de vinil-alenos actúan muy bien como dienos en la reacción de Diels-Alder, mientras que los derivados de quinona actúan muy bien como dienófilos. Sin embargo, se desconoce la reactividad de estas dos estructuras reaccionando entre sí.

En este Trabajo de Fin de Máster se presentan los resultados preliminares de la reactividad de la reacción de Diels-Alder entre un compuesto vinil-aleno con dos derivados de quinona comerciales.

## **Abstract**

The Diels-Alder reaction is one of the most important reactions in organic chemistry due to the great variety of structures and compounds that can be accessed by varying the starting reagents. It has been shown that vinyl-allene derivatives act very well as diene groups in the Diels-Alder reaction, whereas quinone derivatives act very well as dienophiles. However, the reactivity of these two structures reacting with each other is unknown.

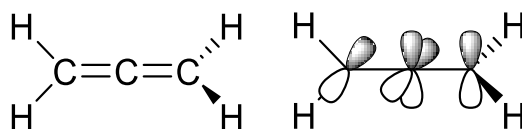
In this work, we present the preliminary results of the reactivity of the Diels-Alder reaction between a vinyl-allene compound with two quinone derivatives.



# 1. Introducción

## 1.1. Alenos

Los alenos<sup>1</sup> son compuestos que presentan dos enlaces  $\pi$ , consecutivos, no conjugados. En estos compuestos los dobles enlaces consecutivos son ortogonales entre sí, debido a la perpendicularidad de los orbitales p involucrados en estos enlaces (Figura 1).



**Figura 1.** Representación de un aleno y esquema de los orbitales involucrados en los enlaces.

La primera síntesis documentada de un compuesto de estas características fue realizada en 1887 por Burton y von Pechmann<sup>2</sup>, mientras que la estructura no fue elucidada hasta 1954 por Jones<sup>3</sup>. La química de los alenos ha experimentado grandes avances en los últimos 20 años, tanto en su síntesis como en su aplicación<sup>4</sup>. Constituyen bloques de construcción muy versátiles para la síntesis de moléculas complejas, especialmente en conjunción con la química organometálica.

A pesar de su estructura peculiar, los alenos están presentes en la naturaleza<sup>5</sup>. Se conocen más de 150 productos naturales que presentan estructuras alénicas, lo que demuestra que los alenos no pueden ser considerados simplemente como curiosidades, sino que son unidades estructurales importantes en una amplia variedad de compuestos. Uno de los

<sup>1</sup> Para una revisión sobre química y reactividad de los alenos, ver: (a) N. Krause, N.; A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2004**, vol. 1 and 2; (b) S. Yu.; S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074-3112; (c) T. Pinho e Melo, *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 681-697; (d) B. Yang; Y. Qiu; J.-E. Bäckvall, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1520-1531; (e) J. L. Mascareñas, I. Varela, F. López, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 465-479; (f) R. Santhoshkumar, C.-H. Cheng, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1151-1163; (g) K. C. K. Swamy; M. Anitha; G. Gangadhararao; R. R. Suresh, *Pure Appl. Chem.* **2017**, DOI 10.1515/pac-2016-0907; (h) C. Aubert, L. Fensterbank, P. Garcia, M. Malacria, A. Simonneau, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1954-1993; (i) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, *Top. Curr. Chem.* **2011**, *302*, 183-224.

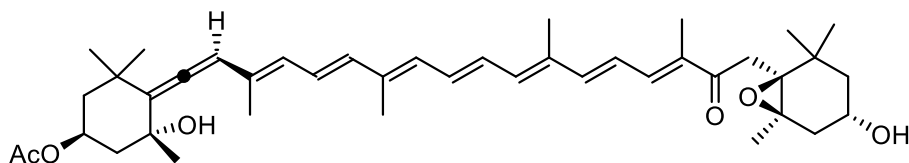
<sup>2</sup> B. S. Burton; H. v. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145-149.

<sup>3</sup> E. Jones; G. Mansfield; M. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208.

<sup>4</sup> J. M. Alonso; M. T. Quirós; M. P. Muñoz, *Org. Chem. Front.*, **2016**, *3*, 1186-1204.

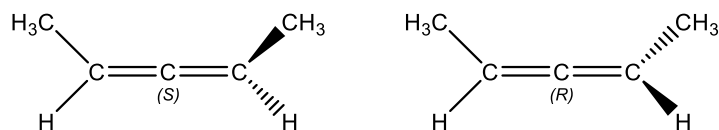
<sup>5</sup> A. Hoffmann-Röder; N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196-1216.

primeros aislado de algas pardas y diatomeas fue fucoxantina (Figura 2), en 1914<sup>6</sup>. Sin embargo, su estructura fue elucidada 50 años más tarde<sup>7</sup>.



**Figura 2.** Estructura del carotinoide alénico fucoxantina

Los alenos, también denominados cumulenos, son compuestos que pueden presentar quiralidad a pesar de no poseer un centro estereogénico (en este caso se trata de quiralidad axial). Además, no es necesario que un aleno esté sustituido por 4 grupos distintos. El caso más sencillo de un aleno quiral se da en los compuestos del tipo 1,3-dialquilaleno, por ejemplo, el 1,3-dimetilaleno, que no posee ejes ni planos de simetría. Este hecho conduce a la conclusión de que los alenos pueden ser compuestos quirales sin centros estereogénicos (Figura 3).



**Figura 3.** (*S*)- y (*R*)-1,3-dimetilaleno

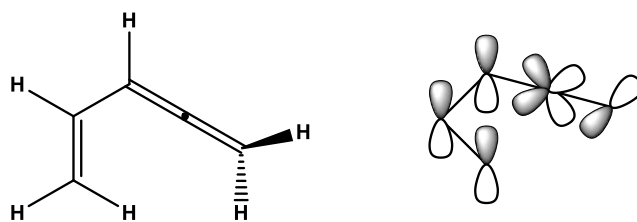
### 1.1.1. Vinil-alenos

Los vinil-alenos<sup>8</sup> son compuestos insaturados que se caracterizan por poseer un sistema alénico conjugado a un doble enlace, es decir, un sistema diénico conjugado y un doble enlace cumulénico ortogonal al sistema  $\pi$  del dieno. (Figura 4)

<sup>6</sup> R. Willstätter; H. J. Page, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, 404, 237-271.

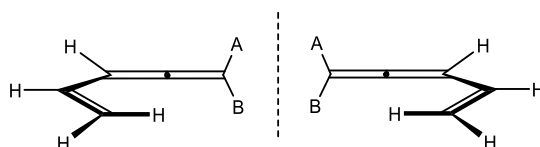
<sup>7</sup> R. Bonnett; A. A. Spark; J. L. Tee; B. C. L. Weedon, *Proc. Chem. Soc. London* **1964**, 419.

<sup>8</sup> Para una revisión sobre química y reactividad de los vinil-alenos, ver: (a) S. Huang.; X. Li.; C. Lin.; I. Guzei.; W. Tang., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 2206; (b) A-L. Dhimane.; L. Fensterbank.; M. Malacria., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 2993-3006; (c) F. López, J. L. Mascareñas, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2904-2915; (d) P.C. Mitchell.; A. W. Paul., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 19-32; (e) D. Taç; L. Artok, *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59, 895-898; (f) M. Ando; M. Sasaki; I. Miyashita; K. Takeda, *K. J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 247-255; (g) E. S. Karagöz, M. Kuş; G. E. Akpınar; L. Artok, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 9222-9230; (h) M. Kuş; L. Artok; M. Aygün, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 5494-5506; (i) T. Bartholomeyzik; R. Pendrill; R. Lihammar; T. Jiang; G. Widmalm, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 298-309.



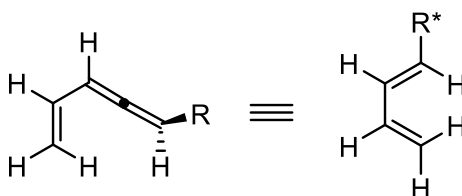
**Figura 4.** Representación de un vinil-aleno y esquema de los orbitales involucrados en los enlaces.

Las moléculas de este tipo también pueden ser quirales, si  $A \neq B$  (Figura 5), generándose dos imágenes especulares, no superponibles.



**Figura 5.** Quiralidad en los vinil-alenos

Este hecho, sumado a la falta de conjugación del doble enlace terminal del aleno con el resto del sistema insaturado de la molécula, hace que se pueda considerar a los vinil-alenos como dienos sustituidos por grupos portadores de centros estereogénicos. (Figura 6).



**Figura 6.** Vinil-alenos como dienos sustituidos por grupos portadores de centros estereogénicos.

Los vinil-alenos han sido reconocidos como precursores o intermedios útiles y únicos en la síntesis orgánica<sup>1(a),9</sup>. Se trata de compuestos reactivos hacia diversas reacciones de

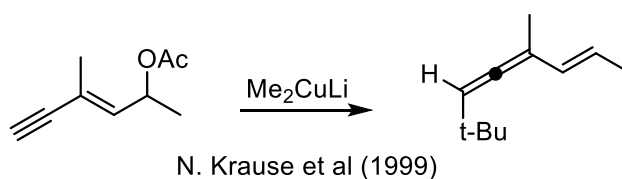
<sup>9</sup> (a) M. Murakami; K. Itami; Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4130-4135; (b) M. Murakami; S. Ashida; T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10838-10839; (c) H. Funami; H. Kusama; N. Iwasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 909-911; (d) J. H. Lee; F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912-914; (e) G. Lemière; V. Gandon; K. Cariou; A. Hours; T. Fukuyama; A.-L. Dhimane; L. Fensterbank; M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2993-3006; (f) J. M. Robinson; T. Sakai; K. Okano; T. Kitawaki; R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11039-11041; (g) T. Bartholomeyzik; J. Mazuela; R. Pendrill; Y. Deng; J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8696-8699; (h) P. J. Parsons; D. R. Jones; A. C. Padgham; L. A. T. Allen; C. S. Penkett; R. A. Green; A. J. P. White, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 3981-3984; (i) B. D. Mokar; J. Liu; R.-S. Liu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1038-1041; (k) Y. Huang; S. Torker; X. Li; J. del Pozo; A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2685-2691.

cicloadición y ciclación. Exhiben actividad y selectividad particularmente mayores con las reacciones de Diels-Alder. Dicha actividad será explicada con mayor profundidad en la sección 1.3.1.

La síntesis de vinil-alenos se ha descrito vía<sup>1(a)</sup>:

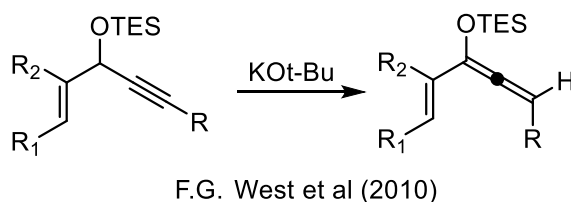
- (a) isomerización promovida por bases de sistemas propargílicos,
- (b) mediante el desplazamiento con nucleófilos carbonados, de grupos salientes en posición alílica, sobre eninos conjugados,
- (c) por reordenamiento sigmatrópico de derivados de alcoholes propargílicos,
- (d) mediante reacciones de homologación de alquinos terminales.

Así, por ejemplo, Krause *et al.* han descrito la síntesis de vinil-alenos a partir de acetatos secundarios susceptibles de sufrir una reacción de sustitución 1,5 ( $S_N2''$ ) con organocupratos<sup>10</sup>. (Esquema 1)



**Esquema 1.**

En otro ejemplo, West *et al.* preparan sililoxi-vinil-alenos a partir de los correspondientes alcoholes sililados por isomerización catalizada por t-BuOK<sup>11</sup>. (Esquema 2)

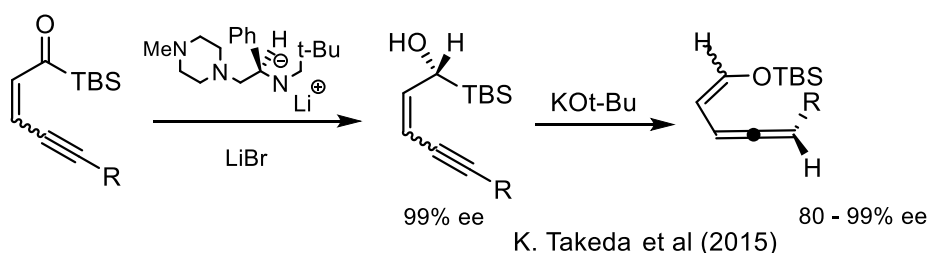


**Esquema 2.**

<sup>10</sup> M. Purpura, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 267-275.

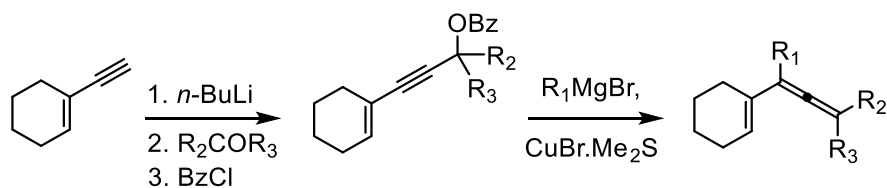
<sup>11</sup> Y.-K. Wu; F. G. West, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5410-5413.

Takeda *et al.* han sintetizado vinil-alenos quirales, mediante una reducción Meerwein-Ponndorf-Verley con un amiduro de litio quiral seguido de un reagrupamiento de Brook.<sup>12</sup> (Esquema 3)



**Esquema 3.**

El método usado en este trabajo está basado en el desplazamiento regioselectivo de benzoatos propargílicos con reactivos orgánicos de cobre.<sup>13</sup> Los precursores propargílicos se obtienen por acoplamiento<sup>14</sup> entre el acetiluro de litio del alquino y compuestos carbonílicos. La benzoilación se realiza mediante la adición de cloruro de benzoilo al alcóxido de litio, que se genera por reacción de los alcoholes propargílicos con *n*-BuLi a baja temperatura. (Esquema 4)



**Esquema 4.** Síntesis de vinil-alenos mediante el desplazamiento regioselectivo de benzoatos propargílicos.

La elección del reactivo de cobre<sup>15</sup> depende de varios factores, como pueden ser las fuentes de Cu(I) (CuX, con X = haluro, nitrilo, tiocianato, etc.); la relación entre CuX y

<sup>12</sup> M. Sasaki; Y. Kondo; T. Moto-ishi; M. Kawahata; K. Yamaguchi; K. Takeda, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1280-1283.

<sup>13</sup> (a) H. Westmijze; J. Meijer; H. Bos; P. Vermeer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1976**, *95*, 299 (b) E. Erdik, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 641. (c) B. Lipshutz, *Synthesis*, **1987**, *3*, 25. (d) J. Klunder; G. Posner, *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, *3*, 207-239. (e) R. Taylor, *Organocopper Reagents*, **1994**, 1-26.

<sup>14</sup> (a) D. Regás; M. M. Afonso; A. Galindo; J. A. Palenzuela, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6781-6784; (b) M. Silveira; W. Okamura, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2390. (c) G. Abrams; S. Abrams; L. Nelson; L. Gusta, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5543.

<sup>15</sup> Para un compendio sobre reactivos organocobre ver: (a) S. Mori; E. Nakamura, *Modern Organocopper Chemistry* (Ed. N. Krause), Wiley- VCH, Weinheim, **2002**. (b) Breit; Y. Schmidt, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2928-2951.

el organometálico R-M (que puede ser un Grignard o un organolitio), la presencia de sales en el medio y también la naturaleza del disolvente empleado.

## 1.2. Derivados de quinonas

Las quinonas son dicetonas cíclicas conjugadas. Derivan de la oxidación de los fenoles, donde los grupos C–OH se oxidan a C=O. Los derivados de quinonas más comunes son las 1,2- y 1,4-benzoquinonas y las 1,2- y 1,4-naftoquinonas (Figura 7). Las 1,2-benzoquinonas y las 1,2-naftoquinonas son más difíciles de preparar y más reactivas que sus isómeros 1,4.<sup>16</sup>

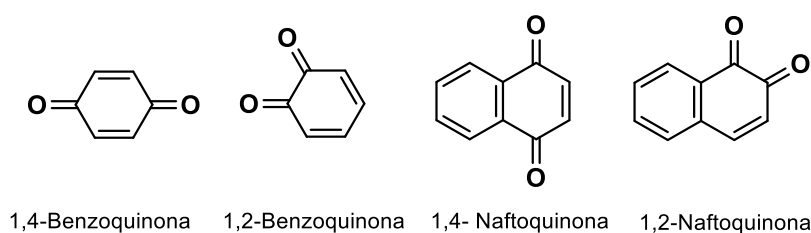


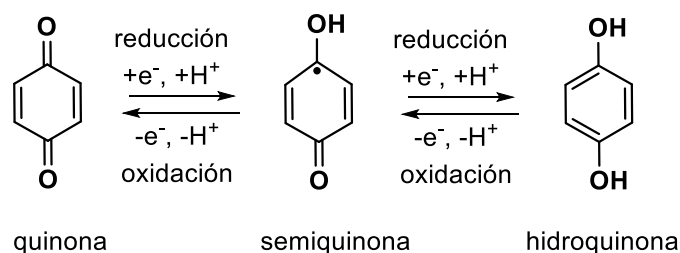
Figura 7. Derivados de quinonas.

Las quinonas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, como pigmentos en diversos organismos vivos, desde bacterias, hongos y plantas. Su función en los procesos metabólicos primarios, como la fotosíntesis y la respiración, es vital para la vida (ej. filoquinona o vitamina K1, en plantas; y ubiquinona o Coenzima Q en animales)<sup>17</sup>.

A continuación, se muestra la función del par quinona-hidroquinona como agentes de transferencia de electrones en los procesos metabólicos. (Esquema 5).

<sup>16</sup> John D. Robert.; Marjorie C. Caserio *Basic Principles of Organic Chemistry, second edition*. **1977**, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA.

<sup>17</sup> a) S. Patai; Z. Rappaport, *The Chemistry of Quinonoid Compounds*, Vol II, Wiley: New York, **1988**; b) R. H. Thomson; *Naturally Occurring Quinones IV. Recent Advances*, Blackie: London, **1997**; (b) L. Ernster; G. Dallner; *Biochim. Biophys. Acta*, **1995**, *1271*, 195; (c) (a) M. J. Abad-Martínez; P. Bermejo-Benito, *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 30, **2005**, Elsevier, Atta-ur-Rahman (Ed.) pp 303-366; (d) N. El-Najjar; H. Gali-Muhtasib; R. A. Ketola; P. Vuorela; A. Urtti; H. Vuorela, *Phytochem Rev.*, **2011**, *10*, 353-370.



**Esquema 5.** Proceso redox reversible del par quinona-hidroquinona.

Un gran número de derivados químicos, con la 1,4-benzoquinona como subunidad básica, exhiben aplicaciones farmacológicas destacadas como antibióticos,<sup>18</sup> antitumorales,<sup>19</sup> antipalúdicos,<sup>20</sup> antineoplásicos,<sup>21</sup> anticoagulantes<sup>22</sup> y actividad herbicida.<sup>23</sup> Asimismo, desde el punto de vista de la síntesis de derivados quinónicos, cabe destacar el papel de las quinonas y naftoquinonas en reacciones de cicloadición o en reacciones de adición conjugada. A continuación, se presenta con un poco más de detalle la reactividad de la 1,4-benzoquinona y la 1,4-naftoquinona, ya que son las utilizadas en este trabajo.

### 1.2.1. 1,4-Benzoquinona

La 1,4-benzoquinona<sup>24</sup> es la sustancia más simple del grupo de las *p*-quinonas. Es un sólido con una elevada presión de vapor. Este compuesto se reduce fácilmente a la hidroquinona, es por ello que puede ser usado como medio oxidante suave en síntesis orgánica. Su poder oxidante puede ser aumentado por sustituyentes como el cloro. Las aplicaciones de esta molécula son variadas, se usa como precursor de la hidroquinona, asimismo se emplea como aceptor de hidrógeno en reacciones de deshidrogenación.<sup>25</sup>

<sup>18</sup> J. Koyama, *Recent Pat. Anti-Infect. Drug Discovery*, **2006**, *1*, 113-125.

<sup>19</sup> (a) K. Miyashita; T. Imanishi, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4515-4536; (b) A. J. M. Silva; C. D. Netto; W. Pacienza-Lima; E. C. Torres-Santos; B. Rossi-Bergmann; S. Maurel; A. Valentin; P. R. R. Costa, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 176-182.

<sup>20</sup> T. S. Lin; L.Y. Zhu; S. P. Xu; A. A. Divo; A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1634-1639.

<sup>21</sup> A. J. Lin; B. J. Lillis, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **1975**, *18*, 917-921.

<sup>22</sup> P. Dowd; Z. B. Zheng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, 8171-8175.

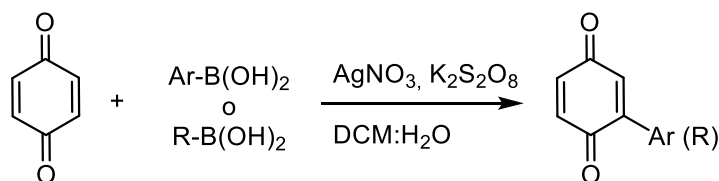
<sup>23</sup> M. Gonzalez-Ibarra; N. Farfan; C. Trejo; S. Uribe; B. Lotina-Hennsen; *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, *53*, 3415-3420.

<sup>24</sup> Para una revisión sobre la química y reactividad de la 1,4-benzoquinona, ver: Abraham, I.; Joshi, R.; Pardasani, P.; Pardasani R.T., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2011**, *22*, 385-421.

<sup>25</sup> [www.organic-chemistry.org/chemicals/oxidations/bq-1,4-benzoquinone.shtml](http://www.organic-chemistry.org/chemicals/oxidations/bq-1,4-benzoquinone.shtml) (consultado 30/06/2019)

La 1,4-benzoquinona se puede obtener fácilmente por oxidación de 1,4-dihidroxibenceno con clorato de sodio en presencia de pentóxido de divanadio como catalizador y ácido sulfúrico como disolvente.<sup>26</sup> También es posible usar otros reactivos oxidantes comunes como Ag<sub>2</sub>O, MnO<sub>2</sub>, CAN, DDQ, oxidantes de cromo, ácido nítrico, entre otros.<sup>24</sup> Algunas síntesis más recientes de derivados de la 1,4-benzoquinona a partir de derivados fenólicos son, por ejemplo, la oxidación en fase líquida del 2,6-dimetilfenol al 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona, usando peróxido de hidrógeno acuoso como oxidante y compuestos de vanadio y molibdeno.<sup>27</sup> Otra síntesis novedosa y haciendo uso de la química verde es la síntesis química solar de las quinonas mediante la foto-oxigenación de fenoles. Los rendimientos fueron altos cuando las reacciones se realizaron con luz solar en lugar de luz artificial.<sup>28</sup>

Respecto a la síntesis de 1,4-benzoquinonas funcionalizadas, se han descrito diferentes metodologías sintéticas, siendo la más utilizada la pre-funcionalización de anillos aromáticos para luego ser oxidados a la estructura quinónica.<sup>29</sup> Baran y col. han descrito una metodología general para la síntesis de quinonas aril- y alquil-sustituidas, utilizando ácidos borónicos en presencia de cantidades catalíticas de nitrato de plata y persulfato como co-oxidante. (Esquema 6).



**Esquema 6.** Acoplamiento de ácidos alquil- y arilborónicos a 1,4-benzoquinona.

Recientemente, Carreño y col. han publicado una nueva metodología hacia la síntesis de  $\gamma$ -oxo alquil y  $\alpha$ -hidroxi bencil 2-sustituidas benzoquinonas, a partir de ácidos 3,6-dimetoxi-2,5-dimetil aril borónicos con alquenos o aldehídos. Se trata de una reacción de adición 1,4 y 1,2 de ácidos 2-benzoquinoil borónicos, catalizada por Rh, a alquenos deficientes en electrones y aldehídos aromáticos, respectivamente.<sup>30</sup> (Esquema 7).

<sup>26</sup> H. W. Underwood Jr.; W. L. Walsh., *Quinone* **1936**, *16*, 73.

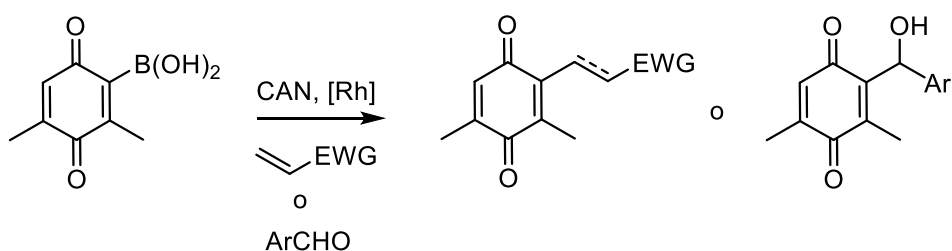
<sup>27</sup> Villabrille, P.; Romanelli, G.; Vazquez, P.; Caceres, C., *Appl. Catal.*, **2008**, *334*, 374.

<sup>28</sup> Haggiage, E.; Coyle, E. E.; Joyce, K.; Oelgemoller, M., *Green Chem*, **2009**, *11*, 318.

<sup>29</sup> Y. Fujiwara; V. Domingo; I. B. Seiple; R. Gianatassio; M. Del Bel; P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3292-3295.

<sup>30</sup> M. Veguillas, J. Rojas-Martín, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 5386-5394.





**Esquema 7.** Síntesis de benzoquinonas sustituidas

Una de las aplicaciones más importantes de las 1,4-benzoquinonas en síntesis orgánica es en reacciones de cicloadición. Han sido utilizadas en procesos [2+2], [3+2] y [4+2], generando policiclos de 4, 5 y 6 miembros.<sup>24</sup> Su uso como dienófilo en las reacciones de tipo Diels-Alder será comentada con más profundidad en la sección 1.3.2.

### 1.2.2. 1,4-Naftoquinona

La 1,4-naftoquinona es un compuesto orgánico derivado de la naftalina. Forma cristales triclinicos amarillos volátiles y tiene un olor fuerte similar al de la benzoquinona. Es una molécula plana con un anillo aromático fusionado a una subunidad de quinona. La naftoquinona se puede sintetizar mediante la oxidación de una variedad de compuestos de naftalina. Una ruta económica implica la oxidación de naftaleno con trióxido de cromo.<sup>31</sup> La 1,4-naftoquinona se usa principalmente como un precursor de la antraquinona por reacción con butadieno seguida de una oxidación. La nitración de este compuesto da 5-nitro-1,4-naftalendiona, precursora de una aminoantroquinona que se usa como un precursor de tinte.<sup>32</sup>

La naftoquinona forma la estructura química central de muchos compuestos naturales, en particular la vitamina K. Numerosos estudios reconocen las importantes propiedades farmacológicas y biológicas a nivel celular de este tipo de compuesto quinónico.<sup>33</sup> La relevancia biológica de la 1,4-naftoquinona es dependiente del ciclo redox de la quinona que produce "especies reactivas de oxígeno" (ROS), así como reacciones de arilación.<sup>34</sup> Es por eso, que es de gran interés la síntesis de productos naturales con un núcleo de naftoquinona, y a su vez, su investigación como potenciales moléculas con estructuras

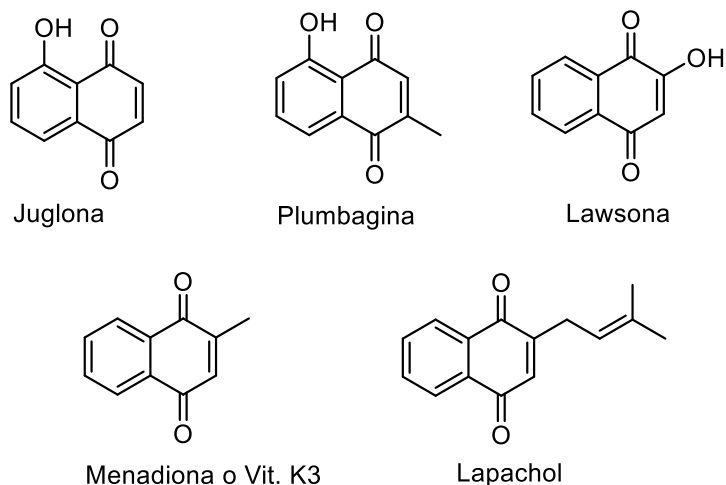
<sup>31</sup> E. A. Braude; J. S. Fawcett, *Organic Syntheses* **1953**, *4*, 698.

<sup>32</sup> J. Grolig; R. Wagner, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2012**, *23*, 733-737.

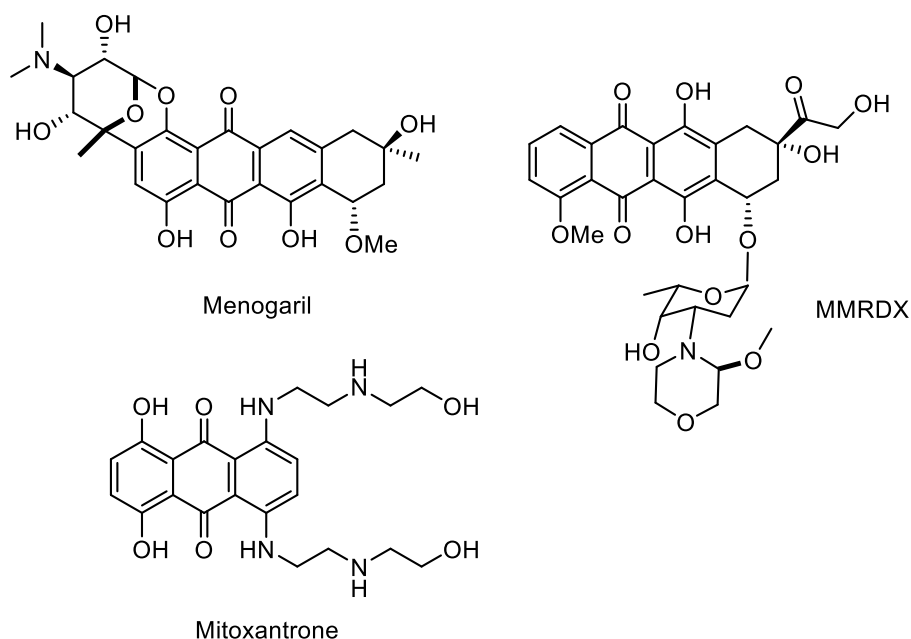
<sup>33</sup> M. J. Shearer; X. Fu; S. L. Booth, *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* **2012**, *3*, 182.

<sup>34</sup> L.O. Klotz; X. Hou; C. Jacob, *Molecules*, **2014**, *19*, 14902-14918.

privilegiadas en el ámbito farmacológico.<sup>35</sup> En la Figura 8 se muestran algunas 1,4-naftoquinonas aisladas de fuentes naturales,<sup>36</sup> mientras que en la Figura 9 se indican algunas naftoquinonas sintéticas y con potencial efecto terapéutico<sup>37</sup>.



**Figura 8.** 1,4-Naftoquinonas aisladas de fuentes naturales.<sup>36</sup>



**Figura 9.** 1,4-Naftoquinonas sintéticas y con potencial efecto terapéutico.<sup>37</sup>

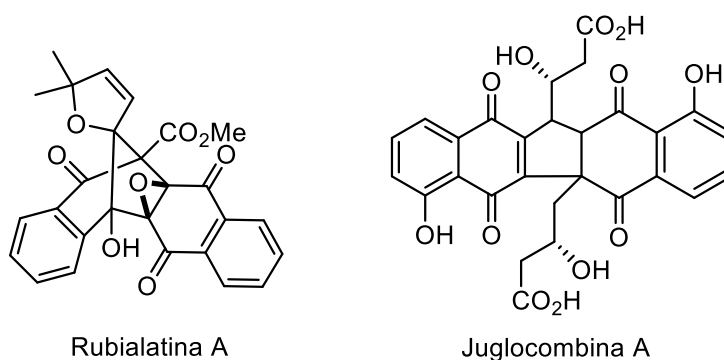
<sup>35</sup> (a) H.-Y. Qiu; P.-F. Wang; H.-Y. Lin; C.-Y. Tang; H.-L. Zhu; H.-Y. Yang, *Chem Biol Drug Des*, **2018**, *91*, 681–690; (b) M. Janeczko; O. M. Demchuk; D. Strzelecka; K. Kubinski; M. Maslyk, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 1019-1025.

<sup>36</sup> (a) L.-O. Klotz; X. Hou; C. Jacob, *Molecules* **2014**, *19*, 14902-14918; (b) K. Varsha; A. Sharma; A. Kaur; J. Madan; R. S. Pandey; U. K. Jain; R. Chandra, *Nanostructures for Cancer Therapy*, Cap. 28, **2017**, 775-809; (c) Q. Zhang; G. A. O'Doherty, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 4994-4999.

<sup>37</sup> C. Asche, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2005**, *5*, 449-467.

En la bibliografía pueden encontrarse numerosas síntesis de derivados de naftoquinonas, principalmente basados en la funcionalización directa del anillo de quinona mediante reacciones radicalarias y reacciones alquilación o arilación catalizadas por metales de transición.<sup>38</sup>

A partir de fuentes naturales, plantas, bacterias y hongos, se han aislado derivados díméricos de la 1,4-naftoquinona.<sup>39,40</sup> (Figura 10) Se trata de estructuras diversas con atractivas actividades biológicas, pero difíciles de sintetizar. En un *review* reciente,<sup>41</sup> Tsubaki y col. han revisado las diferentes metodologías sintéticas desarrolladas para la síntesis de estos dímeros. Estos trabajos sirven no solo para el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas, sino además complementan la elucidación estructural de estos productos naturales, y permiten estudios biosintéticos y biológicos.



**Figura 10.** Dímeros de 1,4-Naftoquinonas: *rubialatina A*<sup>39</sup> y *juglocombina A*.<sup>40</sup>

Al igual que con las 1,4-benzoquinonas, su principal uso en síntesis orgánica es en reacciones de cicloadición. Su uso como dienófilo en las reacciones de tipo Diels-Alder será comentada con más profundidad en la sección 1.3.2.

<sup>38</sup> (a) Y. Wang; S. Zhu; L.-H. Zou, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2179-2201; (b) D. R. Sutherland; M. Veguillas; C. L. Oates; A.-L. Lee, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6863-6867.

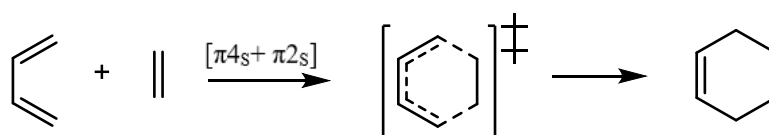
<sup>39</sup> S. M. Zhao; Z. Wang; G. Z. Zeng; W.-W. Song; X.-Q. Chen; X.-N. Li; N.-H. Tan, *Org Lett.* **2014**, *16*, 5576-5579.

<sup>40</sup> H. Lessmann; R. P. Maskey; S. Fotso; H. Lackner; H. Z. Laatsch, *Naturforsch.* **2005**, *60b*, 189-199.

<sup>41</sup> S. Kamo; K. Kouramochi; K. Tsubaki, *Tetrahedron Lett.*, **2018**, *59*, 224-230.

### 1.3.Reacción de Diels-Alder

La reacción de Diels-Alder es una reacción pericíclica de cicloadición  $[4+2]$ <sup>42</sup>, en la cual participan: un dieno, aportando 4 electrones  $\pi$ , y un dienófilo (doble o triple enlace), que aporta 2 electrones  $\pi$ . En este tipo de reacción se forman 2 enlaces  $\sigma$  y un enlace  $\pi$ , partiendo de tres enlaces  $\pi$  procedentes de los reactivos, en un proceso concertado a través de un estado de transición cíclico. Como resultado se obtiene, en su versión más simplificada, un núcleo de ciclohexeno (Esquema 8).



**Esquema 8.** Esquema general de la reacción de Diels Alder.

La reacción de Diels-Alder permite la formación de hasta cuatro nuevos centros quirales y destaca por su alta regio y estereoselectividad de manera que, en la mayor parte de los casos, se obtienen, en mayor proporción, alguno de todos los isómeros posibles. Probablemente, la teoría que ha permitido racionalizar de forma más eficaz los resultados obtenidos en la reacción de Diels-Alder ha sido la teoría de los Orbitales Frontera que es en realidad una versión simplificada de la Teoría de las Perturbaciones de los Orbitales Moleculares<sup>43</sup>. La teoría de los Orbitales Frontera solo considera 2 orbitales moleculares: El Orbital Ocupado de Mayor Energía, cuyas siglas en inglés son HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) y el Orbital Desocupado de Menor Energía, cuyas siglas en inglés son LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Para que la reacción progrese de manera adecuada debe producirse un solapamiento entre lóbulos del mismo signo del HOMO y del LUMO del dieno y dienófilo. Para que se produzca un solapamiento efectivo entre los orbitales del dieno y del dienófilo, la geometría de acercamiento entre ambas moléculas debe ser en planos paralelos.

El grado de reactividad en una reacción de Diels-Alder depende de la diferencia energética entre los orbitales HOMO y LUMO de las moléculas que reaccionan. El proceso estará más favorecido cuanto menor sea la diferencia de energía. Generalmente,

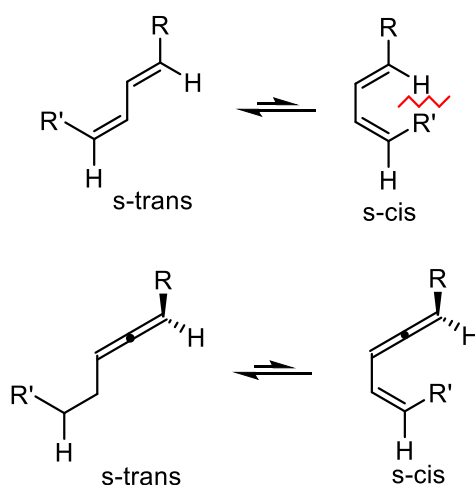
<sup>42</sup> (a) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1990**. (b) W. Oppolzer, Intermolecular Diels-Alder Reactions en *Comprehensive Organic Synthesis*

<sup>43</sup> M. Dewar; R. Dougherty, *Teoría de las perturbaciones de los orbitales moleculares (PMO) En Química Orgánica*, Ed. Reverté, **1980**.

la interacción HOMO-LUMO energéticamente más favorable es la que se establece entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo. En el caso de que el dienófilo presente sustituyentes con carácter electrón-atrayente (desactivantes) se produce una disminución de energía tanto del HOMO como del LUMO de la molécula, aproximando el LUMO al HOMO del dieno. Por otro lado, si el dienófilo presenta grupos electrón-donantes (activantes), podrá reaccionar de forma más favorable con los dienos, especialmente si estos tienen grupos electrón-atrayentes. En este caso ocurre un aumento en los niveles energéticos del HOMO y LUMO del dienófilo, que hace que la interacción más favorable sea la que se establece entre el LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo. Este tipo de procesos se denominan reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa.<sup>44</sup>

### 1.3.1. Vinil-Alenos en la reacción de Diels-Alder

Los vinil-alenos son compuestos reactivos hacia diversas reacciones de cicloadición y ciclación y en concreto exhiben actividad y selectividad particularmente mayores con las reacciones de Diels-Alder, debido a que la adopción de la forma *s-cis* (conformación reactiva para la Diels-Alder) debe ser más accesible debida a la linealidad del sistema alénico. Esto se debe a que la interacción estérica entre los sustituyentes de la porción vinílica de la molécula con la función alénica es menor que la que se produciría en el caso de un dieno (Figura 11)



**Figura 11.** Comparación de los conformeros de un dieno y un vinil-aleno

<sup>44</sup> J. Sauer; D. Lang; A. Mielert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 268-269.

Por otro lado, comparando la energía de activación para procesos como reagrupamientos sigmatrópicos o electrocicloadiciones, de sistemas que contienen únicamente hibridación  $sp^2$ , con aquellos que contiene carbonos con hibridación  $sp$  (como los alenos), se ha podido concluir que la inclusión de la función aleno disminuye la demanda energética del proceso.<sup>45</sup>

En un estudio con ciclohexenil-alenos, Krause y colaboradores<sup>46</sup> concluyeron que la selectividad en este tipo de compuestos se debe a la interacción estérica del dienófilo entrante con los sustituyentes en el vinil-aleno. En trabajos posteriores, Palenzuela y col.<sup>47</sup> constatan que los alenos de 1-ciclohexenilo también pueden actuar como dienos en las reacciones de hetero Diels-Alder con aldehídos, usando un ácido de Lewis como catalizador. La reactividad fue similar a la mostrada por los dienos activados por un grupo sililoxi,<sup>48</sup> es decir, buena selectividad facial y regioselectividad, y moderada selectividad endo/exo, siendo los rendimientos de moderados a buenos para esta reacción. Asimismo, la misma reacción funciona usando iminas como heterodienófilos,<sup>49</sup> aunque se observaron algunas limitaciones estructurales de la reacción, así como algunos problemas de selectividad que surgen de reacciones en competencia. Además, la versión intramolecular de esta reacción también fue explorada con aldehídos<sup>50</sup> e iminas<sup>51</sup> como heterodienófilos.

### 1.3.2. Derivados de quinona en la reacción de Diels-Alder

Las quinonas suelen ser usadas como dienófilos en la reacción de Diels-Alder, debido a su naturaleza deficiente en electrones, lo que los convierte en socios aptos para dienos ricos en electrones o neutros. Además, las quinonas también contienen una funcionalidad química útil que puede formar la base para otras transformaciones después de la reacción de Diels-Alder. Esto es importante cuando, como suele ser el caso, no se puede acceder

---

<sup>45</sup> M. L. Ferreiro; J. Rodríguez-Otero; E. M. Cabaleiro-Lago, *Struct. Chem.* **2004**, *15*, 323.

<sup>46</sup> U. Koop; G. Handke; N. Krause, *Liebigs Ann. Chem.*, **1996**, 1487-1499.

<sup>47</sup> D. Regás; M. M. Afonso; A. Galindo; J. A. Palenzuela, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 6781-6784.

<sup>48</sup> M. T. Mujica; M. M. Afonso; A. Galindo; J. A. Palenzuela, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9728-9738.

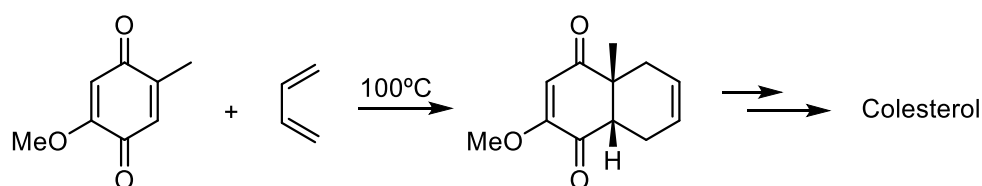
<sup>49</sup> D. Regás; M. M. Afonso; M. L. Rodríguez; J. A. Palenzuela, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7845-7852.

<sup>50</sup> D. Regás; J. M. Ruiz; M. M. Afonso; A. Galindo; J. A. Palenzuela, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8471-8474.

<sup>51</sup> D. Regás; M. M. Afonso; J. A. Palenzuela, *Synthesis* **2004**, 757-760.

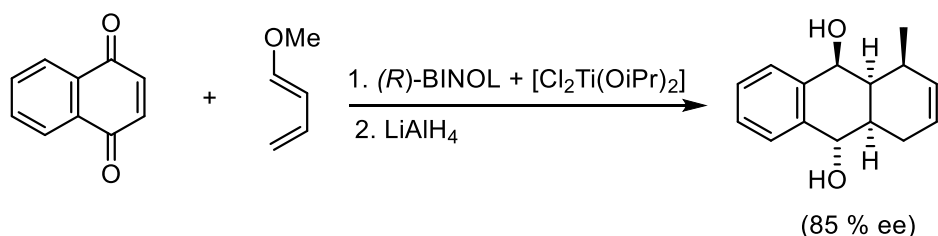
directamente a la molécula objetivo mediante una reacción de Diels-Alder, y se requieren operaciones sintéticas adicionales para convertir el cicloaducto en el compuesto final<sup>52</sup>.

1,4-Benzoquinona y sus derivados han sido muy utilizados en reacciones de Diels-Alder. Uno de los primeros ejemplos es la síntesis de esteroides de Woodward,<sup>53</sup> donde se puede observar la quimioselectividad de la reacción. En la primera etapa de esta síntesis se parte de una 1,4-benzoquinona sustituida y sin embargo se obtiene un cicloaducto exclusivamente. En general, la naturaleza electrónica de los sustituyentes dirige la reacción de cicloadición [4+2] hacia uno de los dos dobles enlaces. (Esquema 9)



**Esquema 9.** Síntesis de esteroides (Woodward, 1952).<sup>53</sup>

Mikami y colaboradores describieron en 1991, la primera reacción enantioselectiva de 1,4-naftoquinona con un dieno monoactivado en presencia de un complejo quiral, (R)-BINOL-[Cl<sub>2</sub>Ti(OiPr)<sub>2</sub>].<sup>54</sup>



**Esquema 10.** Primera reacción enantioselectiva de 1,4-naftoquinona con un dieno monoactivado

En el 2000, White y Choi llevaron a cabo la síntesis enantioselectiva de un alcaloide indólico, (-)-*ibogamine*, utilizando el complejo de Mikami y partiendo de 1,4-benzoquinona y un dieno no activado.<sup>55</sup>

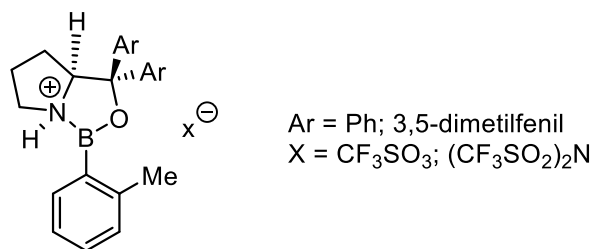
<sup>52</sup> C. N. Christopher; J. M. Christopher, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 2056-2077.

<sup>53</sup> R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4223-4251

<sup>54</sup> K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 643-646.

<sup>55</sup> J. D. White; Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373-2376.

En 2002, Corey y colaboradores<sup>56</sup> mejoran la enantioselectividad de la reacción utilizando el catalizador de Mikami y monocetales de 1,4-benzoquinonas. En 2003<sup>57</sup> y 2004<sup>58</sup>, Corey y colaboradores describen el uso de oxazaborolidinas quirales como catalizador en la reacción enantioselectiva de Diels-Alder con quinonas no-simétricas. (Figura 12). Además, en el trabajo se proponían reglas que permitían prever el curso de la reacción. La disponibilidad de un modelo hizo que este catalizador fuera muy utilizado en la planificación de muchas síntesis.



**Figura 12.** Oxazaborolidinas quirales<sup>57, 58</sup>

Así, se sintetizaron de nuevo varios productos naturales, cuya síntesis había sido descrita de forma racémica, pero esta vez en forma enantioselectiva.<sup>59</sup> Ejemplos de estas síntesis, a partir de derivados quinónicos, son las síntesis totales de: *Cortisona* de Sarett, (-)-*Dendrobine* de Kende, (+)-*Myrocin C* de Chu-Moyer/Danishefsky y (+)-*Hirsutene* y (-)-*Coriolin* de Metha.<sup>54</sup>

Christopher C. *et al.*,<sup>60</sup> han utilizado quinonas con sustituyentes nitrogenados como dienófilos en la síntesis de los antibióticos aminonaftoquinona y salinisporamicina. En esta síntesis, los autores determinan que el resultado regioquímico de la reacción de Diels Alder está controlado por la presencia o ausencia de un sustituyente halógeno en el dienófilo de la 2-aminobenzoquinona. (Esquema 11)

<sup>56</sup> E. J. Corey, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667.

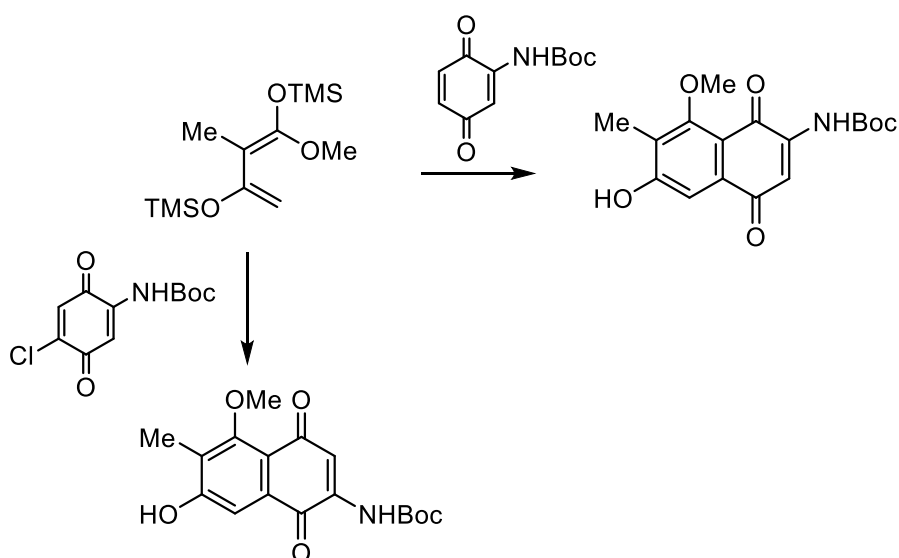
<sup>57</sup> D. H. Ryu; E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388-6390.

<sup>58</sup> D. H. Ryu; G. Zhou; E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800

<sup>59</sup> Q-Y, Hu; G. Zhou; E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708-13713.

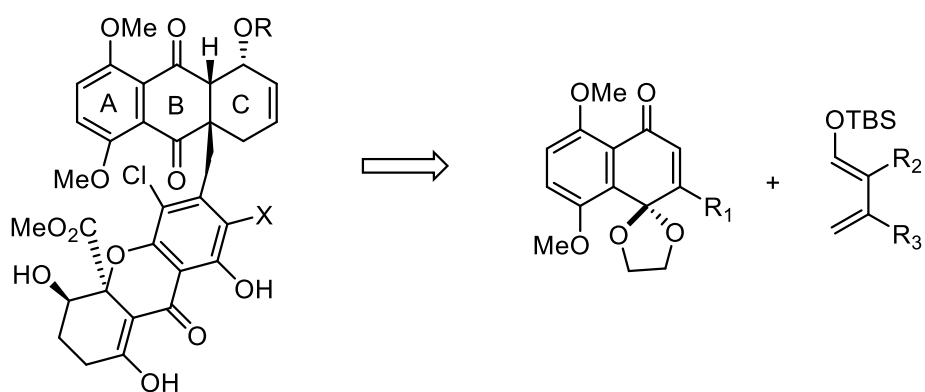
<sup>60</sup> C. C. Nawrat; W. Lewis; C. J. Moody, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 7872-7881.





**Esquema 11.** Regioselectividad en la reacción de quinonas sustituidas

Recientemente, Bräse y colaboradores<sup>61</sup>, en la primera síntesis publicada del triciclo ABC de *Beticolin 0*, han utilizado como dienófilo naftoquinona sustituidas como monocetales, y además permitiendo la construcción de un centro cuaternario necesario en la síntesis del anillo C. (Esquema 12)



**Esquema 12.** Estructura de Beticolin 0 y su análisis retrosintético.<sup>61</sup>

Respecto a la reacción de Diels-Alder de quinonas con sistemas alénicos, solo existen en la bibliografía unas escuetas reseñas del grupo de Lee y Takeda.

En el primer trabajo<sup>62</sup> se describe la síntesis de vinyl-alenos mediante la reacción de acoplamiento [4+4] catalizada por Pd(0) de  $\alpha$ -bromoestireno y bromuros propargílicos e

<sup>61</sup> Kramer, C. S.; Nieger, M.; Bräse, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2150–2159.

<sup>62</sup> K. Lee; P.-H. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 487-490.

indio. Los vinil-alenos así generados son atrapados mediante reacción de Diels-Alder con diversos alquenos electrófilos, siendo uno de ellos 1,4-naftoquinona.

En el trabajo de Takeda<sup>63</sup> se describe la síntesis de sililoxi-vinil-alenos, mediante una reducción Meerwein-Ponndorf-Verley con un amiduro de litio quiral seguido de un reagrupamiento de Brook, y los sililoxi-vinil-alenos son atrapados con dienófilos, siendo uno de ellos 1,4-naftoquinona.

---

<sup>63</sup> M. Sasaki; Y. Kondo; M. Kawahata; K. Yamaguchi; K. Takeda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6375-6378.

## 2. Objetivos

El uso de derivados quinónicos como dienófilos en la reacción de Diels-Alder ha encontrado su uso en la síntesis de compuestos derivados de naftoquinonas y antraquinonas, estructuras de gran interés en los últimos años debido a sus propiedades farmacológicas y biológicas a nivel celular. Además, el uso de vinil-alenos en esta reacción permitiría que la aromatización del cicloadducto generado pueda tener lugar en el mismo medio de reacción.

Con esto en mente, los objetivos del presente Trabajo de Fin de Máster se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Diseño y síntesis del vinil-aleno principalmente mediante reacciones con organocupratos.
- Estudio experimental de la reactividad del vinil-aleno sintetizado como dieno frente a quinonas en una reacción de Diels-Alder.
- Estudio teórico de la reactividad del vinil-aleno sintetizado como dieno frente a quinonas en una reacción de Diels-Alder.
- Estudio del proceso de aromatización de los aductos obtenidos.

### 3. Discusión de resultados

#### 3.1 Síntesis del vinil-aleno

Con objeto de realizar el estudio de la reactividad en reacciones de Diels-Alder de vinil-alenos frente a derivados de quinonas, se analizó en primer lugar qué vinil-aleno sintetizar.<sup>47-51</sup>

En trabajos previos del grupo de investigación se estudió la reactividad de vinil-alenos semicíclicos frente a distintos dienófilos. En esos estudios se observó que la sustitución del vinil-aleno en las posiciones 1 y 3 era indispensable para que tuviera lugar la reacción de Diels-Alder. Además, también se observó que el volumen de los sustituyentes ( $R_1$ ,  $R_2$ ) también condicionaba el progreso de la reacción.<sup>47-51</sup> (Figura 13)

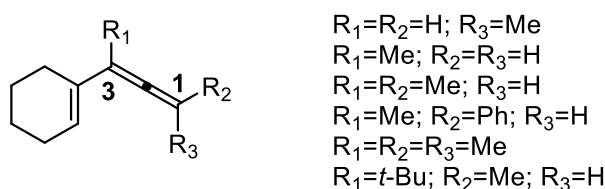
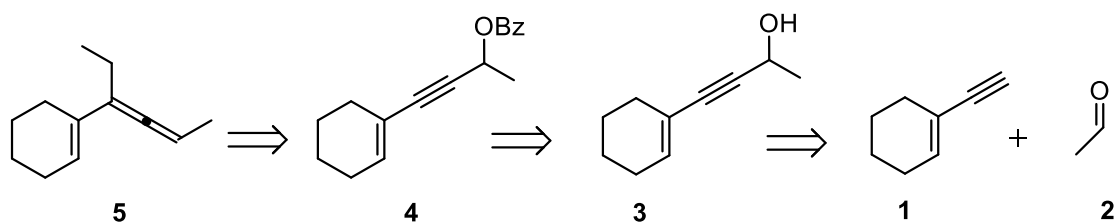


Figura 13. Vinil-alenos semicíclicos previamente estudiados<sup>47-51</sup>.

De acuerdo con estos estudios previos, decidimos estudiar la reacción de Diels-Alder con quinonas con el vinil-aleno, que porta como  $R_1$  un resto etilo, como  $R_2$  un metilo y donde  $R_3$  es un hidrógeno, ya que es el que mejores resultados había mostrado en los estudios anteriores con otros dienófilos.

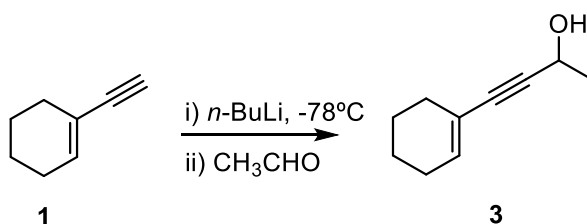
La síntesis del vinil-aleno se llevó a cabo siguiendo el procedimiento desarrollado en el grupo de investigación.<sup>47</sup>

El proceso estriba en el desplazamiento de un grupo saliente en posición propargílica, mediante una reacción de sustitución  $S_N2'$  con reactivos orgánicos de cobre.<sup>13</sup> En el Esquema 12, se presenta el esquema retrosintético del proceso, donde mediante el desplazamiento regioselectivo del benzoato propargílico **4** se llega al vinil-aleno **5**. A su vez, el benzoato **4** se obtiene mediante la benzoilación del alcohol propargílico **3**. Por último, el acoplamiento entre el alquino terminal **1** y acetaldehído **2**, genera el compuesto **3**.



**Esquema 13.** Esquema retrosintético para la obtención de un vinil-aleno

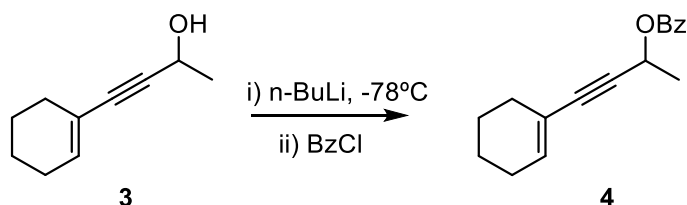
### 3.1.1 Síntesis del ( $\pm$ )-4-ciclohex-1-enil-but-3-in-2-ol



**Esquema 14.**

Para la síntesis del alcohol propargílico **3** (Esquema 14) se partió de 1-etinil-1-ciclohexeno **1**, el cual fue tratado con  $n\text{-BuLi}$  a  $-78^\circ\text{C}$  en THF para formar el acetiluro de litio. A continuación, se añadió acetaldéhid **2** para que se produjera el acoplamiento con el acetiluro de litio. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (TLC) dándose por concluida tras 2 horas. El rendimiento del proceso fue de un 98 % y el alcohol propargílico se caracterizó mediante  $^1\text{H-RMN}$ , comparando los resultados con los reportados en la bibliografía y confirmando su síntesis.

### 3.1.2 Síntesis del benzoato de ( $\pm$ )-[1-metil-3-(1'-ciclohexenil)]propinilo

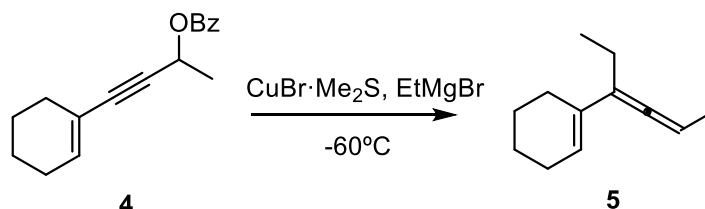


**Esquema 15.**

Para obtener el benzoato **4** (Esquema 15) se realizó una benzoilación del alcohol propargílico **3**. Para ello, se hizo reaccionar el compuesto **3** con  $n\text{-BuLi}$  a  $-78^\circ\text{C}$  en THF para obtener el alcóxido de litio correspondiente. Finalmente, se añadió cloruro de

benzoílo para obtener el benzoato **4**. El rendimiento del proceso fue del 80 %, caracterizándose el benzoato **4** mediante  $^1\text{H-RMN}$ . Comparando los resultados obtenidos con los reportados en la bibliografía, pudo confirmarse su síntesis.

### 3.1.3 Síntesis del ( $\pm$ )-(1-etil-buta-1,2-dienil)-ciclohexeno



Esquema 16.

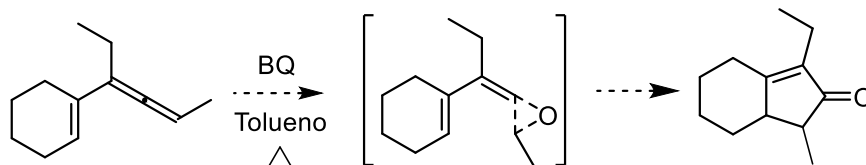
Para concluir con la síntesis del vinil-aleno es necesario realizar un desplazamiento  $\text{S}_{\text{N}}2'$  del benzoato propargílico **4** por un grupo etilo. Para ello, en primer lugar, se hizo reaccionar el  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$  con  $\text{EtMgBr}$  en THF para formar el organocuprato. Posteriormente, se añadió a la mezcla el benzoato **4**. La reacción se siguió por TLC dándose por concluida tras 8 horas. El vinil-aleno se purificó por cromatografía utilizando n-hexano como eluyente. Es un aceite incoloro, volátil y muy poco polar. El rendimiento del proceso fue de un 78% y el producto obtenido se caracterizó mediante  $^1\text{H-RMN}$ , comparando los resultados con los reportados en la bibliografía y confirmando su síntesis. En general, la mayoría de estos compuestos sufren un proceso degradativo relativamente rápido, incluso bajo refrigeración.

## 3.2 Reactividad del vinil-aleno con 1,4-benzoquinona

Para estudiar la reactividad del vinil-aleno **5** con la 1,4-benzoquinona se realizaron diferentes experimentos a nivel de ensayo.

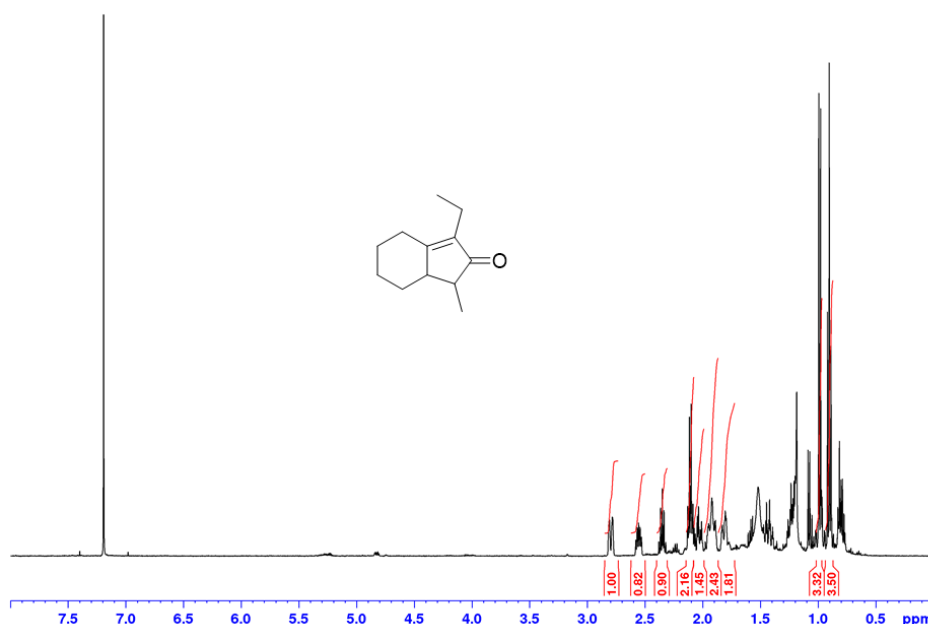
**1.** El ensayo se realizó mezclando el vinil-aleno **5** y la 1,4-benzoquinona en cantidades estequiométricas en tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Una vez pasado este tiempo, se realizó un análisis por TLC y se observó que los reactivos no habían desaparecido, pero también se observó la aparición de un producto minoritario, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Una vez

aislado, y tras un análisis de  $^1\text{H-RMN}$  se observó que el producto obtenido parecía corresponder a un sistema bicíclico derivado de una ciclopentenona (Esquema 17).



**Esquema 17.** Posible ciclación del vinil-aleno por formación de un epóxido.

El espectro de protón (Figura 14) mostró dos metilos, uno triplete y otro doblete, ambos sobre carbonos  $\text{sp}^3$ , no se observan protones vinílicos y sí metilenos disatereotópicos.

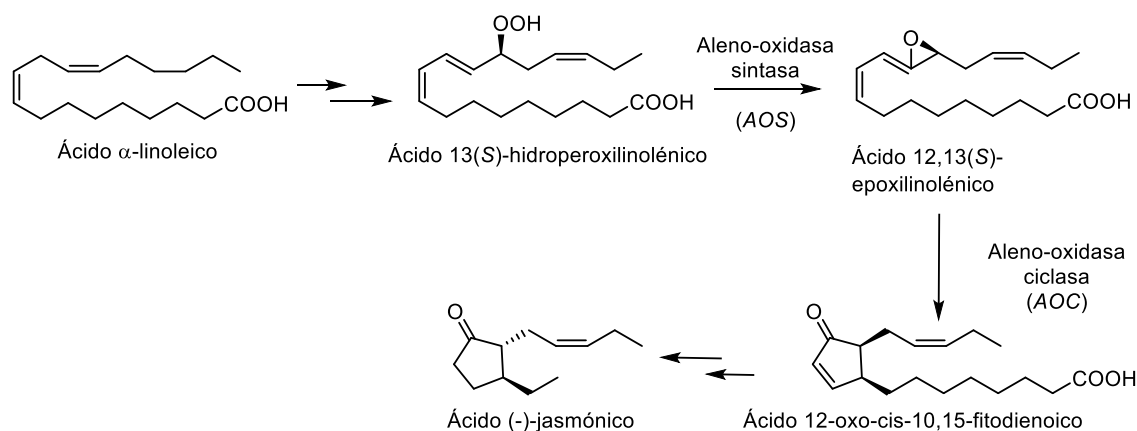


**Figura 14.**

En 1969, Grimaldi y Bertrand descubrieron que la epoxidación de vinil-alenos, alquilados en la cadena alénica, proporcionan predominantemente ciclopentenonas conjugadas. Esta reacción ha resultado de gran interés desde que se descubrieron las rutas biosintéticas de varias ciclopentenonas biológicamente relevantes, como el ácido jasmónico. La biosíntesis de este ácido<sup>64</sup> implica la acción de una aleno-oxidasa sintasa (AOS), mediante la cual el ácido 13(*S*)-hidroperoxilinolénico se oxida al ácido 12,13(*S*)-

<sup>64</sup> E. Hofmann, S. Pollmann; *Plant Physiology and Biochemistry*, **2008**, 46, 302-308.

epoxilinolénico, que posteriormente cicla a un derivado ciclopentenona por acción de la aleno-oxidasa ciclasa (AOC) (Esquema 18).



**Esquema 18.** Biosíntesis del ácido jasmónico en plantas

La química de los óxidos de aleno está bien documentada,<sup>65</sup> pero en todos los casos se precisa de un agente epoxidante. En nuestro experimento, en el que no se incorporó ningún reactivo epoxidante, la formación del derivado de la ciclopentenona podría deberse a la oxidación causada por la benzoquinona, formación de un óxido del vinil-aleno y posterior ciclación (Esquema 17). Sin embargo, debemos indicar que esto es una hipótesis aún sin confirmar.

**2.** Un segundo ensayo consistió en hacer reaccionar el vinil-aleno **5** con una mezcla de 1,4-benzoquinona (en relación vinil-aleno:BQ 1.1:1) y ácido trifluoroacético en diclorometano, a 0°C. Al instante de añadir el vinil-aleno, la disolución pasó de color anaranjado a una tonalidad naranja muy oscura y se observó la aparición de un sólido negro. Pasados 10 minutos, la reacción se paró con una disolución acuosa diluida de bicarbonato sódico. Después del procedimiento habitual de extracción, se observó que aún quedaba benzoquinona sin reaccionar, pero se había formado un nuevo producto, que fue purificado por cromatografía en columna, y posteriormente por HPLC, y analizado

<sup>65</sup> G. Audran; P. Brémond; S. R. A. Marque; A. Gaudel-Siri; D. Siri; M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 6607-6610.



por  $^1\text{H}$ -RMN. El producto, sólido rojo, al añadirle cloroformo deuterado cambia a un color morado, que continúa variando hasta amarillo pálido.

Los datos espectroscópicos obtenidos confirman la formación del compuesto **7** (Figura 15). Así, se observa la aparición de dos metilos triplete de los grupos etilo, dos protones vinílicos casi equivalentes y grupos metileno sobre carbonos  $\text{sp}^2$ , lo que concuerda con la estructura propuesta.

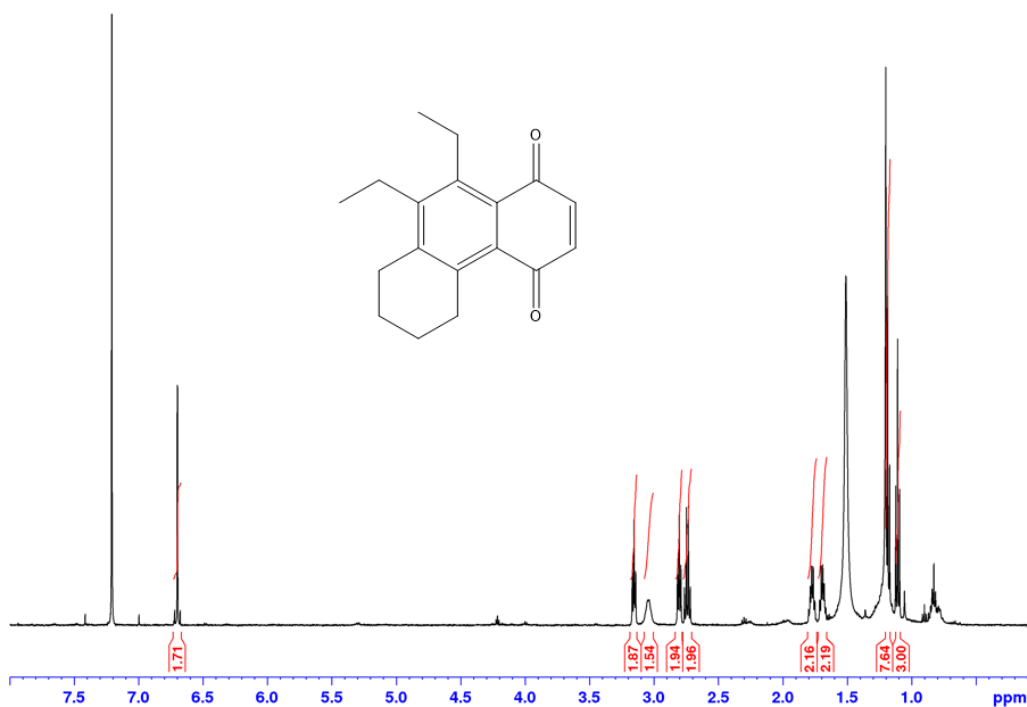
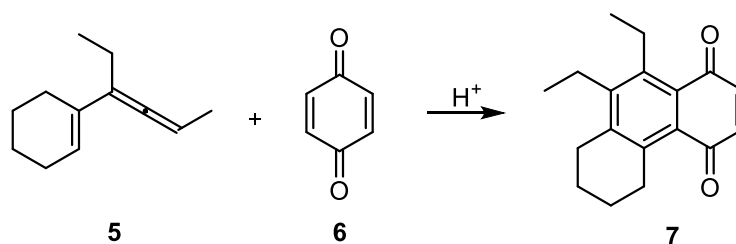


Figura 15.

Por otro lado, se realizó un  $^1\text{H}$ -RMN en benceno deuterado al compuesto **7**. En este caso no se observaron cambios de color de la disolución en el tubo de resonancia. Probablemente, los cambios de color observados en la disolución con  $\text{CDCl}_3$ , podrían deberse a la formación de intermedios catiónicos conjugados, generados en el medio ligeramente ácido del cloroformo deuterado.

De los datos obtenidos mediante el estudio espectroscópico se confirma que ha tenido lugar la reacción de Diels-Alder del vinil-aleno **5** con la 1,4-benzoquinona en condiciones de catálisis ácida, y que el cicloadducto generado se ha oxidado conduciendo a un derivado naftoquinónico (Esquema 19)



**Esquema 19.** Diels-Alder vinil-aleno **5** y 1,4-benzoquinona

**3.** Para un tercer ensayo procedimos en primer lugar a utilizar 1,4-benzoquinona recién sublimada. Es sabido que las muestras impuras de 1,4-benzoquinonas adquieren un color oscuro, debido a la presencia de un complejo de transferencia de carga 1:1, entre la quinona y la hidroquinona.<sup>66</sup>

En un tubo de vidrio sellado se introdujo el vinil-aleno **5** (1 equiv.) y la 1,4-benzoquinona recién sublimada (2 equiv.), disuelta en tolueno. La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se evaluó la reacción vía TLC y se observó la aparición de un producto, pero en muy poca cantidad, así que se decidió dejar la reacción 2 horas más a 150°C. Después de las 4 horas totales, se volvió a estudiar la reacción usando TLC y se observó que ya se había consumido el vinil-aleno. Se decidió concentrar y realizar <sup>1</sup>H-RMN.

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Figura 16) se observan dos metilos, uno triplete (del grupo etilo) y otro doblete situado sobre carbono sp<sup>2</sup>, un protón vinílico cuarteto que estaría acoplado al metilo doblete y los protones vinílicos del grupo quinona.

<sup>66</sup> T. Sakurai, *Acta Crystallographica*, **1968**, B24, 403-412.

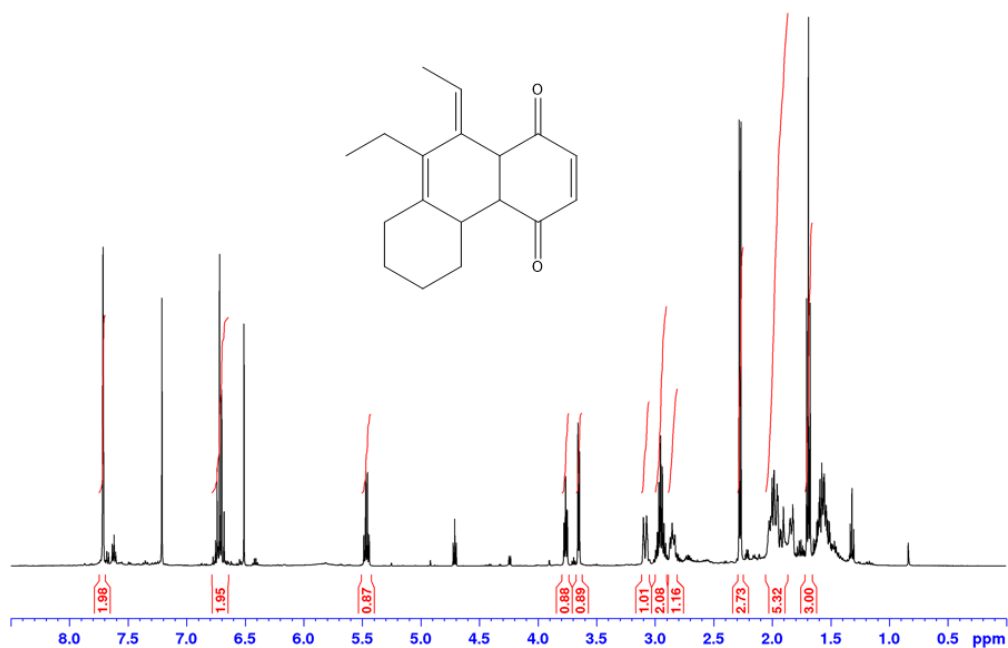
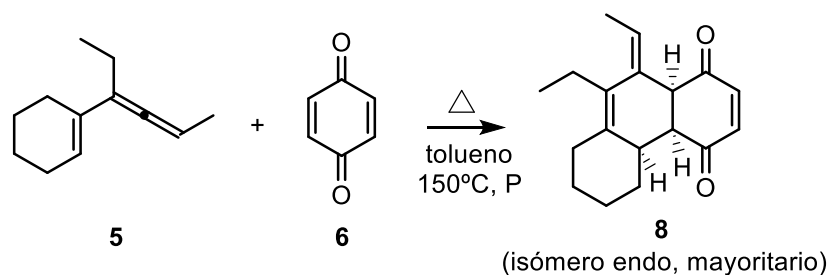


Figura 16.

Asimismo, en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN se observan unos picos minoritarios correspondientes al isómero *exo*, siendo el isómero *endo* el mayoritario (se pudo confirmar mediante un ROESY). La relación entre ambos isómeros es de 9:1. El rendimiento de esta reacción fue de un 67 %, bastante bueno, teniendo en cuenta que era un ensayo y es una reacción que aún necesita ser optimizada.

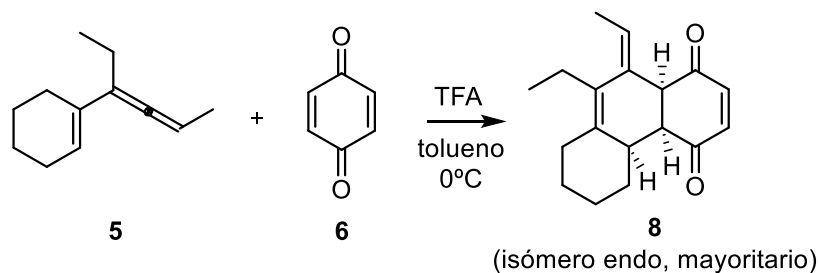
El compuesto **8-endo**, fue completamente caracterizado mediante <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, así como con experimentos de Resonancia Magnética Nuclear de correlación protón-protón (*Correlation Spectroscopy*, COSY), carbono-protón (*Heteronuclear Single-Quantum Coherence*, HSQC) y espacial (*Rotating frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*, ROESY).

En esta ocasión, el compuesto obtenido fue el producto directo de la reacción de Diels-Alder, es decir, el isómero **8** (Esquema 20), antes de producirse la aromatización. Con este experimento se confirma que la reacción de Diels-Alder se produce de forma exitosa, obteniendo bajo estas condiciones el cicloadducto de Diels-Alder, antes de aromatizarse.



Esquema 20.

**4.** Debido a lo anteriormente comentado sobre la estabilidad de la 1,4-benzoquinona, decidimos repetir el ensayo **2**, usando 1,4-benzoquinona recién sublimada. Para ello, se mezcló el vinil-aleno **5** con la 1,4-benzoquinona en tolueno (relación vinil-aleno-quinona 1:2) y se añadió ácido trifluoroacético a 0°C. La disolución cambió de color amarillo a color ámbar. Se dejó reaccionar durante 30 minutos. Una vez pasado ese tiempo se evaluó la reacción vía TLC observándose la desaparición del vinil-aleno. La reacción se paró añadiéndole una disolución acuosa diluida de bicarbonato sódico hasta pH neutro. Se obtuvo un aceite muy denso de color marrón oscuro. El rendimiento fue del 49 %, que, aunque es un rendimiento moderado, puede ser optimizado. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN indicó nuevamente la formación del producto **8**, pero esta vez se observó que la mezcla isomérica *endo/exo* era 8:2 (Esquema 21)



Esquema 21.

Pese a realizar la reacción en medio ácido, como en el experimento **2**, (Esquema 19), en este caso se ha podido aislar el cicloaducto **8**, al contrario que en el ensayo **2**, en el que se obtuvo el compuesto oxidado. Esto puede ser debido al grado de pureza de la 1,4-benzoquinona.

En resumen, la reacción Diels-Alder del vini-aleno **5** con la 1,4-benzoquinona ha sido fructuosa. Los ensayos realizados, demuestran que la reacción en medio ácido es mucho más rápida que por métodos solvotérmicos. Esto puede deberse a que en medio ácido

disminuye la energía del LUMO del dienófilo. Esto provoca que la reactividad sea mayor y reaccione más rápidamente, lo cual explica a su vez la menor selectividad *endo/exo*. Los rendimientos obtenidos son prometedores, porque a falta de la etapa de optimización de los parámetros, se obtuvieron rendimientos en torno al 60%.

### 3.3 Reactividad de vinil-alenos con 1,4-naftoquinona

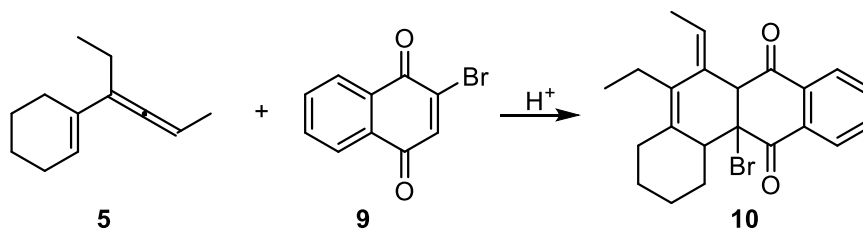
Dentro del plan de trabajo, también nos habíamos planteado estudiar la reactividad de los vinil-alenos con naftoquinonas, ya que los productos resultantes podían constituir una fácil entrada a derivados de antraquinonas. Entre las antraquinonas comerciales elegimos la 2-bromo-1,4-naftoquinona, ya que está documentado que la presencia de un halógeno en el anillo quinónico no solo dirige la quimioselectividad del proceso, sino también facilita la oxidación posterior del ciclo generado.<sup>60</sup>

Para estudiar la reactividad del vinil-aleno **5** con la 2-bromo-1,4-naftoquinona se realizaron ensayos similares a los descritos para la 1,4-benzoquinona.

**1.** En primer lugar, se mezclaron los dos reactivos en pequeñas cantidades, a temperatura ambiente. Se dejó la mezcla reaccionando durante 24 horas haciéndole un seguimiento por TLC, pero no evolucionó hacia ningún producto. En ese punto, se le añade un ácido de Lewis a la reacción, triflato de zinc, y se dejó reaccionando durante otras 24 horas. Sin embargo, tampoco evolucionó hacia ningún producto.

**2.** En un segundo intento se hizo reaccionar el vinil-aleno **5** con una mezcla a 0°C de 2-bromo-1,4-naftoquinona y ácido trifluoroacético en diclorometano. Relación vinil-aleno-quinona 1.1:1. Al instante de añadir el vinil-aleno, la disolución pasó de color amarillo a una tonalidad naranja muy oscura. Pasados unos 10 minutos, se decidió parar la reacción con disolución acuosa diluida de bicarbonato sódico. Después del procedimiento habitual de extracción, se formó un sólido de color naranja oscuro. Después de la purificación del extracto de reacción por cromatografía en columna se observó que el compuesto obtenido presentaba un color salmón en disolución y producía fluorescencia. El <sup>1</sup>H-RMN, en cloroformo deuterado, permitió elucidar la estructura del producto **10** (Esquema 22), confirmando que se había producido la reacción de Diels-Alder, obteniendo el cicloaducto como producto final.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN muestra señales consistentes con el cicloaducto buscado (Figura 17). SE observan los metilos triplete y doblete provenientes del vinil-aleno y los protones aromáticos que vienen de la naftoquinona. El singlete sobre 4 ppm se asigna al protón entre los anillos que viene del doble enlace da la quinona.



Esquema 22.

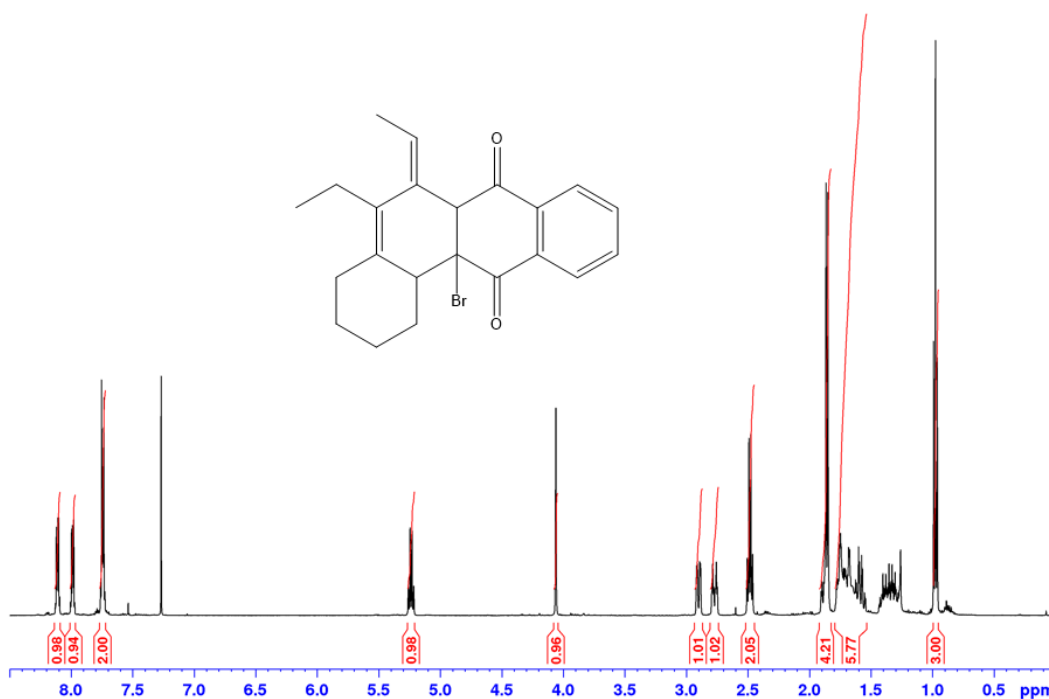
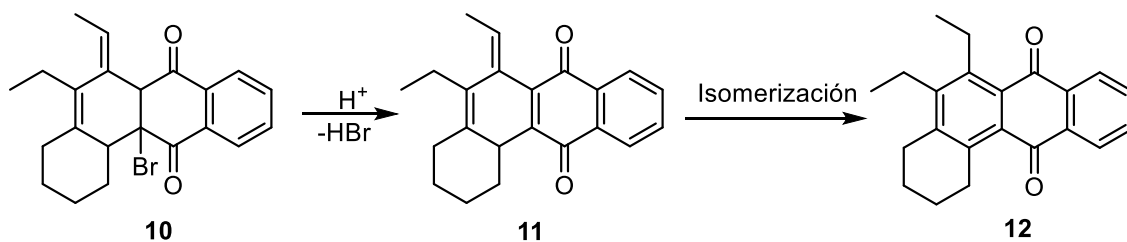


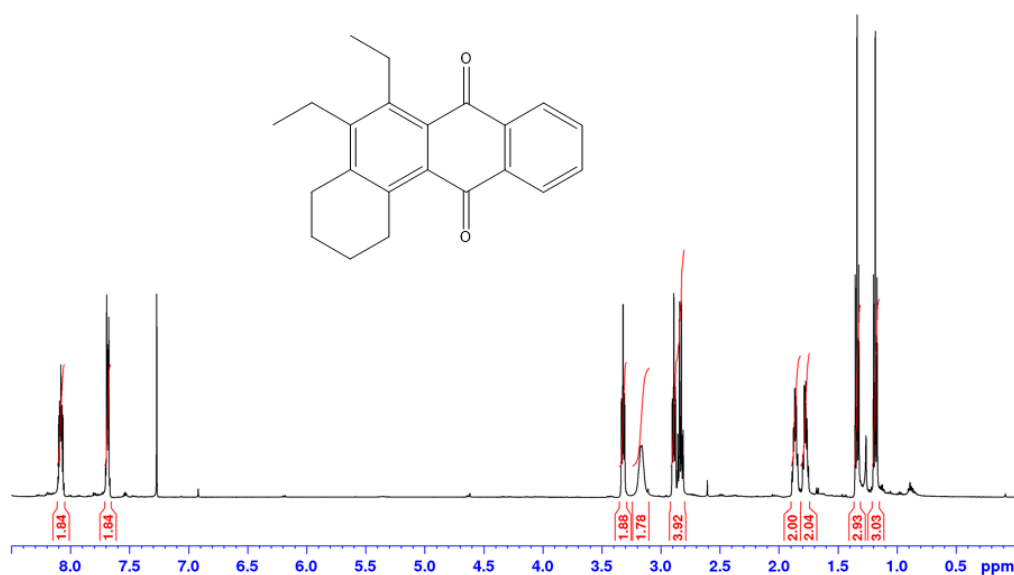
Figura 17.

Tras unos minutos después de haber hecho el análisis por RMN, la disolución contenida en el tubo de resonancia ( $\text{CDCl}_3$ ) tomó un tono más oscuro, así que se decidió repetir el  $^1\text{H}$ -RMN. Se observó que, en presencia de la acidez debida al cloroformo deuterado, en el producto **10** se había producido la eliminación del bromo y también se había isomerizado para dar el producto **12** (Esquema 23)



**Esquema 23.**

La estructura de **12** fue confirmada mediante  $^{13}\text{C}$ -RMN, correlación protón-protón, COSY, carbono-protón y HSQC. En el espectro de protón (Figura 18), se observan señales compatibles con el producto aromatizado. Los dos metilos son ahora tripletes sobre carbonos  $\text{sp}^3$ , y el sistema se ha simplificado considerablemente.



**Figura 18.**

Esto indica que la reacción de Diels-Alder usando el vinil-aleno **5**, actuando como dieno, y la 2-bromo-1,4-naftoquinona, actuando como dienófilo, evoluciona favorablemente bajo estas condiciones.

**3.** En un último experimento, se trató el vinil-aleno **5** con la 2-bromo-1,4-naftoquinona en tolueno en un tubo de vidrio sellado, La relación vinil-aleno-quinona empleada fue 1.1:1. La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 3 horas. Pasado ese tiempo, se observó que la disolución había cambiado de un color amarillo pálido a un color naranja muy oscuro y se había depositado un sólido de color rojo en las paredes del tubo. Se evaluó la reacción vía TLC y se observó la aparición de varios puntos, uno de

ellos mayoritario. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía en columna. Tras un análisis  $^1\text{H-RMN}$  se comprobó que el producto mayoritario correspondía al compuesto aromático **12**. El rendimiento obtenido en esta reacción fue del 27 %. Este experimento muestra que la reacción de Diels-Alder entre el vinil-aleno **5** y la 2-bromo-1,4-naftoquinona, en estas condiciones, genera directamente los derivados antraquinónicos, aunque hay que optimizarla para mejorar el rendimiento.

Los ensayos realizados, demuestran que la reacción en medio ácido es mucho más rápida que con calor y presión.

Por otro lado, el cicloaducto **10**, obtenido en la reacción del vinil-aleno **5** con la 2-bromo-1,4-naftoquinona, se isomeriza fácilmente hacia el producto **12**, mientras que, por el contrario, el cicloaducto **8**, obtenido en la reacción del vinil-aleno **5** con la 1,4-benzoquinona no ha logrado oxidarse hacia el producto **7**. Probablemente, esto se deba a la presencia del bromo en el compuesto **10**.

### 3.4 Cálculos

Con el objetivo de estudiar la reactividad del vinil-aleno **5** con los derivados de quinona utilizados (2-bromo-1,4-naftoquinona y 1,4-benzoquinona), se realizan los cálculos computacionales de las energías teóricas del orbital HOMO del vinil-aleno y de los orbitales LUMO de los derivados de quinona, ya que el grado de reactividad en una reacción de Diels-Alder depende de la diferencia energética entre los orbitales HOMO y LUMO de las moléculas que reaccionan. Se emplearon cálculos semiempíricos utilizando el método PM7 tal como está implementado en el programa MOPAC.<sup>67</sup> Además, la interacción HOMO-LUMO energéticamente más favorable es la que se establece entre el HOMO del dieno (en este caso, el vinil-aleno) y el LUMO del dienófilo (en este caso, los derivados quinónicos). Se presenta la siguiente tabla con los resultados obtenidos:

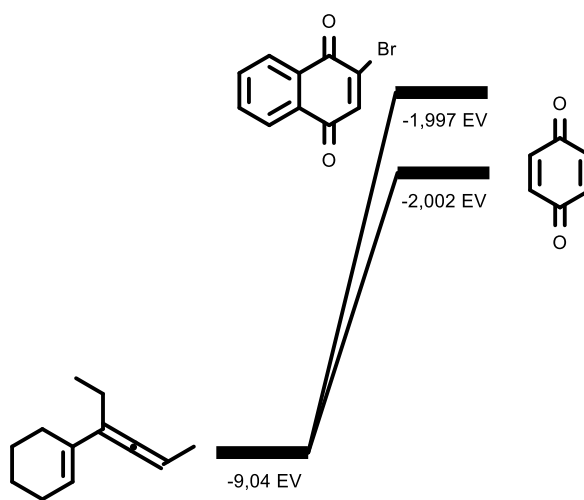
---

<sup>67</sup> MOPAC2016, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016)



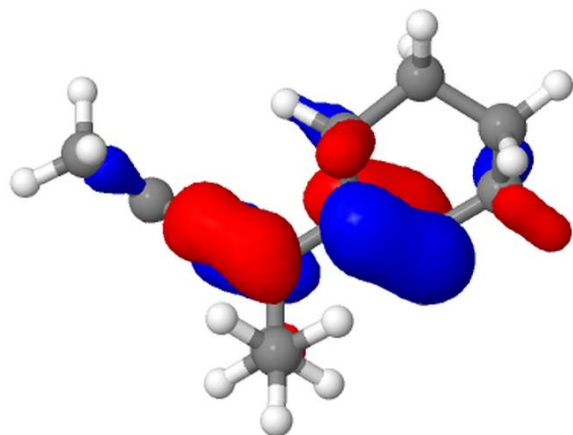
<i>Compuesto</i>	<i>Energía del HOMO (EV)</i>	<i>Energía del LUMO (EV)</i>
<i>Vinil-aleno</i>	-9,040	0.916
<i>1,4-benzoquinona</i>	-10.556	-2,002
<i>2-bromo-1,4-naftoquinona</i>	-10,244	-1,997

En primer lugar, se observa que la diferencia HOMO<sub>vinil-aleno</sub> – LUMO<sub>quinona</sub> (7.04 eV para ambas quinonas) es menor que la diferencia HOMO<sub>quinona</sub> – LUMO<sub>vinil-aleno</sub> (11.47 y 11.18 eV para la benzoquinona y la naftoquinona respectivamente) por lo que estamos ante una Diels-Alder con demanda directa de electrones. Además, las energías de los orbitales LUMO de los derivados de quinona son muy parecidas entre sí, con lo cual, la reactividad de la reacción Diels-Alder entre el vinil-aleno y cada uno de los derivados quinónicos por separado, serán muy similares, siendo la 1,4-benzoquinona la que reaccionará de manera más favorablemente:

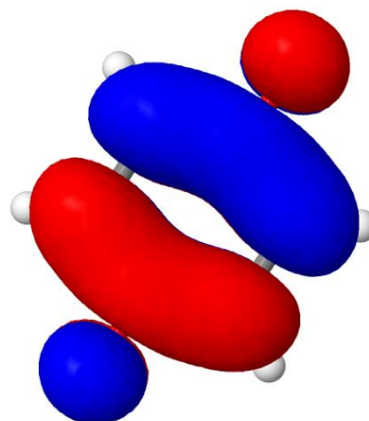


**Figura 19.**

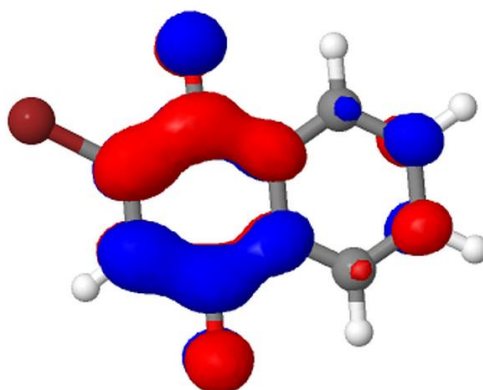
A continuación, se representan los orbitales que interactuarán en la reacción de Diels-Alder:



**Figura 20.** Orbital HOMO del vinil-aleno.



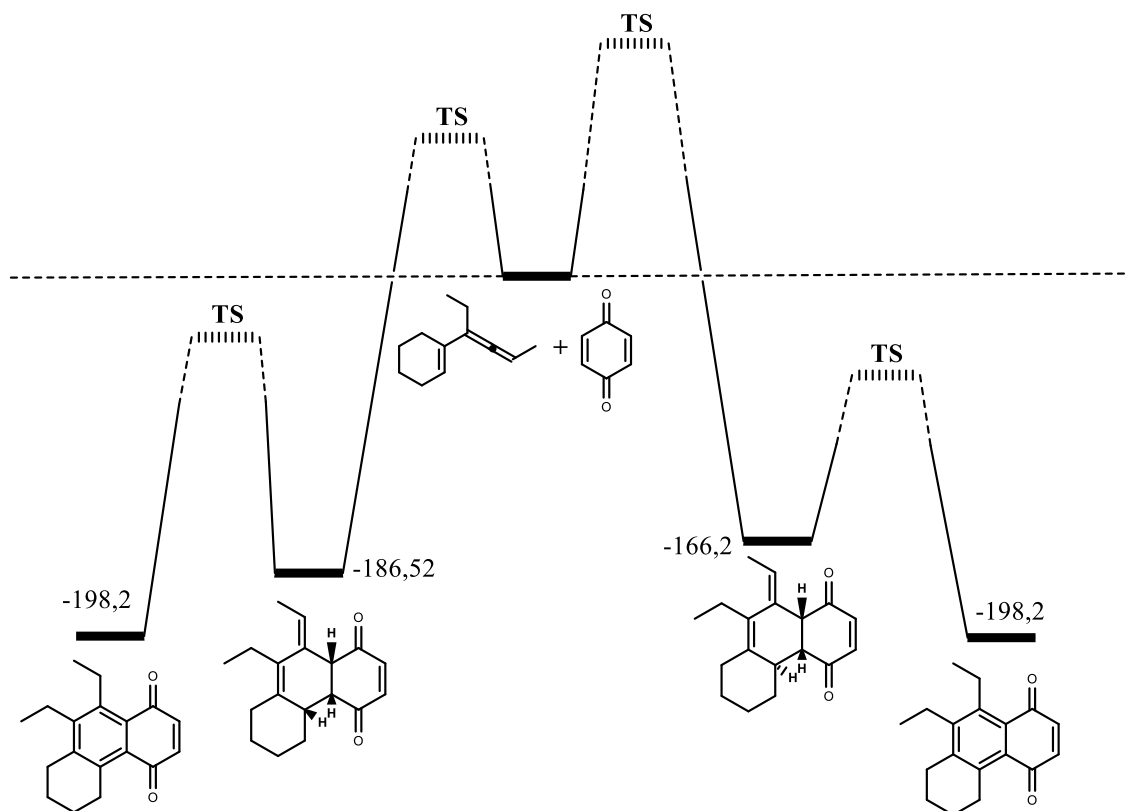
**Figura 21.** Orbital LUMO de la 1,4-benzoquinona.



**Figura 22.** Orbital LUMO de la 2-bromo-1,4-naftoquinona.

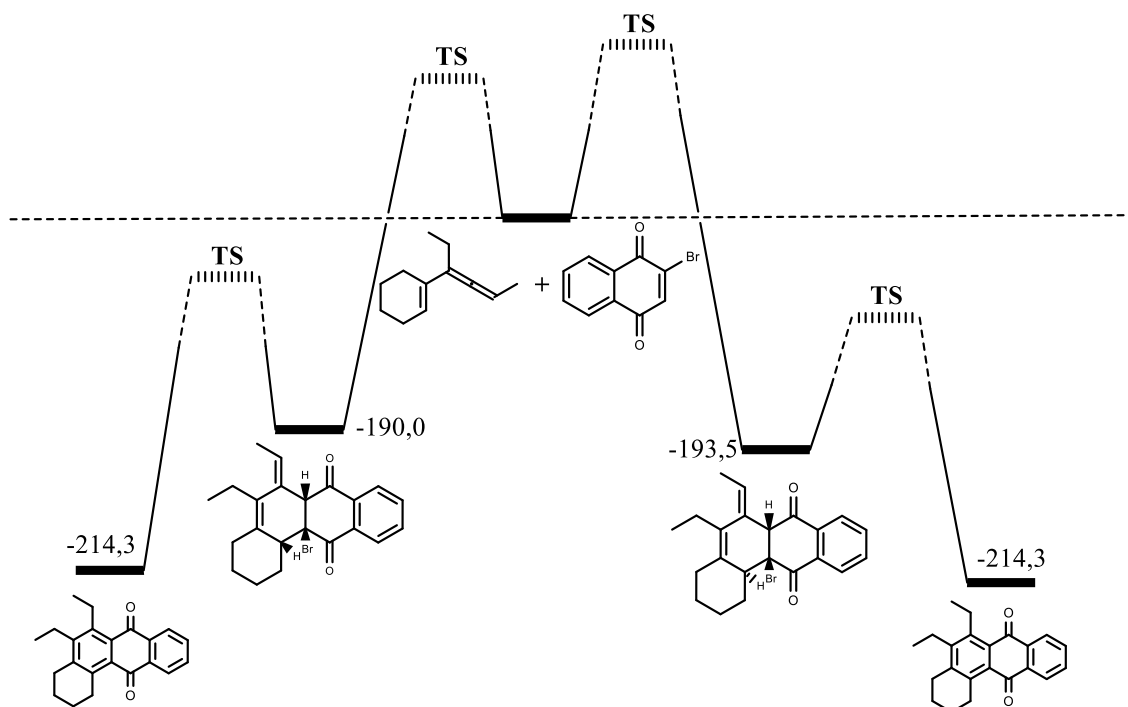
Se observa que, en el vinil-aleno, los coeficientes de mayor tamaño se encuentran en el sistema diénico, y que la alternancia de signo en las posiciones reactivas (extremos del dieno y en los dos carbonos del doble enlace de los dienófilos) se da tanto en el HOMO del vinil-aleno como en el LUMO de las quinonas, cumpliéndose las reglas de la conservación de la simetría orbital.

A continuación, se calculan teóricamente las entalpías de formación de los compuestos que participan en la reacción de Diels-Alder, para estudiar los perfiles de reacción. En primer lugar, se calculan las entalpías para la reacción del vinil-aleno con la 1,4-benzoquinona, para determinar qué compuesto es termodinámicamente más estable, si el cicloaducto cis, el cicloaducto trans, o el producto aromatizado. Para estudiarlo mejor se observa el siguiente diagrama de entalpías:



**Esquema 24.** Perfiles de reacción calculados para las reacciones del vinil-aleno sintetizado con la 1,4-benzoquinona. Energías relativas en kJ/mol

Como se puede observar, el isómero endo (cis) es el cicloaducto más estable, y según, los resultados experimentales es el cicloaducto mayoritario obtenido en la reacción de Diels-Alder. Sin embargo, la diferencia de energía entre el endo y el exo no justifica la selectividad observada experimentalmente, por lo que debe deducirse que el estado de transición entre los reactivos de partida y el isómero exo posee una energía mayor que la del isómero endo, lo que haría que el isómero endo sea el cinéticamente más favorecido.



**Esquema 25.** Perfiles de reacción calculados para las reacciones del vinil-aleno con la 2-bromo-1,4-naftoquinona.

En el caso de la reacción de la 2-bromo-1,4-naftoquinona, se observa un perfil similar. Los cicloaductos endo y exo tienen una entalpía de formación muy parecida, con lo cual, los dos productos de reacción son termodinámicamente similares. El producto aromático es el de menor entalpía, por lo tanto, los cicloaductos obtenidos en la reacción de Diels-Alder tenderán a isomerizarse y formar el producto aromático. Nuevamente, la selectividad endo/exo observada debe explicarse por factores cinéticos, ya que termodinámicamente, no hay grandes diferencias entre los cicloaductos.

## 4. Conclusiones

En el presente proyecto, se ha logrado sintetizar un vinil-aleno, mediante reacciones con organocupratos y se ha estudiado la reactividad del vinil-aleno sintetizado, como dieno, frente a dos derivados de quinona, una benzoquinona y una naftoquinona con un sustituyente bromo. Se ha demostrado la reactividad entre estas dos estructuras en la reacción de Diels-Alder, dando como resultado dos compuestos de gran interés farmacológico: un derivado de naftoquinona y un derivado de antraquinona.

Por otro lado, se ha estudiado el proceso de aromatización de los cicloadductos obtenidos, observando que la aromatización del isómero precursor del derivado de antraquinona está más favorecida que para el precursor del derivado de naftoquinona, debido a la presencia del sustituyente bromo.

La posibilidad de sintetizar cicloadductos isómeros de los compuestos aromáticos, permite la funcionalización de los mismos, mientras que la obtención de los productos aromatzados permite el acceso a núcleos de compuestos de gran importancia para la industria farmacológica, como lo son las naftoquinonas y las antraquinonas.

## 5. Parte experimental

### 5.1. Técnicas experimentales

#### 5.1.1. Técnicas instrumentales

- Resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se realizaron en el siguiente espectrómetro:

Bruker Avance 500, equipado con un cambiador automático de muestras BACS. Sonda 5mm BBO de detección inversa de tres canales ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , banda ancha), sonda HRMAS de detección inversa de tres canales ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) y unidad de enfriamiento Bruker BCU Xtreme. Ubicado en el IUBO-AG.

El disolvente empleado fue el cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), a no ser que se especifique lo contrario en el apartado en cuestión. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se calcularon con respecto al desplazamiento del disolvente empleado y se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento se miden en hertzios (Hz).

Las multiplicidades en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se han abreviado de la siguiente manera: singlete (s), singlete ancho (sa), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (q), multiplete (m), doble doblete (dd), doble triplete (dt) y doble doble doblete (ddd).

#### 5.1.2. Técnicas cromatográficas

- Cromatografía en capa fina (CCF).

Para el seguimiento de las reacciones y de las columnas cromatográficas se usaron placas de gel de sílice de tipo G, de 0,25 mm de espesor y 4,5 cm de alto. Como eluyente se emplearon mezclas de AcOEt/*n*-Hex. La detección de los productos se realizó por observación bajo luz ultravioleta (450 nm) o por revelación con disoluciones de vainillina en etanol, ácido acético y ácido sulfúrico o de ácido fosfomolibdico (PMA) en etanol al 5% w/v.

- Cromatografía en columna (CC).

La purificación de los compuestos orgánicos obtenidos después de cada reacción se realizó mediante cromatografía en columna. Para ello se utilizó gel de sílice de 60Å de poro y 230-400 mesh de diámetro, de la empresa Sigma-Aldrich. Se realizó mediante la técnica de elución a media presión (flash chromatography).

La muestra se introdujo en la columna principalmente de forma disuelta en la mínima cantidad de disolvente. El diámetro de las columnas se eligió en función de la cantidad de producto a purificar, y estas se prepararon siguiendo los procedimientos de compactación con el eluyente y la bomba de presión.

Por otro lado, la elución de los productos se realizó tanto en régimen isocrático como en gradiente, empleando los siguientes disolventes en proporciones variables: AcOEt/n-Hex.

- Cromatografía líquida de alta eficacia (High Performance Liquid Chromatography, HPLC)

El sistema de HPLC usado está compuesto por una bomba cromatográfica WATER 510, con inyector Rheodine 7010, y detector de índice de refracción Knauer modelo k-2301. Las columnas de fase normal empleadas fueron Waters,  $\mu$ -Porasil, 300x7.8 mm de d.i. y como eluyentes mezclas de hexano: acetato de etilo (Hex:AcOEt).

## 5.2. Métodos computacionales

Los cálculos se realizaron utilizando métodos semiempíricos. Los compuestos a estudiar se dibujaron en ChemSketch<sup>68</sup> y, después de hacer una optimización 3D, se exportaron a MOCALC2012<sup>69</sup> que actúa como interfaz con el programa de cálculo OpenMOPAC. Se empleó el método PM7 tal como está implementado en OpenMOPAC. Para cada compuesto, se calcularon los conformeros más estables. Los resultados y los orbitales moleculares relevantes se visualizaron con MOCALC2012.

---

<sup>68</sup> ACD/ChemSketch, ver. 2018.1, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá

<sup>69</sup> MOCALC2012, ver 4.2.0.0, sourceforge.net

### 5.3. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción

Los disolventes que se emplearon en las reacciones se usaron anhidros después de su destilación con un agente desecante adecuado y bajo atmósfera inerte (argón). Los disolventes anhidros empleados fueron TFH, DCM y tolueno.

Los reactivos fueron adquiridos de las casas comerciales Aldrich, Merck, Scharlab y Panreac y se emplearon en su forma comercial sin purificación.

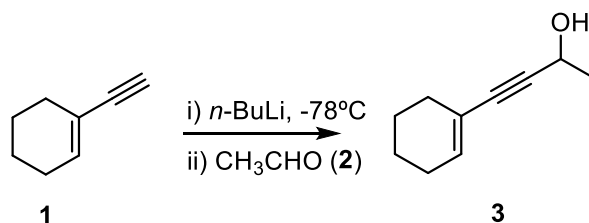
Todas las reacciones, que lo precisaron, se llevaron a cabo en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón.

La nomenclatura empleada para caracterizar los compuestos se obtuvo del programa ChemDraw 18.0, que posee un algoritmo Estructura=Nombre regido por las normas establecidas por la IUPAC, IUMBC y CAS.



## 5.4. Procedimiento experimental

### 5.4.1. Síntesis de ( $\pm$ )-4-ciclohex-1-enil-but-3-in-2-ol



A una disolución de **1** (1,0 g, 9,41 mmol) en THF (50 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , bajo atmósfera de argón, se añaden, gota a gota 7,0 mL de *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 11,3 mmol). Tras 40 minutos de agitación, se añaden 1,6 mL de acetaldehído (**2**). La mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas en agitación a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). Se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:AcOEt, 85:15), obteniéndose 1,39 g (9,2 mmol) de **3**, en forma de aceite amarillo. Rendimiento 98%.

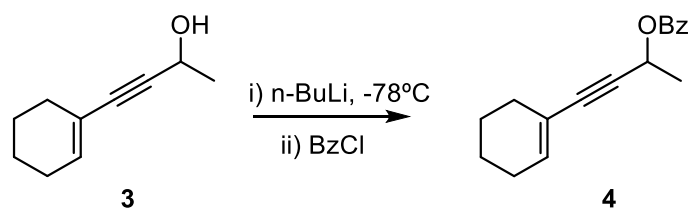
Datos espectroscópicos:

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  1,47 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,54-1,66 (m, 6H), 2,05-2,13 (m, 4H), 4,61-4,67 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 6,10-6,12 (m, 1H).

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Masa (g)	Milimoles	Volumen (mL)	Ratio
<b>1</b>	106,27	1	9,41	1,11	1
<i>n</i> -BuLi	64,09	-	11,3	7,0 (1,6M)*	1,2
<b>2</b>	44,05	1,26	28,2	1,6	3
THF	-	-	-	50	-

\*en hexano

#### 5.4.2. Síntesis de benzoato de ( $\pm$ )-[1-metil-3-(1'-ciclohexenil)]propinilo



A una disolución de **3** (1,5 g, 9,99 mmol) en THF (50 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , bajo atmósfera de argón, se añadieron, lentamente, 7,5 mL de *n*-BuLi (1,6 M en hexano). Esta mezcla se mantuvo en agitación durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  y 5 minutos a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se llevó a  $-78^\circ\text{C}$  y se añadieron 1,28 mL de cloruro de benzoílo. Se dejó reaccionar la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (70 mL). Se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 mL) y a continuación con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (2 x 50 mL). Después de secar la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:AcOEt, 97:3), obteniéndose 2,15 g (8,47 mmol) de **4**, aceite denso amarillo pálido. Rendimiento 80 %.

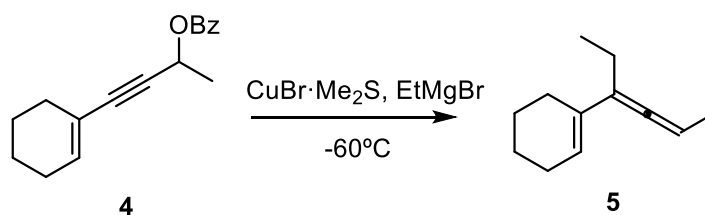
Datos espectroscópicos:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  1,54-1,61 (m, 4H), 1,61 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 2,05-2,15 (m, 4H), 5,81-5,86 (q,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 6,13-6,17 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 8,03-8,10 (m, 2H).

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Masa (g)	Milimoles	Volumen (mL)	Ratio
<b>3</b>	150,22	1,5	9,99	-	1
<i>n</i> -BuLi	64,09	-	11,99	7,5 (1,6M)*	1,2
BzCl	140,57	1,54	10,99	1,28	1,1
THF	-	-	-	50	-

\*en hexano

### 5.4.3. Síntesis de (±)-(1-etil-buta-1,2-dienil)-ciclohexeno



A una suspensión, en agitación, de 5,75 g (28,07 mmol) de CuBr·Me<sub>2</sub>S en THF (130 mL), bajo atmósfera de argón y a -60°C, se añadieron 9,36 mL de EtMgBr (28,07 mmol, 3M en Et<sub>2</sub>O). Al cabo de 1 hora se añadieron, vía cánula, 1,2 g (4,68 mmol) del benzoato **4** en THF (30 mL). Después de 8h de agitación a temperatura ambiente, se añadieron 150 mL de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 100mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y a continuación con una disolución saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex), obteniéndose 456 mg (2,81 mmol) de **5** como aceite incoloro, volátil. Rendimiento 60%.

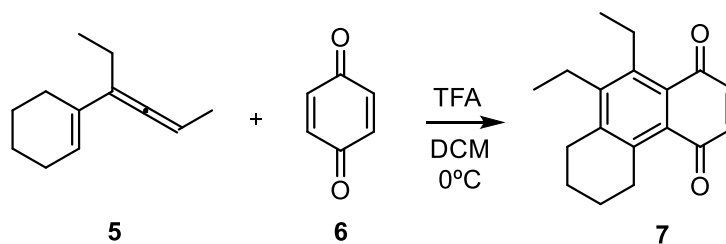
Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,55-1,67 (m, 4H), 1,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,00-2,20 (m, 6H), 5,29-5,36 (m, 1H), 5,69-5,73 (m, 1H).

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Masa (g)	Milimoles	Volumen (mL)	Ratio
<b>4</b>	254,33	1,2	4,68		1
EtMgBr	133,28	-	28,07	9,36 (3M)*	6
CuBr·Me <sub>2</sub> S	204,76	5,75	28,07	-	6
THF	-	-	-	160	-

\*en éter

5.4.4. Síntesis de 9,10-dietil-5,8-dimetileno-1,2,3,4,5,8-hexahidrofenantreno



A una mezcla de 60,54 mg (0,56 mmol) de **6** y 100 mg (0,62 mmol) de **5** en diclorometano (10 mL) a 0°C, se le añadió una gota de TFA. La mezcla de reacción se dejó durante 10 minutos en agitación a 0°C. Tras ese tiempo, se añadió una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> diluido (50 mL). Se extrajo con DCM (4 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:AcOEt, 95:5) obteniéndose un sólido de color rojizo. No se pudo determinar el rendimiento.

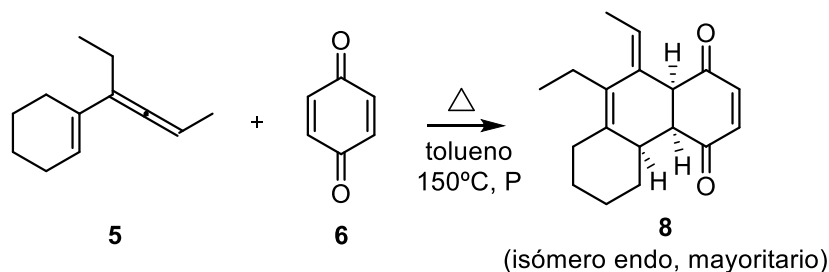
Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 1,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,66-1,73 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 2,71-2,77 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,78-2,84 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,13-3,18 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,68-6,72 (dd, *J* = 10,1 Hz, 1,4 Hz, 2H).

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Masa (mg)	Milimoles	Volumen (mL)	Ratio
<b>5</b>	162,27	100	0,62	-	1,1
<b>6</b>	108,1	60,54	0,56	-	1
TFA	114,02	-	-	Una gota	-
DCM	-	-	-	10	-

5.4.5. Síntesis de (Z)-9-etil-10-etilideno-4a,4b,5,6,7,8,10,10a-octahidrofenantreno-1,4-diona

Experimento a 150°C en tubo sellado



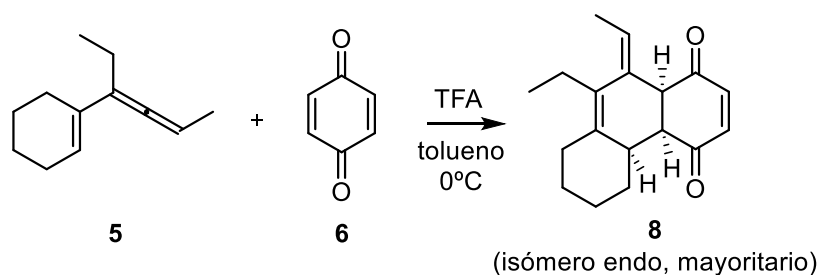
En un tubo de vidrio cerrado, se mezclaron 55 mg (0,34 mmol) de **5**, 73,28 mg de **6** (0,68 mmol) en tolueno (10 mL) y la mezcla se llevó a 150 °C durante 2 horas. Tras ese tiempo, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 60,8 mg (0,23 mmol) de **8**, como aceite denso de color marrón oscuro, como una mezcla de isómeros *endo/exo* 9:1. Rendimiento 67%.

Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H-RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 1,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,87-2,05 (m, 5H), 2,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,65 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,43-5,49 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,67-6,76 (m, 2H), 7,71 (s, 2H).

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Masa (mg)	Milimoles	Volumen (mL)	Ratio
<b>5</b>	162,27	55	0,34	-	1
<b>6</b>	108,1	73,28	0,68	-	2
Tolueno	-	-	-	10	-

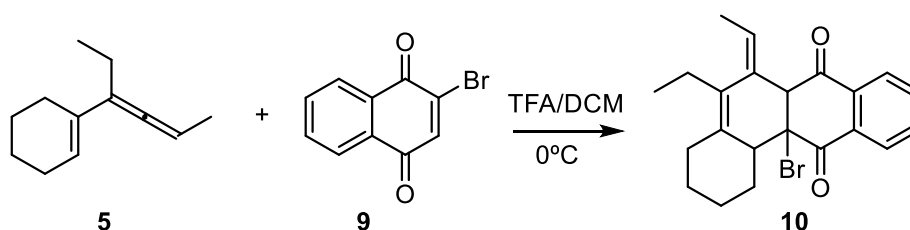
### Experimento con TFA



A una mezcla de 73,28 mg (0,68 mmol) de **6** y 55 mg (0,34 mmol) de **5** en tolueno (10 mL) a 0°C, se le añadió una gota de TFA. La mezcla de reacción se dejó durante 30 minutos en agitación a temperatura ambiente. Tras ese tiempo, se añadió una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> diluido (50 mL). Se extrajo con DCM (4 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el crudo en una mezcla de n-Hex:AcOEt y la mezcla resultante se filtró para eliminar los restos de benzoquinona. Se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose 44,5 mg (0,17 mmol) de **8**, como un aceite denso de color marrón oscuro. Rendimiento 49 %.

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Masa (mg)	Milimoles	Volumen (mL)	Ratio
<b>5</b>	162,27	55	0,34	-	1
<b>6</b>	108,1	73,28	0,68	-	2
TFA	114,02	-	-	Una gota	-
Tolueno	-	-	-	10	-

#### 5.4.6. Síntesis de (Z)-12a-bromo-5-etil-6-etilideno-1,2,3,4,6,6a,12a,12b-octahidrotetrafenó-7,12-diona



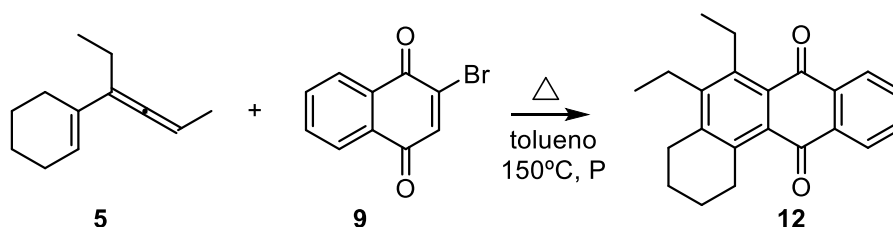
A una disolución de 133 mg (0,56 mmol) de **9** en DCM (10 mL) a 0°C, se le añadió una gota de TFA. Posteriormente, se añadieron 100 mg (0,62 mmol) de **5**. La mezcla de reacción se dejó durante 15 minutos en agitación a 0°C. Tras ese tiempo, se añadió una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> diluido (50 mL). Se extrajo con DCM (4 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (*n*-Hex:AcOEt, 90:10), obteniéndose un producto de color salmón que emite fluorescencia en disolución. No se pudo determinar el rendimiento.

Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,54-1,80 (m, 6H), 1,82-1,92 (m, 4H), 2,45-2,52 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,90 (dd, *J* = 12,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 5,21-5,27 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,97-8,01 (m, 1H), 8,09-8,13 (m, 1H).

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Masa (mg)	Milimoles	Volumen (mL)	Ratio
<b>5</b>	162,27	100	0,62	-	1,1
<b>9</b>	237,05	133	0,56	-	1
TFA	114,02	-	-	Una gota	-
DCM	-	-	-	10	-

#### 5.4.7. Síntesis del 5,6-dietil-1,2,3,4-tetrahidrotetrafeno-7,12-diona



En un tubo de vidrio cerrado, se mezclaron 69,5 mg (0,43 mmol) de **5**, 304,58 mg de **9** (1,29 mmol) en tolueno (10 mL) y la mezcla se llevó a 150°C durante 3 horas. Tras ese tiempo, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (*n*-

Hex:AcOEt, 90:10), obteniéndose 37,2 mg (0,12 mmol) de **12** como aceite denso de color amarillo. Rendimiento 27 %.

Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 2,80-2,86 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,87-2,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,11-3,22 (m, 2H), 3,29-3,34 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,66-7,71 (m, 2H), 8,05-8,11 (m, 2H).

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	Masa (mg)	Milimoles	Volumen (mL)	Ratio
<b>5</b>	162,27	69,5	0,43	-	1
<b>9</b>	237,05	304,58	1,29	-	3
Tolueno	-	-	-	10	-



## Anexo de espectros

