



INSTITUTO DE PRODUCTOS NATURALES Y AGROBIOLOGÍA-CSIC.
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA BIOLÓGICA Y BIOTECNOLOGÍA.
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA. UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.

Reacción de Prins y catálisis sostenible con sales de hierro en la síntesis de oxaciclos de tamaño medio

Memoria presentada para optar al grado
de Doctor en Química

Lcdo. Juan Miguel López Soria

La Laguna, Mayo 2020

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



**INSTITUTO DE PRODUCTOS NATURALES Y AGROBIOLOGÍA-CSIC.
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA BIOLÓGICA Y BIOTECNOLOGÍA.
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA. UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.**

Dr. Juan Ignacio Padrón Peña, Científico Titular del Instituto de Productos Naturales y Agrobiología-CSIC y Dr. Víctor S. Martín García, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna,

CERTIFICAN: Que la siguiente memoria de Tesis titulada *“Reacción de Prins y catálisis sostenible con sales de hierro en la síntesis de oxaciclos de tamaño medio”* realizada en el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (CSIC), durante los cursos académicos 2013-2019, reúne los requisitos de calidad necesarios para constituir una Tesis Doctoral con Mención Internacional que presenta el Lcdo. Juan Miguel López Soria para optar al grado de Doctor en Química.

La Laguna, Junio de 2020

Fdo.: Juan Ignacio Padrón

Fdo.: Víctor S. Martín García

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

*El trabajo que constituye la presente memoria fue realizado en el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología-CSIC, bajo la dirección del **Dr. Juan Ignacio Padrón Peña**, a quien quiero agradecer todo el apoyo, esfuerzo y comprensión que dedicó en esta tesis y en mí personalmente, y del **Dr. Víctor S. Martín García**, que me concedió el honor de poder trabajar con él y descubrir la química con el brillante científico que es.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

*“No llores por haber perdido el sol,
pues las lágrimas no te dejarán ver las estrellas”*

Rabindranath Tagore

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

La verdad es que no sé muy bien cómo empezar esta parte, después de todo este tiempo, de todo lo vivido, de todo lo aprendido, es la parte que más me está costando escribir ya que habría bastante gente que mencionar aquí. Voy a intentar ser todo lo directo que pueda, pero tengo la sensación que fracasará haga lo que haga.

Dar las gracias que es un ejercicio que deberíamos hacer más a menudo, dárselas a quienes siempre están ahí, a que siempre tienen buenas palabras en los momentos que las necesitas, o también a quien tiene palabras más serias, que en determinados momentos son incluso hasta más importantes. A esas personas les dedico estas palabras y no puedo empezar por otro lado que por mi familia.

A mi padre, que siempre ha luchado con todas las armas que ha tenido en su mano por mí y por toda la familia, que siempre me ha estado ahí, que me hizo ser una persona crítica, una persona fuerte, que me ha enseñado todo lo que sabe, que no es poco, y más. Si estoy donde estoy hoy o soy lo que soy, se lo debo a él, o por lo menos en una parte. Porque la otra parte se lo debo a mi madre, la que me ha cuidado pasara lo que pasara, la que me ha enseñado que es la vida, la que me ha enseñado a ser una persona buena, a tratar y entender a los demás y sobre todo a tratarme y entenderme a mí mismo. A mi hermana, dios... que sería yo sin mi hermana..., creo que es la persona que más me ha hecho crecer y evolucionar una vez adulto, tuvo que aguantarme de pequeño metiéndome con ella día sí y día también, y ahora es una de las personas que más quiero y respeto en el planeta. Ellos tres son los responsables de hacer que sea mejor en todos los aspectos de mi vida, sin ellos, no estaría escribiendo estas palabras, ni habría llegado tan lejos, ni sería lo feliz que soy. Y a mi tía Mari, siempre ha estado con nosotros y sé que siempre lo estará, con una sonrisa, con ganas, siempre dispuesta a ayudarme, siempre dispuesta a hacer lo que haga falta, con su coraje y su fuerza en la vida, siempre un ejemplo a seguir. También al resto de mi familia, a mis abuelos, mis tíos y mis primos, a los que siempre agradeceré su cariño y su amor a pesar de haber estado tan lejos siempre.

También a mi grupo, con el que tan cómodo me he sentido todos estos años y que son ya una gran parte de mí. A Juan, no solo has sido un mentor que me ha apoyado desde minuto uno de forma incansable, sino un amigo, una persona intachable en quien poderme apoyar y en quien poder confiar en los momentos bueno y malos, gracias por todo. A Víctor, quien me acogió en su laboratorio y me dio la oportunidad de desarrollarme no solo como estudiante, sino también como científico, mil gracias por haber creado tan increíble grupo de personas. A mis compañeros de camino, como Dani, con el que he compartido tantísimos momentos, tanto buenos como malos, y del que hemos salido victoriosos nuestra fuerza y voluntad. A Victoria, la persona que me ha demostrado que por muy nublado que pueda estar el cielo, una broma y una sonrisa puede hacer que salga otra vez el sol para todos. A muchos otros también como por ejemplo Jessica, que siempre está dispuesta a alegrarnos el día como sea y a sacarnos una buena carcajada, a David, a Sixto, a Jimena, a Julio, a Rayco, a Romen, a Pini y a tantos otros que me han hecho sentirme tan a gusto dentro de este grupo. También quiero mencionar a mi "otro" grupo, a Alberto Creus, por demostrarme que la pasión y la fuerza unidas no tienen límites, y por ser ese amigo que siempre estará ahí para ayudarme, y a Miriam, la persona que me gustaría ser algún día de mayor, su fuerza, su inteligencia y su tenacidad son toda una inspiración para seguir luchando en este mundo.

A mis frikis, da igual lo lejos que estemos, da igual lo que nos separe nuestros caminos, nuestros objetivos en la vida, seguiremos en contacto, apoyándonos los unos a los otros como el primer día. En especial a Alberto, persona como pocas que he conocido, y como pocas he respetado, no solo por ser una excelente persona sino por su inteligencia, su altura moral y fuerza. A Guille y Elena, por ser magníficas personas y hacer una dupla tan fantástica, imposible de mejorar. A Zen, por todos los buenos momentos que pasamos, y a Lolo, a Peñate, a Samia, a Peluo, a Joa, a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Álvaro, a Guzmán, a Carlos, a Néstor, a Alex, a Gordillo, que fueron un punto de inflexión en mi vida, que hicieron un antes y un después y que siempre los recordaré.

Tampoco puedo olvidarme de otros muy buenos amigos, a Laura por ser un enorme apoyo en los malos momentos, por ayudarme a centrarme, dándome tu punto de vista y a conseguir que me sintiera mejor después de una cerveza y unas buenas risas. A Aaron, porque el mar ni el tiempo es suficiente para que una amistad de verdad, de las buenas, se rompa, siempre consiguiendo que me alegrara el día.

Seguramente me olvidaré de alguien, pero bueno, para todos los antes nombrados y los que no, daros gracias a todos aunque no pueda expresarlo de la manera que me gustaría...

Venga, vamos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Resumen

En esta tesis doctoral describiremos líneas de investigación con sales de hierro para diferentes metodologías, principalmente centradas en la síntesis de oxaciclos de tamaño medio. En una primera investigación, descubrimos la desprotección de grupos *N*-Boc en aminas diprotegidas en un proceso cuantitativo. Se obtuvieron las aminas monoprotegidas correspondientes y sin necesidad de llevar a cabo purificación de los productos, más que el “work-up” de la reacción. En segundo lugar, se consiguió desarrollar una metodología donde se obtienen 7-hidroxiketonas en un proceso donde el paso clave es la migración 1,5 de hidruro. Este proceso además mostraba una interesante característica, transferencia de quiralidad desde el alcohol de partida al producto final. Esta metodología es crucial para la síntesis de oxaciclos de ocho miembros insaturados con una amplia gama de sustituyentes. Finalmente, modificando la línea anterior y usando aldehídos insaturados, se encontró una variación de esta reacción que conlleva un proceso tándem migración 1,5 de hidruro-ciclación de Prins. Con este proceso accedimos a oxaciclos de siete miembros funcionalizados en un solo paso de reacción. Estos productos fueron enviados a ensayos biológico de líneas de antienvjecimiento FOXO, con prometedores resultados. Todas estas metodologías se encuentran dentro del marco de la sostenibilidad debido al uso de sales de hierro(III) como catalizadores.

Abstract

In this doctoral thesis we will describe research lines with iron salts for different methodologies, mainly focused on the synthesis of medium size oxacycles. At first, we discovered the *N*-Boc deprotection of diprotected amines with a quantitative process. The corresponding monoprotected amines were obtained pure without any purifications. Secondly, it was possible to developed a 7-hydroxyketones synthesis in a 1,5-hidryde shift process using *tris*-homollyl alcohols and aldehydes. This process also shows a very interesting characteristic, a transfer of chirality from the starting alcohol to the final product, promoted for the intramolecular rearrangement. In addition, This methodology is a crucial step for the synthesis of big scope of saturated eight member oxacycles. Finally, by modifying the previous line with saturated aldehydes, we observed a modification of the migration in a tandem process, a 1,5 hydrid shift-Prins cyclization. With this process we were able to obtain multifunctionalized seven membered oxacycles in only one step. All these products were sent to biological assays of FOXO anti-aging lines. All these methodologies are within the context of sustainability due to the iron(III) salts as catalysts.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Glosario de abreviaturas

Ac	Acetato
Ac ₂ O	Anhídrido acético
Acac	Acetilacetato
Bn	bencilo
<i>n</i> -Bu	<i>neo</i> -butilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	Anhídrido de <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
CAN	nitrato amónico cérico
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCE	dicloroetano
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DCT	diclohexiltartrato
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DET	dietil tartrato
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilamino piridina
DMSO	dimeilsulfóxido
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
d.r.	relación diastereomérica
<i>e.e.</i>	exceso enantiomérico
Et	etilo
Et ₃ N	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
<i>n</i> -Hex	<i>neo</i> -hexano
Hz	Hertz o hercio
<i>J</i>	constante de acoplamiento (resonancia magnética nuclear)
L	ligando
M	molaridad
Me	metilo
Ms	mesilo
MTPA	ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Ns	nosilo
OBz	benzoato
OTf	triflato
Ph	fenilo
PMB	para-metoxibencilo
PMBCl	cloruro de para-metoxibencilo
<i>i</i> -Pr	iso-propilo
Py	piridina
RCM	ring closing metátesis
RMN	resonancia magnética nuclear
SET	single electron transfer
TBAF	fluoruro de tetra-butilamonio
TBAI	yoduro de tetra-butilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilano
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenil silano
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
TFA	trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	trimetilsilano
TMSCl	clorotrimetilsilano
Tol	tolueno
TPS	trifenilsilano
Ts	tosilo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Índice

Introducción

Crónica de los átomos y las galaxias	1
Un guijarro en el cielo	1
Viaje al centro de la tierra	4
Fundición	6
Edad del hierro	6
Revolución Industrial	9
Bóvedas de acero	11
Breve historia de la química	15
El hierro y el magnetismo	17
El hierro en la vida	18
El hierro en la química	21

Capítulo 1

Introducción	37
Precedentes de la desprotección del grupo Boc	37
Metodologías que no usan metales	38
Metodologías basadas en metales	40
Aplicaciones de aminas diprotégidas	41
Precedentes en nuestro grupo de investigación	43
Resultado y discusión	45
Planteamiento	45
Optimización	48
Conclusiones	61
Parte experimental	63
Procedimientos generales	63
Descripción de productos	64
Productos finales	68
Espectroscopía	71

Capítulo 2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Introducción	99
Precedentes de migraciones 1,5 de hidruros	100
Primeros trabajos	101
Aplicaciones procesos migración 1,5 hidruro	109
Resultados y discusión	110
Planteamiento	112
Optimización y alcance de reacción	114
Propuesta mecanística	121
Estereoquímica del proceso	17
Aplicaciones de los resultados obtenidos	131
Conclusiones	136
Parte experimental	138
Procesos generales	138
Datos espectroscópicos	139
Espectroscopía	156

Capítulo 3

Introducción	203
Oxaciclos de tamaño medio en la naturaleza	203
Neurotoxinas basadas en poliéteres cíclicos <i>trans</i> -fusionados	208
El reto de los oxaciclos de tamaño medio	213
Síntesis de oxaciclos de tamaño medio	215
Síntesis de ciclos mediante formación de enlaces C-O	216
Síntesis de ciclos mediante formación de enlaces C-C	220
Síntesis de ciclos mediante expansión de anillo	222
Síntesis de ciclos mediante formación de enlaces C-O y C-C	223
Resultados y discusión	225
Sustratos preactivados	225
Modificación de posiciones alílicas	228
Modificación de grados de sustitución de alcoholes de partida	231
Búsqueda de procesos tándem	232
Ensayos Biológicos	239
Conclusiones	241
Parte experimental	243

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Procedimientos generales	243
Datos espectroscópicos	243
Espectroscopía	254

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

INTRODUCCIÓN

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Crónica de los átomos y las galaxias

No es fácil decidir qué característica, propiedad, o aplicación es un buen punto de partida dentro de una introducción, cuando de lo que se quiere hablar tiene una influencia y una presencia en nuestro día a día de semejante magnitud. En este caso, no se puede evitar que al nombrar la palabra “hierro” nos asalten multitud de ideas a la cabeza: revolución industrial, edad del hierro, estructuras de acero, rocas y minerales, armas, etc. e incluso “elemento químico”.

Como químicos, es en esta última a la que tenderíamos a centrar nuestra atención considerando el tema que vamos a tratar en la presente memoria. Podríamos preguntarnos cómo se ha creado dicho núcleo, como se ha sintetizado, porqué tiene tanta influencia en nuestro planeta, en el universo... y las preguntas irían incrementándose en escalas de magnitud de forma inevitable. Es por ello que vamos a redirigir nuestra mirada desde los átomos a las estrellas, donde además la búsqueda de un buen punto de partida suele ser acertada.

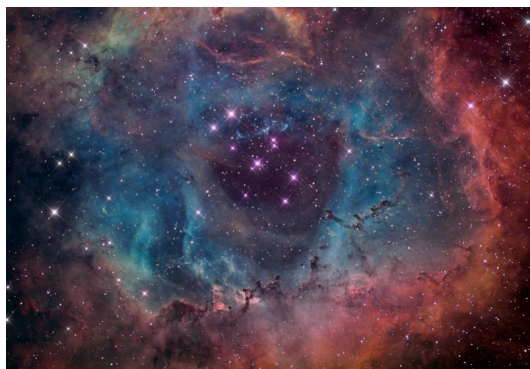


Ilustración 1. Nebulosa roseta. Fuente: historiasdeastronomia.es

Un guijarro en el cielo

Si queremos entender porque el hierro es uno de los átomos con un papel más llamativo de la tabla periódica, debemos recurrir a la creación de las estrellas y los planetas desde su origen. Después de que el Big Bang creara el boceto de nuestro universo, el tiempo dio paso en sus primeros minutos a los elementos hidrógeno, helio y litio.¹ Esto produjo paulatinamente condensaciones de los gases estelares generados (o también llamadas “guarderías moleculares”)

¹ a) Steigman, G., *Annu. Rev. Nucl. Part. S.*, **2007**, 57, 463-491; b) Boesgaard, A. M. Steigman, G., *Annu. Rev. Astron. Astr.*, **1985**, 23, 319-378.



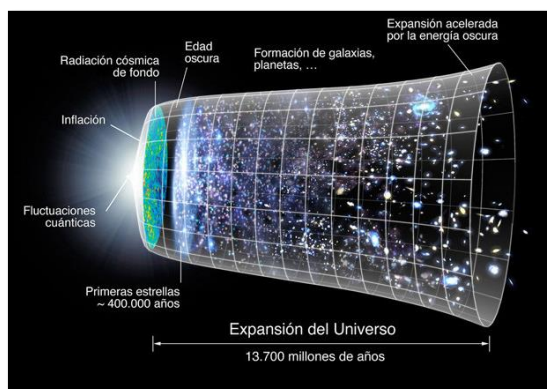
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

evolucionando en diferentes etapas hasta las primeras fases de las estrellas, colapsadas por las fuerzas gravitatorias. Se podría entrar en un detallado desarrollo sobre los procesos de formación de los elementos, pero nos quedaremos con la definición de nucleosíntesis y sus etapas. La nucleosíntesis es el proceso de fusión nuclear que se lleva a cabo después del Big Bang, en el que se requiere de la preexistencia de las unidades atómicas básicas como protones y neutrones. Existen varios tipos de nucleosíntesis, podemos encontrar la nucleosíntesis del Big Bang, la nucleosíntesis estelar, la nucleosíntesis explosiva... En nuestro caso, ahondaremos en la nucleosíntesis estelar y explosiva.



Esquema 1. Esquemización del Big Bang. Fuente: map.gsfc.nasa.gov

La nucleosíntesis estelar se produce justo después de la nucleosíntesis del Big Bang y concierne a la síntesis de núcleos atómicos de peso medio y ligero.² Esta nucleosíntesis está dividida en varios procesos de fusión nuclear, como la fusión del hidrógeno y del helio, y otros procesos de fusión nuclear denominados combustión, entre los que se encuentran la del carbono, del neón, del oxígeno y del silicio, como los más importantes.³ En este último eslabón de la cadena de fusión (combustión de silicio) podemos ver que se parte del ²⁸Si y mediante la adición de partículas alfa (núcleos de ⁴He) se van generando el resto de los otros núcleos, como se puede ver en la tabla 1.

² a) Burbidge, E. M., Burbidge, G. R., Fowler, W. A. Hoyle, F., *Rev. Mod. Phys.*, American Physical Society, **1957**, 29, 547-650; b) Hoyle, F., *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, **1946**, 106, 343-383.
³ Woosley, S. E., Arnett, W. D. Clayton, D. D., *Astrophys. J. Suppl. S.*, **1973**, 26, 231.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2625148	Código de verificación: NsyhBzxxk
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Combustión del Silicio		
${}_{14}^{28}\text{Si}$	$+ {}_2^4\text{He}$	$\rightarrow {}_{16}^{32}\text{S}$
${}_{16}^{32}\text{S}$	$+ {}_2^4\text{He}$	$\rightarrow {}_{18}^{36}\text{Ar}$
${}_{18}^{36}\text{Ar}$	$+ {}_2^4\text{He}$	$\rightarrow {}_{20}^{40}\text{Ca}$
${}_{20}^{40}\text{Ca}$	$+ {}_2^4\text{He}$	$\rightarrow {}_{22}^{44}\text{Ti}$
${}_{22}^{44}\text{Ti}$	$+ {}_2^4\text{He}$	$\rightarrow {}_{24}^{48}\text{Cr}$
${}_{24}^{48}\text{Cr}$	$+ {}_2^4\text{He}$	$\rightarrow {}_{26}^{52}\text{Fe}$
${}_{26}^{52}\text{Fe}$	$+ {}_2^4\text{He}$	$\rightarrow {}_{28}^{56}\text{Ni}$
${}_{28}^{56}\text{Ni}$	$+ {}_2^4\text{He}$	$\rightarrow {}_{30}^{60}\text{Zn}$

Tabla 1. Fusión de los núcleos con partículas alfa en la combustión del silicio.

En este punto, y para entenderlo mejor, se debe aclarar que hay dos factores importantes dentro de la génesis de núcleos, la masa del núcleo y la energía por nucleón.

La masa de los núcleos viene determinada por la cantidad de protones y neutrones, y dado que los neutrones tienen mayor masa que los protones, cuanto mayor sea la proporción neutrón/protón en el núcleo, mayor será la masa del mismo.

La energía de enlace por nucleón es la energía necesaria para separar unidades de nucleones (definiendo al nucleón como el colectivo de partículas que compone el núcleo, es decir, protones y neutrones) y se suele medir en Megaelectrón voltio (MeV). Se sabe que los tres elementos con mayor energía de enlace son el ${}^{62}\text{Ni}$, ${}^{58}\text{Fe}$, y ${}^{56}\text{Fe}$.⁴

Estudios realizados al respecto han demostrado que el ${}^{56}\text{Fe}$ es la variedad isotópica más abundante obtenida de forma espontánea en las estrellas, siendo ello debido a que es el isótopo con mayor fuerza de enlace por nucleón de toda la tabla periódica. Si representamos esta variable en una gráfica con respecto al número másico se observa un máximo conocido como el “pico del hierro” (gráfica 1)⁵.

⁴ Fewell, M. P., *Am. J. Phys.*, **1995**, 63, 653-658.

⁵ Greenwood, N. N. Earnshaw, A., *Book Chemistry of the Elements*, Elsevier, **2012**, 13 - 16.

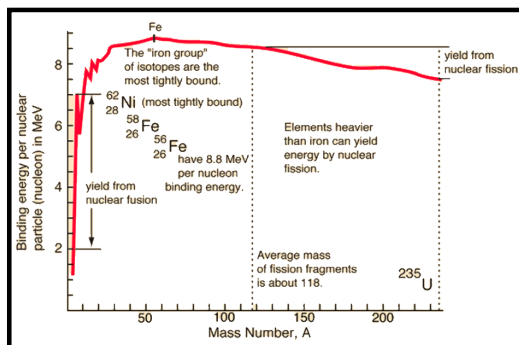


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Gráfica 1. En esta gráfica se puede observar que el átomo con valor más alto de energía de enlace por nucleón de toda la tabla periódica es el hierro. Fuente: hyperphysics.phy-astr.gsu.edu

Este núclido se genera mediante desintegración beta proveniente del ^{56}Ni en las eyecciones al espacio de las estrellas enanas amarillas. Estas eyecciones producen posteriores condensaciones de materia en el espacio generando cuerpos celestes como los planetas. Dicho fenómeno explica porque los núcleos de los planetas rocosos, como nuestro planeta, y una parte del núcleo de estrellas amarillas, como el sol, tienen una composición química tan elevada en hierro.

Ahora que sabemos por qué el hierro ocupa tan destacada posición a nivel de nucleosíntesis estelar, vamos a estudiar su abundancia en la Tierra.

Viaje al centro de la tierra

En nuestro sistema solar, entre los planetas rocosos con un alto nivel en hierro se encuentra el planeta tierra. El planeta tierra se compone de tres capas: la corteza, el manto y el núcleo, y a continuación procederemos a comentar la composición química de cada una de ellas.

Empezando por el núcleo terrestre, diferentes estudios han demostrado que el hierro ocupa el primer lugar con un 85,5% de porcentaje en masa, mientras las siguientes posiciones las ocupan el silicio y el níquel con 6,0% y un 5,2% respectivamente.⁶ Si analizamos la composición del manto y de la corteza encontramos prácticamente la misma proporción, con pequeñas diferencias en porcentaje en peso de elementos, para ambas capas (tabla 2).

⁶ a) McDonough, W., *Trat. Geochem.*, 2003, 547-568; b) Tarbuck, E. J., Lutgens, F. K., Tasa, D. Científicas, A. T., *Book Ciencias de la Tierra*, Pearson Educación Madrid, 2005.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Manto Terrestre		Corteza Terrestre	
Elementos	Abundancia	Elementos	Abundancia
O	44.8	O	46.6
Si	21.5	Si	27.7
Mg	22.8	Al	8.1
Fe	5.8	Fe	5.0
Al	2.2	Ca	3.6
Ca	2.3	Na	2.8

Tabla 2. Abundancia por elemento en el manto y en la corteza terrestre.

Tanto en el manto como en la corteza se observa una clara predominancia del oxígeno y del silicio con proporciones similares. El dato más llamativo es que el cuarto puesto lo ocupa también el hierro para ambos casos, con aproximadamente un 5.0% en porcentaje en masa.⁷

En este punto hacemos un inciso para definir un término necesario para la conclusión de este estudio. Cuando un cuerpo planetario es lo suficientemente grande desarrolla una diferenciación composicional en los estadios previos de formación del planeta (llamado “protoplaneta”) debido a las propiedades físicas y químicas de los elementos en su interior. La gravedad que experimenta el protoplaneta es capaz de diferenciar capas con elementos químicos de mayor densidad en capas más internas y de menor densidad en capas más externas. A este fenómeno se le denomina diferenciación planetaria.

A la vista de estas consideraciones y volviendo a las abundancias de los elementos químicos de la Tierra, no nos deben extrañar los resultados expuestos pues son fruto de la combinación de la nucleosíntesis estelar de los elementos y de la diferenciación planetaria.

Los elementos más abundantes vienen dados de dos de las combustiones más importantes de la nucleosíntesis estelar, la combustión del oxígeno para generar silicio y la combustión del silicio para producir níquel y hierro. Después la formación del protoplaneta lleva a cabo la diferenciación planetaria donde los elementos más pesados colapsan en el centro de la tierra con respecto a los más ligeros. Esto explica los porcentajes tan significativos del hierro en el manto y en la corteza terrestre, como el cuarto elemento y segundo metal más abundante, y explica por qué en el núcleo es tan abundante, dejando bastante claro como conclusión la abundancia e influencia de este metal en el planeta tierra.

⁷ Lutgens, F. K. Tarbuck, E. J., *Book Essentials of Geology*, Prentice Hall, 2000. (Como se puede observar, el hierro es el segundo metal más abundante tanto para el manto como para la corteza, por lo que su alta abundancia queda claramente confirmada)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Fundición

La historia ha demostrado que la forma de obtención del hierro y las mejoras en su tratamiento, refinado y producción siempre han ocurrido de forma paralela y simultánea a los más grandes cambios tecnológicos, culturales y sociales. Sin duda dos de las claves históricas en las que la evolución siderúrgica ha tenido un papel fundamental son la Edad del Hierro y la Revolución Industrial.

Edad del hierro

La Edad del Hierro es la tercera de las tres edades que se utilizan para dividir y clasificar las distintas etapas de las sociedades prehistóricas, siendo la primera la Edad de Piedra y la segunda la Edad de Bronce. Se data su comienzo previo al colapso de la edad de Bronce, período muy convulso y dramático para la población del mediterráneo oriental y meridional (regiones de Oriente Próximo, Egeo, Cáucaso, Norte de África, Balcanes). No se podría especificar el rango temporal de forma exacta ya que depende de cada región, pero se consideran a las zonas de Oriente Próximo, India y Grecia las primeras sociedades en entrar en la Edad del Hierro en el siglo XII a.C. Finalizando en el período de siglos V al I a.C. en zonas restantes de Europa, China e India.⁸

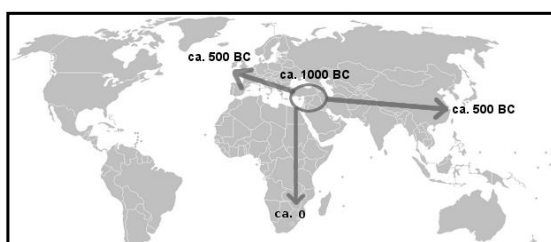


Ilustración 2. Expansión de la Edad de Bronce desde la zona mesopotámica. Fuente: essential-humanities.net

Debido a las malas gestiones de los gobiernos del momento, la escasez de materiales como el cobre y los continuos conflictos, se perdió el poder de los gobiernos centrales basados en economías palatinas y se convirtió en regiones de pueblos pequeños y abandonados en algunos casos. Una de las principales consecuencias de esta situación económica es que comenzaban a

⁸ a) Milisauskas, S., *Book European prehistory: A survey*, Springer Science & Business Media, 2011; b) Mair, V. H., 1999. También se considera que la Edad del Hierro acaba en Europa con la escritura.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



necesitarse materias primas más baratas, apropiadas para esta nueva condición, y uno de esos materiales fue el hierro.

La Edad de Hierro se caracterizó a nivel tecnológico en que la metalurgia evolucionó y mostró grandes ventajas con respecto al bronce. Aunque la forja del hierro ciertamente requería altas temperaturas de fusión, la abundancia de fuentes de mineral de hierro lo convirtieron en un material mucho más fácil y barato de conseguir y su resistencia y dureza le permitió adelantar a su predecesor.⁹ La forma más común de encontrar el hierro en la corteza terrestre se basa en minerales de óxidos de hierro, como la hematite (Fe_2O_3) y la magnetita (óxido mixto Fe_3O_4) aunque también podemos encontrar otros tipos de minerales como la pirita (FeS_2), la siderita (FeCO_3) o la ilmenita (FeTiO_3) (ilustración 2).



Ilustración 3. De izquierda a derecha, arriba: hematite y magnetita; abajo: pirita, siderita e ilmenita. Fuente: wikipedia.org

Las consecuencias de esta edad se basaron en la mejora de utensilios de trabajo, tanto en el hogar como el campo, fabricándose herramientas más resistentes y duraderas que en el caso del bronce. Además, se fabricaban armas y armaduras mucho más duras que permitían defenderse mejor de otros pueblos e invasores.¹⁰ Por todo ello la edad del hierro se considera uno de los primeros estadios de mejora de supervivencia y bienestar en las poblaciones prehistóricas.

Se demuestra su importancia y su valor incluso en la mitología de diferentes pueblos. En la mitología romana se apreciaba mucho la forja y la metalurgia, tanto que poseían una deidad para estas artes, el dios Vulcano. Este dios era venerado para el trabajo con el hierro en la forja tanto como lo fue su predecesor proveniente de la mitología griega, el dios Hefesto, venerado para el trabajo con el bronce.

Otra aparición de importancia la encontramos en la mitología nórdica. Así en la Edda Prosaica, poema escrito por Snorri Sturluson, se recogen los grandes mitos de esta mitología. En una

⁹ Parr, J. G., *Technol. Cult.*, 1982, 23, 230.

¹⁰ Collis, J., *Book The European iron age*. Routledge, 2003.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Revolución Industrial

Como segundo punto de inflexión histórico a nivel cultural y socioeconómico, encontramos la revolución industrial. Iniciada en la segunda mitad del siglo XVIII en Gran Bretaña y acabada en torno a 1820 y 1840, después de que se extendiera durante décadas por el resto de Europa y América.¹⁴

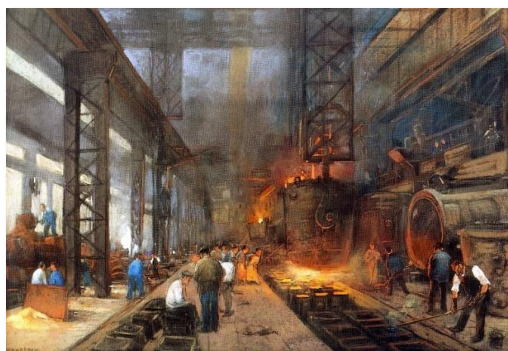


Ilustración 4. Imagen de los primeros altos hornos en la revolución industrial. Fuente: sobrehistoria.com

Este momento clave de la historia de la sociedad moderna se debió principalmente a pasar de un ámbito predominantemente rural a una sociedad y cultura industrializada, en la que la mecanización tomó un papel clave en la sustitución de la manufactura y el trabajo de la tracción animal.¹⁵

En este punto nos centraremos en los motivos más técnicos de la revolución. Gran Bretaña tenía una gran fuente de coque, carbón mineral, que se usaría en lugar de la madera, lo cual se debió en mayor medida a que el poder calorífico y reductor del primero es muchísimo mayor, y en menor medida a los problemas ético-ambientales, ya que continuar con la madera o el carbón vegetal conllevaba la tala indiscriminada de bosques y zonas arboladas, considerablemente limitadas.¹⁶ Esto produjo dos grandes consecuencias de forma paralela. En primer lugar, permitía a la máquina de vapor, recién descubierta en la revolución industrial temprana (patentada por James Watt en 1769)¹⁷ la mejora de combustible y, por ello, la mejora de la capacidad de trabajo de esta máquina. Esta acabaría evolucionando al motor de combustión interna en la segunda mitad del siglo XIX. En segundo lugar, la mejora de fuente de calor para los altos hornos, maquinaria que se introdujo mejorada con este mineral para la producción en masa de grandes cantidades de acero. La más

¹⁴ a) Palacios, J. C., *Norba*, 2004, 93-109; b) Horn, J., Rosenband, L. N. Smith, M. R., *Book Reconceptualizing the industrial revolution*, MIT press, 2010.
¹⁵ Hobsbawm, E., *Book Age of revolution: 1789-1848*, Hachette UK, 2010.
¹⁶ Tylecote, R. F. Tylecote, R., *Book A history of metallurgy*, Institute of materials London, 1992.
¹⁷ Landes, D. S., *Book The unbound Prometheus: technological change and industrial development in Western Europe from 1750 to the present*, Cambridge University Press, 2003.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

clara consecuencia de los dos acontecimientos anteriores fue que se pudiera crear mayores cantidades de material para maquinarias y que estas tuvieran maquinaria de vapor, fundamental para la invención y el desarrollo del ferrocarril.¹⁸

Uno de los hitos de la producción en masa de aceros fue el alto horno de Henry Bessemer, considerado uno de los inventores más influyentes de lo que se denomina la Segunda Revolución Industrial.¹⁹ El *proceso Bessemer*,²⁰ surgió como intento de resolver la problemática de crear armamento militar de forma más rápida respecto a la metodología utilizada en ese momento, pero de forma indirecta consiguió dar con un método del que se nutrió toda la industria del acero. El proceso consistía en utilizar un recipiente como el de la figura (ilustración 5).

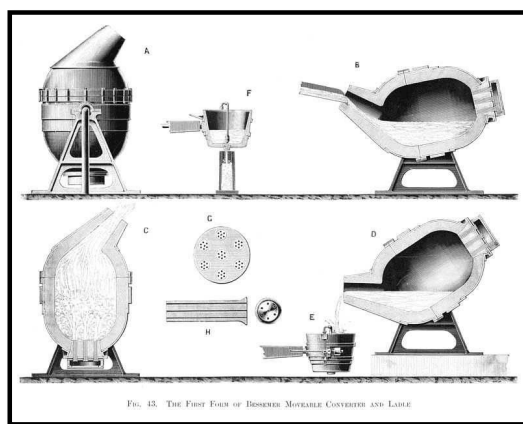


Ilustración 5. Pasos de obtención de acero refinado mediante el *convertidor de Bessemer*. Fuente: agefotostock.es

Este aparato también llamado convertidor de Bessemer es un recipiente en forma de cubeta ovalada con una apertura en la parte superior donde se carga el metal fundido. La inyección a gran presión de aire desde la parte inferior, produce la oxidación de las principales impurezas del acero, el silicio, el carbono y el fósforo, en este orden. El proceso continúa hasta que surge una llama roja en la parte superior, señal de oxidación del hierro, sin necesidad de calentar más pues la reacción del oxígeno con el silicio es increíblemente exotérmica y podía mantener fundido el metal durante todo el proceso.

¹⁸ Koetsier, T., in *The Ascent of GIM, the Global Intelligent Machine*, 2019, 209-239.

¹⁹ Fitzgerald, F., *Interdiscipl. Sci. Rev.*, 1998, 23, 362-371.

²⁰ Gale, W., *Trans. Newc. Soc.*, 1973, 46, 17-26.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Gracias a estos altos hornos se podían producir buques, puentes, estructuras y ferrocarriles de acero con kilómetros de vías de forma más barata y rápida, además de muchas más toneladas al año. El impacto social fue dramático pues entre otras cosas se empezó a prescindir de la tracción animal, con lo que el traslado de material se llevó a cabo de forma más rápida y las cantidades que se podían transportar eran mucho mayores, mejorando la producción del sector industrial y aumentando los puestos de trabajo en las zonas más industrializadas. Esto junto a otros factores como la evolución del sector textil, cambios de pensamiento religioso y social, etc. produjo un aumento de la calidad de vida y un mayor aumento de la renta per cápita.

Bóvedas de acero

Como hemos mencionado anteriormente, a finales de la revolución industrial el acero comienza a poder producirse de forma masiva en la industria y para la industria. A continuación, profundizaremos en sus diferentes propiedades y aplicaciones.



Ilustración 6. Ejemplo de utensilios de acero, navajas de Albacete. Fuente: cuchilleriaalbacete.com

El acero basa su composición química en una aleación de hierro y carbono, dopado con ciertos elementos químicos para modificar sus propiedades físicas. Aunque podemos encontrar muchos tipos de acero, esencialmente todos los podemos incluir en dos grandes grupos: el acero de construcción y el acero aleado. Comenzaremos estudiando brevemente el primero de ellos.

Los aceros de construcción son requeridos en tareas donde la ligereza del material con respecto a su capacidad de flexión y compresión cobra un papel determinante (en la construcción ayuda a una menor cimentación, en los automóviles reducen el consumo, etc.) en pro de los aceros aleados que requieren concentrar sus esfuerzos en la resistencia al desgaste, la temperatura o la corrosión, sin importar en gran medida el peso del mismo. Desde la revolución industrial la producción de aceros de construcción siempre ha sido muchas veces mayor que la de los aceros aleados (en torno a un 90% del total), pero se cree que esta tendencia ira disminuyendo con el paso de los años al



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

encontrar en las diferentes aleaciones aceros con propiedades mejoradas. El acero de construcción se puede diferenciar en dos tipos, los de construcción civil y los de construcción mecánica.

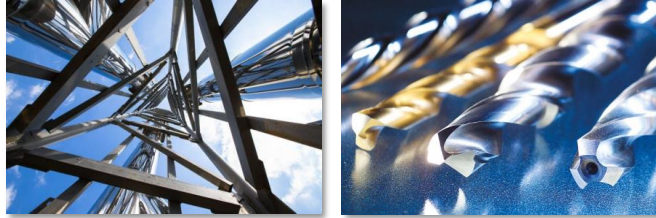
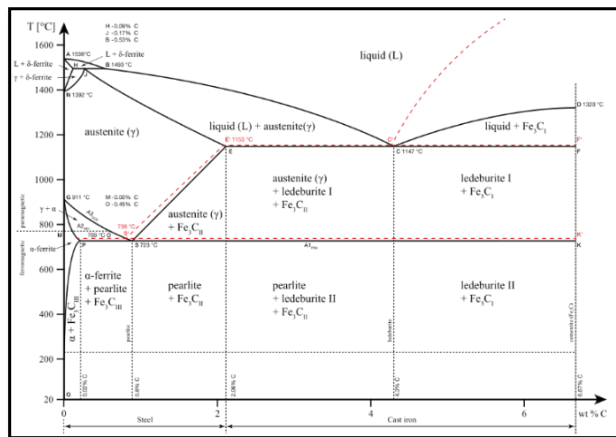


Ilustración 7. Ejemplos de acero de construcción y aceros rápidos.

En el caso del acero de construcción la cantidad de carbono que se añade al hierro suele variar dependiendo de las propiedades que se busquen, partiendo desde un porcentaje de 0.002% hasta un 2.18% en masa. Encontramos cuatro grandes grupos dependiendo de dicho porcentaje: acero dulce (cantidad de carbono del 0.267%), acero semidulce (0.35%), acero semiduro (0.45%) y acero duro (0.55%).²¹ Las propiedades de estos materiales para porcentajes bajos se aplican a trabajos que requieren en mayor medida soldaduras e incrementar su flexibilidad, tenacidad y ductilidad, mientras que para valores más altos se utilizan en trabajos que requieran mayor dureza y resistencia a la tracción. Cantidades superiores al 2% generan un material llamado arrabio, mucho más quebradizo que el acero y que tiene usos muy limitados actualmente.



Gráfica 2. Diagrama de fase del hierro aleado con el carbono, mostrando las diferentes fases posibles.²²

²¹ Hughes, S. E., *Book A quick guide to Welding and Weld inspection*, Elsevier, 2009.
²² Black, J. T. Kohser, R. A., *Book DeGarmo's materials and processes in manufacturing*, John Wiley & Sons, 2017, 65 - 76.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2625148	Código de verificación: NsyhBzxxk
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

El acero no se reafirma como principal componente de la construcción hasta el siglo XVIII, en lo que se denominaría la Segunda Revolución Industrial. A finales de este siglo se comienza a usar el hierro fundido en estructuras o partes sometidas a compresión tales como el arco y el pilar. Su uso fue debido a la alta resistencia a la compresión, pero su baja capacidad para soportar esfuerzos de flexión mostraba una fragilidad muy limitante. Podemos encontrar ejemplos como los refuerzos de hierro en la columnata del Louvre construido en 1670 por Claude Perrault y Charles Le Brun.

Posteriormente comenzó a utilizarse el acero dentro de las estructuras de los edificios. Este uso presenta ciertas desventajas como que conduce el calor con facilidad, por lo que es necesario proteger la estructura contra el fuego, sufre corrosión y su coste es superior al de estructuras de hormigón o madera. Sin embargo, presenta una gran cantidad de ventajas: alta calidad combinada con su bajo costo de mantenimiento, no es combustible y es resistente a las termitas y otros insectos destructivos a diferencia de la madera. Sus componentes pueden ser reutilizados, es un material fuerte, resistente y estable a fenómenos sísmicos, dimensionalmente estable (escalas muy grandes), se construye de forma rápida en comparación con otros materiales y presenta una mayor rentabilidad global en comparación con otros métodos de construcción.²³

La primera construcción de gran envergadura construida mayoritariamente con hierro es el puente Shropshire sobre el río Severn, en Coalbridge, Gran Bretaña. Terminado en 1779. Este puente tiene una longitud total de 60m apoyado en 5 arcos de hierro fundido semicirculares que soportan una plataforma de hierro de 7m de ancho.²⁴



Ilustración 8. Puente Shropshire sobre el río Severn. Fuente: alamy.es

Este puente es patrimonio cultural de la zona de Shropshire, pues es una muestra del pensamiento innovador de la revolución industrial y testimonio de los veloces progresos de la ingeniería ya

²³ McCORMAC, J., *Book Diseño de estructuras de acero*, Alfaomega Grupo Editor, 2012.

²⁴ Trinder, B., *Ind. Archaeol. Rev.*, 1979, 3, 112-121.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

que se considera que esta área es uno de los primeros lugares en los que se llevó a cabo la fundición con hierro con coque en sustitución del carbón vegetal.

Con el tiempo se construyeron multitud de edificaciones emblemáticas con acero, como pueden ser por ejemplo la Torre Eiffel (París) Francia, el Crystal Palace en Inglaterra, o el Golden Gate Bridge, en San Francisco, California. Todos ellos construidos prácticamente de forma plena con acero y demostrando que han sido capaces de soportar todo tipo de inclemencias climatológicas.



Ilustración 9. De izq. a dcha. Torre Eiffel (Francia), Crystal Palace (Inglaterra), Golden Gate Bridge (Estados Unidos).

Como último punto en este apartado, hablaremos del segundo tipo de aceros, los aceros aleados con otros elementos químicos, esto significa que diferentes átomos se introducen dentro de los sistemas cristalinos del hierro junto con el carbono. Estudiemos brevemente este concepto.

Los sistemas cristalinos que presenta el acero son principalmente dos: cúbica centrada en el cuerpo (FCC) y cúbica centrada en las caras (BCC). Como podemos ver en la imagen (ilustración 6) en el caso del sistema cristalino FCC, observamos huecos tetraédricos y en el caso de sistemas cristalinos BCC huecos octaédricos.²⁵

²⁵ Lyman, T., Asm, i. Handbook, c., *Book Metals handbook. Vol. 8, Vol. 8, 1973.*



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

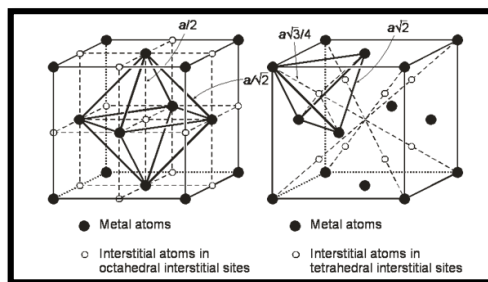


Ilustración 10. Sistemas cristalinos y posibles tipos de huecos para impurezas o dopados.

En estos huecos se colocan los elementos en aleados, que son principalmente:²⁶

- Cromo, molibdeno, wolframio y el vanadio, proporcionan una dureza y resistencia muy grande al desgaste y se usan para aceros rápidos principalmente.
- Plomo, que mejora considerablemente la maquinabilidad del acero junto con el bismuto, el selenio y sulfuros de manganeso.
- Manganeso, aluminio y silicio se utilizan para disolver impurezas como el oxígeno, azufre o fósforo.
- Manganeso, silicio, níquel y cobre se utilizan para aumentar la dureza debido a que genera disoluciones sólidas en la ferrita.
- Cobre y níquel mejoran la resistencia a la corrosión en pequeñas cantidades.
- Zirconio, cerio y calcio mejoran la dureza del metal controlando la forma de las inclusiones.

Estas aleaciones son utilizadas para diversos usos como, por ejemplo: sierras, taladros, diferentes utensilios del hogar, así como en maquinarias más complejas tales como turbinas de aviones, sondas espaciales o incluso reactores nucleares.

Breve historia de la química del hierro

Ahora que hemos bajado a escalas de magnitud tan pequeñas, comenzaremos esta parte del recorrido en el estudio del hierro a nivel molecular y atómico. En la siguiente figura se recogen las principales características de este elemento.

²⁶ Smith, W. F. Hashemi, J., *Book Foundations of materials science and engineering*, McGraw-Hill Publishing, 2006.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

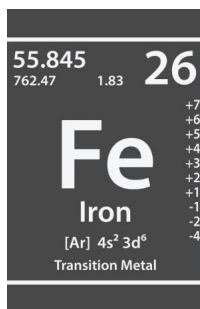


Figura 2. Principales características atómicas y electrónicas del hierro.

Se encuentra en el grupo 8 de la tabla periódica como cabeza de serie, en el periodo 4. Antiguamente se utilizaba la expresión “la triada del hierro” a los elementos hierro, cobalto y níquel debido a que presentaban propiedades químicas muy similares, como por ejemplo la formación de sales cloradas solubles, y que no precipitan en presencia de sulfuros, pero sí forman precipitados como hidróxidos a pH superiores a 10 en presencia de amoníaco.²⁷

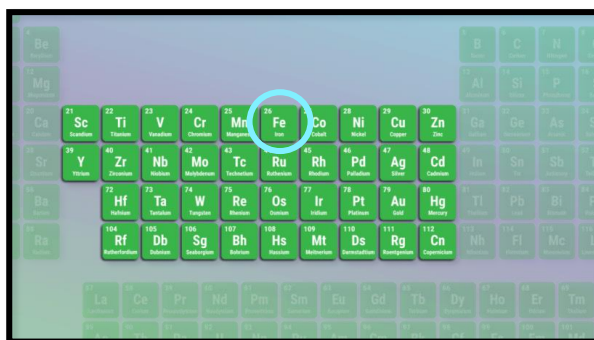


Ilustración 11. El hierro ocupa la primera posición del grupo 8 de la tabla periódica.

La configuración electrónica como se puede ver en la imagen anterior (ilustración 11) es [Ar] 4s², 3d⁶ (siendo [Ar]: 1s², 2s², 2p⁶, 3s², 3p⁶). Esto es determinante ya que se deduce de aquí los principales estados de oxidación, Fe(II) y Fe(III). En este punto tenemos que entender dos conceptos claves. Primero, si estudiamos los niveles energéticos de cada nivel, los orbitales (n+1)s siempre tienen energía más altas que los orbitales (n)d, por lo que las primeras energías de ionización para metales de transición siempre eliminarán electrones de valencia s. Segundo, la estabilidad de orbitales atómicos con electrones desapareados es muy alta con respecto a orbitales

²⁷ Timney, J. Butler, I., Book Organometallic chemistry, Royal Society of Chemistry, 2002, 30, 283.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

con dos electrones apareados. Así se explica por qué el hierro (II) y (III) son los más abundantes, primero se produce una primera ionización dejando un electro 4s ([Ar] 4s¹, 3d⁶), seguida de una segunda ionización dejando el orbital 4s vacío ([Ar] 3d⁶) y obteniéndose el hierro (II). Sin embargo, la pérdida de un electrón en el orbital 3d⁶ daría un sistema donde todos los orbitales están semiocupados, lo cual transfiere una altísima estabilidad al catión y explica porque se produciría una tercera ionización creando el hierro (III).

El hierro y el magnetismo

Hemos hablado de los núcleos atómicos en el inicio de esta introducción, pero ahora hablaremos de los electrones del átomo de hierro, pues también presentan propiedades muy características. Es ampliamente conocido que una de las propiedades cuánticas más importantes de los electrones es el espín, éstos tienen dos valores posibles, +1/2 y -1/2, los cuales generan un mini campo magnético orientado en determinado sentido. Dentro de cada orbital atómico se pueden almacenar dos electrones con espines apareados, es decir, espines opuestos (principio de exclusión de Pauli), pero también es bastante habitual que dentro de la última capa pueden existir orbitales atómicos con electrones desapareados debido a que esta no se termina de llenar. Con suficiente energía de intercambio magnético los electrones desapareados de orbitales atómicos semiocupados se alinean (regla de Hund), para generar un pequeño campo magnético conjunto que a su vez genera un dipolo magnético dentro del átomo. Este dipolo magnético interactúa con átomos idénticos de su entorno y produce una inducción de la orientación del dipolo magnético global. Si este hecho ocurre de forma espontánea y sin necesidad de aplicar un campo magnético previo se denomina ferromagnetismo.

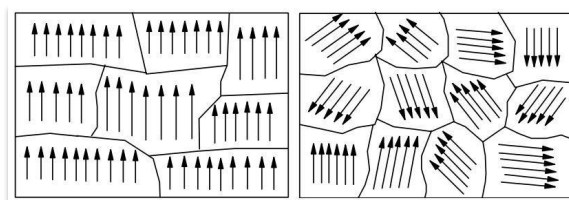


Ilustración 12. Ejemplo de orientación de dominios ferromagnéticos.

Los elementos más comunes que presentan estas peculiares características son principalmente hierro, cobalto y níquel (la mal llamada tríada del hierro) pero en especial el hierro. De hecho, se



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

puede encontrar en la naturaleza minerales que presentan propiedades magnéticas inherentes a su naturaleza como es la magnetita (óxido mixto de hierro (II) y (III)), y de ahí su nombre.

Dentro de la categoría de ferromagnetismo, existe una subcategoría que se denomina ferrimagnetismo. Este fenómeno es similar que el caso del ferromagnetismo, con la excepción de que como se puede ver en la figura 13 existe en el dominio magnético una componente de sentido contrario al predominante, de contribución muy inferior, que produce como resultado global una orientación de los dipolos magnéticos de menor intensidad. Este hecho también debe producirse de forma espontánea y sin necesidad de campos magnéticos aplicados previamente.

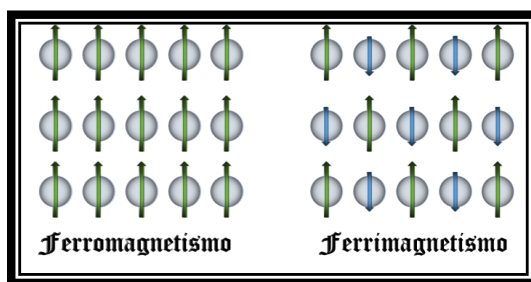


Ilustración 13. Izquierda, Dominio ferromagnético; derecha, dominio ferrimagnético.

Sus aplicaciones son muy amplias y variadas en nuestro día a día, pues aparece en multitud de electrodomésticos y aparatos electrónicos como, por ejemplo, electroimanes, motores eléctricos, transformadores, discos duros, etc.

En el caso de ferromagnéticos, los blandos o fáciles de imantar son conocidos por su alta permeabilidad magnética con lo que los podemos encontrar en transformadores y motores. Para los duros o difíciles de imantar se utilizan principalmente como imanes permanentes.

En el caso de los ferrimagnéticos, los materiales más comunes son las ferritas, material cerámico que se usa como aislante magnético o en transformadores de alta frecuencia que necesitan bajas conductividades eléctricas.

El hierro en la vida

El título no puede ser más equívoco, pues no está en la vida, el hierro “es” vida.

El hierro se encuentra en un 0.005% en peso en el cuerpo humano, lo que se traduce aproximadamente en 4 gramos, presentes en los más importantes procesos del organismo, como



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

el transporte, almacenaje y uso del oxígeno, procesos de transferencia electrónica y procesos de descomposición. Podemos encontrar proteínas como la ferritina, encargada de acumular el hierro en el organismo o la transferrina, encargada de controlar la concentración de hierro en los diferentes fluidos biológicos, sin embargo, las proteínas más importantes son aquellas con cofactores basados en hierro.

Las enzimas que portan cofactores de hierro se diferencian en dos tipos: las enzimas con grupos hemo, o las enzimas con clusters Fe-S (Figura 14).

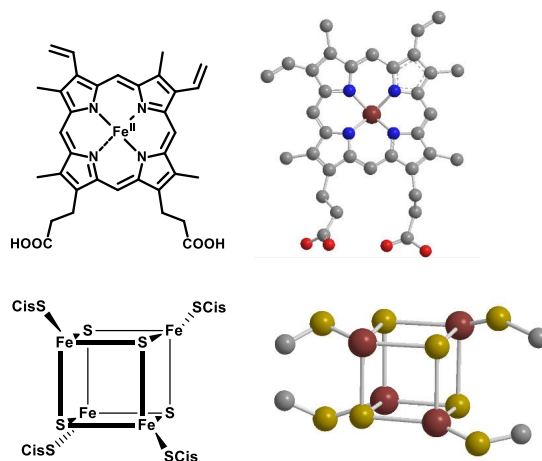


Ilustración 14. Arriba, grupo hemo; abajo clúster hierro-azufre.

Los grupos hemos se caracterizan por ser complejos bioinorgánicos de hierro formados por un anillo pirrolidínico y un átomo de hierro (figura 14). Forman parte de las proteínas más importantes del organismo: la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos.

La hemoglobina es ampliamente conocida pues es la encargada de atrapar el oxígeno en los pulmones (es capaz de almacenar 1.34 mL/g) y transportarlo por la sangre a los diferentes tejidos dentro de los glóbulos rojos. Estos glóbulos están compuestos en un 96% del peso seco de hemoglobina, que es una proteína citoplasmática, y tienen el color rojo característico debido precisamente al hierro. Esta proteína se compone de cuatro grupos hemo los cuales pueden coordinar el oxígeno como se puede ver en la siguiente ilustración (ilustración 15)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

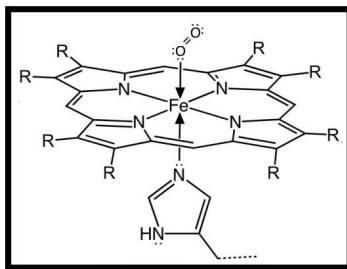


Ilustración 15. Coordinación del oxígeno al grupo hemo.

La mioglobina es una proteína que se encuentra en gran parte de los vertebrados y en prácticamente todo tipo de mamíferos. Es una proteína citoplasmática como la hemoglobina, pero se diferencia de ésta en que nunca se encuentra en la sangre, sino en los tejidos musculares, tomando la función de almacenadores de sangre para procesos de oxidación posteriores. Si el organismo tiene un alto nivel de mioglobina, puede llevar a cabo la respiración con menor frecuencia pues la cantidad de oxígeno almacenada en los tejidos es mucho mayor. Así, mamíferos acuáticos como las focas o las ballenas son ejemplos de mamíferos con altos contenidos en mioglobina. A nivel estructural se diferencia de la hemoglobina en que solo tiene un grupo hemo, pero al seguir teniendo dicho complejo, transmite el color rojo a cualquier tejido muscular o a la carne de consumo habitual.

El citocromo P450 es otra hemoproteína que forma parte de cadenas de transferencia electrónica multicomponente, que se presenta en prácticamente todo tipo de organismo, exceptos casos muy raros como en la *Escherichia coli*, y se conocen más de 50.000 tipos diferentes de esta proteína dependiendo de la especie. Cumple la importante función de monooxigenar, es decir, lleva a cabo la oxidación de las moléculas con uno de los átomos del O₂ para metabolizar azúcares, ácidos grasos, esteroides, antibióticos, etc. También se utiliza esta capacidad de oxidación para la síntesis de hormonas y para la oxidación y secreción de diferentes compuestos.

Para terminar, comentaremos el importante papel del hierro en el proceso de producción de energía.

La hemoglobina atrapa y transporta el oxígeno por la sangre hasta los tejidos musculares. Después de transferir el oxígeno a la mioglobina esta lo almacena hasta que un esfuerzo requiere de generación de energía, esto hace que la mioglobina transfiera el oxígeno a la cadena de transferencia electrónica del citocromo P450 para que se lleva a cabo la oxidación de la glucosa, al generar dicha energía se genera también dióxido de carbono que es transportado por la hemoglobina a los pulmones intercambiándolo por oxígeno, y vuelta a empezar.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Esquema 2. Reacción de Grignard con diferentes metales comparando procesos de transmetalación y dimerización.

Otros ensayos de Kochi y colaboradores con hierro estudian valores de conversión con complejos con diferentes ligandos tales como acetilacetatos o sales con cloro (tabla 2)³¹:

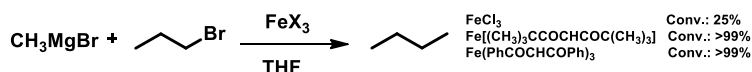
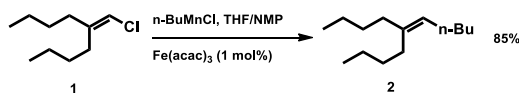


Tabla 3. Comparativas de conversión con diferentes sales de hierro.

Como podemos ver en el esquema, Kochi demuestra que en estos acoplamientos mediante reactivos de Grignard, la adición de derivados de acetilacetato con *tert*-butilos o fenilos proporcionan conversiones excelentes mientras que con sales cloradas disminuye considerablemente.

La investigación de la reactividad de reactivos de Grignard con hierro fue retomada por Cahiez y colaboradores, los cuales consiguieron obtener la primera reacción de acoplamiento de alquenos como **1**, usando reactivos de Grignard con manganeso y catalizados con diferentes complejos de hierro, como por ejemplo $\text{Fe}(\text{acac})_3$. Es muy importante recalcar que para mejorar la reactividad en este último caso se utilizó una mezcla de disolventes THF/NMP, proporcionando buenos rendimientos de **2** (esquema 3)³²:



Esquema 3. Acoplamiento cruzado utilizando alquencilorados.

Sin embargo, es Alois Fürstner en 1996, el cual iniciando un estudio en organomanganesano basado en la publicación de Cahiez, observa una alta reactividad de hierro con manganeso soportado en grafito con THF únicamente como disolvente (esquema 4)³³:

³¹ Neumann, S. M. Kochi, J. K., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 599-606.

³² Cahiez, G. Marquais, S., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1773-1776.

³³ Fürstner, A. Brunner, H., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7009-7012.

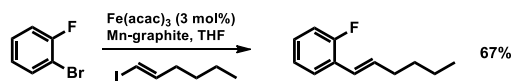


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

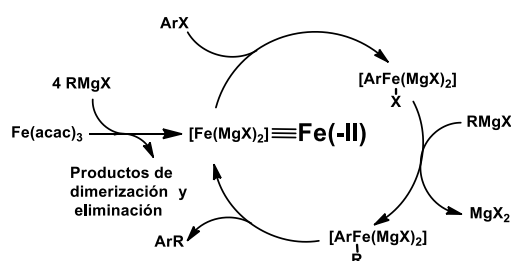
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 4. Acoplamiento de alqueniloduros utilizando hierro acetilacetonato como catalizador sobre manganeso en grafito.

Muy probablemente dichos estudios promovieran que Fürstner fuera uno de los principales pilares de la química con hierro en acoplamientos cruzados. En 2002 comenzó con un estudio de acoplamientos cruzados en grupos aromáticos con reactivos de Grignard en la que propuso que el reactivo de magnesio reduce el hierro no a una valencia (0) sino a una valencia (-2), formando lo que se podría denominar un “reactivo de Grignard inorgánico” (esquema 5)³⁴:



Esquema 5. Esquema de la formación del hierro(-II), esencial en la catálisis de los acoplamientos con reactivos de Grignard.

Una vez reducida a esta especie, el hierro es el encargado de catalizar la reacción del acoplamiento, siendo aplicado a numerosos casos y sustituyendo no solo halógenos en los anillos aromáticos, sino también grupo triflato o tosilo con muy buenos rendimientos en gran parte de los casos (tabla 4):

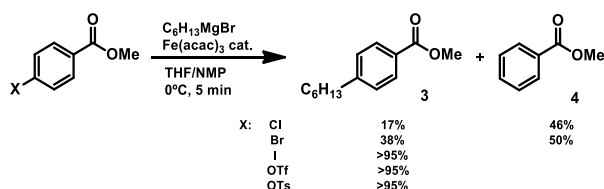


Tabla 4. Optimización de arilaciones catalizadas por hierro en THF/NMP.

³⁴ a) Fürstner, A. Leitner, A., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2002**, *41*, 609-612; b) Fürstner, A., Leitner, A., Mendez, M. Krause, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13856-13863.



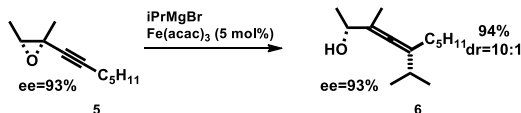
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

En 2003 el mismo autor descubrió el acoplamiento cruzado de propargil epóxidos **5** para obtener como resultado la formación de alenos (esquema 6)³⁵:



Esquema 6. Apertura de epóxidos mediante ataque remoto al triple enlace en un mecanismo S_N2'.

Observamos que se obtienen no solo buenos rendimientos, sino también buenos excesos enantioméricos y relaciones diastereoméricas del producto **6**. Todos estos procesos son aplicados más tarde a la síntesis de dos productos naturales, latrunculin B y amfidinolide X. Para el primer caso, se obtuvieron dos bloques de la síntesis convergente de latrunculin B, utilizando reactivos de Grignard sobre cloruros y triflatos catalizados por Fe(acac)₃ (esquema 7a)³⁶ y en el caso de la amfidinolide X, la obtención del alcohol alénico con alta diastereoselectividad para ciclar posteriormente con nitrato de plata el aleno y obtener un hidrofurano trisustituido (esquema 7b)³⁷:

³⁵ Fürstner, A. Méndez, M., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2003**, *42*, 5355-5357.

³⁶ Fürstner, A., De Souza, D., Parra-Rapado, L. Jensen, J. T., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2003**, *42*, 5358-5360.

³⁷ a) Lepage, O., Kattinig, E. Fürstner, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15970-15971; b) Fürstner, A., Kattinig, E. Lepage, O., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9194-9204.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

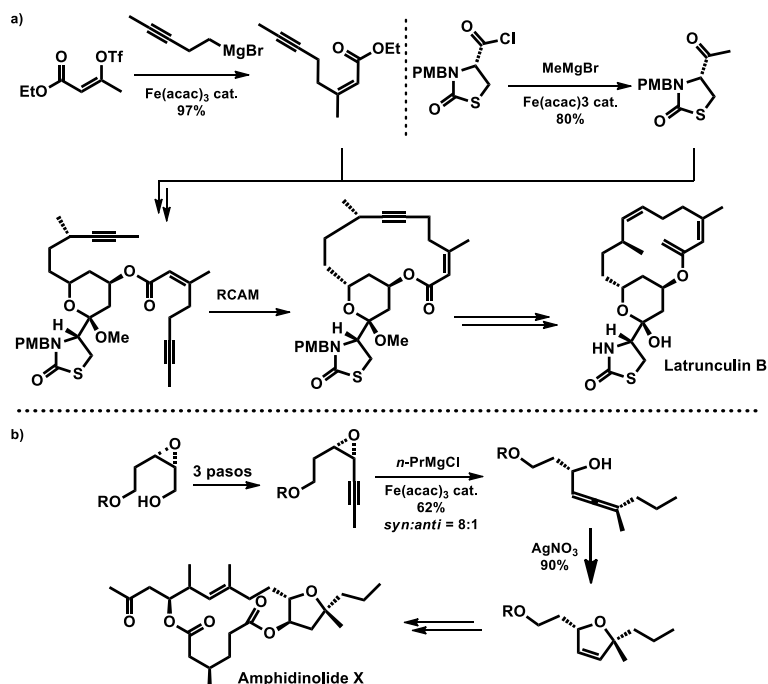
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

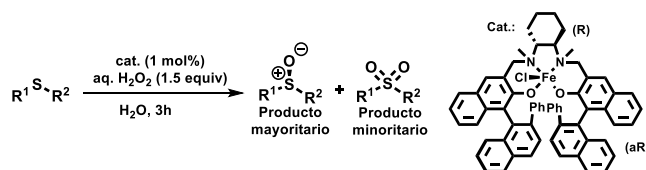
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



Esquema 7. Pasos claves utilizando sales de hierro en la síntesis de la latrunculin B y amphidinolide X.

Dentro del campo de los complejos de salen de hierro, debemos citar sin duda alguna a Tsutomu Katsuki, uno de los investigadores que más ha volcado sus esfuerzos en encontrar complejos de salen. Fue pionero en encontrar complejos de salen de hierro que llevan a cabo oxidaciones asimétricas de sulfuros a sulfóxidos y sulfonas en agua utilizando peróxido de hidrógeno como oxidante y con excelentes resultados, tanto en rendimiento como en excesos enantioméricos (esquema 8).³⁸



Esquema 8. Oxidaciones de sulfuros a sulfóxidos y sulfonas utilizando salen de hierro.

³⁸ a) Egami, H. Katsuki, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8940-8941; b) Egami, H. Katsuki, T., *Synlett*, **2008**, *2008*, 1543-1546.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

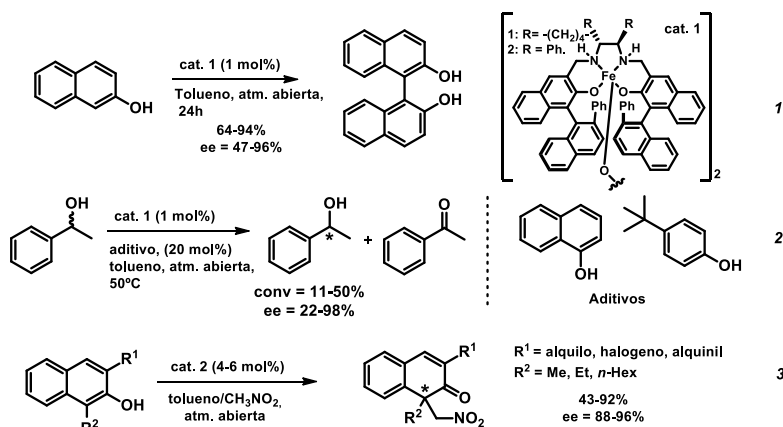
Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

Pero su trabajo no solo se centró en este tipo de sustratos. En 2009 consiguió llevar a cabo acoplamientos oxidativos en atmosfera abierta de grupos naftoles y derivados, obteniendo dimerizaciones con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (esquema 9, ecuación 1)³⁹ Trabajos posteriores demostraron que estos catalizadores son capaces de llevar a cabo metodologías sintéticas variadas, como por ejemplo resoluciones cinéticas en la oxidación de alcoholes bencílicos (esquema 9, ecuación 2)⁴⁰ o dearomatizaciones de 2-naftoles para la formación de centros cuaternarios con diferentes nitroalcanos (esquema 9, ecuación 3).⁴¹



Esquema 9. Reacciones basadas en salen de hierro para 1) Acoplamiento oxidativo 2) Resoluciones cinéticas de alcoholes bencílicos 3) Dearomatizaciones con nitroalcanos.

Este proceso es llamativo debido a que requiere el oxígeno del aire para una transferencia electrónica, promotora de un radical catiónico estabilizado por el sistema aromático. Dependiendo de los sustituyentes puede producir dimerizaciones, como se vio en un principio, o este tipo de reactividad disruptiva del sistema aromático.

Más recientemente, en 2014, consiguió llevar a cabo espirocyclaciones utilizando esta última metodología de dearomatización. El mecanismo en este caso radica en que posterior al primer paso de transferencia electrónica, no se produce la dearomatización sino eliminación γ de protón. Se deja así un sistema propenso a la adición de un nucleófilo (en este caso aromático). Al encontrar de nuevo un posible receptor nucleofílico, unido a una nueva transferencia electrónica proveniente del oxígeno molecular, permite llevar a cabo la dearomatización deseada y formación del espiro.⁴²

³⁹ a) Egami, H. Katsuki, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6082-6083; b) Egami, H., Matsumoto, K., Oguma, T., Kunisu, T. Katsuki, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 13633-13635.

⁴⁰ Kunisu, T., Oguma, T. Katsuki, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 12937-12939.

⁴¹ Oguma, T. Katsuki, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 20017-20020.

⁴² Oguma, T. Katsuki, T., *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 5053-5056.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

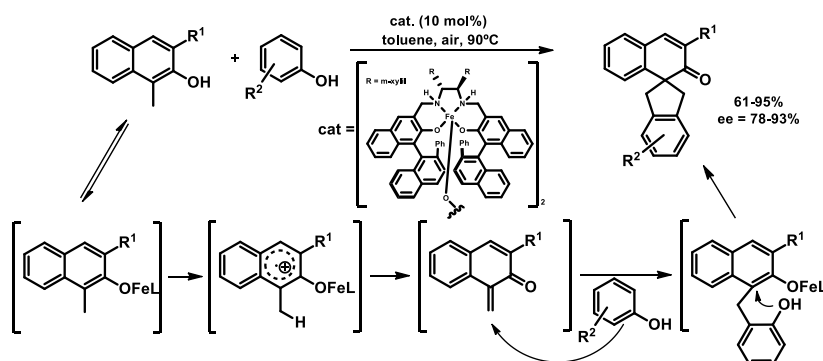
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



Esquema 10. Espirociclación mediante dearomatización de naftoles sustituidos.

Uno de los catalizadores más conocido de hierro sin grupos hemo es el catalizador Chen-White. Estos catalizadores se caracterizan por poseer un grupo que denominaremos PDP, siendo $[\text{Fe}(\text{S},\text{S}-\text{PDP})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{SbF}_6)_2$ las siglas de (Iron(II) (*S,S*-(2-((*S*)-2-[(*S*)-1-(pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-yl]pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridine)(bis-acetonitrile) hexafluoroantimonate) (esquema 11, 7). Utilizado principalmente para oxidaciones, este complejo ha sido ampliamente utilizado por Cristina White y col. para diferentes proyectos. En primer lugar, White en 2007 publicó la oxidación con el catalizador Chen-White y agua oxigenada de enlaces C-H en carbonos terciarios (esquema 11, ecuación 1).⁴³ Aunque los rendimientos no son excesivamente buenos debemos observar que en todos los casos se oxidan enlaces C-H sin ningún tipo de activación por posición alílica, bencílica o cualquier otra funcionalización, simplemente se sirvió de un mayor pK_a de carbonos terciarios (esquema 11, ecuación 2). Más adelante, en 2010, fue capaz de llevar a cabo la activación de CH_2 para obtener carbonilos, mejorando la reactividad previa observada en el anterior artículo.⁴⁴ En este caso podemos observar que para moléculas pequeñas como un *t*-butilciclohexano, la oxidación dio rendimientos menores, debido a que existen varias posiciones posibles a oxidar (en posiciones 3 o 4) (esquema 11, ecuación 3).

⁴³ Chen, M. S. White, M. C., *Science*, **2007**, 318, 783-787.

⁴⁴ Chen, M. S. White, M. C., *Science*, **2010**, 327, 566-571.



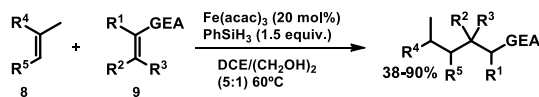
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

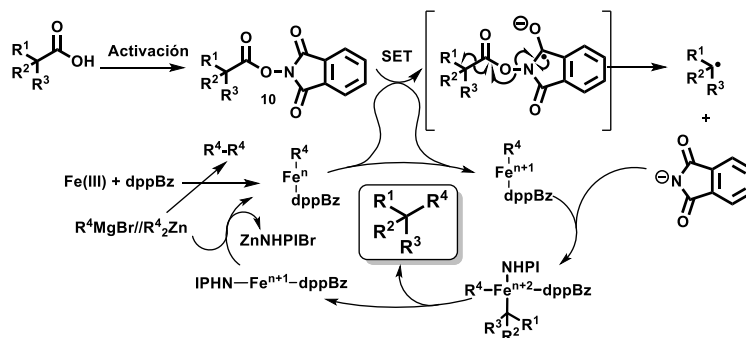
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

proceso se lleva a cabo en cuestión de minutos calentando en condiciones suaves, generando un amplio número de moléculas y tolerando una diversa gama de funcionalizaciones:⁴⁶



Esquema 13. Acoplamiento de dobles enlaces con hierro acetilacetonato y fenilsilanos.

En 2014 comenzó su andadura con la química de complejos de hierro en sustratos funcionalizados con RAE. Se presenta de rigor explicar esta metodología en profundidad para poder comentar los diferentes procesos encontrados por este gran investigador. Los grupos NHPI (*N*-hidroxilftalimida), TCNHIP (tetracloro-*N*-hidroxilftalimida) y HATU (de sus siglas en inglés, Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium), son grupos ampliamente conocidos que han sido utilizados en multitud de casos dentro de la química orgánica pero que quizás una de las aplicaciones más sobresalientes pudiera ser la activación redox de grupos ácido. En el caso de utilizar hierro, los complejos formados ya sean en reacciones tipo Kumada o reacciones tipo Negishi, utilizan diferentes posibles ligandos como son el dppBz (1,2-Bis(diphenylphosphino)benzene) o el DMPU (1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone) **10**, aunque también se utilizan las sales propiamente dichas sin necesidad de ligando. El proceso consta de la transferencia electrónica del complejo al grupo activante que desencadena una ruptura radicalaria que elimina CO₂. Se genera así un radical que puede unirse a diferentes atrapadores radicalarios como pueden ser los reactivos de Grignard o los organozincatos (esquema 14).



Esquema 14. Propuesta mecánica de procesos Redox Active Ester (RAE).

⁴⁶ a) Lo, J. C., Yabe, Y., Baran, P. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 1304-1307; b) Lo, J. C., Gui, J., Yabe, Y., Pan, C.-M., Baran, P. S., *Nature*, **2014**, *516*, 343.



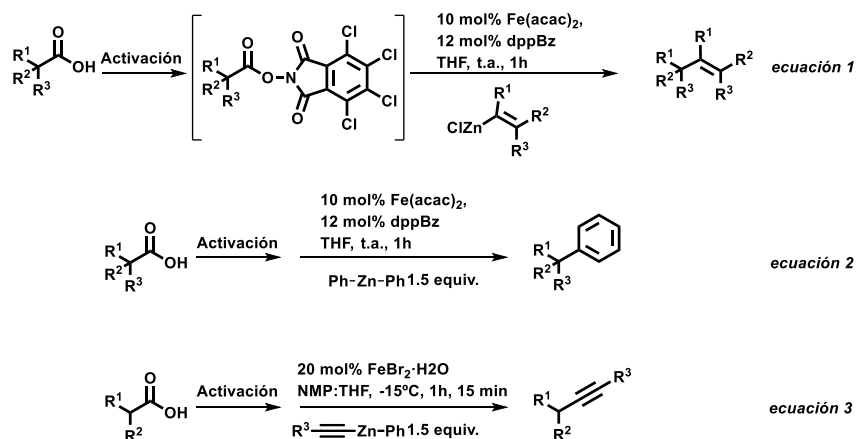
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Como podemos ver en el esquema 14, las metodologías desarrolladas por Baran y col. presentan en primer lugar formación de enlaces C-C en reacciones tipo Negishi con ligandos dppBz de sustratos RAE mediante arilzincatos (esquema 15, ecuación 1); inserción de grupos alquínulos mediante reacciones tipo Kumada utilizando hierro(II) en sales de bromo sin ligandos (esquema 15, ecuación 2); y reacciones de alquenilación similares a metátesis cruzada mediante reacciones tipo Negishi, de nuevo, con ligandos dppBz (esquema 15, ecuación 3).



Esquema 15. Funcionalización de ácidos activados con TCNHPI utilizando sales de hierro y organozincatos.

Otro grupo que ha trabajado ampliamente en el hierro es el de Janine Cossy.⁴⁷ Comenzó desarrollando reacciones de metátesis cruzada catalizada por tricloruro de hierro en haluros de alquilo con alquénulos de Grignard. Los haluros utilizados pueden ser tanto yoduros como bromuros y los alquénulos empleados se basan en estructuras derivadas del isopropeno, **11**. Para mejorar la reactividad de hierro probaron a utilizar condiciones similares a las utilizadas por Fürstner, usando NMP como codisolvente del THF, pero la reacción no se llevó a cabo. Fue con la adición de TMEDA (tetrametiletilendiamina) en exceso cuando la reacción cambió drásticamente. Como se puede observar, casi todos los rendimientos se barajan en valores de altos a muy altos y además se muestra que se toleran una gran cantidad de grupos funcionales tales como acetatos, bencilo, TBDPS, TIPS o Cbz (esquema 16).⁴⁸

⁴⁷ Cornil, J., Gonnard, L., Bensoussan, C., Serra-Muns, A., Gnamn, C., Commandeur, C., Commandeur, M., Reymond, S., Guerinot, A. Cossy, J., *Accounts Chem. Res.*, **2015**, *48*, 761-773.

⁴⁸ Guérinot, A., Reymond, S., Cossy, J., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2007**, *46*, 6521-6524.

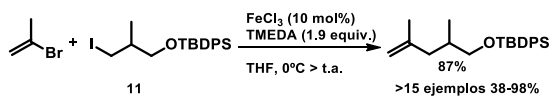


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

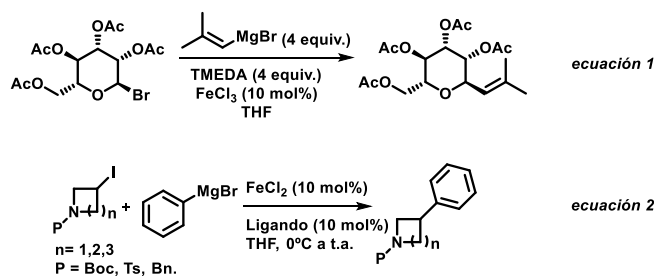
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 16. Acoplamiento de alquenos a iodoalquil derivados.

Varios años después desarrolló un protocolo de reacción para reaccionar C-bromo manopiranosidos y vinil Grignards en presencia, de nuevo, de tricloruro de hierro y TMEDA.⁴⁹ Este proceso probado en varios sustratos no consigue una gran tolerancia a determinados protectores y se observaron rendimientos de buenos a moderados. Gracias a este proceso fueron capaces de comenzar la síntesis del fragmento C31-C52 del amfidinol 3, partiendo de un derivado del azúcar y tras varios pasos alcanzar el producto deseado (esquema 17, ecuación 1). En un proceso similar, desarrolló arilaciones con reactivos de Grignard catalizadas por hierro y cobalto, siendo en este caso necesario la adición de una amina.⁵⁰ Los sustratos utilizados esta vez fueron azetidinas, pirrolidinas y piperidinas iodadas, a las cuales se les añadió múltiples arilos sustituidos. Es de señalar, además que las aminas están protegidas con grupos Boc o tosililo (esquema 17, ecuación 2).



Esquema 17. 1) Acoplamiento de alqueniilmagnesianos a derivados de mannopiranosidos 2) arilaciones de diferentes azaciclos.

Otro tipo de reacciones muy desarrolladas por este grupo es la síntesis de heterociclos mediante la formación de carbocationes en alcoholes alílicos. Esta metodología se centra en la conocida oxofilia del hierro, activando el alcohol alílico, generando el carbocatión deslocalizado que es atacado intramolecularmente con un nucleófilo incluido en la molécula, principalmente alcoholes, aunque también se han reportado casos con tosilamidas.

El primer caso publicado data del 2010 en el que, usando tricloruro de hierro hexahidratado en diclorometano, a temperatura ambiente consiguieron eliminar un grupo acetato en posición alílica

⁴⁹ Bensoussan, C., Rival, N., Hanquet, G., Colobert, F., Reymond, S. Cossy, J., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7759-7770.

⁵⁰ Barre, B., Gonnard, L., Campagne, R., Reymond, S., Marin, J., Ciapetti, P., Brellier, M., Guerinot, A. Cossy, J., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 6160-6163.



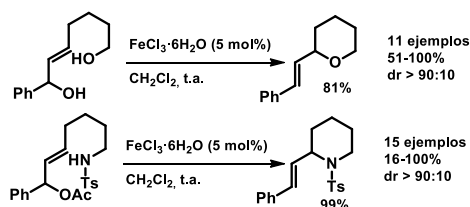
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

para obtener oxaciclos de seis miembros disustituídos.⁵¹ Además, pudieron llevar a cabo estos mismos ensayos con aminas protegidas con grupos Boc, Cbz y tosililo, mostrando mejores rendimientos con este último para la obtención de piperidinas disustituídas.



Esquema 18. Formación de heterociclos mediante adición intramolecular de alcohol y tosilamidas a alcoholes alílicos activados por hierro.

Más adelante aplicaron la misma metodología en sustratos un tanto más específicos para la síntesis de 2*H*-cromenos.⁵² En este caso el alcohol es alílico y bencílico y el nucleófilo se encuentra en posición orto a este alcohol. El nucleófilo, de nuevo otro grupo hidroxilo, es el que ataca al carbocatión alílico deslocalizado creado a partir de la activación del hierro. Sin embargo, las condiciones son un tanto más drásticas pues requieren 80°C en microondas y añadir también a la reacción 2,2'-bipiridinas. Estos ligandos son conocidos complejantes ya aplicados en metodologías como las ya comentadas de Phil S. Baran (esquema 19, ecuación 1).

Esta síntesis también es adecuada si se quiere obtener heterociclos con sulfonas internas o sulfuros.⁵³ Cossy demostró que este protocolo es lo suficientemente robusto para poder obtener oxo y azaciclos en presencia de dichos grupos funcionales. Sin embargo, el método experimentó la formación de sulfonas cíclicas, debido a que el sustrato puede derivar a este tipo de estructuras al efectuar la activación del alcohol alílico, derivando en la eliminación en vez de la formación del carbocatión conjugado, y formando el sistema cíclico (esquema 19, ecuación 2). Por último, en 2017 desarrollaron la síntesis de α -dienil piperidinas (esquema 19, ecuación 3).⁵⁴ La optimización de este proceso muestra que para obtener piperidinas monosustituídas y disustituídas fue necesario cambiar el disolvente a acetonitrilo y calentar, manteniendo el resto de condiciones y catalizadores similares a las utilizadas en la metodología original.

⁵¹ Guérinot, A., Serra-Muns, A., Gnam, C., Bensoussan, C., Reymond, S. Cossy, J., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1808-1811.

⁵² Calmus, L., Corbu, A. Cossy, J., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 1381-1386.

⁵³ Bosset, C., Lefebvre, G., Angibaud, P., Stansfield, I., Meerpoel, L., Berthelot, D., Guérinot, A. Cossy, J., *J. Org. Chem.*, **2016**, *82*, 4020-4036.

⁵⁴ Gonnard, L., Guérinot, A. Cossy, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *2017*, 6160-6167.

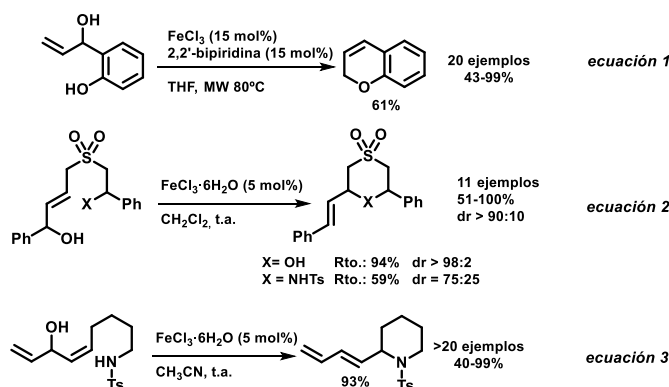


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

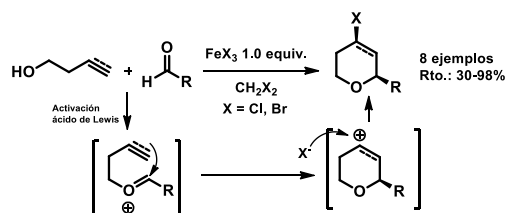
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 19. Ciclaciones de oxa- y azaciclos de seis miembros mediante sales de hierro (III).

Por último, y enlazando con el objetivo de esta tesis, pasaremos a hablar de los precedentes de nuestro grupo en la síntesis de oxaciclos y azaciclos de diferentes tamaños. El primer estudio publicado nos lleva a 2003, donde mediante el uso de sales de hierro (III), exactamente tricloruro de hierro y tribromuro de hierro, se hace evolucionar alcoholes insaturados y aldehídos a oxaciclos de seis miembros (esquema 20).⁵⁵



Esquema 20. Ciclación de Prins de tetrahidropiranos utilizando sales de hierro(III).

Como ácido de Lewis, el hierro tiene un papel clave la activación de los aldehídos, necesario para que el alcohol condense perdiendo con ello un átomo de oxígeno. La estructura generada después de esta eliminación es susceptible de recibir ataques nucleofílicos por grupos funcionales como dobles y triples enlaces, presentes en la molécula. Por último, se genera un carbocatión que es cancelado por un ion cloruro o bromuro, dependiendo de la sal y el disolvente que se esté utilizando, para dar el definitivo 4-halotetrahidropirano o dihidropirano.

Más adelante, en 2006, se consiguen ciclaciones de Prins de tetrahidropiranos tetra- y pentasustituidos mediante alcoholes homopropargílicos protegidos con grupos TMS.⁵⁶ Muestra

⁵⁵ Miranda, P. O., Díaz, D. D., Padrón, J. I., Bermejo, J. Martín, V. S., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1979-1982.

⁵⁶ Miranda, P. O., Ramírez, M. A., Martín, V. S. Padrón, J. I., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1633-1636.



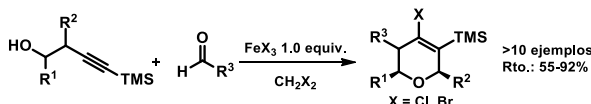
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

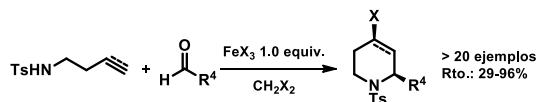
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

la peculiaridad de que dicho grupo supone una sustitución adicional dentro de anillo de seis miembros generado esta reacción de Prins (esquema 21).



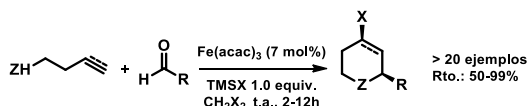
Esquema 21. Formación de tetrahidropiranos pentasustituidos mediante ciclación de Prins.

También en 2006, se consigue extrapolar el mismo protocolo sustituyendo los hidroxilos de los alcoholes de partida por tosilamidas (esquema 22). Utilizando tanto sales bromadas como cloradas de hierro, se consiguen ciclaciones de anillos de seis miembros.⁵⁷ Esto es debido a que la nucleofilia de las tosilamidas es similar a la de un grupo hidroxilo libre, que como hablábamos en los párrafos anteriores, favorecen las ciclaciones de Prins.



Esquema 22. Síntesis de azaciclos aplicando la metodología de ciclación de Prins.

Una vez alcanzado el paso de las ciclaciones Aza-Prins, se consiguió desarrollar estos mismos procesos de ciclaciones con un sistema catalítico totalmente diferente: Fe(acac)₃/TMSX (trimetilsilil haluro, X = haluro). Podemos observar en esta publicación que se consigue obtener tosilpiperidinas y tetrahidropiridinas con total independencia de si el sustrato utilizado tiene doble o triple enlace, e incluso de si el derivado del TMS es clorado o bromado.⁵⁸



Esquema 23. Ciclación de Prins de oxa- y azaciclos utilizando Fe(acac)₃ y un haluro de trimetilsilano.

Estas reacciones son consideradas los primeros casos reportados de ciclación de Prins utilizando sales de hierro(III) para la obtención de oxa- y azaciclos.

⁵⁷ a) Carballo, R. M., Ramirez, M. A., Rodriguez, M. L., Martin, V. S. Padrón, J. I., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3837-3840; b) Carballo, R. M., Valdomir, G., Purino, M., Martín, V. S. Padrón, J. I., *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2010, 2304-2313.

⁵⁸ Miranda, P. O., Carballo, R. M., Martin, V. S. Padron, J. I., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 357-360.



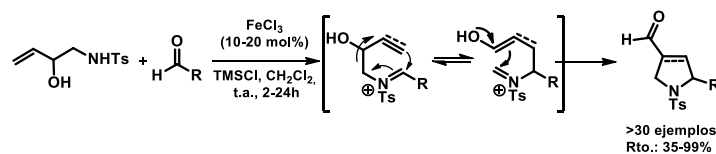
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

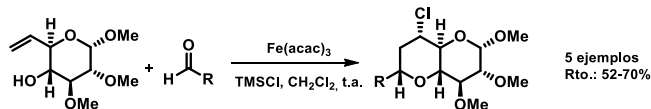
En 2010, una variación de la reacción de Prins fue descubierta utilizando derivados de 2-hidroxi homoaliltosilamidas en una ciclación que se denominó Aza-Cope Mannich (esquema 24).⁵⁹



Esquema 24. Metodología de Aza-Cope Mannich promovida por sales de hierro(III).

Este proceso iniciado por activación del aldehído con el hierro y posterior condensación, favorece la posibilidad de un reagrupamiento aza-cope. Este reagrupamiento finalmente genera un enol que atacará al grupo imonio en una típica reacción de Mannich. Como se puede observar en el esquema anterior, el producto final, lejos de la esperada tosilpiperidina, se obtiene un azaciclo de cinco miembros con un aldehído como sustituyente en 4, como constante en las estructuras finales debido al ataque enólico.

En trabajos más recientes, exactamente en 2015, se llevó a cabo la síntesis de éteres bicíclicos *trans*-fusionados mediante la ciclación de Prins (esquema 24).⁶⁰



Esquema 25. Aplicación de la reacción de Prins para la síntesis de poliéteres bicíclicos *trans*-fusionados.

Partiendo de derivados de α -methyl-D-glucopiranosidos, la adición de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ en presencia de un aldehído permitía la adición del mismo para generar el sistema bicíclico. Vemos que los rendimientos son de moderados a buenos en los casos estudiados y que además la estereoquímica del cierre se mantiene *cis*, mientras que el sistema global presenta estereoquímica *trans*-fusionada (referido a la estereoquímica que presentan los diferentes cierres entre sí de posiciones diametralmente opuestas en el espacio).

Llegados a este punto de la introducción, creemos conveniente proceder con los diferentes capítulos de la tesis doctoral. Hemos dado un pequeño paseo por diferentes caminos mostrando

⁵⁹ Carballo, R. M., Purino, M., Ramirez, M. A., Martin, V. S. Padrón, J. I., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5334-5337.

⁶⁰ Pérez, S. J., Miranda, P. O., Cruz, D. A., Fernández, I., Martín, V. S. Padrón, J. I., *Synthesis*, **2015**, *47*, 1791-1798.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

la influencia del hierro en la vida. Ahondando, como no puede ser de otra manera, en las principales reacciones químicas conocidas, o, por lo menos, en las que mayor influencia tienen en la química metodológica del hierro. Con el deseo de no haber aburrido demasiado a aquellos que hayan tenido que sufrir esta lectura, seguimos con el primer capítulo.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

CAPÍTULO 1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Introducción

El grupo Boc (*t*-butoxicarbonil) es uno de los grupos protectores más conocidos en el mundo de la síntesis, en especial en la protección de aminas. Su uso se extiende desde la protección de aminas en aminoácidos hasta la protección de aminas en moléculas como las anilinas, alquil y arilaminas tanto monoprotegidas como diprotegidas. En este último caso, ambos grupos pueden ser tanto dos grupos Boc como protecciones mixtas, utilizando grupos, como por ejemplo, tosilos, mesilos, nosilos, acetatos, Cbz (carboxibencilo), etc. A pesar de que trataremos el amplio abanico de la desprotección del grupo Boc en todo tipo de sustratos, nos centraremos en el caso de las aminas diprotegidas.

Precedentes de la desprotección del grupo Boc

Este grupo protector presenta una gran resistencia a multitud de condiciones, que varían dentro de los diferentes valores de pH, hasta fuertes condiciones oxidantes y reductoras. La protección de aminas con anhídrido Boc (Boc_2O) en medio básico es ampliamente conocida, sin embargo la desprotección no es tan evidente.

Debido a la estabilidad que presenta este grupo es necesario el uso de condiciones drásticas, principalmente de ácidos fuertes a muy fuertes hasta metales altamente contaminantes.¹ En los últimos años se han encontrado multitud de reactivos capaces de llevar a cabo la desprotección en condiciones más suaves. Todo esto es necesario para desarrollar una química más sostenible y evitar reactivos nocivos y contaminantes.

Todos los mecanismos planteados tienen un patrón parecido para la desprotección, los ácidos próticos o los ácidos de Lewis utilizados producen una activación del carbonilo del grupo Boc, formando el intermedio **1** (esquema 1).

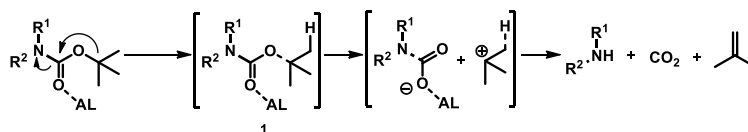
¹ Greene, T. W. Wuts, P. G., *Protective groups in organic synthesis*, Wiley, 1999, 520 - 522.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



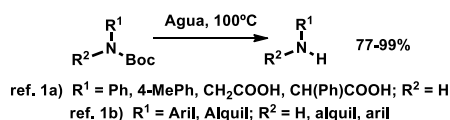
Esquema 1. Mecanismo general de la desprotección de grupos Boc.

Al activar esta posición, genera el elongamiento del enlace C-O de este grupo protector provocando la ruptura de los enlaces y, finalmente, la desprotección del grupo, protonándose la amina en última estancia en el “work-up” (esquema 1).¹

Así pues, con el mecanismo en mente de la desprotección, abordaremos estas nuevas metodologías desarrolladas, además de las condiciones, sustratos utilizados, limitaciones, etc.

Metodologías que no usan metales

Podemos comenzar en este apartado de desprotección, sin catálisis metálica, con procedimientos basados en agua. Se han observado desprotecciones *N*-Boc con buenos rendimientos usando agua como disolvente y altas temperaturas.² Como se puede ver en estos trabajos (esquema 2), se llevan a cabo en aminas *N*-Boc primarias y secundarias, alifáticas, endocíclicas, anilinas diferentemente sustituidas, e incluso en presencia de otras funcionalizaciones como alcoholes o ácidos.



Esquema 2. Desprotección del grupo Boc utilizando agua.

También podemos encontrar metodologías basadas en condiciones básicas como las descritas por Berteina-Raboiny colaboradores.³ Estas desprotecciones se llevan a cabo mediante un reflujo de DME/agua con más de un equivalente de carbonato sódico (Na₂CO₃). Este proceso se aplica principalmente a arilaminas ya que en alquilaminas no funciona bien. Otro ejemplo de condiciones básicas es el probado por Williams y Dandepally,⁴ donde calentando a reflujo o por microondas, desprotegen el grupo *N*-Boc mediante la adición de K₃PO₄·H₂O en MeOH. Los

² a) Wang, G., Li, C., Li, J. Jia, X., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1438-1440; b) Wang, J., Liang, Y.-L. Qu, J., *Chem. Commun.*, **2009**, 5144-5146.

³ El Kazzouli, S., Koubachi, J., Berteina-Raboiny, S., Mouaddib, A. Guillaumet, G., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8575-8577.

⁴ Dandepally, S. R. Williams, A. L., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1071-1074.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

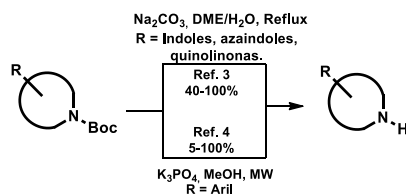
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

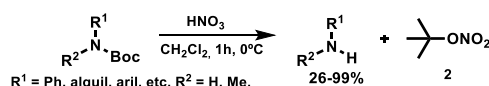


sustratos utilizados son principalmente arilaminas, aunque en este caso también prueban la posibilidad de alquilaminas con muy buenos resultados (esquema 2).



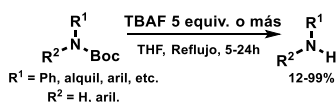
Esquema 3. Desprotecciones utilizando medio básico.

Si cambiamos a condiciones ácidas, Strazzolini y colaboradores desarrollaron una metodología usando exceso de ácido nítrico a 0°C, sobre anilinas, alquil y arilaminas monoprotegidas.⁵ El grupo nitro procedente del ácido se observó, como subproducto **2** de reacción, unido al tert-butilo (esquema 3).



Esquema 4. Eliminación del grupo Boc en presencia de ácido nítrico.

Observando la viabilidad de los medios ácidos y básicos, cabe destacar que también existen metodologías en condiciones neutras. Routier y colaboradores descubrieron otro protocolo de desprotección basado en la adición de un gran exceso de fluoruro de tetra-butilamonio (TBAF), y reflujo en THF.⁶ Las aminas en este ejemplo pueden ser tanto primarias como secundarias sustituidas con grupos alquilo y arilo (esquema 4).



Esquema 5. Uso de TBAF como reactivo para desproteger el grupo N-Boc.

⁵ Strazzolini, P., Melloni, T. Giumanini, A. G., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9033-9043.

⁶ Routier, S., Saugé, L., Ayerbe, N., Coudert, G. Mérour, J.-Y., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 589-591.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

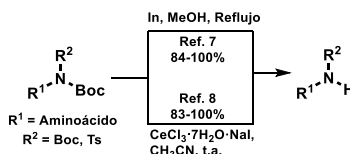
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

En el mecanismo de reacción de este protocolo, el anión fluoruro muestra un papel fundamental pues es el encargado de atacar el carbonilo del grupo Boc y desencadenar un proceso en cascada que termina eliminando al grupo protector completamente.

Metodologías basadas en metales

Aunque no se han encontrado un gran número de casos de metodologías basadas en metales, es fundamental comentarlas pues en nuestro trabajo es clave conocer estos casos, ya que los mecanismos de reacción son muy similares.

Yadav y colaboradores, llevando a cabo síntesis de productos bioactivos, necesitaban de protocolos de desprotección con buenos rendimientos que no alteraran o modificaran diferentes grupos funcionales o protectores de los intermedios sintetizados. Esto les llevó a desarrollar dos procedimientos diferentes basados en catalizadores metálicos para desproteger aminas diprotegidas en derivados de α -amino ácidos. Las aminas se protegen primero con grupos como tosilo, TBDMS, TBDPS o tritilo y después con grupos Boc. Un primer protocolo utilizando indio metálico a reflujo en metanol muestra una eficiente desprotección de este último grupo de forma sencilla y eficiente.⁷ Un año después, utilizando un complejo de $CeCl_3 \cdot NaI$ en acetonitrilo a temperatura ambiente, consiguieron obtener resultados muy similares a la primera metodología.⁸ En este caso observaron que las aminas monoprotegidas y los alcoholes protegidos en forma de éteres no presentan reactividad alguna ante estos catalizadores y se puede utilizar esta ortogonalidad para la síntesis de intermedios de múltiples productos (esquema 6).



Esquema 6. Desprotección del grupo Boc en aminas diprotegidas en aminoácidos.

⁷ Yadav, J., Reddy, B. S. Reddy, K. S., *Synlett*, **2002**, 0468-0470.

⁸ Yadav, J., Reddy, B., Reddy, K. S. Reddy, K. B., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1549-1551.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

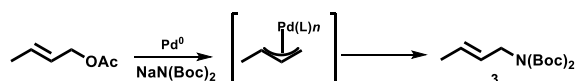
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Aplicaciones en aminas diprotegidas

En este último apartado, sobre la desprotección de aminas diprotegidas, mostraremos su utilidad en la síntesis de productos naturales y derivados de aminoácidos. Empezaremos por los diferentes modos de obtención y pasaremos a su uso posterior, en síntesis.

La síntesis más extensamente utilizada para obtener aminas diprotegidas se basa en la tradicional protección paso a paso. Comprobado en multitud de precedentes, podemos poner como ejemplo más antiguo reportado la síntesis de aminoácidos diprotegidos establecida por Ragnarsson,⁹ donde propuso por primera vez la generación de aminoácidos mono- y diprotegidos con anhídrido Boc (Boc₂O) en acetonitrilo, y muestra la estabilidad y compatibilidad con otros grupos protectores. Además, aplicó esta metodología a la síntesis de derivados de aminoácidos y productos naturales.¹⁰

Otro método para obtener aminas diprotegidas fue desarrollado en 1988 por Akermark y Helquist. En este protocolo, alcoholes alílicos protegidos con grupos acetatos son sustituidos en presencia de paladio por carbonato de di-*tert*-butilimino (Boc₂NH) para obtener la amina diprotegida **3** (esquema 6).¹¹



Esquema 7. Sustitución de grupos acetato por bis(*tert*-butoxicarbonil)amida de sodium.

Los dos protocolos mostrados anteriormente son muy conocidos para la síntesis de aminas diprotegidas pero uno de los más conocidos y utilizados es la propuesta de Weinreb y colaboradores usando *N*-alquilsulfonamidas y *N*-Boc sulfonamidas. En este trabajo se llevó a cabo la optimización de la reacción de Mitsunobu sustituyendo el nucleófilo por las tosilamidas nombradas.¹² El mecanismo de reacción es exactamente igual que en la reacción original, es decir, activación del DEAD por la trifenilfosfina para forzar el ataque del alcohol y finalmente ser sustituido por la sulfonamida. Esta nueva metodología fue introducida por parte del propio Weinreb en la síntesis de alcaloides como la sarain A,¹³ donde después de aplicar esta Mitsunobu

⁹ a) Grehn, L., Gunnarsson, K. Ragnarsson, U., *Acta Chem. Scand. B*, **1986**, *40*, 745-750; b) Almeida, M. L. S., Grehn, L.

Ragnarsson, U., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1250-1251.

¹⁰ Gunnarsson, K. Ragnarsson, U., *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 944-951.

¹¹ Connell, R. D., Rein, T., Aakermark, B. Helquist, P., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3845-3849.

¹² Henry, J. R., Marcin, L. R., McIntosh, M. C., Scola, P. M., Harris Jr, G. D. Weinreb, S. M., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5709-5712.

¹³ Sisko, J., Henry, J. R. Weinreb, S. M., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4945-4951.



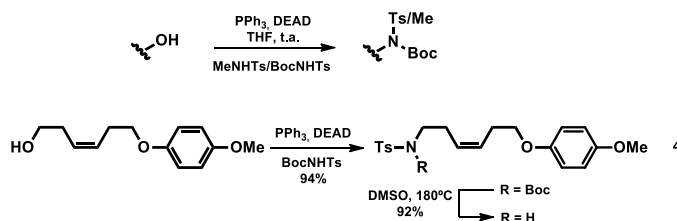
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

modificada eliminó el grupo tosilo con DMSO a 180°C para conseguir la tosil amina **4**, una de las piezas de la síntesis convergente (esquema 7).



Esquema 8. Método para obtener aminas diprotegidas desarrollado por Weinreb y su uso en la síntesis del producto natural sarain A.

Esta metodología ha sido aplicada en múltiples ocasiones para la síntesis de aminas tosiladas (gráfica 1).



Gráfica 1. Publicaciones hasta 2019 de las publicaciones que utilizaban Boc tosilamidas como reactivos en reacciones de Mitsunobu.

Ragnarsson y col., ya mencionados en este capítulo para la síntesis de aminas diprotegidas, desarrollaron también un protocolo para la síntesis de aminoácidos mediante la sustitución de



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

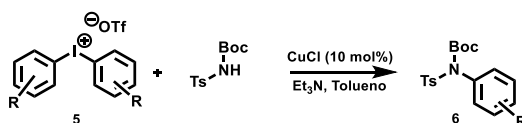
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



grupos trifluorometanosulfonatos (también denominados triflatos) con di-*tert*-butilimino carbonato (Boc₂NH), en THF a bajas temperaturas, en presencia de BuLi.¹⁴

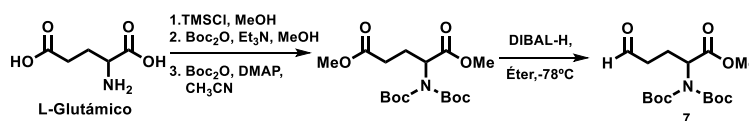
Recientemente, Kim y colaboradores han desarrollado una metodología utilizando las *N*-Boc *p*-toluensulfonamidas como reactivo para metátesis cruzadas. Sales de diarylodonio **5** en presencia de cloruro de cobre(I) en cantidades subestequiométricas son capaces de llevar a cabo la formación de enlaces C(sp²)-N para obtener estas anilinas diprotegidas **6**.¹⁵ Este protocolo conlleva una posterior desprotección del grupo Boc para obtener ariltosilamina, la cual es una conocida funcionalización en farmacología.



Esquema 9. Metodología para obtener aminas diprotegidas con arilyodonio.

Precedentes en nuestro grupo de investigación

En nuestro grupo de investigación, las aminas diprotegidas se han utilizado para llevar a cabo la formación de α -amino ácidos insaturados lipídicos mediante reducción selectiva de ésteres remotos en derivados del ácido glutámico y posterior reacción de Wittig.¹⁶ La protección inicial de los dos ácidos a ésteres metílicos seguido de la desprotección paso a paso de la amina nos proporcionaría el derivado del aminoácido deseado. Llegado a este punto se puede reducir de forma selectiva con DIBAL-H (de las siglas en inglés, di-isobutil aluminium hydride), para reducir de forma quimioselectiva el éster remoto y obtener el aldehído **7**. Este aldehído finalmente es un sustrato ideal para la formación de cadenas insaturadas mediante reacción de Wittig.



Esquema 10. Obtención de aldehídos derivados del ácido glutámico.

- 14 a) Gunnarsson, K., Grehn, L. Ragnarsson, U., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **1988**, 27, 400-401; b) Degerbeck, F., Fransson, B., Grehn, L. Ragnarsson, U., *J. Chem. Soc. Perk. T. 1*, **1992**, 245-253.
 15 Moon, S.-Y., Koh, M., Rathwell, K., Jung, S.-H. Kim, W.-S., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 1566-1573.
 16 Kokotos, G., Padrón, J. M., Martín, T., Gibbons, W. A. Martín, V. S., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3741-3744.



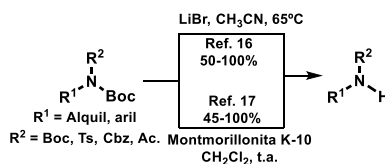
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Más adelante, se desarrollaron dos metodologías para llevar a cabo la desprotección de los grupos Boc en aminas diprotegidas, el primero utilizando LiBr o Mg(ClO₄)₂ calentando a 65°C en acetonitrilo, eliminando los grupos Boc en presencia de multitud de grupos funcionales o protectores (esquema 10),¹⁷ y en el segundo caso añadiendo Montmorillonita K-10, en tolueno calentando de nuevo a 65°C o en diclorometano a temperatura ambiente.¹⁸ En prácticamente todos los casos la desprotección se llevó a cabo en sustratos derivados de aminoácidos y se toleran multitud de grupos protectores como TBDPS, Cbz, Ts y grupos funcionales como fosfonatos, dobles enlaces e incluso alcoholes libres.



Esquema 11. Desprotección del grupo Boc con sales de litio y con montmorillonita K-10.

En 2008 una de estas metodologías se aplicó en la síntesis de alquilprolinas mediante una reacción de Nicholas.¹⁹ De nuevo se accedió al derivado del ácido glutámico completamente protegido (éster y amina diprotegida) y se redujo a aldehído, realizando a continuación la adición de un triple enlace para generar el alcohol propargílico **8** (esquema 12). Esta molécula fue objeto de la desprotección del grupo Boc de la amina mediante sales de litio a 65°C en acetonitrilo para dar la amina monoprotegida. En un proceso de dos pasos se realizó la activación del triple enlace con octacarbonil dicobalto (Co₂(CO)₈) y se sustituyó el alcohol propargílico mediante la reacción de Nicholas usando como nucleófilo intramolecular la amina monoprotegida. Esta ciclación fue realizada por adición de un ácido de Lewis, tal como el trifluoruro de boroeterato (BF₃·Et₂O) (esquema 12, pasos 3 y 4) proporcionando *cis*- y *trans*-prolina **9**, con buenos rendimientos y relaciones diastereoméricas en prácticamente todos los casos.

¹⁷ Hernández, J. N., Ramírez, M. A. Martín, V. S., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 743-746.

¹⁸ Hernández, J. N., Crisóstomo, F. R. P., Martín, T. Martín, V. S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 5050-5058.

¹⁹ Hernández, J. N., Ramírez, M. A., Rodríguez, M. L. Martín, V. S., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2349-2352.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

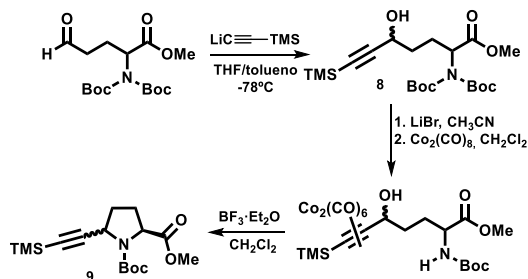
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



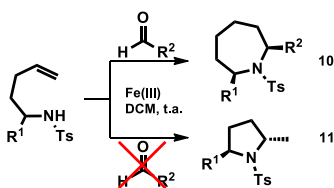
Esquema 12. Obtención de alquiniolprolinas partiendo del ácido glutámico y aplicando la desprotección del grupo *N*-Boc.

Presentados los precedentes del grupo, vamos a discutir los resultados alcanzados en la desprotección de los grupos *N*-Boc, en su contexto de aminas diprotegidas, utilizando sales de hierro(III).

Resultados y discusión

Planteamiento

En nuestro grupo de investigación se sintetizaron tosilamidas *tris*-homoalíficas con el objetivo de aplicar las ya conocidas condiciones de Prins. Dos diferentes ensayos mostraron unos comportamientos realmente particulares (esquema 13). Por un lado, la utilización de las condiciones de la ciclación de Prins con sales de hierro proporcionaba con determinados aldehídos los azaciclos de siete miembros **10**. Por otro lado, se pudo comprobar que la ausencia de aldehído permitía llevar a cabo la formación de las pirrolidinas **11**, como consecuencia de una hidroaminación intramolecular.



Esquema 13. Ciclación de Prins *versus* hidroaminación intramolecular catalizadas por sales de hierro(III).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

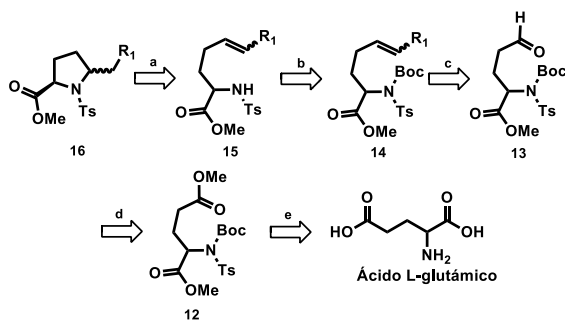
Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

En el caso de la hidroaminación intramolecular se propusieron múltiples ejemplos para estudiar el alcance de la reacción y, además, la aplicación de ésta como paso clave en la síntesis del producto (+) y (-) *trans*-pirrolidina 197B con el precursor **16**. La desconexión para este caso comienza con la hidroaminación intramolecular, en la que utilizamos la recién descubierta metodología con sales de hierro(III) sobre el derivado amino monoprottegido **15**, con un doble enlace presente dentro de la molécula. La amina monoprottegida con tosilo provendría de la desprotección de la diprottegida **14** por un grupo boc y el mismo tosilo. Este derivado es necesario ya que se requiere completa protección en la reacción de Wittig, así el aldehído **13** nos proporcionaría el doble enlace remoto. Este aldehído es producto de una reacción con DIBAL-H del derivado protegido del glutámico **12**, lo cual se llega fácilmente con los protocolos conocidos de protección de aminas y ácidos del ácido L-glutámico.



Esquema 14. a) Ciclación intramolecular; b) Desprotección del grupo N-Boc; c) Reacción de Wittig; d) Reducción quimioselectiva del grupo éster remoto; e) Esterificación y protección de la amina con un grupo tosilo y un grupo Boc.

Se partió de derivados del glutámico esterificado y con la amina monoprottegida **17**. Con ello, se emprendió la búsqueda del precursor protegiendo la amina con anhídrido Boc (Boc₂O), con buen rendimiento. El siguiente paso consistió en la reducción del éster con DIBAL-H para dar el aldehído, concluyendo esta síntesis con una reacción de Wittig y obteniéndose el doble enlace deseado en la molécula **18** (esquema 14).

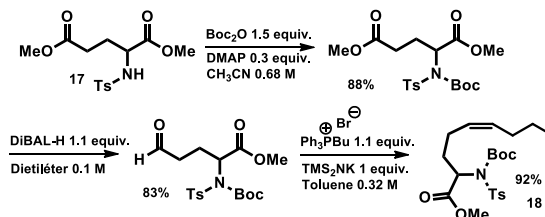


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

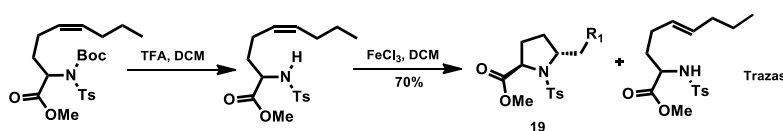
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 15. Síntesis lineal de la amina diprotegida precursora de la hidroaminación intramolecular.

Llegado a este punto, se continuó la síntesis mediante la desprotección del grupo *N*-Boc con ácido trifluoroacético y posterior tratamiento con el haluro de hierro(III). La reacción funcionó muy bien dando el azaciclo de cinco miembros **19** en un rendimiento de 70%. Junto al producto principal, se observó, como subproducto en trazas, un isómero de la molécula de partida con el doble enlace *trans* en lugar de *cis* (esquema 16). Este fenómeno nos llamó la atención y decidimos estudiar la posibilidad de utilizar sales de hierro para la isomerización de dobles enlaces.



Esquema 16. Hidroaminación intramolecular catalizada por FeCl₃.

Debido a que la amina desprotegida evolucionaría siempre a la ciclación, se decidió estudiar el comportamiento de la molécula sin desproteger el grupo Boc. En este punto utilizamos la molécula obtenida un paso previo al precursor de la reacción mencionada. Aplicando tanto condiciones estequiométricas como subestequiométricas, en presencia de clorotrimetilsilano (TMSCl), se observaron rendimientos cuantitativos de la desprotección del grupo Boc. Alentados por los resultados obtenidos, decidimos ampliar el alcance de la reacción de desprotección, como primer caso publicado del uso del hierro en la desprotección de grupos *N*-Boc.

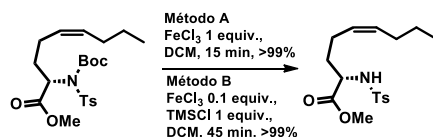


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 17. Desprotección del grupo Boc de forma cuantitativa.

Optimización

En primer lugar, barajamos la opción de probar otros metales de transición en las mismas condiciones observadas con el hierro. Como se puede observar en la tabla 1, sales cloradas de cobre (I), cobre (II), manganeso, níquel, magnesio o rutenio no muestran ningún tipo de actividad en la desprotección del grupo Boc, mientras que el molibdeno(III) en cantidad subestequiométrica y el zinc muestran una ligera actividad proporcionando rendimientos del 35% y 56% respectivamente. Las entradas 1, 4 y 11, con las sales de los metales indio(III), oro(III) y molibdeno(III) estequiométrico muestran rendimientos cuantitativos, sin embargo los tiempos de reacción son mucho más largos que en el caso del hierro, más de ocho horas en todos los casos, mientras que éste necesita de solo quince minutos en cantidades estequiométricas.

Tabla 1. Comparativa de sales de diferentes metales respecto a las del hierro para la desprotección del grupo Boc.



Entradas	Haluro metálico	Equivalentes	Tiempo	Conversión
1	InCl ₃	1.0	8 h	>99
2	InCl ₃	0.3	12 h	>99
3	RuCl ₃	1.0	24 h	NR
4	AuCl ₃	1.0	45 min	>99
5	AuCl ₃	0.3	12 h	84
6	NiCl ₂	1.0	24 h	NR
7	MnCl ₃	1.0	24 h	NR
8	CuCl	1.0	24 h	NR
9	CuCl ₂	1.0	24 h	NR
10	ZnCl ₂	1.0	12 h	56
11	MoCl ₃	1.0	12 h	>99
12	MoCl ₃	0.3	12 h	35
13	MgCl ₂	1.0	24 h	NR
14	FeCl ₃	1.0	15 min	>99



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Teniendo en cuenta estos resultados decidimos probar con diferentes sales de hierro para observar mejores condiciones de reacción o menores tiempos. Observamos que el tricloruro de hierro muestra los mejores resultados en comparación con otras sales de hierro (II) con el dibromuro o el dicloruro. Esto es probablemente debido a que el hierro (II) no es un ácido de Lewis tan fuerte como el hierro (III), considerado un ácido muy fuerte dentro de la tabla periódica. El triflato de hierro (III) (Tabla 2, entradas 3 y 4), mostró desprotección con rendimientos cuantitativos pero solo en cantidades subestequiométricas, pues en mayor cantidad se produjo descomposición del producto de partida, probablemente provocado por la alta acidez del ácido triflico generado in situ en la reacción. También se probó el tricloruro de hierro hexahidratado, y aunque también mostraba buenos rendimientos, los tiempos de reacción se incrementaban mucho pasando de 15 min. a 12 horas, muy probablemente debido a las moléculas de agua presentes en la reacción, las cuales reducirían la actividad del hierro a causa de su gran oxofilia (tendencia a oxidarse o complejar átomos de oxígeno, tabla 2, entrada 5).

Tabla 2. Estudio de reactividad de diferentes sales de hierro.



Entradas	Catalizador de Hierro (III)	Equivalente	Tiempo	Rendimiento (%)
1	FeBr ₂	1.0	24 h	>99
2	FeCl ₂	1.0	24 h	NR
3	Fe(OTf) ₃	1.0	15 min	Descomp.
4	Fe(OTf) ₃	0.3	30 min	>99
5	FeCl ₃ ·6H ₂ O	1.0	12 h	>99
6	Fe(acac) ₃	1.0	24 h	NR
7	Fe(acac) ₃ /TMSCl	0.1/1	24 h	>99
8	FeCl ₃ /TMSCl	0.1/1	45 min	>99

Una de las alternativas ampliamente utilizadas en nuestro grupo de investigación es el uso de sistemas catalíticos formados por sales de hierro(III)/TMSCl (de sus siglas en inglés: trimethylsilyl chloride). Como podemos ver en tabla 2 (entradas 7 y 8), la reactividad cambia drásticamente con esta pareja de reactivos. En la entrada 6 podemos ver que el Fe(acac)₃ no muestra ningún tipo de reactividad como era de esperar, sin embargo, la adición de TMSCl, produce rendimientos cuantitativos después de 24h. Esto es debido a que el complejo del hierro con el acetilacetonato no actúa como ácido de Lewis,²⁰ mientras que el TMSCl produce de forma

²⁰ Miranda, P. O., Carballo, R. M., Martín, V. S. Padron, J. I., *Org. Lett.*, **2008**, *11*, 357-360.



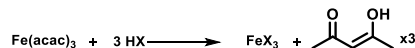
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

paulatina la formación de tricloruro de hierro en cantidad muy bajas, que catalizan poco a poco la reacción. (Esquema 18).



Esquema 18. Formación del trihaluro de hierro a partir del acetilacetonato de hierro (III).

En la tabla 3 podemos ver las velocidades de reacción modificando las cantidades de hierro añadidas a la reacción. Con un equivalente de hierro se requiere de 15 minutos para finalizar, y como es de esperar, con la reducción del número de equivalentes aumenta el tiempo de reacción. Como podemos ver, cuanto menor es la cantidad de hierro añadido mayor es la cantidad de tiempo. Así, para cantidades subestequiométricas de 0.5 equivalentes se requiere de 45 min, con 0.3 equivalentes se requiere 2 horas y con 0.2 equivalentes se necesita 10 horas (tabla 3, entradas 2-5). En el caso de 0.1 equivalentes la reacción requiere de 24 horas y además no produce un rendimiento cuantitativo. Sin embargo, la adición del TMSCl al tricloruro de hierro (tabla 2, entrada 8), con esta cantidad de catalizador, aceleró la reacción de forma contundente, pasando a 45 minutos (tabla 2, entrada 7), y mostrando que el sistema catalítico de tan solo 0.1 equivalentes de hierro/1.0 equivalentes de TMSCl tiene la misma reactividad que si se hubiera añadido cinco veces la misma cantidad de hierro en la reacción. Por último, se llevó a cabo el mismo proceso, pero sin la adición del hierro (tabla 3, entrada 6), como prueba control mostrando que el TMSCl no produce desprotección del grupo Boc.

Tabla 3. Modificación de cargas de catalizador para observar el tiempo de reacción necesario para conseguir rendimientos cuantitativos.



Entradas	Catalizador	Equivalente	Tiempo	Conversión
1	FeCl ₃	1.0	15 min	>99
2	FeCl ₃	0.5	45 min	>99
3	FeCl ₃	0.3	2 h	>99
4	FeCl ₃	0.2	10 h	>99
5	FeCl ₃	0.1	24 h	80
6	TMSCl	1.0	24 h	NR

Una vez llegado a este punto, decidimos continuar con el estudio del alcance de la reacción o abanico de sustratos en los que probar las condiciones ya optimizadas de desprotección usando



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

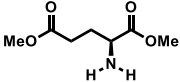
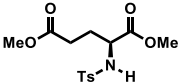
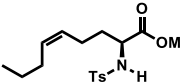
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

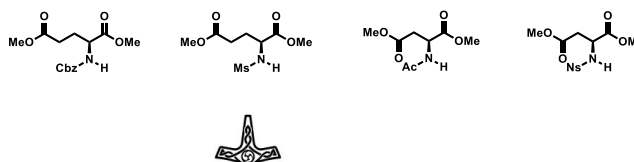
diferentes cargas de catalizador: 1 equivalente, 0.3 equivalentes y FeCl₃/TMSCl 0.1/1.0 equivalentes. Comenzamos probando derivados de glutámico sin tosilar (tabla 4, primera columna). Este ensayo mostró que la desprotección del *N*-Boc requiere de un grupo electrón-atrayente para favorecer la activación del hierro y la desprotección del mismo. Continuamos con el derivado tosilado del glutámico y observamos que los rendimientos son cuantitativos en todos los casos (tabla 4, segunda columna). Para el último caso en esta lista de ensayos, se probó la molécula sintetizada en el proyecto de colaboración inicial (tabla 4, tercera columna), observando que aún con la presencia del doble enlace solo se obtiene la desprotección del grupo Boc de forma selectiva, sin observar isomerización del doble enlace ni otras reacciones laterales. Más adelante en este capítulo discutiremos en profundidad este hecho.

Tabla 4. Ensayos probados en *N*-Boc aminas y *N*-Boc tosilaminas con diferentes cargas catalíticas. Las moléculas mostradas son (o serían) los productos resultantes de las desprotecciones.

			
FeCl ₃ 1.0 eq.	NR	>99%	>99
FeCl ₃ /TMSCl 0.1/1.0 equiv.	NR	>99%	84
FeCl ₃ 0.3 eq.	NR	>99%	83

Siguiendo con los ensayos en diferentes sustratos, en este punto decidimos cambiar los grupos protectores sin modificar en gran medida el sustrato en el que se encuentra la amina diprotectida. Los otros grupos protectores que usamos en lugar del tosilo fueron, Cbz, mesilo, acetato y nosilo. Como podemos ver en la tabla 5, los resultados para todos los casos fueron prácticamente cuantitativos excepto en el caso del acetato. Mientras que con un equivalente de hierro proporciona un rendimiento cuantitativo, con 0.3 equivalentes no termina la reacción, mostrando un rendimiento del 76%, pero quizás lo más llamativo es la reducción del rendimiento hasta el 59% con el uso del sistema FeCl₃/TMSCl. Es probable que las condiciones ligeramente ácidas no sean compatibles en exceso con el grupo acetato.

Tabla 5. Ensayos de otros grupos atractores en la monodesprotección del *N*-Boc. Las moléculas mostradas son los productos resultantes de las desprotecciones.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

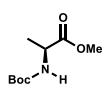
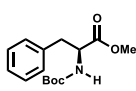
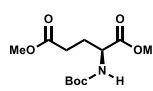
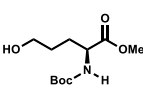
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

FeCl ₃ 1.0 eq.	85	>99%	>99	>99
FeCl ₃ /TMSCl 0.1/1.0 equiv.	>99	>99%	59	94
FeCl ₃ 0.3 eq.	>99	>99%	76	>99

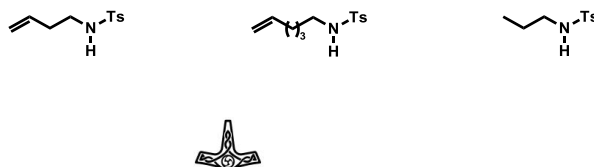
Se utilizaron también diferentes grupos funcionales en los aminoácidos con la amina diprotéjida únicamente con grupos Boc. Además, se modificaron los aldehídos con grupos alifáticos y aromáticos, provenientes de aminoácidos como la alanina y la fenilalanina. Estos dos primeros casos mostraron excelentes rendimientos en prácticamente todas las condiciones de desprotección y en el caso del glutámico, con doble grupo Boc, los rendimientos volvieron a ser prácticamente cuantitativos.

Tabla 6. Pruebas de desprotección con distintos aminoácidos y con di-*N*-Boc aminas. Las moléculas mostradas son (o serían) los productos resultantes de las desprotecciones.

				
FeCl ₃ 1.0 eq.	70	95	62	NR
FeCl ₃ /TMSCl 0.1/1.0 equiv.	86	>99%	92	NR
FeCl ₃ 0.3 eq.	90	80	91	NR

La excepción la encontramos con derivados análogos a restos de serina, resultantes de la reducción del ester distal en el glutámico (tabla 6, fila 4). En este caso no se observó conversión ninguna de la reacción, recuperando el sustrato de partida. Creemos que el hecho de poseer la molécula alcoholes libres puede provocar la complejación del hierro con este átomo de oxígeno, debido a su alta oxofilia. Como consecuencia, se inactivaría el hierro para la desprotección del Boc. Podemos confirmar esto ya que en la misma tabla (tabla 6, columna 1), el derivado de la alanina prácticamente difiere en este grupo funcional y, en este ejemplo, si se desprotege el grupo Boc.

Tabla 7. Ensayos con *N*-Boc tosilaminas no derivadas de aminoácidos.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk


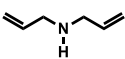
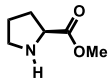

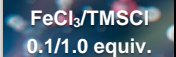
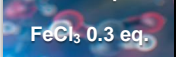
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

 FeCl ₃ 1.0 eq.	94	>99%	>99
 FeCl ₃ /TMSCl 0.1/1.0 equiv.	81	95	98
 FeCl ₃ 0.3 eq.	89	97	>99

Una vez ensayados diferentes aminoácidos y derivados, se probó también sustratos puramente alifáticos, o con dobles enlaces, los cuales mostraron buenos rendimientos, prácticamente cuantitativos, en una gran mayoría de los casos. Después de observar estos resultados decidimos probar aminas con dos grupos alifáticos, sustituyendo la posición que ocupaba el tosilo por otro grupo alifático. Estos casos mostrarían si el protocolo que desarrollábamos pudiera desproteger grupos *N*-Boc sin sulfonilos o carboxilos unidos a la amina, información notablemente útil para poder hacer una propuesta mecanística.

Tanto la diisopropilamina como la dialilamina no mostraron signos de actividad para la desprotección ni tampoco el derivado Boc de la prolina, el cual a pesar de tener un grupo carboxilo en alfa, no mostró tampoco influencia alguna en estas desprotecciones (Tabla 8). Estos resultados, aunque negativos, son de gran valor pues arrojan luz sobre el camino que lleva la desprotección del grupo Boc, mostrando que es necesario un grupo electrón atrayente unido a la amina, ya sea por complejación con el hierro formando un quelato, ya sea por efectos electrónicos volcados en este grupo funcional. Esta pregunta nos animó para llevar a cabo cálculos computacionales que explicarían porqué la reacción discurre por este mecanismo.

Tabla 8. Pruebas llevadas a cabo con *N*-Boc dialquilaminas.

			
 FeCl ₃ 1.0 eq.	NR	NR	NR
 FeCl ₃ /TMSCl 0.1/1.0 equiv.	NR	NR	NR
 FeCl ₃ 0.3 eq.	NR	NR	NR

Después de haber ensayado un amplio espectro de condiciones y sustratos, decidimos llevar a cabo estudios computacionales que nos ayudaran a avalar un mecanismo plausible sobre los datos que ya habíamos recogido. En un principio los aspectos fundamentales extraídos del estudio de reactividad señalan varios datos de importancia. Primero: es necesario la presencia de un grupo electrón atrayente enlazado a la amina para ayudar al catalizador a eliminar el grupo protector.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Segundo: la condición de ácido de Lewis fuerte es imprescindible para la escisión. Y tercero: tolera un amplio espectro de grupos funcionales excepto los alcoholes libres.

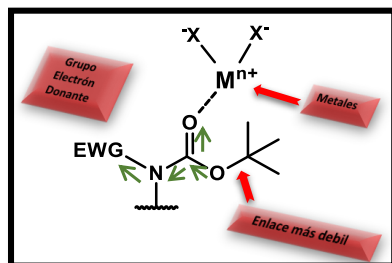


Figura 1. Esquema de la activación del grupo Boc mediante sales de hierro.

Con estas observaciones decidimos llevar a cabo estudios LBO (de sus siglas en inglés, Laplacian Bond Order) para analizar comportamientos anómalos de los órdenes de enlaces y sus longitudes, lo cual nos ayudaría a establecer los intermedios más posibles a nivel de mecanismo. Primero establecimos la comparativa de sustratos a aplicar los modelos, (figura 1), donde el modelo **A** corresponde a un sustrato con un grupo electrón atrayente, (siendo este caso un sulfonilo de un grupo mesilo) y el modelo **B**, una molécula sin grupo electrón atrayente.

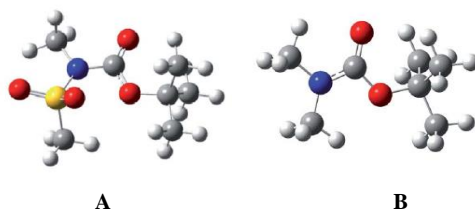


Figura 2. Modelos de las moléculas a calcular. **A**: Amina diprotectada con grupos Boc y Ts. **B**: Amina protegida solo con grupo Boc.

Después establecimos los diferentes tipos de complejación a calcular sobre los sustratos propuestos (esquema 19), la figura número **I** muestra un complejo en el que el metal forma un quelato con ambos grupos protectores ya que existe la posibilidad de unirse al carbonilo y al sulfonilo al tener un número de enlaces idóneo para formar un ciclo de seis miembros. La figura número **II** muestra una activación por complejación del metal solo en el sulfonilo. Por último, en la figura número **III** se muestra la activación solo en el carbonilo del grupo Boc.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

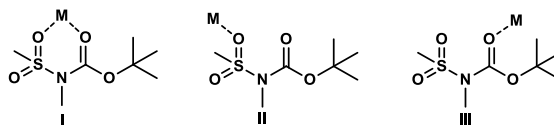
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



Esquema 19. Complejos propuestos para los cálculos LBO (Laplacian Bond Order) I. Complejo quelato; II. Complejación en la sulfona; III. Complejación en el carbonilo del Boc.

Una vez establecidos los parámetros, los cálculos de orden de enlace y distancias de enlace se estudiaron con diferentes metales y también en condiciones ácidas, con respecto a un valor control sin activación (tabla 9).

Tabla 9. Cálculos computacionales LBO y longitudes de enlace (Å).

Entrada	Ácido de Lewis/Complejo	Enlace C-O (Å)		LBO	
		A	B ^b	A	B ^b
1	--	1,480	0,17566	1,467	0,21497
2	H ⁺	1,548	0,05957	1,522	0,09472
3	Mg ²⁺	1,519	0,10053	1,493	0,14376
4	MoCl ₃ -I	1,513	0,11258	1,491	0,14760
5	FeCl ₃ -III	1,507	0,11844	1,493	0,12909
6	AuCl ₃ -I	1,508	0,11913	1,493	0,14595
7	InCl ₃ -I	1,509	0,12015	1,490	0,15513
8	MgCl ₂ -I	1,505	0,12552	1,493	0,16528
9	RuCl ₃ -III	1,501	0,12839	1,488	0,15714
10	CuCl ₂ -I	1,501	0,13535	1,488	0,15922
11	FeCl ₃ -II	1,492	0,15322	--	--
12	InCl ₃ -II	1,490	0,15708	--	--
13	RuCl ₃ -II	1,489	0,16037	--	--

b) Es necesario recalcar que en la columna de los cálculos del modelo B, solo es posible un tipo de complejo, el complejo III, por lo que todos los cálculos están referidos al mismo a pesar de que en la columna primera indique otro tipo de complejo.

El ensayo control muestra que el orden de enlace para complejos A y B son 0.17 y 0.21 y la longitud de enlace C-O de 1.48 y 1.47 Å respectivamente (Tabla 9, entrada 1). Después se muestran dos casos muy representativos, el primero es una activación en medio ácido, y como es ampliamente conocido en la desprotección del grupo Boc, muestra ordenes de enlaces muy bajos, con 0.6 y 0.9 respectivamente, además de longitudes de enlace mucho mayores, 1.55 y 1.52 Å (Tabla 9, entrada 2). El segundo caso es también de gran relevancia pues corresponde a uno de los precedentes de nuestro grupo, donde se utiliza el perclorato de magnesio. El comportamiento



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

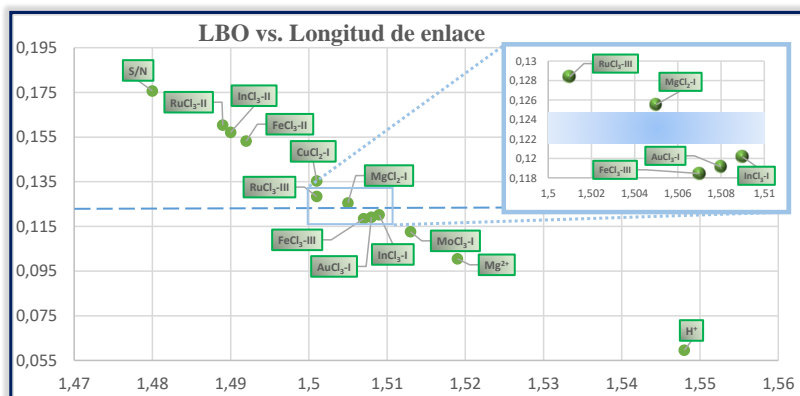
08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

de esta sal es conocido pues los contraiones de perclorato se liberan en solución desnudando en gran medida el catión y aumentando su reactividad en este tipo de casos. Como se ve en la tabla 9, de forma análoga a las condiciones de ácidas, se reducen los órdenes de enlace y aumentan las distancias, favoreciendo la desprotección.

Así pues, si comparamos distintas sales como el tricloruro de molibdeno, oro, indio y hierro (tabla 9, entradas 4-7) en sus activaciones más representativas (**III** para hierro y **I** para el resto), observamos de nuevo la disminución de órdenes de enlace, por debajo de 0.121, y el aumento de la longitud de enlace, por encima de 1.50. Para todos estos casos se demostró ya en la tabla 1 que estos metales son capaces de desproteger el grupo Boc. Sin embargo, para el resto de casos (entradas 8-13) los valores de longitud de enlace se encuentran en torno a 1.50 o menores, con órdenes de enlace superiores a 0.125. Este hecho nos indica donde se encuentran los límites mínimos para observar la desprotección en ambos parámetros. Así pues, podemos decir que de forma aproximada que el mínimo orden de enlace se encuentra en 0.122 y el mínimo de longitud de enlace a 1.506, umbral situado entre los casos indio y magnesio. Podemos ver en la siguiente gráfica donde se encuentra el límite de LBO para la desprotección.



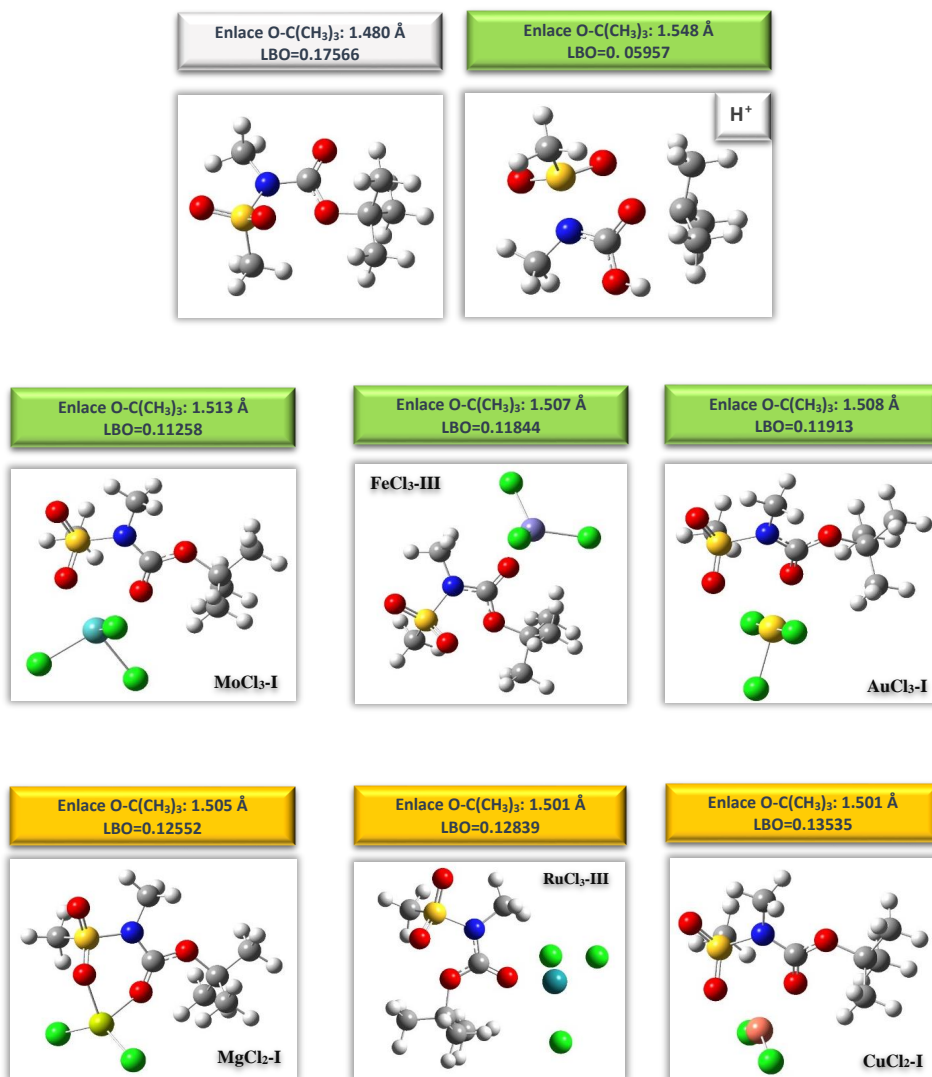
Gráfica 2. Representación de los laplacianos de orden de enlace frente a las longitudes. Obsérvese en la ampliación donde se encuentra el límite mínimo el orden de enlace.

En los casos ensayados en la molécula **A** para el complejo **II**, donde la activación se produce por complejación exclusiva del sulfonilo, los valores calculados son muy próximos al valor inicial. Se demuestra así que la complejación con el grupo sulfonilo no tiene ningún tipo de papel en la desprotección y en especial, en el caso de hierro. Además, uno de los resultados más destacados se centra en el tipo de complejo, siendo el tipo **III** el que produce una mayor desestabilización del sistema y no el quelato **I**, en otras palabras, una activación simple del carbonilo del Boc en contra de lo que se podría pensar de forma natural.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2625148	Código de verificación: NsyhBzxxk
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

A continuación, y a modo esquemático, representamos algunos casos de metales y su reactividad en la desprotección del grupo Boc. En verde están resaltados los que desprotegen el grupo Boc y en ámbar los casos que no.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

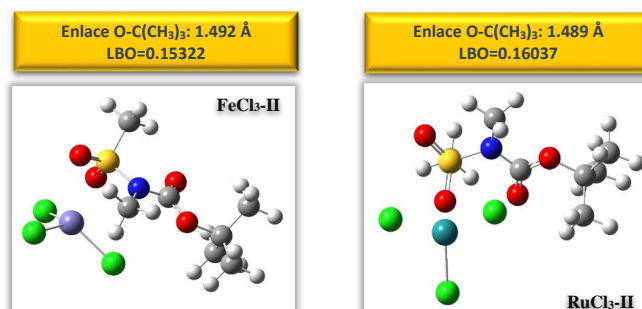
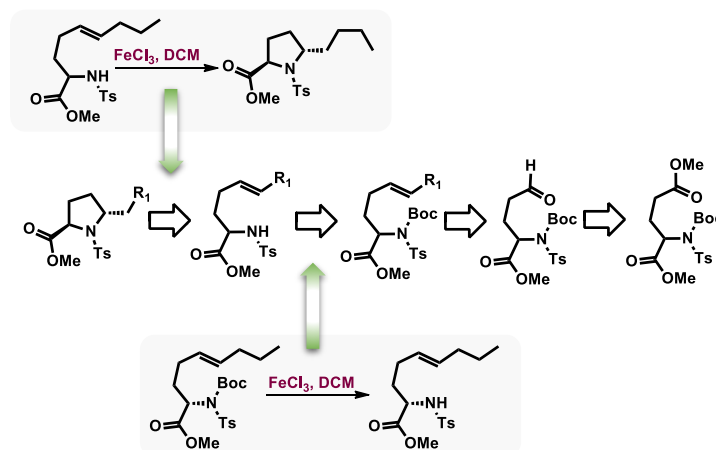


Figura 3. Resumen de casos representativos de desprotección (título verde) y no desprotección (título ámbar).

Para acabar con este capítulo, nos centraremos en el ejemplo comentado de la colaboración inicial donde observamos que en un mismo paso de reacción se puede desproteger el grupo *N*-Boc y además llevar a cabo ciclaciones intramoleculares.

La discusión inicial, como vimos en el planteamiento, nos llevó a buscar posibles isomerizaciones del doble enlace en el derivado del ácido glutámico, usando para ello las mismas condiciones de la hidroaminación intramolecular y descubriendo la desprotección del grupo *N*-Boc. No obstante, no es difícil llegar a la conclusión de que existen en la síntesis de pirrolidinas dos pasos consecutivos con adición de sales de hierro, la desprotección del grupo *N*-Boc y la ciclación intramolecular (esquema 20).



Esquema 20. Esquema retrosintético de *trans*-pirrolidinas mostrando los dos últimos pasos con mismo catalizador.



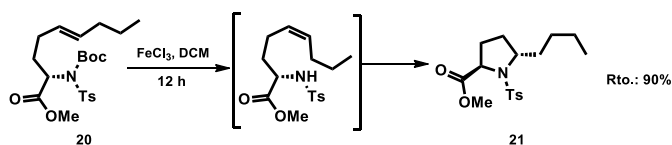
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Se barajó la posibilidad de obtener el ciclo de cinco miembros mediante un proceso tándem en el cual se desprotege el grupo *N*-Boc en un primer paso y se cicla en un segundo paso con el mismo catalizador. Se temía la posibilidad de que el hierro se envenenara en el proceso de la desprotección perdiendo su actividad y parándose en este paso. Como se puede ver en uno de los procesos estudiados (tabla 4, 3ª columna), el doble enlace queda intacto en los 15 minutos de reacción que habíamos establecido como tiempo de reacción óptimo. No obstante, mantener las condiciones de reacción durante 12 horas y la carga de catalizador en un equivalente, permitió que el hierro consiguiera promover la segunda reacción, obteniéndose excelentes rendimientos (esquema 21).



Esquema 21. Proceso tándem de desprotección y ciclación promovido por hierro.

Se establece como estrategia general, una síntesis enantiodivergente a partir del ácido L-glutámico, completamente protegido (esquema 22). Utilizando DIBAL-H se consigue reducir el éster remoto a aldehído, **22**. La clave aquí consiste en la formación de los dos enantiómeros del aminoácido, accedemos a por medio de diferentes dos diferentes vías. La **vía 1** consiste en eliminar el aldehído mediante una reacción de Wittig e hidrogenación el doble enlace terminal consiguiendo **23**. El siguiente paso, aplicando nuestra nueva metodología eliminaríamos el grupo Boc, y una subsiguiente reducción del éster y protección con tosilo favorecería el ataque de la amina y eliminación del tosilo. Este aziridina **24** es clave ya que su apertura con bromuro de alilmagnesio y reacción de Grubbs permitiría llegar al precursor de la hidroaminación intramolecular **25**. Aquí solo tendríamos que hacer reaccionar con hierro y eliminación del tosilo de la amina de **26** para conseguir la (+)-pirrolidina 197B.

La **vía 2**, tras la reacción de Wittig y obtención del producto **27**, se aplica el procedimiento planteado de una reacción como la mostrada en el esquema 21. La desprotección del grupo Boc y la hidraminación tienen lugar de forma secuencial con la sola presencia del hierro, tal como se pudo comprobar previamente, obteniéndose **28**.

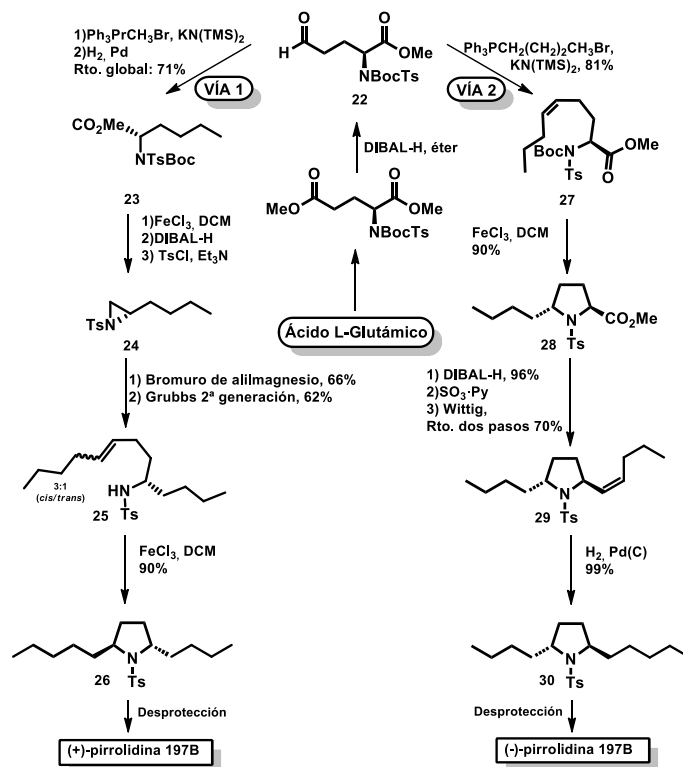


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 22. Síntesis de (+) y (-)-piperidina 197B Desprotección y ciclación en un solo paso promovido por las sales de hierro(III).

Este novedoso proceso permitió avanzar enormemente en la síntesis del producto final en un sencillo paso. Una funcionalización del éster mediante una reducción a alcohol y oxidación posterior generó un aldehído, homologado por una reacción de Wittig que deja la cadena exacta lateral en **29**. Finalmente como se indica en la publicación, una hidrogenación del doble enlace daría **30** y una eliminación final del tosilo nos permitiría acceder a la (-)-piperidina 197B.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

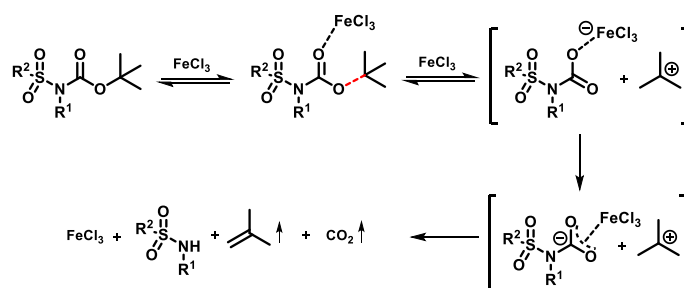
20/07/2020 14:31:59

Conclusiones

Con las condiciones ensayadas podemos concluir que cantidades de 0.1 equivalentes, 0.3 equivalentes y 1.0 equivalentes de hierro(III) como es el FeCl₃, permiten la desprotección de grupos Boc enlazados a aminas con grupos electrón atrayentes como son grupos sulfonilos como tosilos, nosilos o mesilos, con grupos Cbz o incluso otros grupos Boc.

Se aplicó a diferentes aminas diprotégidas, derivadas de α-aminoácidos como alanina, ácido glutámico, ácido aspártico, fenilalanina; o alquilaminas y alquenilaminas con rendimientos cuantitativos en prácticamente todos los casos.

Utilizando cálculos mecanocuánticos se estableció que el mecanismo de esta desprotección se basa en teorías conocidas de elongamiento del enlace C-O del grupo funcional *tert*-butilo dentro del Boc gracias a la activación del hierro en el carbonilo.



Cálculos computacionales de LBO (Laplacian Bond Order) mostraron que sales de hierro(III), oro(III), indio(III) o molibdeno(III) son capaces de favorecer la desprotección de este grupo, mientras que sales con hierro(II), indio(II), cobre, rutenio o magnesio no lo son. Estos cálculos se podrían utilizar para establecer un límite teórico en la posibilidad o imposibilidad de desprotección de diferentes sales metálicas en aminas diprotégidas con grupos Boc.

Aplicando las condiciones estequiométricas ya mencionadas nos permitió llegar a desproteger un grupo Boc y, de forma seguida, una hidroaminación intramolecular generando una secuencia de reacciones “one-pot” de muy alta utilidad, con un rendimiento del 90%. Este nuevo protocolo se aplicó para obtener la síntesis del producto natural (-)-*trans*-pirrolidina 197B, necesaria para el desarrollo de un protocolo de síntesis total enantiodivergente.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

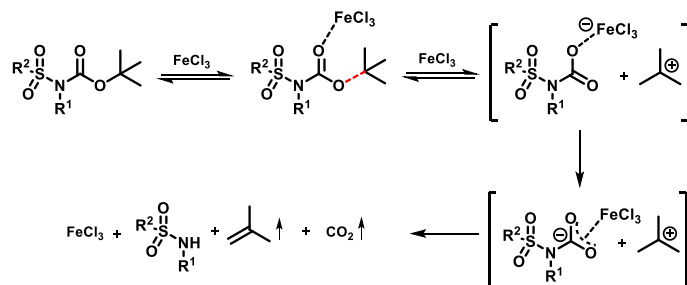
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Conclusions

Under the conditions applied, we conclude that with the amount of 0.1, 0.3 and 1.0 equivalent of iron(III) as FeCl₃, permit us to deprotect Boc groups bonded to electron-withdrawing amines with groups such as tosyl, mesyl, or nosyl, Cbz groups or other Boc group.

Different diprotected amines were tested, α-aminoacids derivatives such as alanine, glutamic acid, aspartic acid, phenylalanine, or alkylamines and alkenylamines with quantitative yields in all cases.

The reaction mechanism of the deprotection was established using computational calculations, based in well-known theory of C-O bond distance increase of the *tert*-butyl functional group inside the Boc, due to the activating of the carbonyl group by iron.



Computational calculations of the LBO (Laplacian Bond Order) show that iron(III), gold(III), indium(III) or molybdenum(III) salts are able to promote the deprotection of this group, whereas iron(II), indium(II), copper, ruthenium or magnesium salts are not able. These calculations were used to establish a theoretical limit to the possibility of deprotecting or not the Boc group (or not) with different metallic salts.

Applying stoichiometric conditions, permit us to deprotect the Boc group, later an intramolecular hydroamination produce a sequence of “one-pot” reactions of great utility, up to 99% yield. This new protocol was applied to develop the synthesis of the natural product (-)-*trans*-pyrrolidine 197B, necessary for an enantiodivergent total synthesis.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Parte Experimental

Procedimientos generales

1.- Procedimiento general de desprotección de grupos N-Boc catalizado por sales de hierro (III).

A una disolución de la amina (1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (0.1 M) se añadió FeCl_3 anhídrido (ya sean 1.0 o 0.3 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente 15 min o 45 min según la carga de catalizador añadida. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina (c. c. f). Una vez que se observa que se ha consumido el producto de partida se adicionó agua y se dejó agitar durante una hora. Se lavó tres veces con diclorometano, se combinaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO_4 y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. No se requirió de purificación posterior por columna cromatográfica.

2.- Procedimiento general de desprotección de grupos N-Boc catalizado por $\text{FeCl}_3/\text{TMSCl}$.

A una disolución de la amina (1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (0.1 M) se añadió FeCl_3 (0.1 equiv.) y clorotrimetilsilano (1.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente 15 min o 45 min según la carga de catalizador añadida. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (c. c. f). Una vez que se observó que se había consumido el producto de partida se adicionó agua y se dejó agitar durante una hora. Se lavó tres veces con diclorometano, se combinaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO_4 y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. No se requirió de purificación posterior por columna cromatográfica.

3.- Procedimiento general de desprotección de grupos N-Boc catalizado por $\text{FeCl}_3/\text{TMSCl}$.

A una disolución del correspondiente aminoácido (1.0 equiv.), en metanol seco (0.3 M), se le añadió lentamente clorotrimetilsilano (2.2 equiv. por cada grupo ácido) a 0°C . Se dejó agitando 14 h dejando alcanzar temperatura ambiente. Después se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se utilizó el producto sin necesidad de una purificación posterior.

4.- Procedimiento general para tosilar, nosilar o mesilar aminoácidos dimetil éster.

A un matraz de fondo redondo se añadió el correspondiente aminoácido (1.0 equiv.) y diclorometano seco (0.1 M). Después se adicionó el correspondiente cloruro de sulfonilo (1.0 equiv.) y trietilamina (3.5 equiv.). La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente hasta que el análisis por cef mostró conversión total. Después se le adicionó una disolución de CuSO_4 y se lavó tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron con sulfato magnésico y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se purificó el producto de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando *n*-hexano/acetato de etilo.

5.- Procedimiento general para proteger aminas con grupos Boc.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

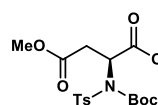
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

A un matraz de fondo redondo se añadió la correspondiente amina (1.0 equiv.) en acetonitrilo seco (0.7 M), trietilamina (1.5 equiv.) y anhídrido-Boc (1.5 equiv.), en este orden, a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitando hasta que análisis de ccf mostró conversión total del producto de partida. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. A continuación, el residuo se lavó con dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se concentraron bajo presión reducida y el producto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando la correspondiente mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo.

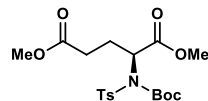
Descripción de productos

***N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-tosil-*L*-aspartato de dimetilo:** Este derivado de aminoácido fue



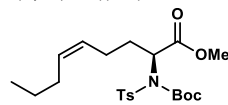
sintetizado siguiendo el procedimiento general ya descrito. Los datos espectroscópicos son consistentes con los descritos en la bibliografía.²¹

***N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-tosil-*L*-glutamato de dimetilo:** Este derivado de aminoácido fue



sintetizado siguiendo el procedimiento general ya descrito. Los datos espectroscópicos son consistentes con los descritos en la bibliografía.²²

(*S*, *Z*)-2-((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilfenil)sulfonamido)non-5-enoato de metilo: En un



matraz de fondo redondo se añadió el *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-tosil-*L*-glutamato de dimetilo (780 mg, 1.82 mmol) en dietiléter (0.1 M).

Se enfrió a -78°C y se añadió lentamente DIBAL-H (1M, 1.82 mL), manteniendo la reacción a esta temperatura hasta que se observó conversión total del éster de partida. Se permitió a la reacción alcanzar temperatura ambiente y se añadieron 5.0 equivalentes de H_2O por mol de DIBAL-H. Una vez que la reacción se volvió turbia se diluyó con dietiléter y se añadió MgSO_4 para eliminar restos del agua añadida anteriormente. La mezcla se filtró con Celite® y el disolvente se eliminó con presión reducida. El crudo del aldehído se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Por otro lado, en un matraz de fondo redondo se disolvió $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3\text{Br}$ (945 mg, 2.36 mmol), en THF (0.1 M), y se enfrió a 0°C . Se añadió a esta temperatura *n*-BuLi (2.5 M, 0.87 mL) lentamente observándose un cambio en la coloración de la suspensión a naranja oscuro. Se dejó

²¹ J. N. Hernández, F. R. P. Crisóstomo, T. Martín, V. S. Martín, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5050-5058.

²² J. N. Hernández, M. A. Ramírez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.*, **2003**, **68**, 743-746.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

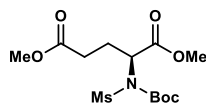
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

agitando 30 minutos y la suspensión se decantó para utilizar el sobrenadante disuelto para el siguiente paso.

El aldehído del primer paso se disolvió en THF dentro un matraz de fondo redondo y se enfrió a 0°C. Después se añadió el sobrenadante de la segunda reacción y se permitió que alcanzara temperatura ambiente. El exceso de reactivo de Wittig se neutralizó por adición de una disolución saturada de NH₄Cl (25 mL) y la disolución resultante se extrajo tres veces con dietiléter. La mezcla de las capas orgánicas se lavó salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo = 70:30) para obtener 600 mg (1.37 mmol, 75 % rendimiento).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.93 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.44 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (m, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.9 (t, 3H)
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 170.6, 150.0, 144.3, 136.8, 131.2, 129.0, 128.7, 128.0, 84.8, 59.1, 52.4, 30.6, 29.3, 28.3, 27.8, 24.4, 22.8, 21.6, 13.8. [α]_D²⁵ = -37.0 (c = 2.8, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) calculado: C₂₂H₃₃NO₆S 439.1457 observado: 462.1926 m/z ([M+Na]⁺).

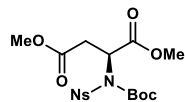
***N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(metilsulfonyl)-*L*-glutamato de dimetilo:**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.57-2.45 (m, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.9, 171.2, 151.8, 86.5, 59.9, 53.7, 52.7,

42.2, 31.4, 28.9, 26.4. [α]_D²⁵ = -51.5 (c = 2.2, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) calculado: C₁₃H₂₃NO₈S 353.1144, observado: 294.1011 m/z ([M-COOMe]⁺).

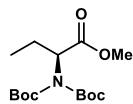
***N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(2-nitrobenzenesulfonyl)-*L*-aspartato de dimetilo:**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.48 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 5.57 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H), 1.35 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.4, 170.5, 150.8, 149.1, 135.2, 134.3,

133.8, 132.2, 125.6, 87.3, 56.6, 54.0, 53.1, 37.6, 28.7. [α]_D²⁵ = -2.2 (c = 3.0, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) calculado: C₁₇H₂₃N₂O₁₀S 446.0995, observado: 447.1029 m/z ([M+H]⁺).

***N*, *N*-di(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alaninato de metilo:**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.99-4.93 (q, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.50 (m, 21H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.6, 152.8, 84.1, 54.9, 53.1, 29.0, 16.6. [α]_D²⁵ = -35.3 (c = 3.2, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) calculado: C₁₄H₂₅NO₆ 303.1682,

observado: 244.1549 m/z ([M-COOMe]⁺).



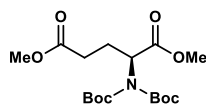
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

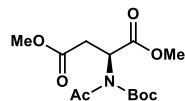
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

***N,N* di-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-glutamato de dimetilo:**



Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²²

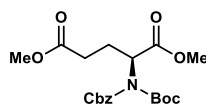
***N*-acetil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-aspartato de dimetilo:**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.73 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.50 (s, 3H), 151 (s, 9H) ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.4, 171.9, 171.1, 152.9, 85.5, 53.6, 53.5, 52.9, 36.2, 28.9, 27.4.

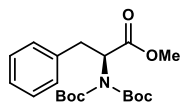
[α]_D²⁵ = -30.1 (*c* = 5.0, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) calculado: C₁₃H₂₁NO₇ 303.1318, observado: 244.1185 m/z ([M-COOMe]⁺).

***N*-benciloxycarbonil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-glutamato de dimetilo:**



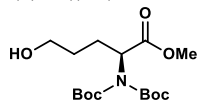
Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²²

***N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-tosil-*L*-fenilalaninato de metilo:**



Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental general ya descrito partiendo del precursor de tosilamida conocido.²³ ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33 (m, 7H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.40 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 5.6, 14.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 10, 14 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.7, 150.6, 144.3, 137.9, 137.2, 130.2, 129.3, 129.1, 128.8, 127.2, 126.1, 85.3, 60.9, 53.0, 36.7, 28.2, 21.9. [α]_D²⁵ = -52.8 (*c* = 3.0, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) calculado: C₂₂H₂₇NO₆S 433,1559, observado: 456.2028 m/z ([M+Na]⁺).

(*S*)-2-((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilfenil)sulfonamida)-5-hidroxi-pentanoato de metilo:



En un matraz de fondo redondo *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-tosil-*L*-glutamato de dimetilo (1g, 2.33 mmol) fue disuelto en THF (0.1 M, 23.3 mL) y la disolución fue enfriada a -78°C. Después se añadió DIBAL-H (25.13 mmol, 5.13 mL, 1M en ciclohexano) gota a gota y la reacción se dejó agitando a -78°C.

²³ M. Ordóñez, R. De la Cruz-Cordero, M. Fernández-Zertuche, M. A. Muñoz-Hernández, O. García-Barradas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3035-3043.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

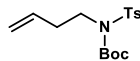
Identificador del documento: 2625148

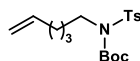
Código de verificación: NsyhBzxxk

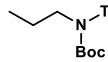
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

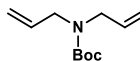
Después de unos minutos a esta temperatura se permitió alcanzar temperatura ambiente y se añadieron 40 mL de dietiléter seguido de 5 equivalentes de agua por cada equivalente de DIBAL-H añadido. Al producirse la turbidez en la reacción se añadió $MgSO_4$ en exceso para posteriormente filtrar con un filtro de Celita y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano: AcOEt = 5:5) para obtener 631 mg (1.57 mmol, 70%).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.93 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.10 (m, 1H), 3.73 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.28 (s, 9H) ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 170.5, 149.9, 144.3, 136.6, 129.0, 128.6, 84.9, 62.2, 59.2, 52.4, 29.5, 27.8, 26.8, 21.6. $[\alpha]_D^{25} = -51.5$ ($c = 2.7$, $CHCl_3$). HRMS (ESI⁺) calculado: $C_{18}H_{27}NO_7S$: 401.4740; observado: 401.4742 m/z ($[M-COOMe]^+$).

But-3-en-1-il(tosil)carbamato de *tert*-butilo: Este carbamato fue sintetizado con el  procedimiento experimental ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²⁴

Hex-5-en-1-il(tosil)carbamato de *tert*-butilo: Este carbamato fue sintetizado con el  procedimiento experimental ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²⁵

Propil(tosil)carbamato de *tert*-butilo: Este carbamato fue sintetizado por el procedimiento  general descrito anteriormente. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.81 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.81 (t, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.80 (q, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.98 (t, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 152.1, 144.9, 138.7, 130.2, 128.8, 84.9, 49.7, 28.9, 24.4, 22.6, 12.0. HRMS (ESI⁺) calculado: $C_{15}H_{23}NO_4S$ 313.1348; observado: 258.0800 m/z ($[M-C_4H_9+H]^+$).

Dialilcarbamato de *tert*-butil (Table 3, entry 4): Este carbamato fue sintetizado con el  procedimiento experimental ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²⁶

²⁴ A. Padwa, M. Dimitroff, A. G. Waterson, T. Wu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3986-3997.

²⁵ H. Ito, K. Omodera, Y. Takigawa, T. Taguchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1499-1501

²⁶ J. M. Muñoz-Molina, T. R. Belderrain, P. J. Pérez, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2365-2372.



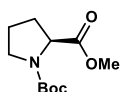
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

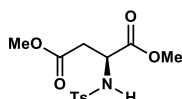
1-(*tert*-butil) 2-metil (*S*)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato: este compuesto fue preparado a partir de



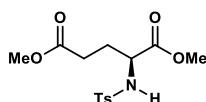
L-prolina por el método de Confalone dando el éster metílico deseado como un aceite transparente.²⁷

Productos finales

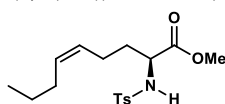
***N*-tosil-*L*-aspartato de dimetilo:** Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²¹



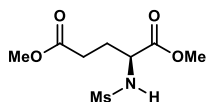
***N*-tosil-*L*-glutamato de dimetilo:** Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²²



(*S*, *Z*)-2-((4-metilfenil)sulfonamido)non-5-enoato de metilo: Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.71 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 0.88 (t, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 172.1, 143.6, 136.8, 131.6, 129.6, 127.3, 55.5, 52.4, 33.5, 29.2, 22.8, 22.6, 21.5, 13.7. [α]_D²⁵ = +24.6 (c = 2.1, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) MS calculado: C₁₇H₂₅NO₄S 339.1504, observado 340.1583 m/z ([M+H]⁺).



***N*-(metilsulfonil)-*L*-glutamato de dimetilo:** Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.04 d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.1, 173.2, 56.3, 53.9, 52.9, 42.2, 30.7, 29.2. [α]_D²⁵ = -8.8 (c = 2.3, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) calculado: C₈H₁₅NO₆S 253.0620, observado: 253.0627 m/z ([M-COOMe]⁺).



²⁷ P. Confalone, E. Huie, S. Ko, G. Cole, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 482-487.



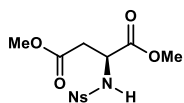
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

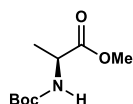
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

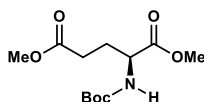
Dimetil *N*-(2-nitrobenzensulfonyl)-*L*-aspartato: Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.13-3.07 (dd, 1H), 2.95-290 (dd, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.7, 171.1, 148.6, 135.4, 134.6, 133.9, 131.4, 126.5, 54.0, 53.8, 53.2, 38.5. [α]_D = -150.0 (c = 1.0, CHCl₃, 25 °C). HRMS (ESI⁺) calculado para C₁₂H₁₄N₂O₈S 346.0471, observado 347.0511 m/z ([M+H]⁺).



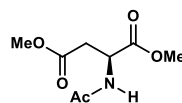
***N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alaninato de metilo:** Este derivado de alanina fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²⁸



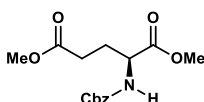
***N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-glutamato de dimetilo:** Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²²



***N*-acetil-*L*-aspartato de dimetilo:** Este derivado de aspártico fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.47 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.04 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.6, 172.2, 170.8, 53.8, 53.0, 49.5, 37.1, 24.1. [α]_D²⁵ = +28.5 (c = 3.0, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) calculated para C₈H₁₃NO₅ 203.0794, observado 204.1205 m/z ([M+H]⁺).



***N*-benzoxicarbonil-*L*-glutamato de dimetilo:** Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²²



²⁸ M. L. Di Gioia, A. Barattuci, P. Bonaccorsi, A. Leggio, L. Minuti, E. Romio, A. Temperini, C. Siciliano, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 2678-2686.



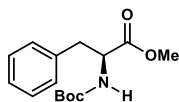
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

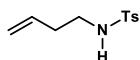
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

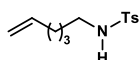
Tosil-L-fenilalaninato de metilo: Este derivado de glutámico fue sintetizado con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²³



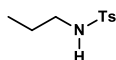
N-(but-3-en-1-il)-4-metilbencenesulfonamida: Esta sulfonamida fue sintetizada con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²⁴



N-(hex-5-en-1-il)-4-metilbencenesulfonamida: Esta sulfonamida fue sintetizada con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.²⁹



4-metil-N-propilbencenesulfonamida: Esta sulfonamida fue sintetizada con el procedimiento experimental de desprotección ya descrito y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.³⁰



²⁹ T. Aubineau, J. Cossy, *ChemComm.*, **2013**, 49, 3303-3305.

³⁰ X. Tang, L. Huang, C. Qi, X. Wu, W. Wu, H. Jiang, *ChemComm.*, **2013**, 49, 6102-6104

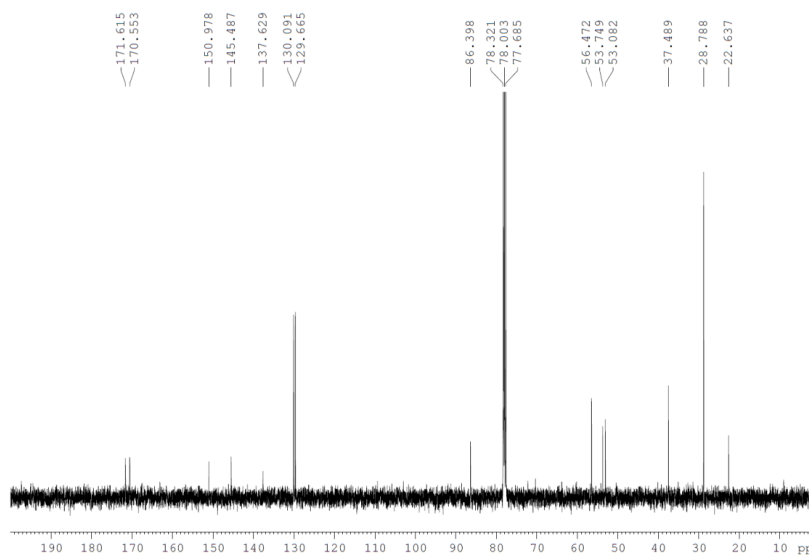


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

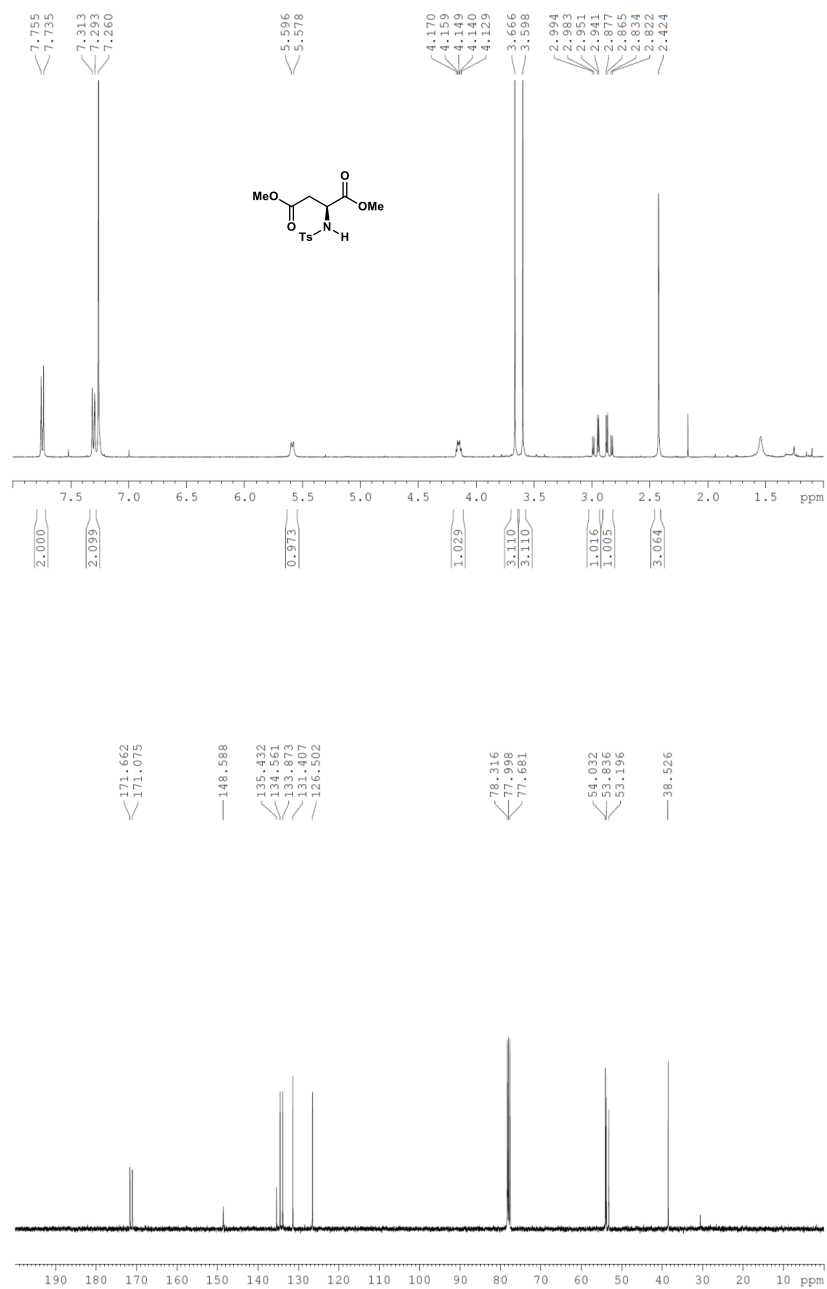
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

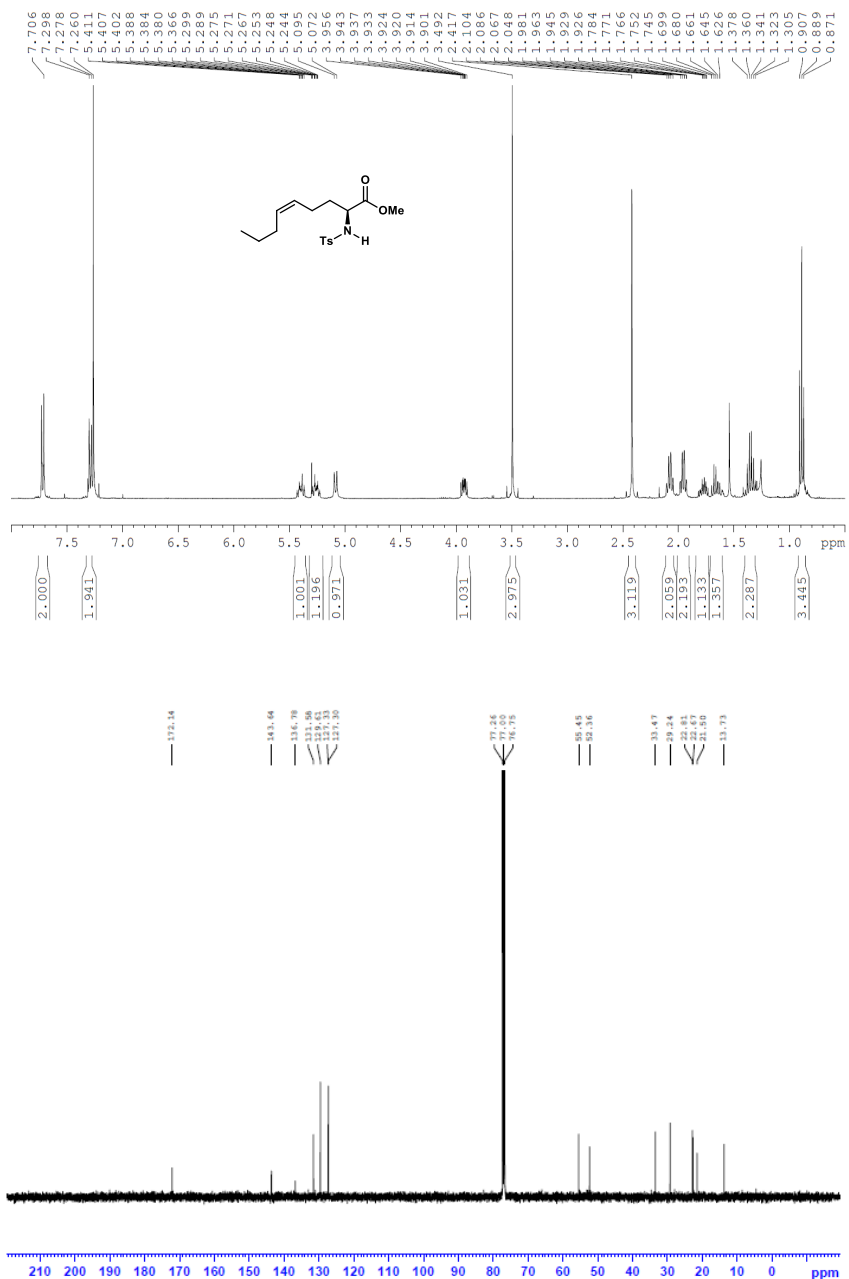
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

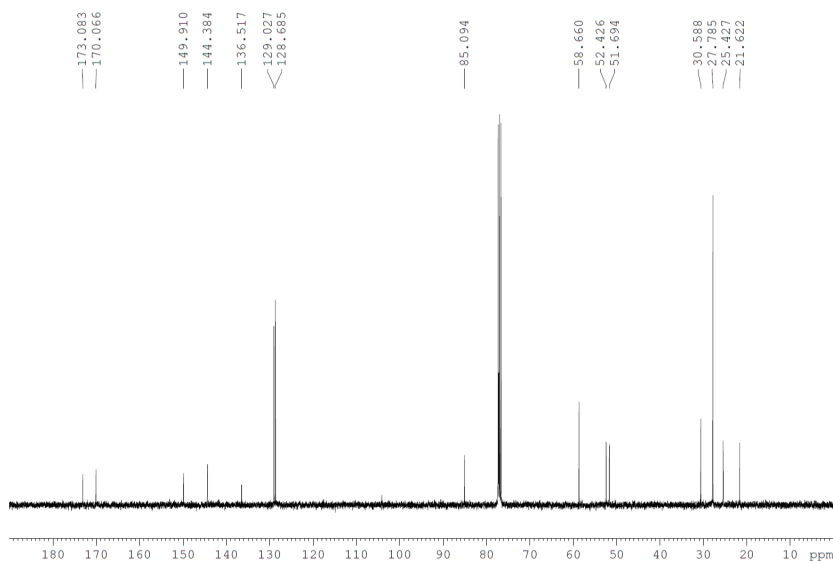
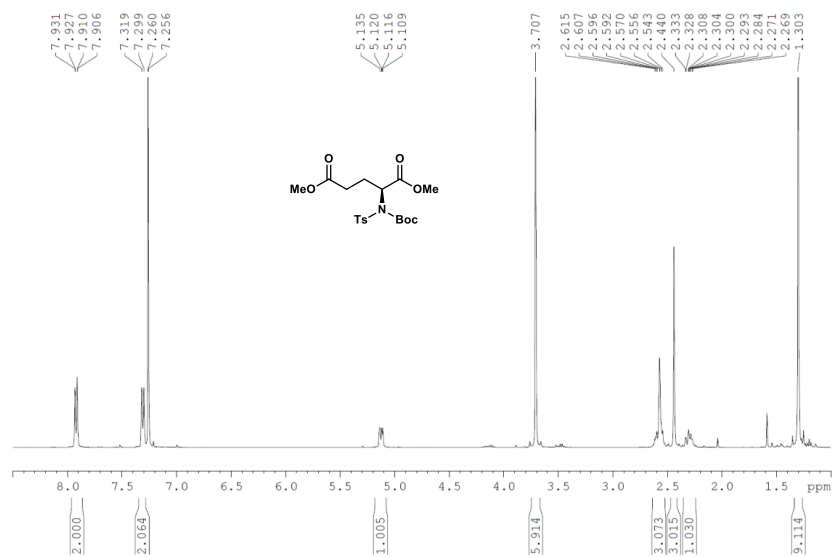
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

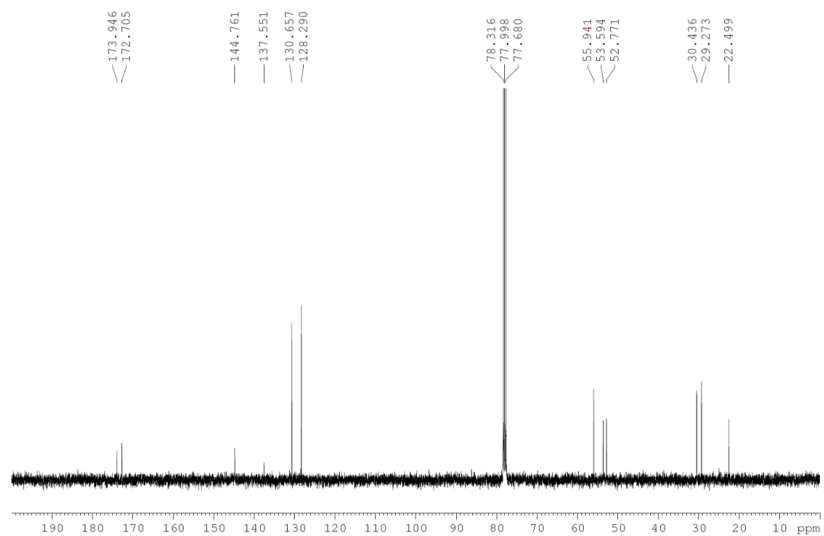
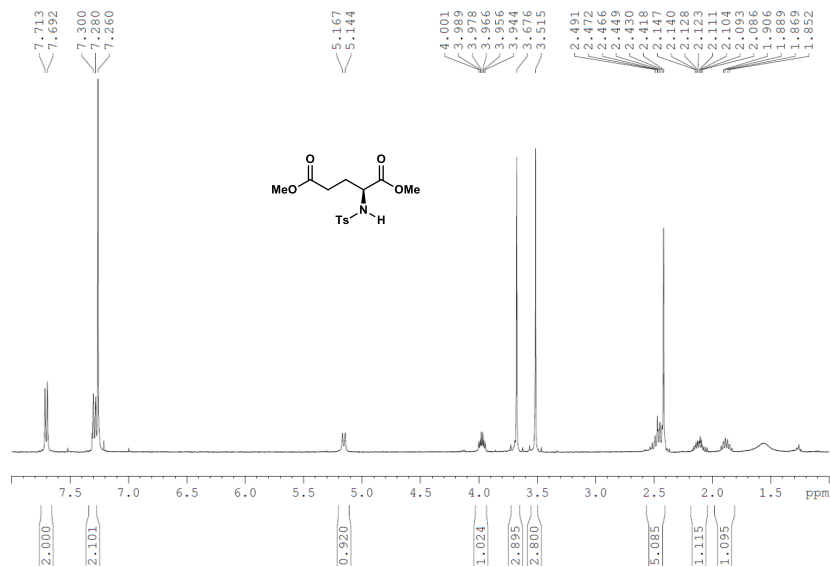
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

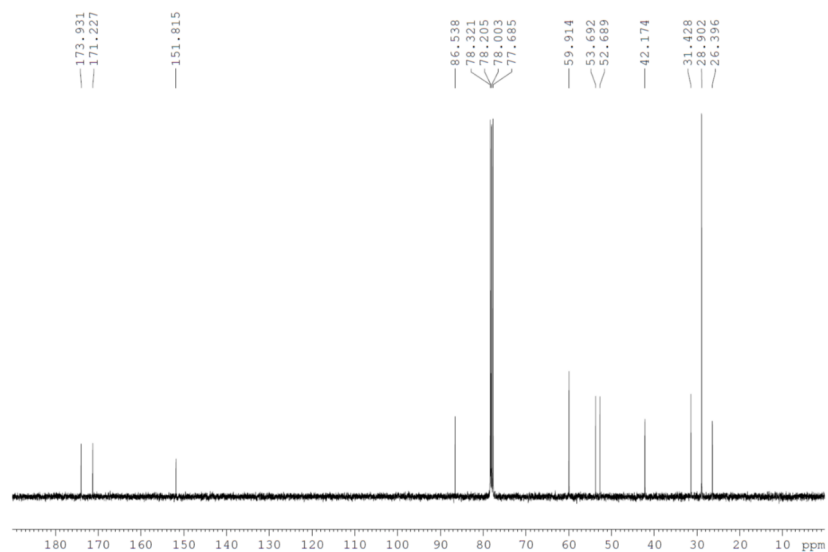
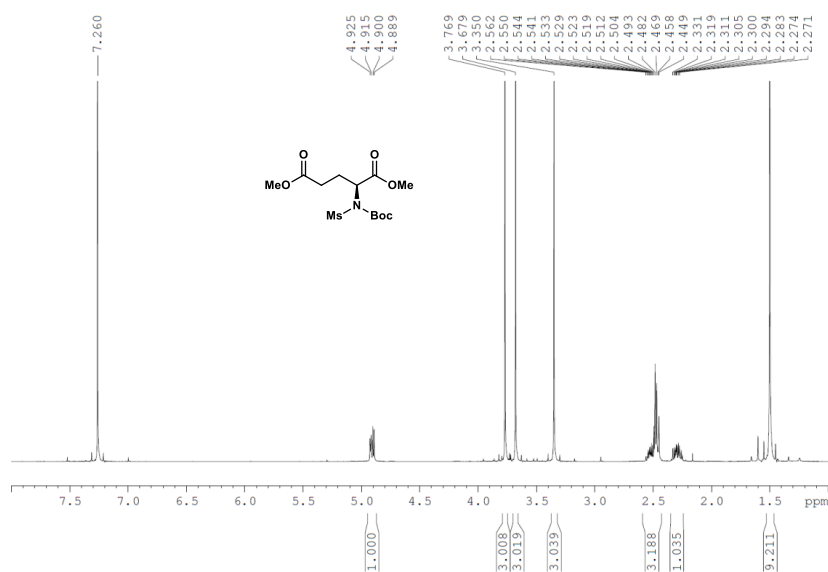
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

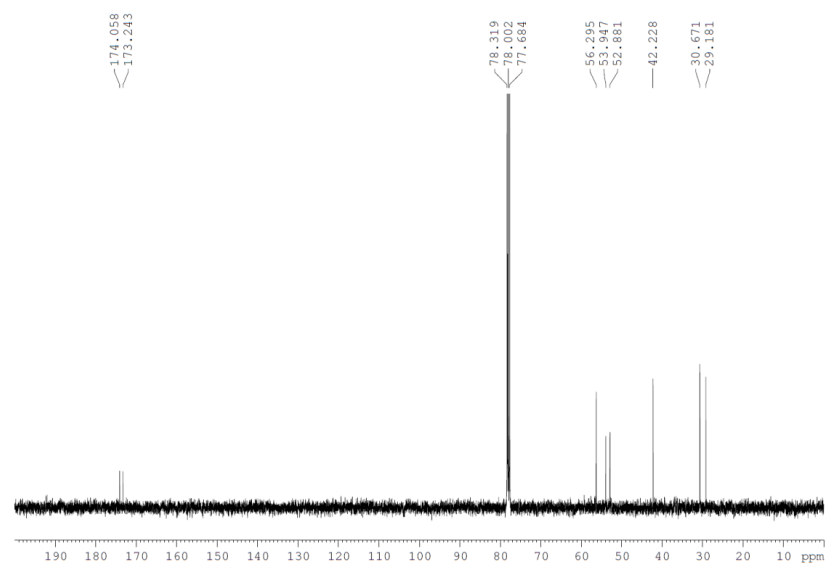
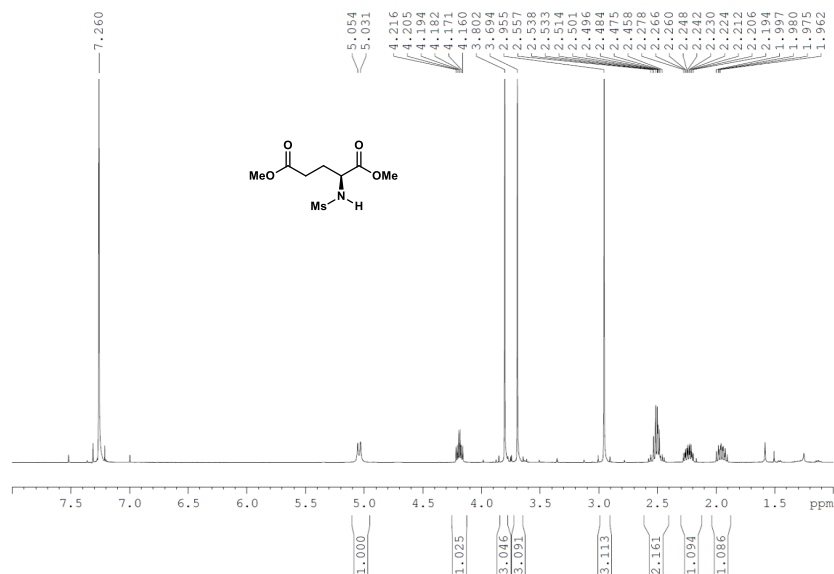
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

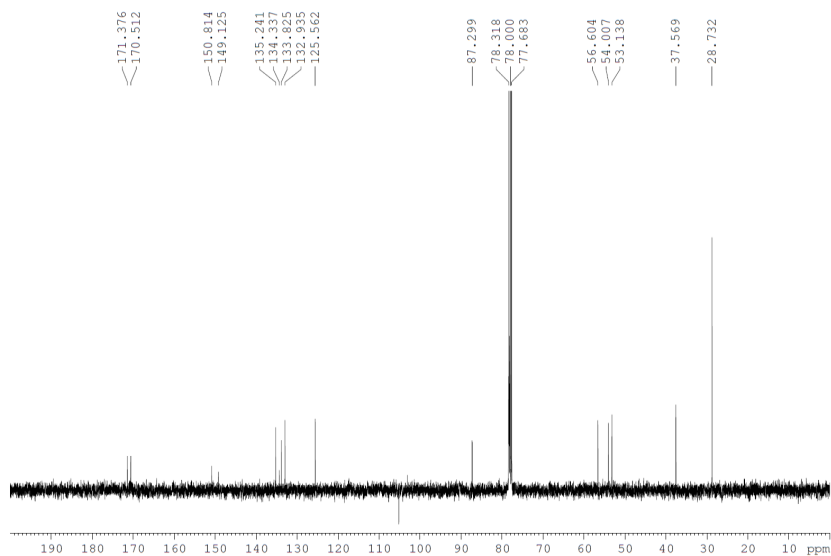
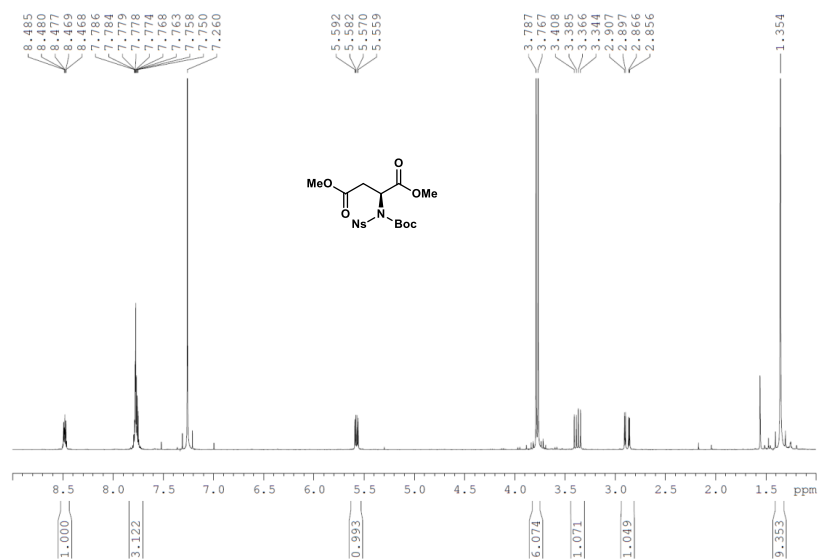
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

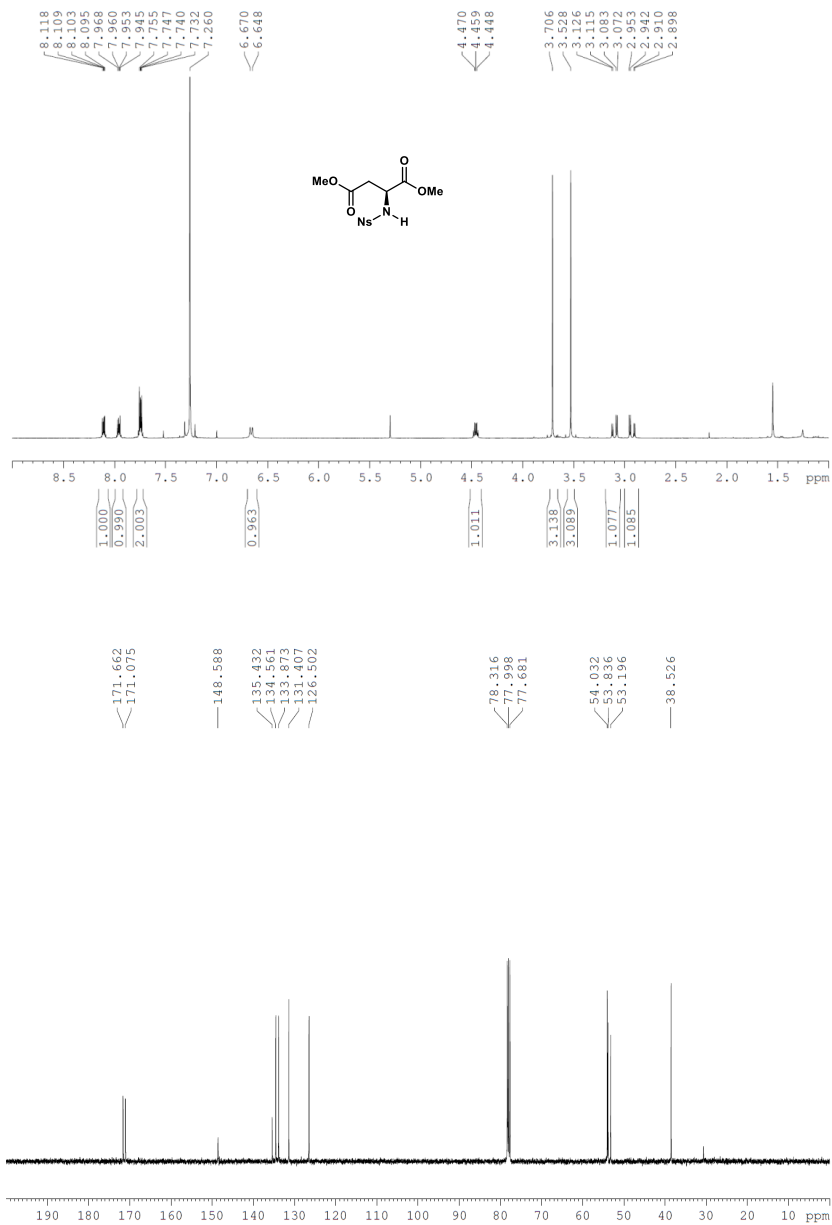


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

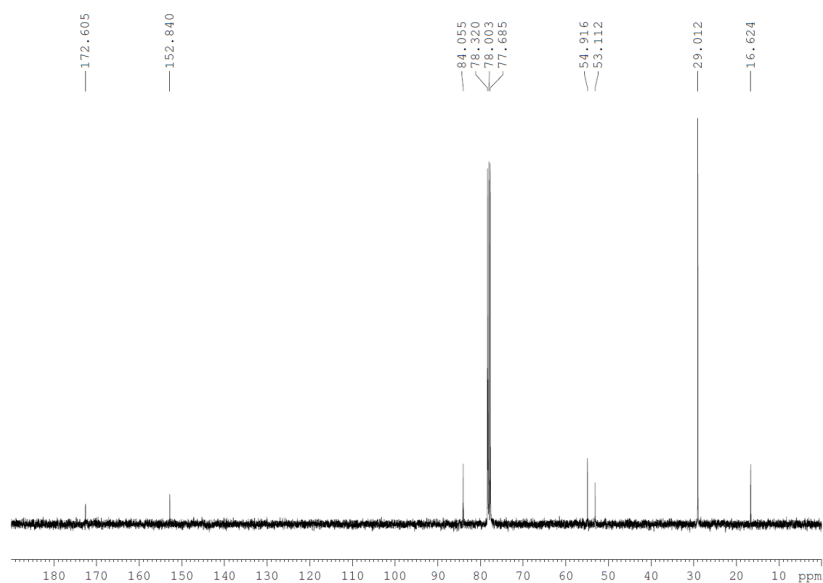
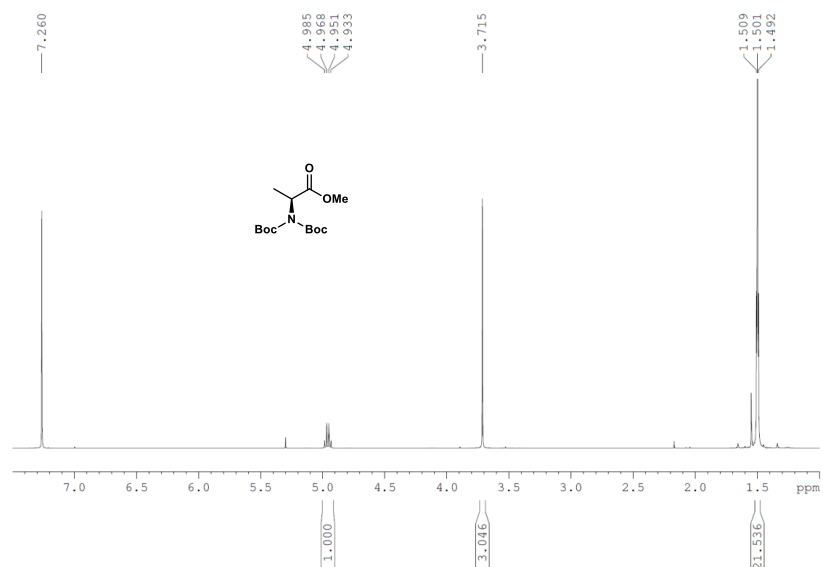
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

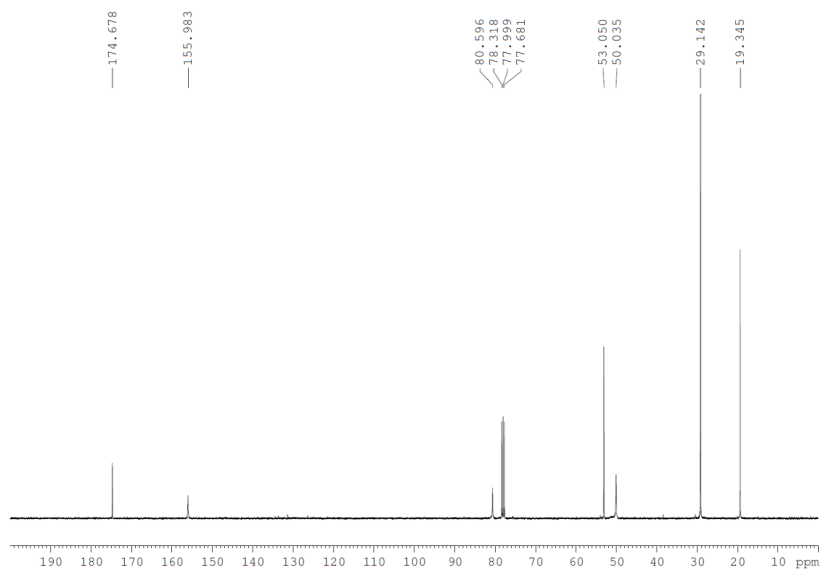
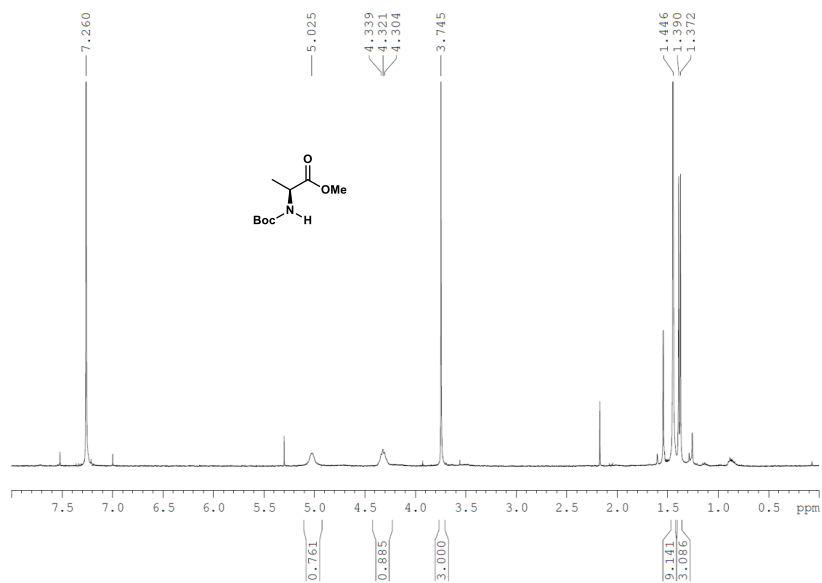
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

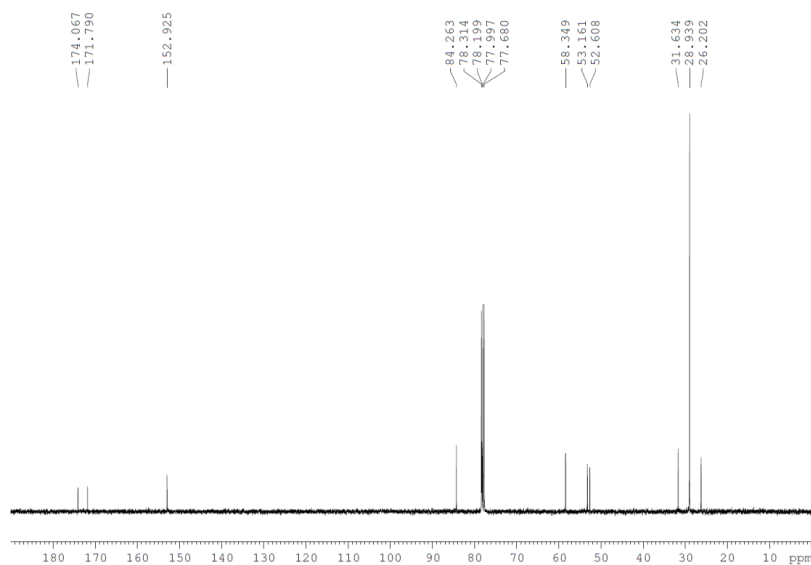
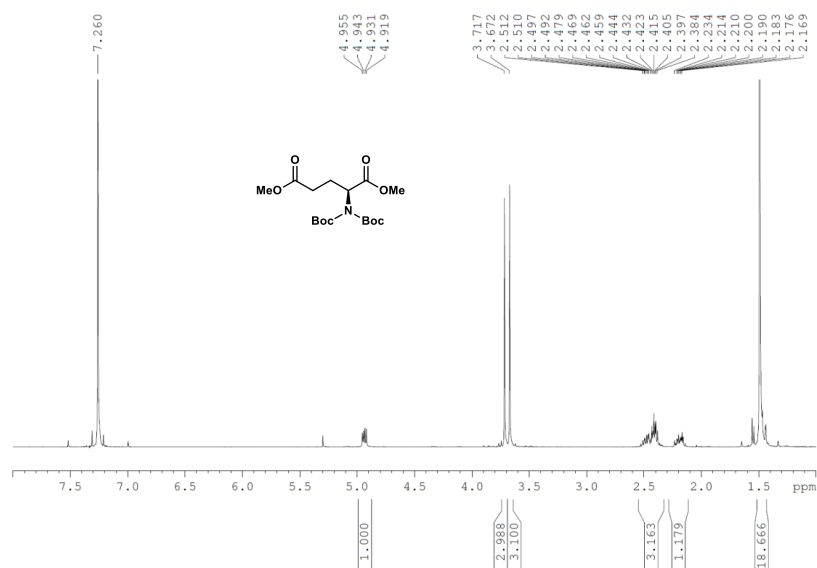
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

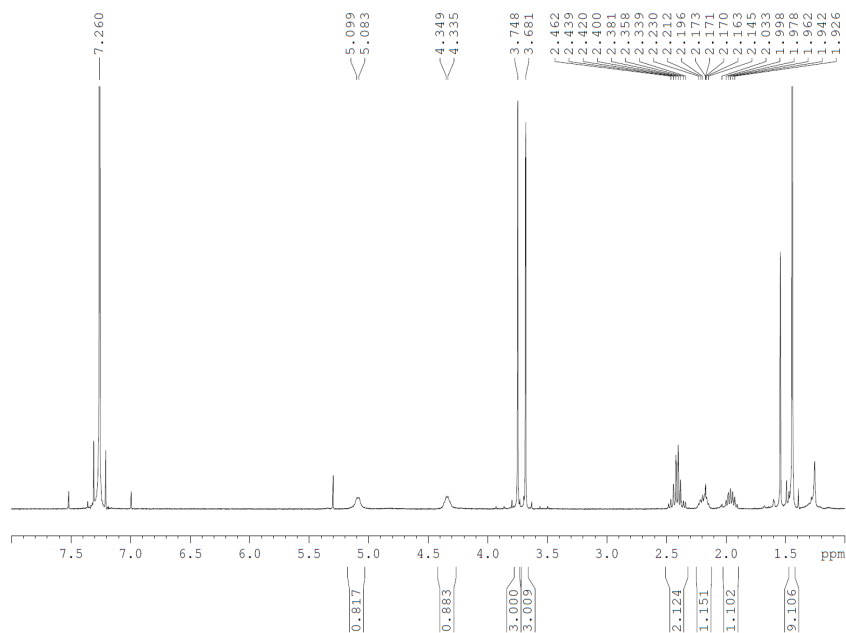
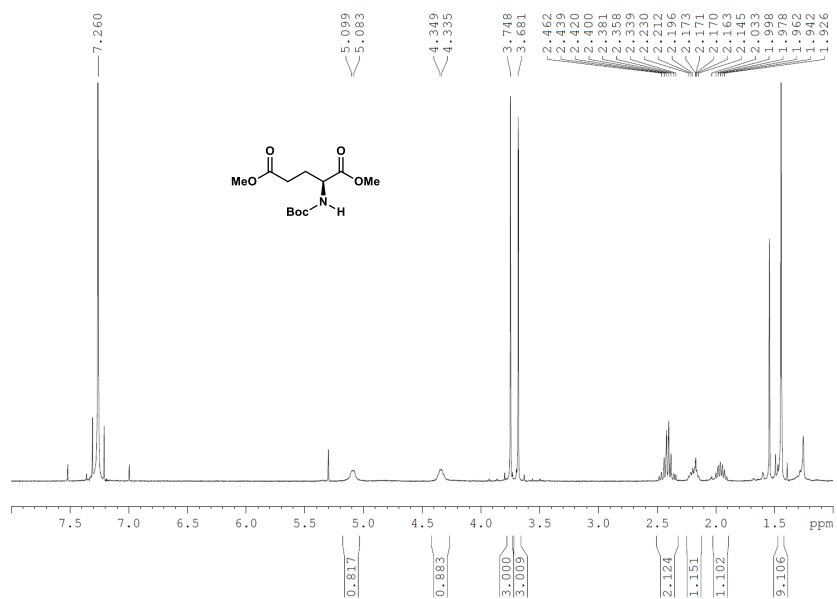
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

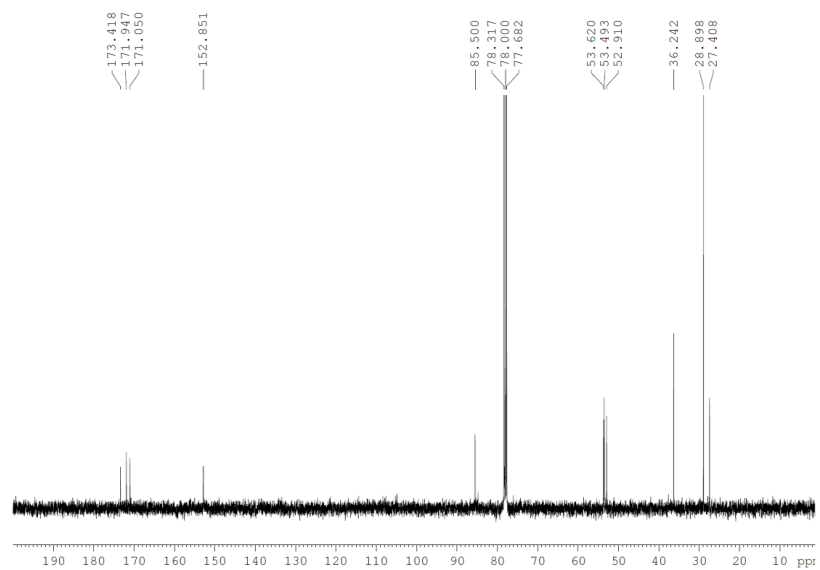
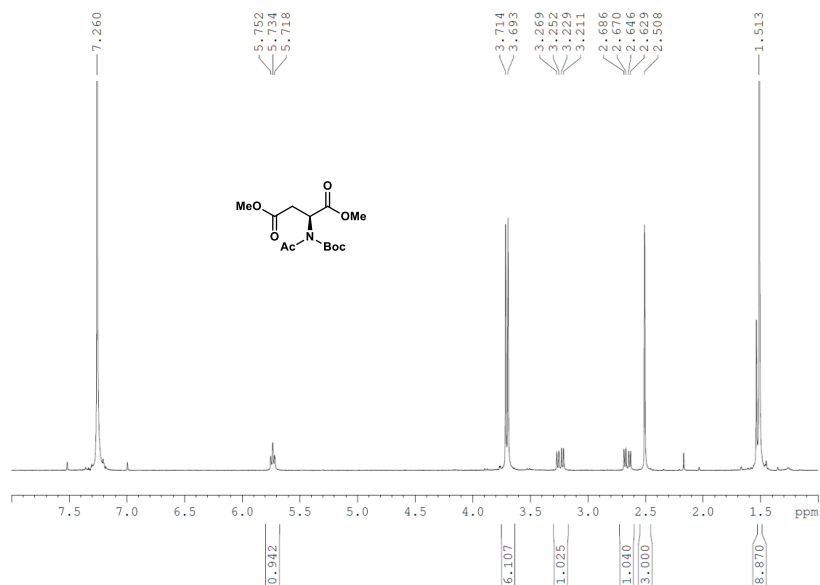
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

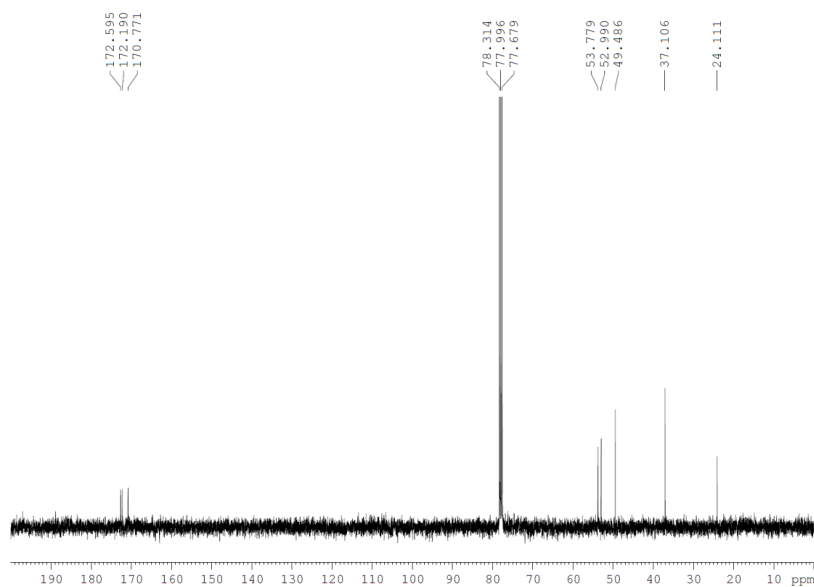
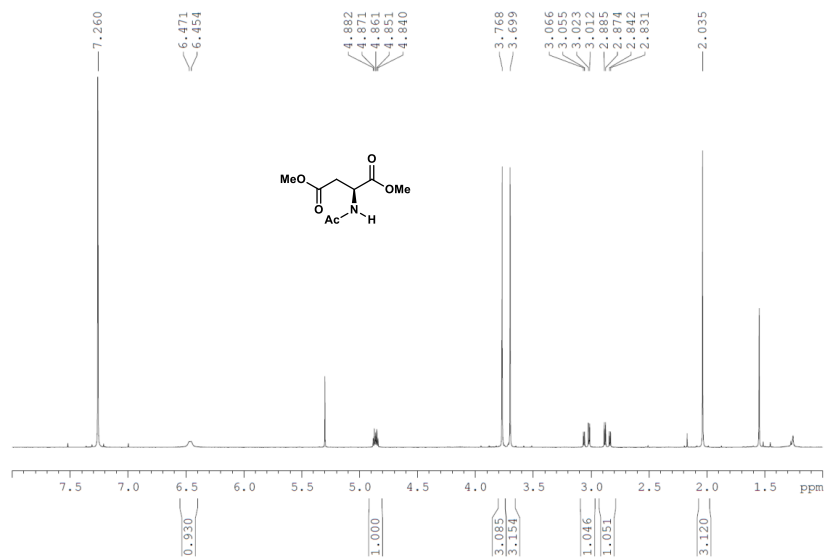
20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

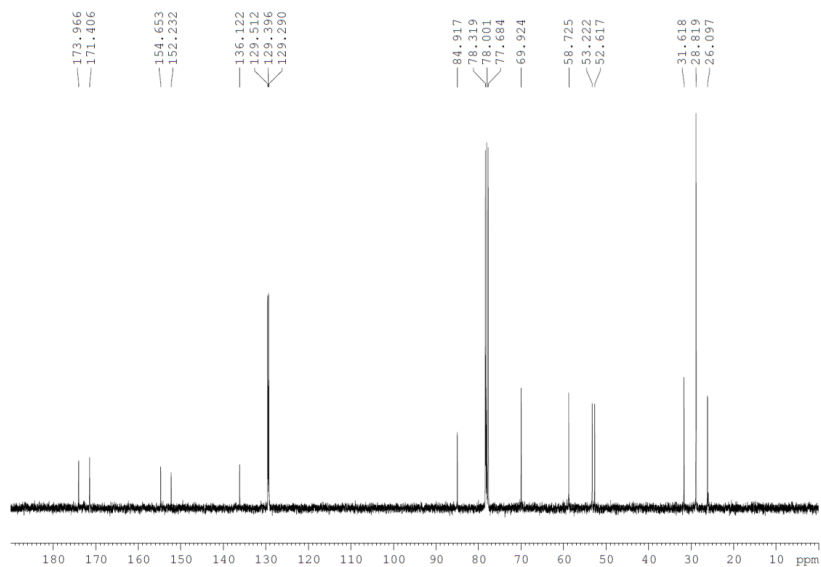
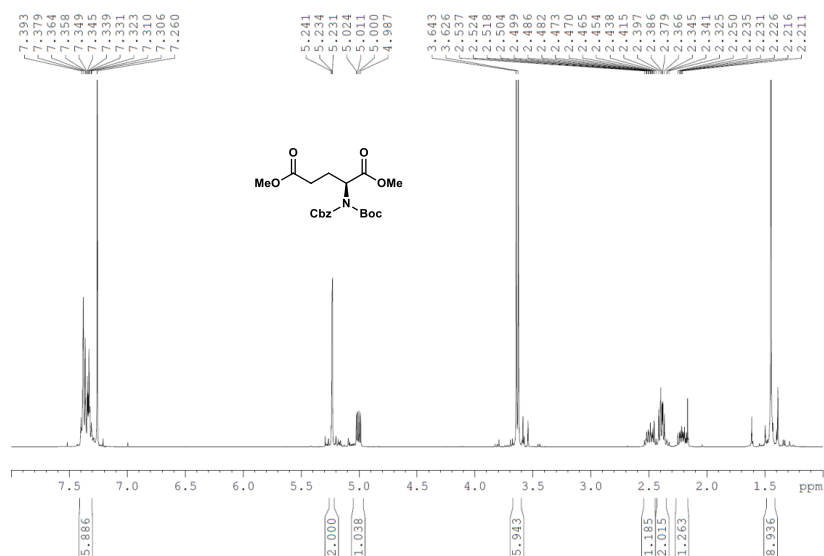
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

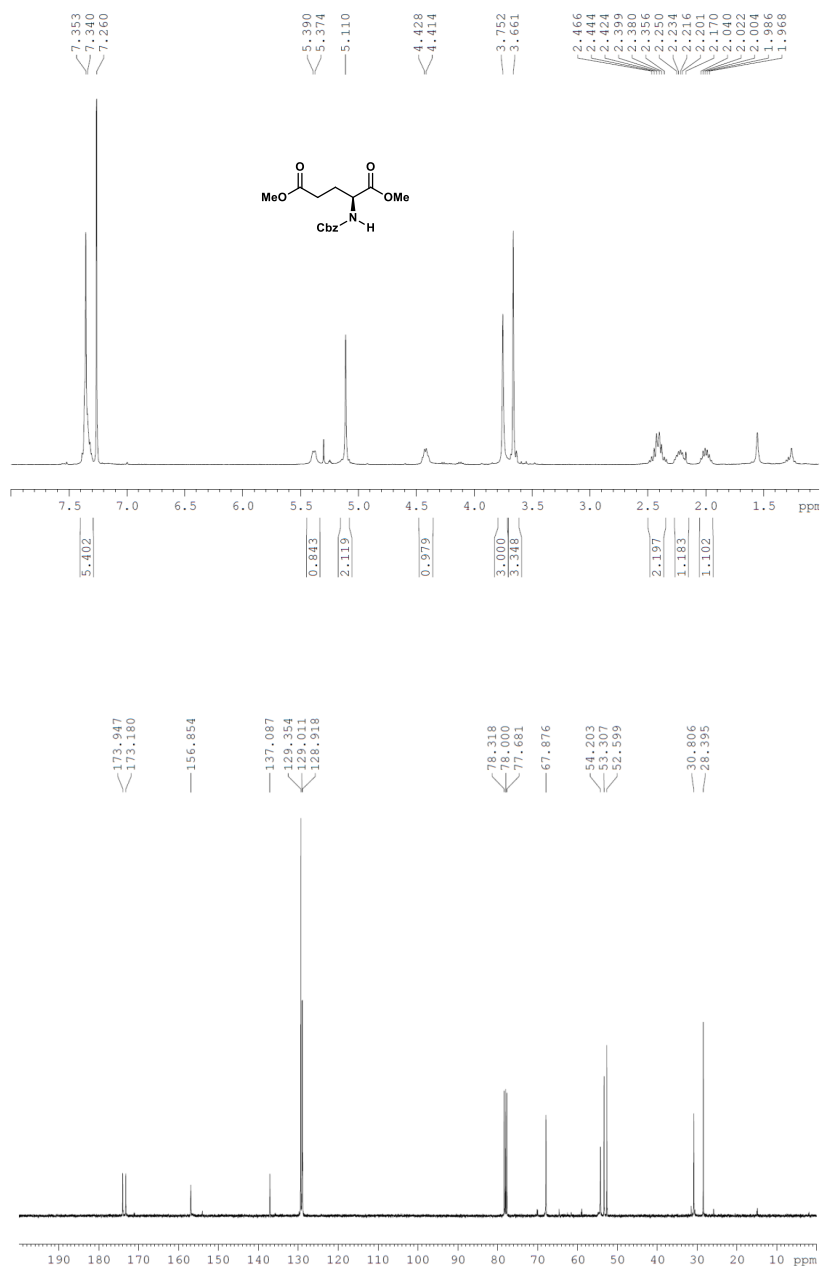


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

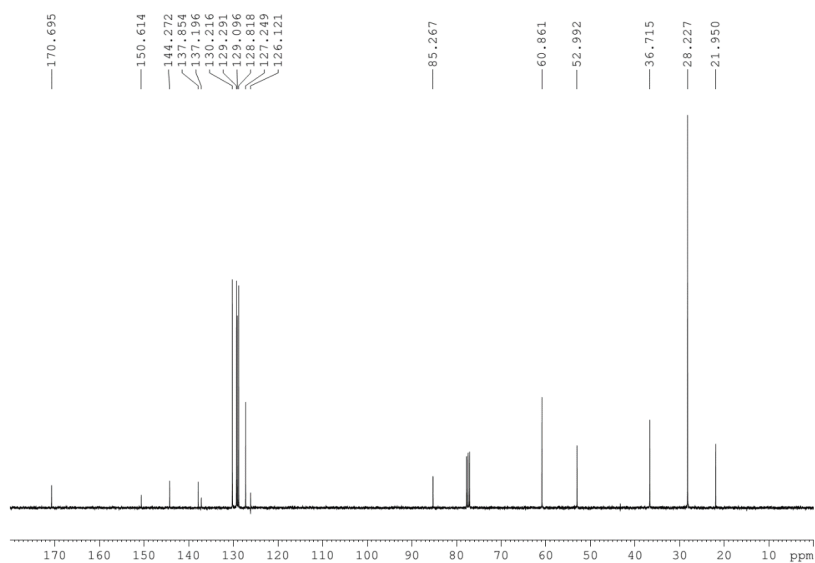
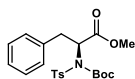
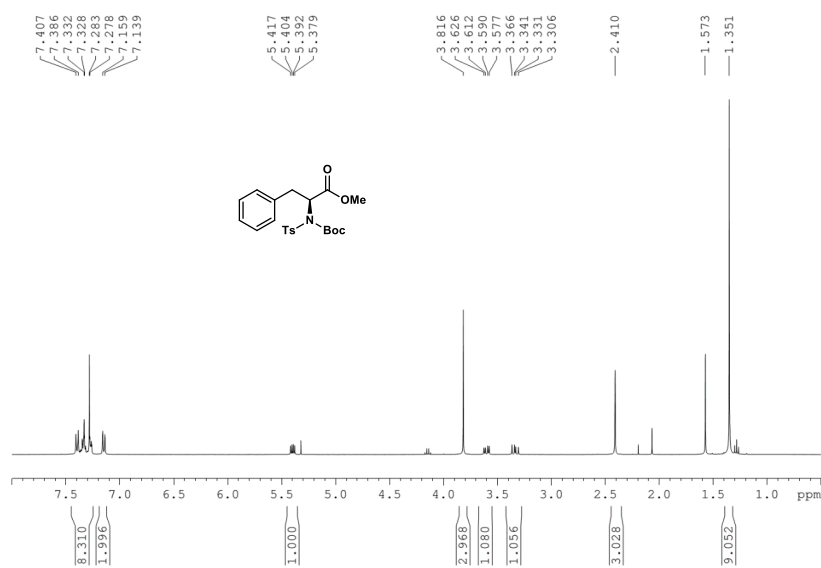
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

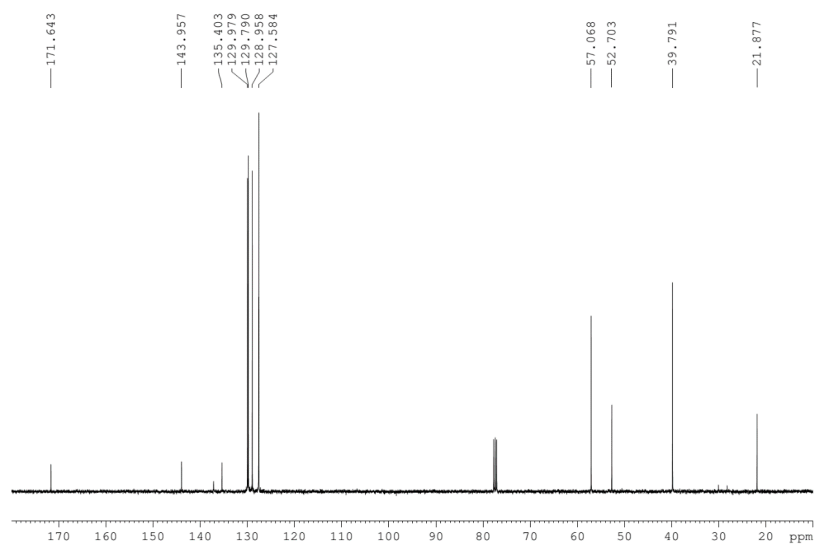
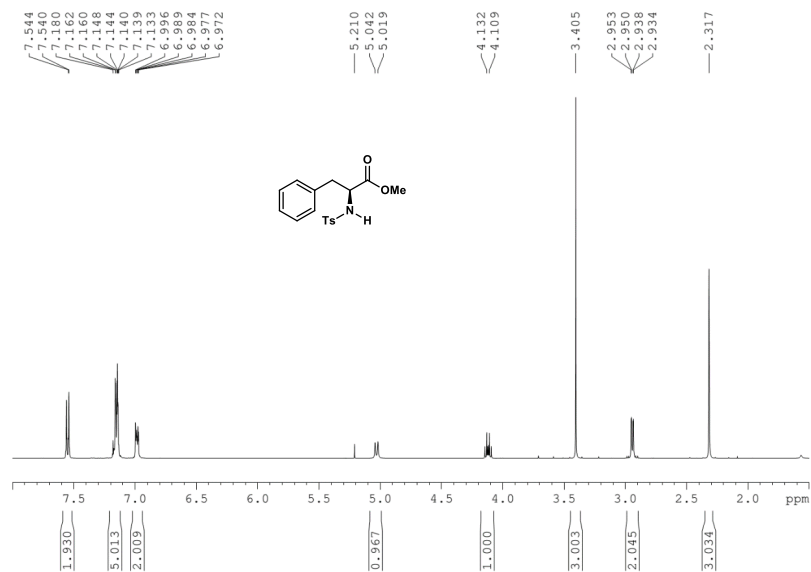
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

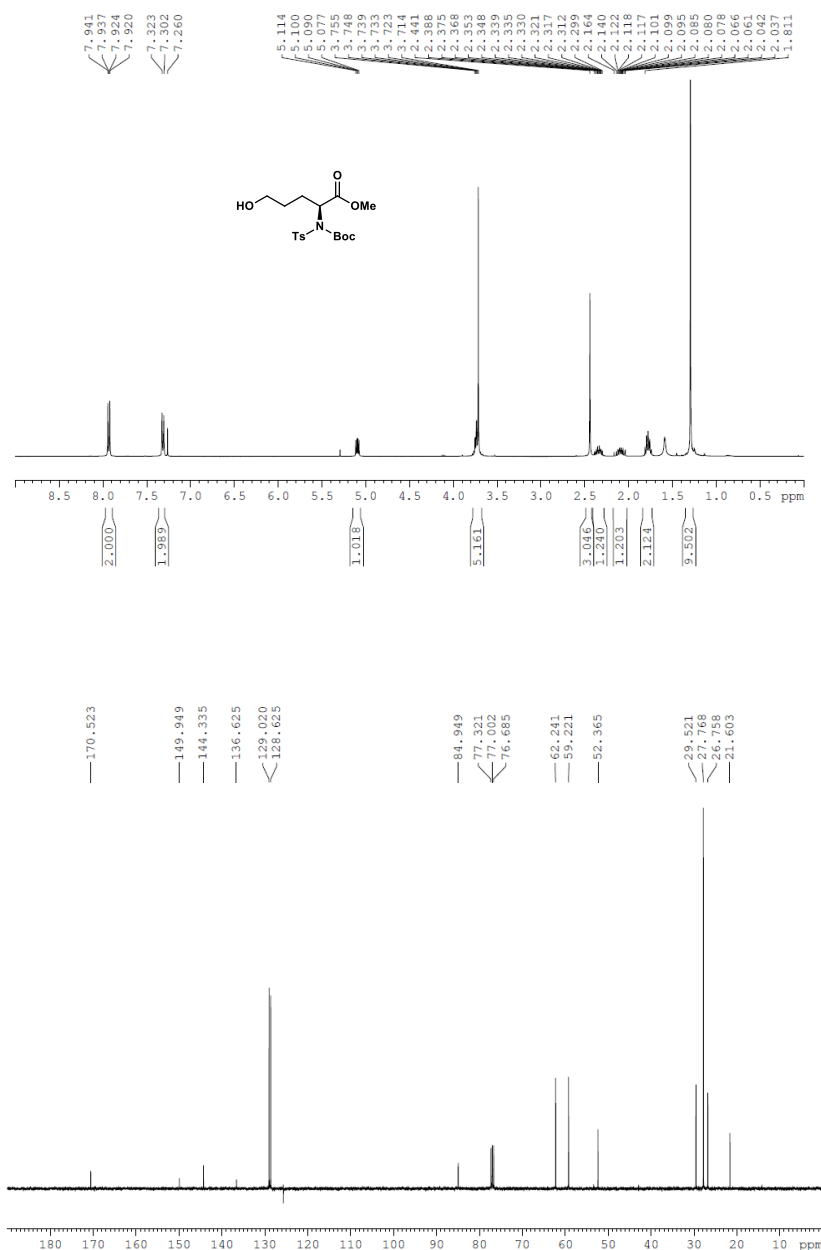
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

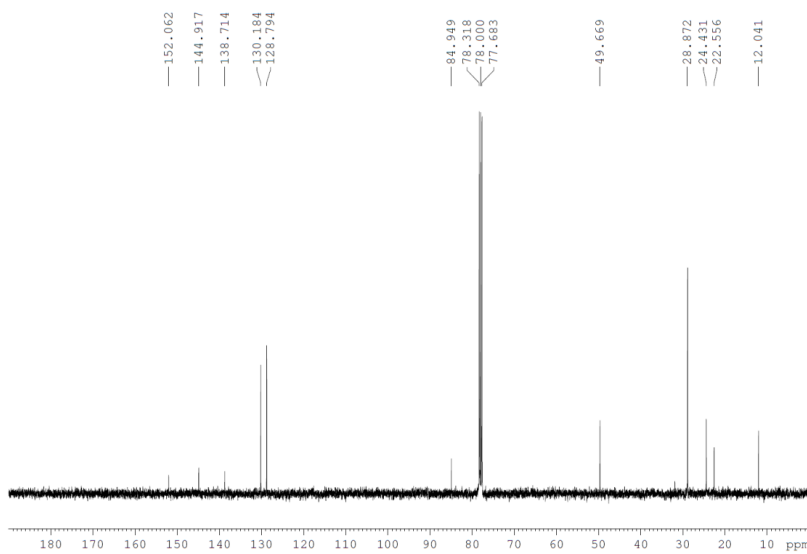
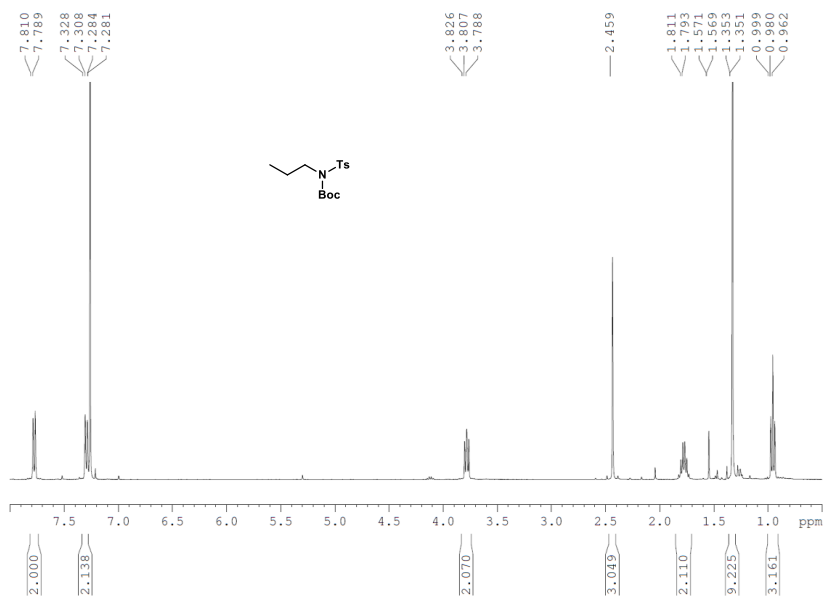


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

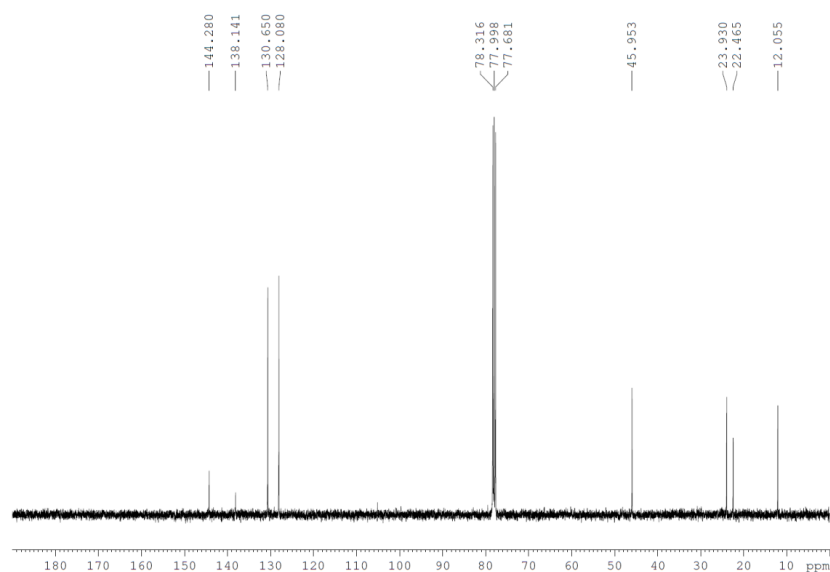
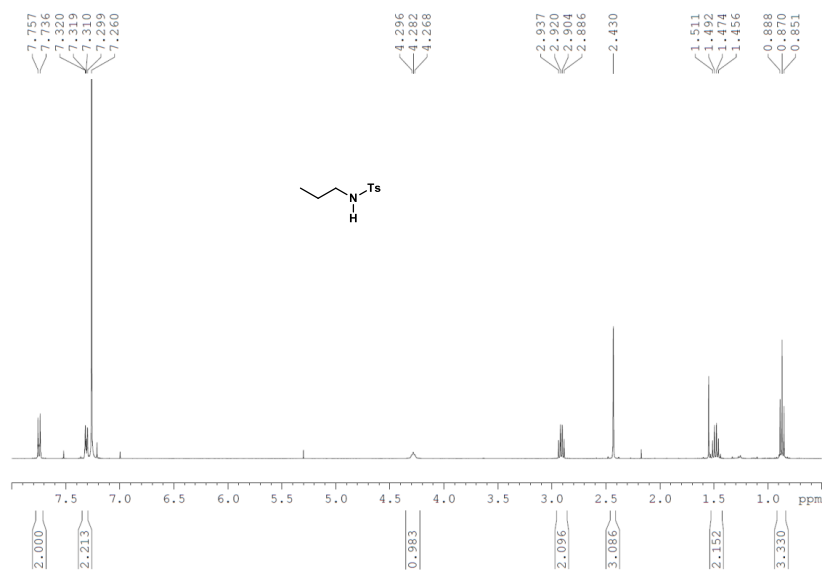
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

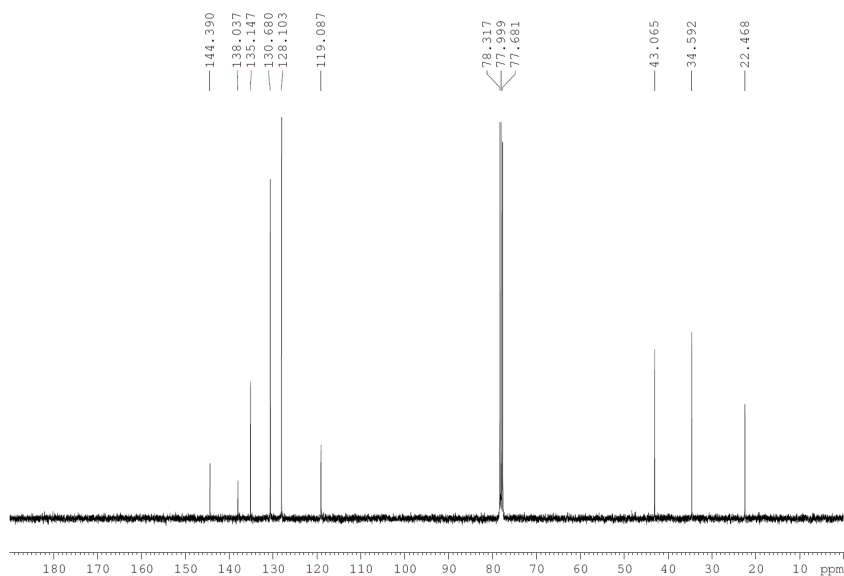
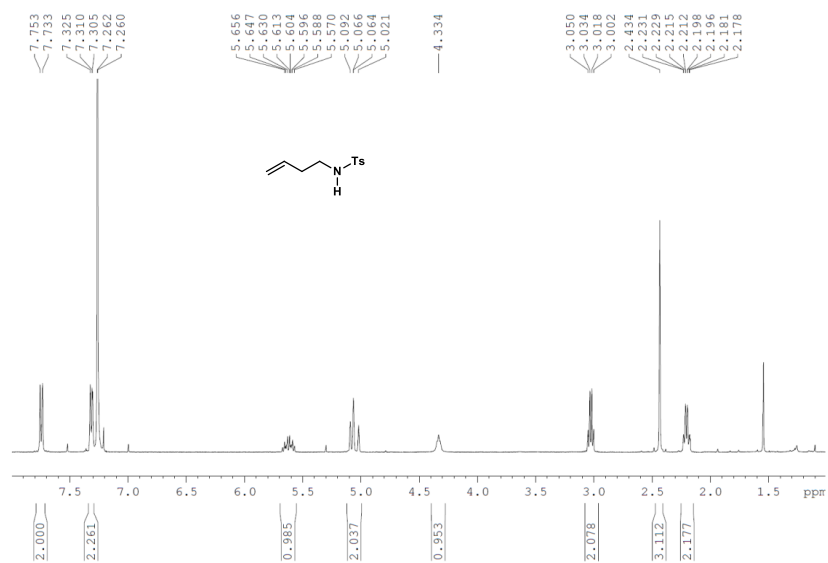
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

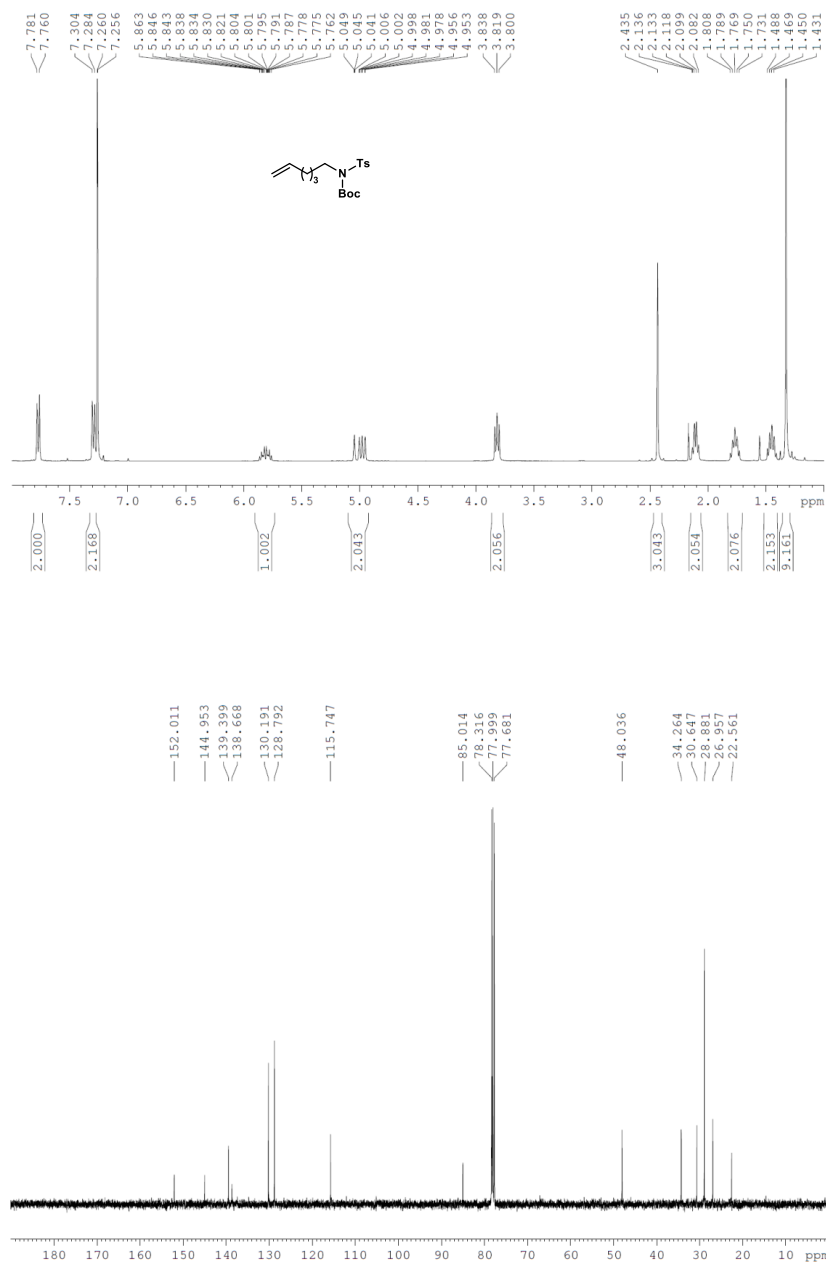
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

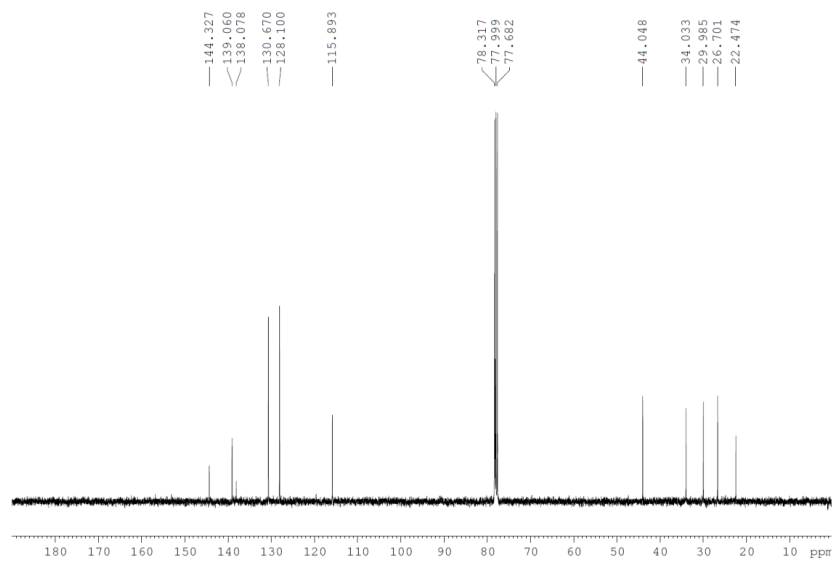
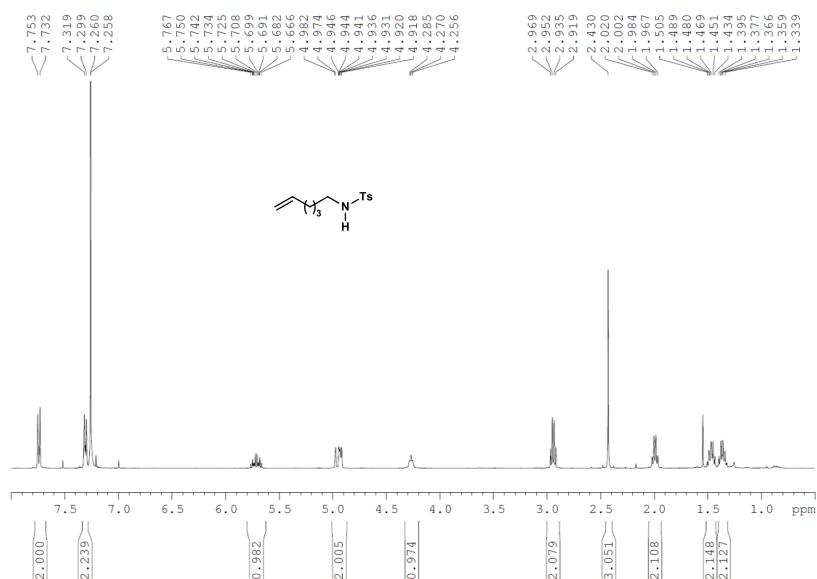
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

CAPÍTULO 2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

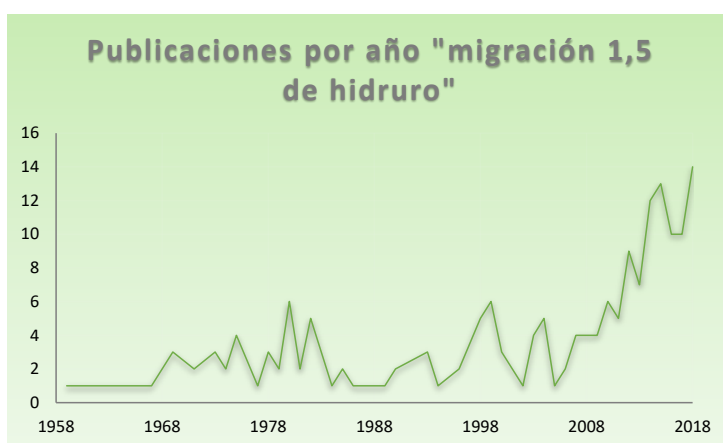
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Introducción

En la química orgánica, podemos ver a lo largo de la historia como la activación de grupos funcionales ha ido en evolución. Siempre buscando formas más rápidas, más eficientes, más innovadoras, o todas juntas al mismo tiempo, con el fin de modificar químicamente estos grupos y consiguiendo un fin de alto valor sintético. En este sentido, prácticamente todos los intentos han ido dirigidos a manipular a voluntad grupos funcionales con sustituyentes y/o enlaces que propician una reactividad específica, obviando los hidrocarburos. Sin embargo, y a pesar de las dificultades, los químicos sintéticos han intentado sentar las bases de metodologías que sean capaces de modificar los enlace C-H estructurales.

Protagonista encubierto en la naturaleza de la estructura orgánica, se considera uno de los enlaces menos reactivos conocidos. Ser capaces de poder modificar un enlace de estas características supone un gran reto para todos aquellos que buscamos investigar e innovar en la síntesis metodológica de moléculas orgánicas.

A día de hoy, dentro de la química orgánica, existen un buen número de funcionalizaciones C-H.¹ Sin embargo, las migraciones de hidruro dentro de las funcionalizaciones C-H redox neutras han surgido con gran fuerza en los últimos años.



¹ a) Pan, S. C., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 1374-1384; b) Zheng, C. You, S.-L., *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 6173-6214.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

En esta introducción daremos un repaso de la química más significativa con migración de hidruro y en especial de la migración 1,5 de hidruro.

Precedentes de migraciones 1,5 de hidruros

Para empezar en este tema primero debemos definir que es una funcionalización C-H mediante un proceso redox neutro. Las funcionalizaciones C-H se basan en procesos en los que se produce un fenómeno de migración de un átomo de hidrógeno perteneciente a un enlace C-H (principalmente en carbonos sp^3). Esto es debido a la oxidación de un grupo funcional de la molécula ya sea por oxidantes externos como por procesos de oxidación internos. Como podemos ver en la figura 1, el proceso de migración siempre es posterior a la oxidación y produce como consecuencia de la misma, la funcionalización de la molécula por diversos caminos tanto intramoleculares como intermoleculares. Esta funcionalización es consecuencia de la formación de cargas producidas en la migración del hidruro.

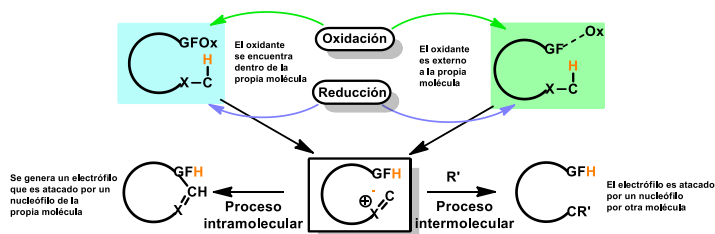


Figura 1. Esquema de procesos de funcionalización C-H mediante migraciones de hidruro.

En todos aquellos procesos redox de funcionalización C-H, como los que hemos visto en la figura anterior, en los que la suma de las cargas netas sea nula, podemos decir que estamos tratando procesos redox neutros de funcionalización C-H.²

Los principales grupos tanto dadores de hidruro como los aceptores podemos verlos en el siguiente esquema. Los dadores más eficientes se caracterizan por tener funcionalizaciones oxigenadas y nitrogenadas enlazadas al mismo carbono que dicho hidrógeno. Esto produce que los pares electrónicos libres migren para compensar la deficiencia electrónica que produce la migración del hidruro. La presencia de dobles enlaces en posición alfa o anillos aromáticos posibilita la opción de generar carbocationes considerablemente estables.

² a) Haibach, M. C. Seidel, D., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2014**, 53, 5010-5036; b) Peng, B. Maulide, N., *Chem.-Eur. J.*, **2013**, 19, 13274-13287; c) Kwon, S. J. Kim, D. Y., *Chem. Rec.*, **2016**, 16, 1191-1203.

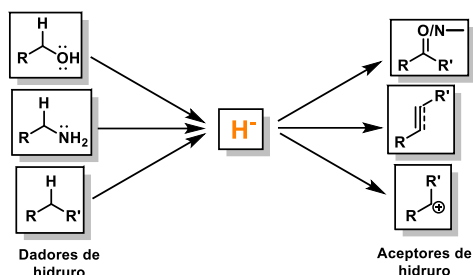


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

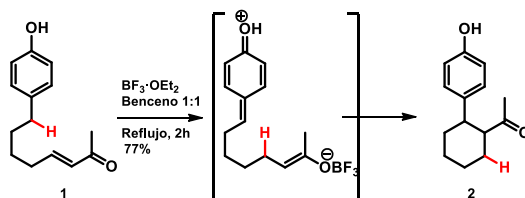


Esquema 1. Tipos de dadores y aceptores de hidruro en procesos de funcionalización redox neutra.

A continuación, haremos un breve repaso de las precedentes existentes desde su origen, discutiendo resumidamente características y mecanismos.

Primeros trabajos

Para comenzar a hablar de la migración 1,5 de hidruro, en 1969 aparece el primer caso de migración 1,5 de hidruro publicado por Atkinson y colaboradores.³ El derivado fenólico **1**, en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a reflujo, muestra una activación de la enona, favoreciendo una migración del hidruro y formando una especie zwitteriónica. Un ataque nucleofílico del enol activado por el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ rearomatiza el fenol y forma un nuevo ciclo de seis miembros en el producto **2** con el fenol y la cetona en posiciones 1,2.



Esquema 2. Primera aparición de la migración 1,5 de hidruro, utilizado para la formación de carbociclos.

³ Atkinson, R., *J. Chem. Soc. D.* **1969**, 735-735.



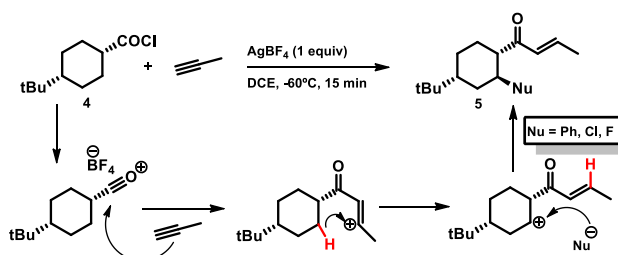
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

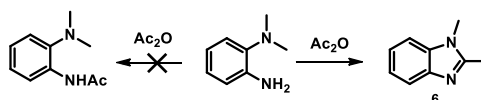
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Más adelante, en 1979 Smit y colaboradores reportaron una metodología para arilar o halogenar en una reacción basada en la adición de un triple enlace al cloruro de ácido **3**. La activación del cloruro de ácido por parte de la sal de plata permite evolucionar el cloruro a un catión acilium que recibe el ataque del triple enlace.⁴ Llegado a este punto se forma una enona cargada positivamente en **4**. Para anular esta carga se produce una migración 1,5 de hidruro que estabiliza la enona. El subsiguiente carbocatión formado es finalmente cancelado por el nucleófilo presente en el medio. Los nucleófilos se estiman que pueden provenir del catalizador como los iones fluoruro, o del disolvente como los cloruros o los anillos aromáticos. En este último caso, la adición se produce mediante el mecanismo de una Friedel-Craft dando como resultado el producto **5**.



Esquema 3. Migración de hidruro posterior a la adición de un triple enlace a un cloruro de ácido.

Más adelante, se descubrió un proceso muy influyente en la migración de hidruro, y requiere plantear la definición del denominado “*tert*-amino effect”. Traducido, el “efecto amina-terciaria” fue acuñado por Meth-Cohn en una publicación que se remonta hasta el año 1895. Dicha publicación, presentada por primera vez por Pinnow,⁵ define este efecto como un proceso de ciclación de una anilina, con una amina terciaria en posición orto que, en un intento de acetilación, llevó a cabo una ciclación para formar el benzoimidazol **6** (esquema 2).



Esquema 4. Reacción descubierta por Pinnow, finalmente denominada Meth-Cohn por su desarrollo.

Aunque este caso es el primer precedente reportado del efecto amina-terciaria, es cierto que no muestra indicio alguno de migración de hidruro, pero si sienta las bases de una reactividad única

⁴ Kanishchev, M., Shegolev, A., Smit, W., Caple, R. Kelner, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5660-5671.

⁵ Pinnow, J., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1895**, *28*, 3039-3045.



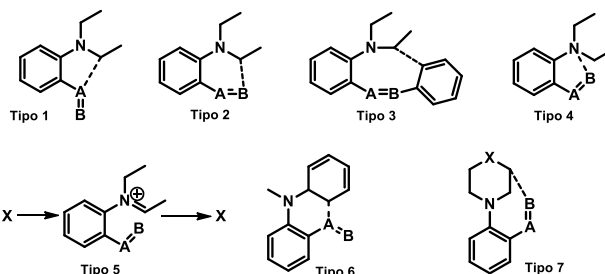
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

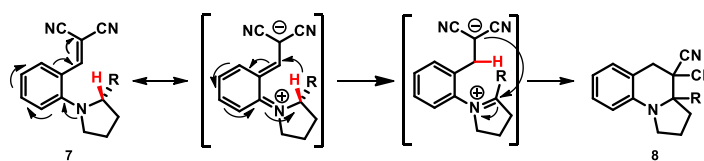
que más adelante sería la plataforma teórica de las reacciones de Meth-Cohn y Reindhout, clave como precedente de las migraciones.



Esquema 5. Tipos de reacciones de migración con efecto amina terciaria según su mecanismo.

Como bien exponen Platonova y colaboradores en una detallada revisión sobre las reacciones de Meth-Cohn y Reindhout,⁶ se establecen siete tipos de reacciones con efecto de amina terciaria (esquema 5). La reacción de Meth-Cohn es uno de los tipos de reacción que se pueden ver en el esquema anterior. Según Platonova, la reacción de Meth-Cohn (Tipo 1) se basa en “una ciclación de anilinas N,N-disustituidas que contienen sustituyentes en orto insaturados con al menos un heteroátomo (grupos nitroso, nitro, azo, azometino, amino o carbonilo)”. Mientras que la reacción de Reindhout consiste en “reacción de amino derivados con grupos vinílicos en orto dirigiendo la formación de un nuevo enlace carbono-carbono”. Es en esta reacción en la que nos centraremos y es en este tipo de reacciones que muestran los primeros precedentes de migraciones 1,5 de hidruro.

El primer ejemplo conocido se encuentra datado del año 1984 por Reindhout y Verboom, autores pioneros de los que se inspira su nombre para este tipo de reacciones.⁷ Como podemos ver en el siguiente esquema, consiste en un anillo aromático con dos sustituciones, una de ellas un derivado vinílico y la otra un grupo amino (7).



Esquema 6. Reacción desarrollada por Reindhout y Verboom con mecanismo de efecto amina terciaria.

⁶ Platonova, A. Y., Glukhareva, T., Zimovets, O. Morzherin, Y. Y., *Chem. Heterocyc. Comp.*, **2013**, 49, 357-385.

⁷ Verboom, W., Reindhout, D. N., Visser, R. Harkema, S., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 269-276.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

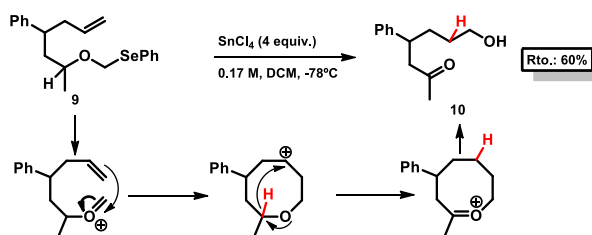
08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

El mecanismo se basa en un primer reagrupamiento que forma un carbanion en el carbono de la funcionalización vinílica, estabilizado por un doble grupo ciano. Por resonancia forma un grupo imonio que para estabilizarse promueve una rearomatización gracias a una migración 1,5 de hidruro. La carga negativa en este punto ataca al carbono electrofílico del grupo imonio dando como producto final la benzopiperidina **8**.

Dejando de lado momentáneamente el efecto de amina-terciaria, en el siguiente ejemplo de migración, vamos a tratar un caso que nos afecta muy de cerca como precedente mecanístico. La metodología desarrollada por Kataoka en 1993 muestra un proceso de funcionalización de dobles enlace con sustratos de morfología muy peculiar, mediante acetales convencionales o acetales con seleniuros (**9**).⁸ En los dos casos, la adición de sales de estaño a bajas temperaturas en diclorometano muestra la posibilidad de eliminar dichos acetales para formar oxocarboaniones. Éstos promueven una reacción de Prins que evoluciona gracias a una migración de hidruro a la hidroxiketona **10**. Por último, la hidrólisis del oxaciclo en el “work-up” lleva a cabo la apertura del mismo, haciendo que la funcionalización del doble enlace sea el resto proveniente del oxocarboanión formado en el primer paso.



Esquema 7. Reacción desarrollada por Kataoka promovida con estaño en sustratos derivatizados con selenio.

Uno de los autores dignos de mención dentro de los procesos de funcionalización C-H con migraciones de hidruro en sin duda Dalibor Sames. Como comienzo en 2005 Sames y colaboradores llevaron a cabo la ciclación a espirociclos (esquema 8, ecuación 1) utilizando un protocolo muy parecido a la reacción de Reindhout.⁹ A pesar de que en este caso no se produce un efecto de amina-terciaria, la funcionalización del enlace C-H se produce mediante un mecanismo similar, sustituyendo el dador por un pirano y el receptor por un sustituyente vinílico dicarboxílico. Sames declaró también que de todos los catalizadores que se probaron, el que mejor comportamiento mostró fue el triflato de escandio, proporcionando un rendimiento cuantitativo.

⁸ Yoshimatsu, M., Hatae, N., Shimizu, H. Kataoka, T., *Chem. Lett.*, **1993**, 22, 1491-1494.

⁹ Pastine, S. J., McQuaid, K. M. Sames, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12180-12181.



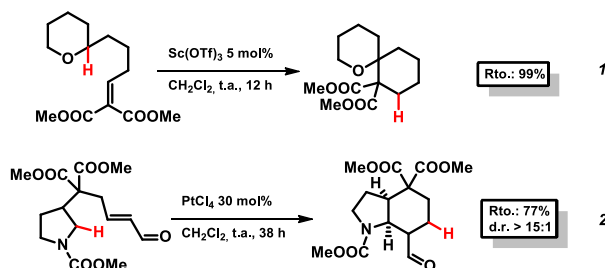
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

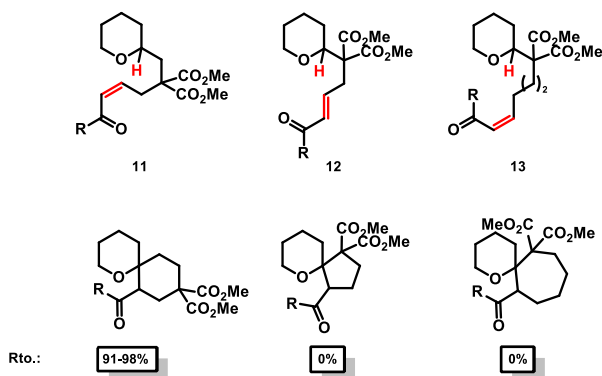
Como se muestra en publicaciones posteriores, estos catalizadores son usados múltiples veces para este tipo de reacciones (esquema 8).



Esquema 8. Reacciones publicadas por Sames utilizando la migración de hidruro en tetrahidropiranos y pirrolidinas.

Dentro de la misma publicación, probaron a ensayar un efecto amina-terciaria, pero en este caso cambiaron la anilina por un carbamato. El receptor del hidruro es un aldehído α,β -insaturado el cual, en forma enólica, ataca al ión amonio y forma el biciclo fusionado final. Todo ello catalizado por $PtCl_4$ en condiciones relativamente suaves en diclorometano a temperatura ambiente, dando buen rendimiento y una gran diastereoselectividad.

Sames y colaboradores demostraron la importancia del sustrato para este tipo de migraciones. En una comparativa de productos de partida evaluaron posibles migraciones 1,4/1,5/1,6 de hidruro, y los resultados aportaron una gran información (esquema 9).



Esquema 9. Ensayos donde Sames y col. demuestran que el intermedio de seis miembros es clave para la reacción.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

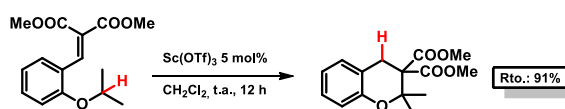
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Vemos que es muy claro que solo la migración 1,5 (**11**) es la única migración que funciona, tanto la migración 1,4 (**12**) como la migración 1,6 (**13**) no funcionan. Este hecho es explicado por los autores por el estado de transición de seis miembros tipo silla, utilizando el término “a través del espacio” (“through space”), ya que esta migración no funciona como en casos más convencionales en las que intervienen orbitales atómicos σ y π . Es por eso que sólo funciona en el caso de intermedio de seis miembros, y no de cinco o de siete.

Sames y colaboradores en 2009 mostraron otro tipo de funcionalización C-H, en una reacción tipo Reindhout, de nuevo con aceptores de hidruro dicarboxílicos, y usando como catalizador triflato de escandio (esquema 10).¹⁰



Esquema 10. Migración de hidruro para casos de éteres fenólicos.

Sin embargo, consiguen que el dador de hidruro sea un éter fenólico, donde la migración, de nuevo 1,5, deja un ión oxocarbotiónico que está estabilizado por estar conjugado con el anillo aromático. Las condiciones vuelven a ser muy suaves gracias al uso del 5 mol% del catalizador, en diclorometano, a temperatura ambiente, y consiguen rendimientos de buenos a excelentes en un amplio abanico de productos.

A continuación, veremos ejemplos de triples enlaces como aceptores. En estos casos, forman especies tipo aleno metálicos o ciclos insaturados con el catalizador utilizado de diferentes metales tales como rutenio, platino, oro o cromo. En el grupo de Barluenga llevaron a cabo este tipo de migraciones, en 2008 con cromo y más adelante, en 2009, con oro.¹¹ El primer caso, apoyándose en el efecto amina terciaria, genera un electrófilo mediante una aplicación nada convencional de un carbeno de Fischer como activante de grupos aceptores, para promocionar la migración 1,5 de hidruro. Se forma consecuentemente un intermedio zwitteriónico que evoluciona finalmente en la hidroquinolina **14** conservando el carbeno de cromo.

¹⁰ McQuaid, K. M., Long, J. Z. Sames, D., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2972-2975.

¹¹ a) Barluenga, J., Fananas-Mastral, M., Fernandez, A. Aznar, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *2011*, 1961-1967; b) Barluenga, J., Fañanás-Mastral, M., Aznar, F. Valdés, C., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2008**, *47*, 6594-6597; c) Barluenga, J., Fernandez, A., Rodriguez, F. Fananas, F. J., *Chem.-Eur. J.*, **2009**, *15*, 8121-8123.

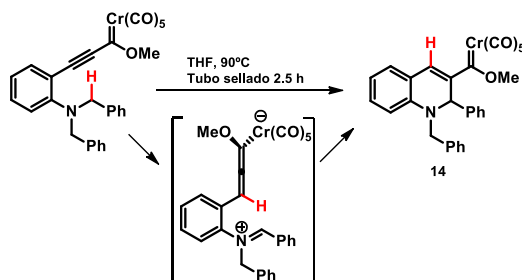


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

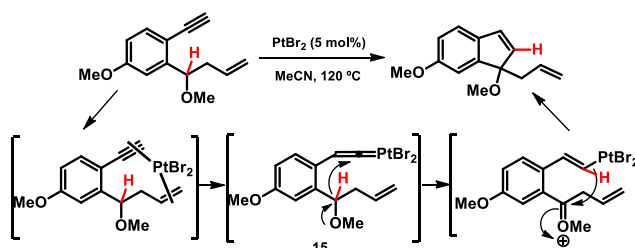
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 11. Reacción desarrollada con derivados de cromo para favorecer el efecto amina terciaria.

Como mencionábamos en el párrafo anterior, hay multitud de ejemplos de reacciones con migración de hidruro con aceptores alquinos, uno de los primeros casos lo encontramos en 2006 descrito por Yamamoto y colaboradores.¹² El uso del platino en presencia de un triple enlace forma el platinvinilideno **15** como estado de transición, que se convierte en un buen aceptor de hidruro en una posición ideal de 1,5. Por último el ataque del doble enlace con el par electrónico del complejo con el platino da lugar al indeno final (esquema 12).



Esquema 12. Reacción de formación de indenos mediante un proceso análogo al efecto amina terciaria.

Las versiones asimétricas de procesos de funcionalización de C-H aunque son relativamente escasos, comienzan su andadura con Seidel y colaboradores en 2009.¹³ Este es un trabajo pionero que utiliza triflato de magnesio como catalizador y un ligando quiral **L1** basado en oxazolidonas (esquema 13). Estas benciliden-oxazolidinonas llevan a cabo de forma muy exitosa la obtención de tetrahidroquinolinas, proporcionando buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos.

¹² Bajracharya, G. B., Pahadi, N. K., Gridnev, I. D. Yamamoto, Y., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6204-6210.

¹³ Murarka, S., Deb, I., Zhang, C. Seidel, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13226-13227.

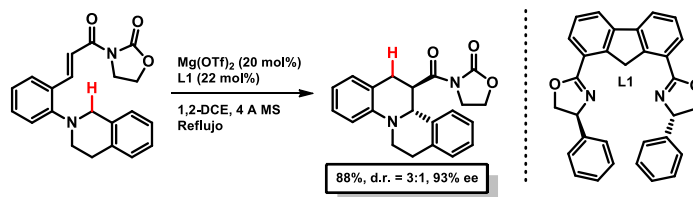


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

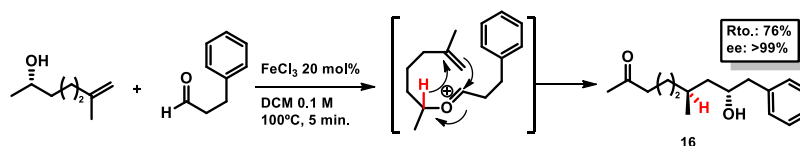
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 13. Reacción de efecto amina terciaria enantioselectiva.

Por último, cerraremos este capítulo con uno de los precedentes más reciente y que debemos nombrar debido a que nos concierne de forma directa. Maulide y colaboradores publicaron en el año 2018 un trabajo que pone en evidencia un proceso de migración 1,5 de hidruro en la formación de hidroxicetonas.¹⁴ Este trabajo consiste en el acoplamiento de alcoholes insaturados sustituidos y aldehídos en un proceso tipo Prins, generado previamente por una condensación del aldehído al alcohol de partida. Este intermedio genera un oxaciclo de ocho miembros, que debido a causas de inestabilidad se abre para dar la molécula final **16**. Todo ello con rendimientos buenos a moderados y excelentes excesos enantioméricos.



Esquema 14. Obtención de hidroxicetonas utilizando sales de hierro(III) catalítico.

Además, consiguieron extender este tipo de metodología en sustratos con heteroátomos en su cadena interna, modificando el catalizador a $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y consiguiendo moléculas lineales de nuevo con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos.¹⁵

Es oportuno mencionar en esta parte del capítulo que este trabajo es enormemente parecido al que se va a discutir en este capítulo, diferenciándose solo en determinados aspectos de carácter meramente secundario. Parece pues, que la casualidad nos llevó a coincidir en el mismo estudio durante el proceso de desarrollo, siendo en su caso capaces de publicar sus resultados antes que nosotros acabáramos los nuestros. A pesar de ello, los años de investigación que llevamos a cabo previos a la fatal coincidencia de líneas de investigación, merecen formar parte, en nuestra opinión, de esta tesis doctoral.

¹⁴ Li, J., Preinfalk, A. Maulide, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *141*, 143-147.

¹⁵ Li, J., Preinfalk, A. Maulide, N., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2019**, *58*, 5887-5890.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

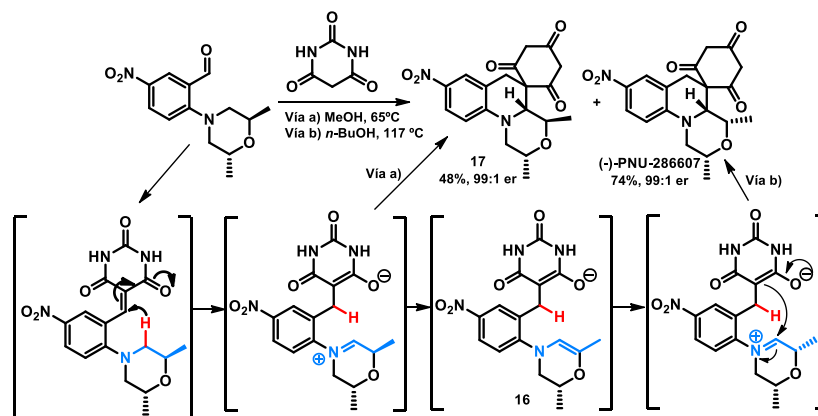
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Aplicaciones procesos migración 1,5 hidruro

Una de las aplicaciones de las metodologías discutidas previamente más conocida es la síntesis de (-)-PNU-286607.¹⁶ Esta síntesis en cascada comienza con el derivado de la *trans*-dimetilmorfolina y el ácido barbitúrico. Una reacción de rendimiento moderado que proporciona una síntesis asimétrica del derivado del (-)-PNU-286607, **17**, a través de un iminio producido por una migración 1,5 de hidruro en metanol a 65°C. El conflicto en esta síntesis se debe a que el producto final **17** no se corresponde con el propio producto natural, ya que los metilos de la morfolina quedan *trans* (mostrado en azul). Una leve modificación en las condiciones, aumento de temperatura a 117°C en *n*-butanol, mostraba la epimerización del metilo deseado, mediante un equilibrio tautomérico. Finalmente se alcanza el isómero deseado en un 74% de rendimiento (esquema 15).



Esquema 15. Aplicación de migración mediante efecto amina terciaria para la síntesis del (-)-PNU-286607.

¹⁶ Ruble, J. C., Hurd, A. R., Johnson, T. A., Sherry, D. A., Barbachyn, M. R., Toogood, P. L., Bundy, G. L., Graber, D. R. Kamilar, G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3991-3997.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

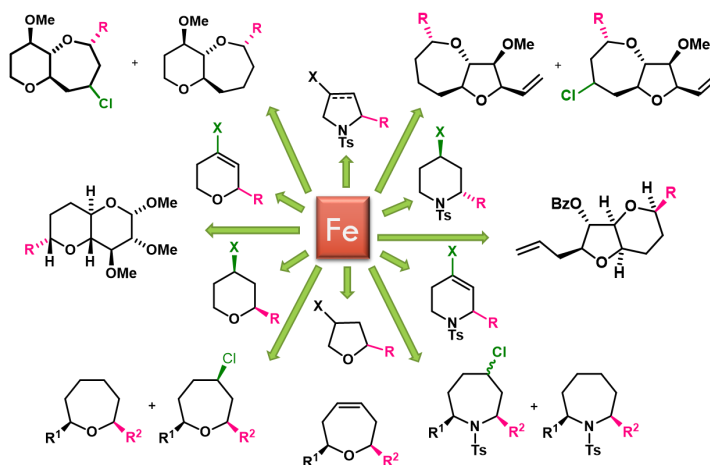
Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Resultados y discusión

Planteamiento

En los precedentes del grupo de investigación, como ya se habló en la parte final de la introducción, se mostraron multitud de ejemplos en los que tanto las sales de hierro (III), como conjuntamente con el TMSCl, dan lugar a una amplia variedad de oxaciclos de cinco, seis y siete miembros que se pueden obtener en un proceso sencillo, barato y sostenible (esquema 16).



Esquema 16. Precedentes de ciclaciones de Prins desarrolladas en nuestro grupo.

Así pues, el siguiente paso lógico sería pasar a extrapolar los protocolos de reacción ya conocidos a sustratos que promovieran ciclaciones de Prins para oxaciclos de tamaño medio, mucho más complicados de obtener. Es muy habitual que en el intento de llevar a cabo las mismas condiciones de reacción a diferentes sustratos se produzca alguna que otra sorpresa, y la nuestra no tardó en llegar.

La propuesta inicial consistía en extrapolar los conocimientos que poseíamos sobre la reacción de Prins para conseguir oxaciclos de tamaño cada vez más grandes. Nuestra intención consistía en conseguir oxaciclos de ocho miembros como se expone en el esquema 3. El sustrato propuesto debía tener, en este nuevo caso, un átomo de carbono más dentro de la cadena lineal de los productos de partida de las ciclaciones de Prins de siete miembros, es decir, el producto



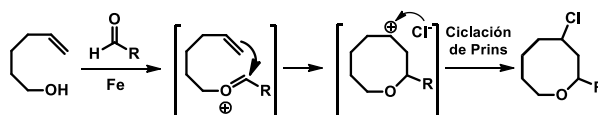
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

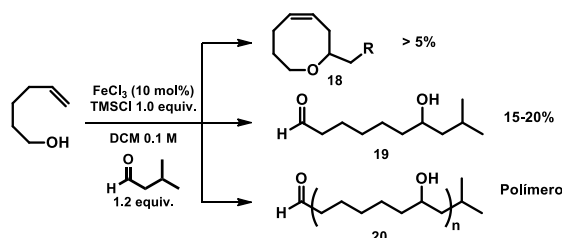
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

comercialmente disponible 5-hexen-1-ol. Se debe señalar también que este compuesto contiene un alcohol primario, ya que esto es crítico para el desarrollo de esta metodología.



Esquema 17. Primer planteamiento para la ciclación de Prins de ocho miembros.

Aplicando las condiciones de reacción de FeCl_3 (10% mol) y TMSCl (1.0 equivalente) en DCM seco 0.1 M, se añadió isovaleraldehído, típico aldehído utilizado en nuestras reacciones pues tiene varias propiedades importantes como su facilidad en el manejo y su estabilidad (además de su característico olor), pero los resultados obtenidos fueron diferentes a los esperados.



Esquema 18. Resultados preliminares para alcoholes primarios tris-homoalíficos.

En el primer experimento, se observaron tres productos. Un producto menos polar con una estructura de oxaciclo con un doble enlace interno **18**. Este producto nos dejó un sabor agrí dulce, ya que era muy positivo poder observar ciclos, pero el rendimiento de dicho producto rondaba valores de 5% o inferior.

El segundo producto **19**, inicialmente complicado de analizar pues constaba de pocas señales en el espectro de $^1\text{H-RMN}$, sobre el que se pudo llegar a la conclusión de que era una molécula lineal 1,7-dihidroxi. El tercer producto, **20** era muy similar espectroscópicamente, pero con muchas más señales alifáticas. Además, se presentaba como un sólido gomoso adherido a las paredes del matraz de reacción.

En un intento de modificar las condiciones para evitar la polimerización se llevaron a cabo múltiples variaciones que mostraron los mismos resultados que los ensayos preliminares. Tanto modificaciones en las cargas catalíticas del hierro llegando a valores estequiométricos (tabla 1,



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

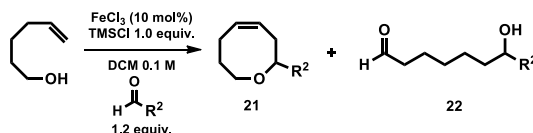
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

entradas 1-4), como modificación en la concentración o en el disolvente no mostraron variación alguna (entradas 5 y 6). También se cambió el disolvente por benceno (entrada 6), el catalizador de hierro por tricloruro de indio (entrada 7) o el isovaleraldehído por pivalaldehído (entrada 8) mostrando en todos los casos los mismos valores de rendimiento.

Tabla 1. Modificación de diferentes parámetros en reacciones de formación de 1,7-hidroxialdehídos.



Entradas	R ²	Cat.	Cat. (eq)	Dislv.	Conc. (M)	Rdto. 21	Rdto. 22
1	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	FeCl ₃	1.5	CH ₂ Cl ₂	0.05	21%	5%
2	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	FeCl ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂	0.05	22%	< 5%
3	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	FeCl ₃	0.5	CH ₂ Cl ₂	0.05	18-21%	< 5%
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	FeCl ₃	0.1	CH ₂ Cl ₂	0.05	18-21%	< 5%
5	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	FeCl ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂	0.01	23%	6%
6	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	FeCl ₃	1.0	C ₆ H ₆	0.01	20-25%	> 5%
7	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	InCl ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂	0.01	18-21%	< 5%
8	<i>t</i> -Bu	FeCl ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂	0.01	18-21%	< 5%

Analizados los resultados, intentamos deducir el mecanismo o mecanismos de reacción de este proceso tan peculiar para mejorar el proceso de alguna manera. Como se puede observar, existe un claro paralelismo entre el segundo y el tercer producto **19**, por lo que dedujimos que el tercer producto es el derivado polimerizado del segundo producto **20**. Es posible que como **19** es un aldehído, las condiciones ligeramente ácidas y la presencia del hierro promueven su polimerización.

El problema surge al explicar el mecanismo por el que se obtiene el segundo producto, en este caso podemos ver con facilidad que el producto tiene los mismos carbonos que una molécula de alcohol y una de aldehído de partida. Es obvio que se debe producir un ataque del doble enlace al aldehído dejando el alcohol correspondiente, siendo la pregunta el cómo se genera el carbonilo. Después de varias propuestas, establecimos una primera hipótesis mostrada en el esquema 4.

La primera vía posible comenzaría con el ataque nucleófilo del doble enlace mediante activación del aldehído por el hierro(III), como una convencional reacción de Prins. Una vez formado el aducto, se puede ver fácilmente un intermedio tipo silla contando con el hidrógeno enlazado al carbono del alcohol inicial. Este intermedio promovería la migración 1,5 de hidruro con una oxidación concomitante para estabilizar el intermedio y eliminando finalmente el hierro con el



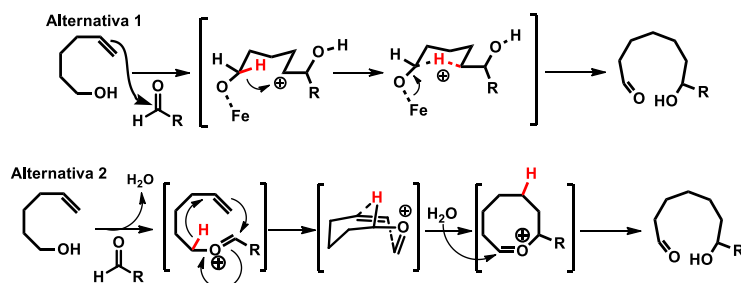
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

“work-up” acuoso. Sin embargo, existe un conflicto mecanístico debido a que el hierro se ha demostrado que siempre promueve la formación del ión oxonio para favorecer el ataque Prins.



Esquema 19. Propuestas mecanísticas iniciales.

La segunda alternativa comienza el proceso como una ciclación de Prins convencional, sabiendo que como se ha dicho antes, el rol del hierro es la generación de iones oxonio. Siguiendo con el protocolo de la ciclación de Prins, el oxonio recibe el ataque del doble enlace. Esto es debido a que es uno de los pocos nucleófilos a una distancia permitida para llevarlo a cabo, y además porque se sabe que el hierro puede complejar los dobles enlaces mediante interacciones π , acercando los dos extremos de la cadena. Después de formar el enlace C-C, observamos que en la molécula se presenta un proceso totalmente inusual. En primer lugar, se lograría formar un ciclo de ocho miembros que, conocido por mostrar cierta inestabilidad, daría lugar a una migración 1,5 de hidruro, un fenómeno químico muy raro en las reacciones tipo Prins. Esta migración muy probablemente está favorecida debido a que el intermedio puede formar un estado de transición tipo silla doble, que aproximaría el átomo de hidrógeno al doble enlace. El conflicto en este caso también existe debido a que en la migración se produce una tensión de anillo muy grande al formar un biciclo con el hidrógeno. A nuestro entender, el proceso se inicia con un ión oxonio y finalizaría con otro ión oxonio, por lo que creemos que estos tres procesos se llevan a cabo de forma concertada dando lugar a un reagrupamiento Prins-1,5 migración de hidruro-oxidación. Este proceso sería muy similar a los que se comentaron en la introducción de este capítulo. Finalizaría con ataque de la molécula de agua eliminada en el proceso inicial de condensación, abriendo el ciclo y proporcionando el 1,7-hidroxialdehído finalmente observado.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

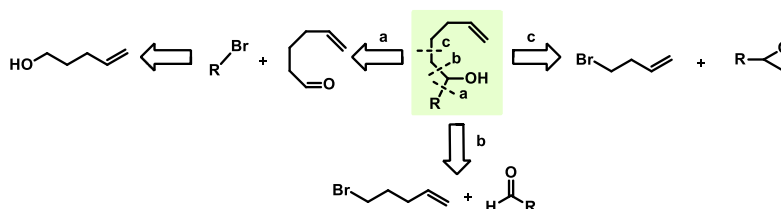
Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Optimización y alcance de reacción

Basándonos en esta hipótesis, una sencilla modificación podría llevar a cabo grandes mejoras en el proceso. Utilizando un alcohol secundario se podrían conseguir dos objetivos: comprobar de manera sencilla si el mecanismo es correcto y además incrementar los rendimientos ya que evitaría la polimerización al producir en el paso de la oxidación una cetona, en vez de un aldehído, con una estabilidad varios órdenes de magnitud mayor.

La síntesis del alcohol secundario la podríamos abordar mediante tres vías. En una de ellas, mediante oxidación del 5-hexen-1-ol a aldehído, podemos llevar a cabo la reacción de Parikh-Doering con una posterior adición del magnesiano del 1-bromohexano, producto comercialmente disponible (esquema 20, vía a).



Esquema 20. Análisis retrosintético para la preparación del alcohol de partida.

Como alternativa en una segunda vía, podríamos obtener el alcohol secundario deseado, generando de nuevo un magnesiano a partir del 5-bromo-1-penteno, para adicionarlo a aldehídos (esquema 20, vía b). Es una posibilidad realmente útil ya que existen una amplia variedad de aldehídos disponibles, pero su reactividad suele producir subproductos de reacción que impurifican las muestras en ciertos casos. Aunque es una vía muy válida, escogimos complementarla en determinados casos con una reacción de Grignard con epóxidos (esquema 20 vía c). Con el simple hecho de reducir un átomo de carbono el bromuro podemos conseguir más productos de partida con una reacción más limpia. Pero con el contrapunto de tener que utilizar sales de cobre(I) para hacer el ataque selectivo a la posición menos sustituida. Sin embargo, como se verá más adelante, presenta una característica realmente útil que es la disponibilidad comercial de epóxidos quirales, obteniendo alcoholes de partida quirales.

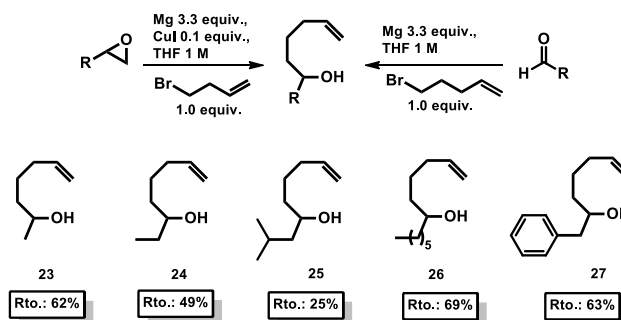


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

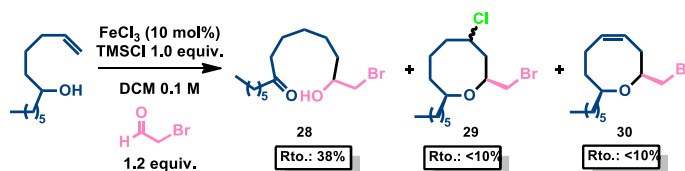
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 21. Metodología para la obtención de alcoholes de partida.

Al mostrar buenos rendimientos en un solo paso de reacción y partiendo de productos comercialmente disponibles, finalmente, estas metodología fueron elegidas para la obtención de productos de partida (esquema 21).¹⁷

Al realizar la reacción de Prins con este alcohol secundario, conseguimos obtener una reacción mucho más limpia. Con los precedentes en mente, modificamos las condiciones catalíticas pasando de 1.0 equivalente de hierro a 0.1 equivalente de FeCl₃/1.0 equivalente de TMSCl, ya que muestra la misma reactividad catalítica disminuyendo la cantidad de metal utilizado. Tanto en el primer caso como en el segundo no se observó polímero en las paredes del matraz de reacción, pero sí se obtuvieron tres productos diferentes (esquema 22).



Esquema 22. Resultados obtenidos en el ensayo con alcoholes secundarios.

Un primer producto más abundante y más polar que los otros dos, **28**, elucidado como 1,7-hidroxiketona. Dicha molécula daría pie a poder aceptar los mecanismos propuestos inicialmente al encontrarla como producto mayoritario de reacción. También pudimos observar dos productos de reacción más, ambos ciclos de ocho miembros en cantidad muy baja, **29** y **30**. El primero y

¹⁷ Habel, A. Boland, W., *Organic & biomolecular chemistry*, **2008**, 6, 1601-1604.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

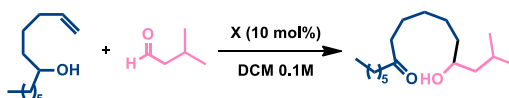
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

más polar, derivado de oxaciclo de 8 miembros clorado y el segundo ligeramente más apolar, derivado de oxaciclo de ocho miembros también, pero en vez de presentar un átomo de cloro se observa un doble enlace interno.

Con el mismo alcohol alifático e isovaleraldehído optimizamos el proceso probando distintos metales. Intentantamos que muchos de ellos se encontraran dentro del marco de sostenibilidad (como por ejemplo níquel, zinc, molibdeno y evidentemente hierro).

Tabla 2. Metales ensayados para optimizar reactividades y/o mejora de rendimientos.



Entrada	Metales	Rto.
1	NiCl ₃	NR
2	ZnCl ₂	60%
3	InCl ₃	56%
4	CuCl ₂	NR
5	AuCl	NR
6	RuCl ₃	34%
7	MoCl ₃	38%
8	Fe(acac) ₃	NR
9	FeBr ₂	33%
10	FeOTf ₃	18%
11	FeCl ₃	76%
12	FeBr ₃	34%

En la tabla 2 se muestran los resultados de los metales ensayados. Como podemos ver no se observó reacción para los casos del níquel (III), cobre (II), oro (I) y acetilacetato de hierro (III) (tabla 2, entradas 1, 4 y 5). Muy probablemente en todos estos casos las sales probadas no muestran una acidez de Lewis o una oxofilia suficiente para promover los primeros pasos de condensación. Las sales no férricas que si mostraron reactividad fueron las de zinc, indio, rutenio (III) y molibdeno (III). Para las dos últimas mencionadas los rendimientos son muy bajos y las reacciones mostraron multitud de subproductos de reacción. Sin embargo, mejoraron mucho para las de zinc e indio, aunque los tiempos de reacción se alargaron, siendo en torno a 12h en cada caso, si los comparamos con los varios minutos del hierro.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

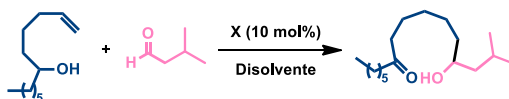
Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

En este punto decidimos hacer un estudio sobre la reactividad de las diferentes sales de hierro. El acetilacetato de hierro (III) no mostró ningún tipo de reacción, mientras que las sales di- y tribromuro mostraron rendimientos del 33% y 34%, muy inferiores al caso del tricloruro. Por último, se probó el triflato de hierro (III), que nos dejaba una reacción con múltiples subproductos (entrada 10).

Continuando con el proceso de optimización, se probó a realizar la reacción a diferentes concentraciones, observándose que un incremento de la concentración no favorece la formación del producto derivado de la migración. Es más, a medida que se aumenta la dilución del producto aumenta el rendimiento y disminuye el tiempo de reacción (entradas 1-6). Estos resultados nos dan pie a creer que esta reacción requiere de condiciones que favorezcan los procesos intramoleculares.

Podemos considerar de esta comparativa, que las condiciones más óptimas para la migración requieren una concentración 0.01 M en diclorometano para el sistema catalítico FeCl₃/TMSCl 0.1/1.0 equivalente. Se probaron las condiciones, utilizadas en nuestro grupo, con la presencia únicamente del hierro obteniéndose un buen rendimiento, aunque inferior al obtenido anteriormente (entrada 7). Por último, se dejó avanzar la reacción con las condiciones óptimas durante más tiempo para observar la relación entre el tiempo de reacción y el rendimiento. A medida que se aumenta el tiempo de reacción disminuye el rendimiento y aparecen subproductos producidos, probablemente, por la exposición a las condiciones ligeramente ácidas del FeCl₃/TMSCl (tabla 3, entrada 8).

Tabla 3. Optimización de la reacción mediante modificación la concentración.



Entradas	FeCl ₃ /TMSCl	Conc. DCM (M)	Tiempo	Rto. 23
1	0.1/1.0	0.2	7h	45%
2	0.1/1.0	0.15	7h	49%
3	0.1/1.0	0.1	7h	64%
4	0.1/1.0	0.05	7h	70%
5	0.1/1.0	0.03	3h	77%
6	0.1/1.0	0.01	1h 30min	84%
7	1.0/0	0.1	14h	67%
8	0.1/1.0	0.01	7 d	38%



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

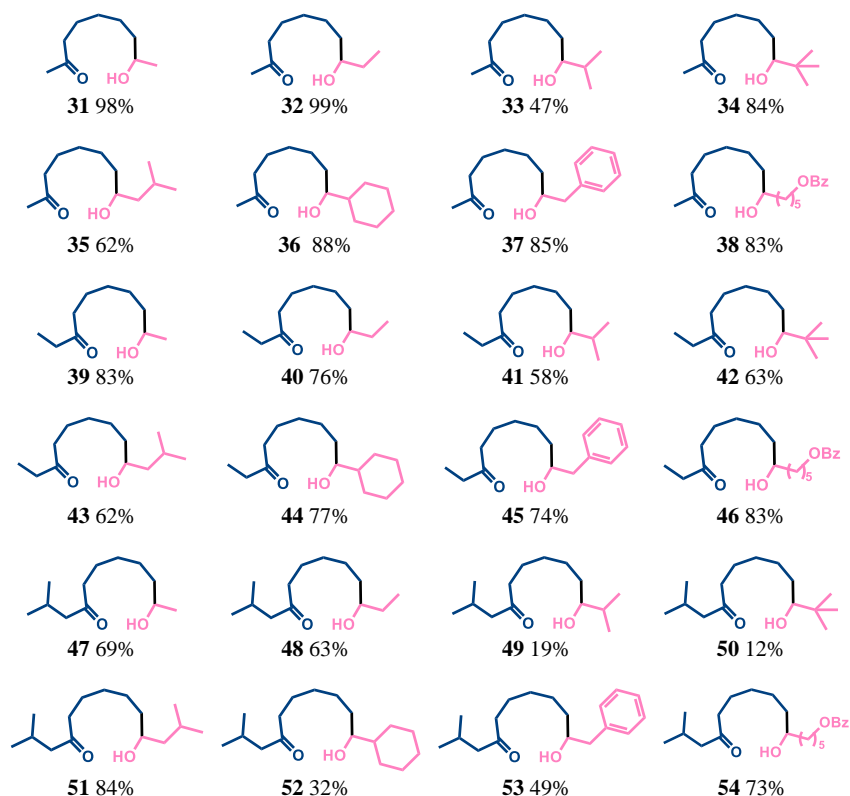
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Una vez conocidas las condiciones óptimas de reacción, llevamos a cabo la síntesis de varias 1,7-hidroxiketonas. Los resultados se plasmaron en la tabla 4 y de la misma se pueden extraer varias conclusiones.

Se sintetizaron 40 productos derivados de cinco alcoholes secundarios sintetizados con el procedimiento mencionado anteriormente y que tienen diferentes sustituyentes como: metilo, etilo, isopentilo, *n*-hexilo y bencilo. Los aldehídos utilizados fueron siete, todos comercialmente disponibles: acetaldehído, propionaldehído, isobutyraldehído, trimetilacetaldéhído, isovaleraldehído, ciclohexancarboxaldehído, fenilacetaldéhído, además de uno sintetizado, el 4-oxobutilbenzoato.

Tabla 4. Abanico de productos obtenidos con la reacción de Prins-migración 1-5 de hidruro utilizando diversos alcoholes y aldehídos de partida.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

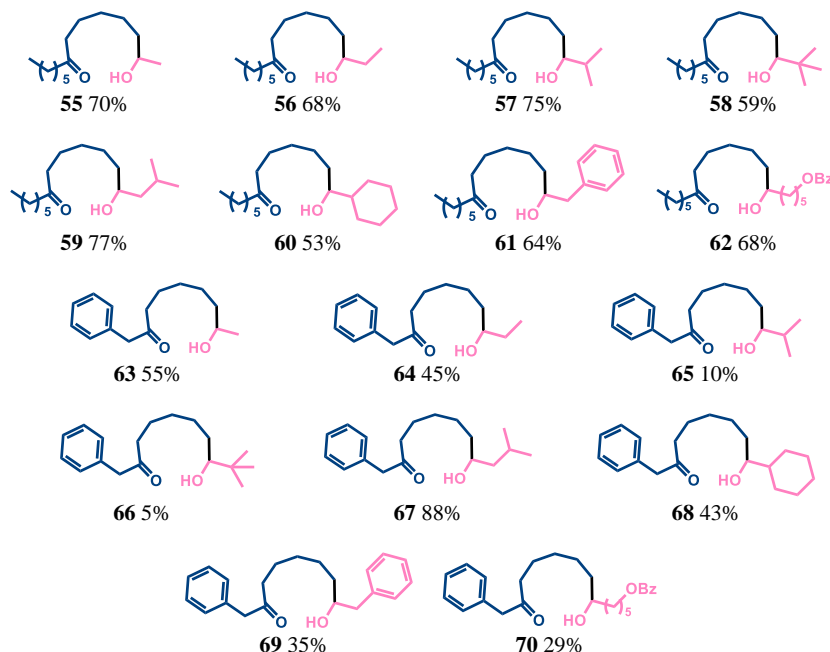
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

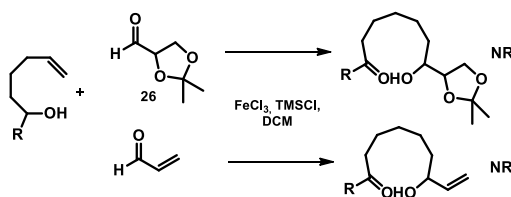
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



Como se puede observar, los rendimientos son moderados para casos con impedimentos estéricos altos en alguno de los dos sustituyentes o en los dos (tabla 4, entradas **49**, **50**, **65**, **66** y **69**). Sin embargo, para aquellos con poco a muy poco impedimento estérico, se observó rendimientos de muy buenos a cuantitativos (tabla 4, entradas **31**, **32**, **36**, **38** y **39**). También es destacable ver que la reacción tolera grupos protectores como pueden ser los benzoatos, con rendimientos de moderados a buenos (tabla 4, **38**, **46**, **54**, **62** y **70**).

Se probaron otros aldehídos comerciales para observar el alcance de la reacción, pero algunos no funcionaron, como por ejemplo la acroleína y el derivado de acetónido **26** (esquema 22).



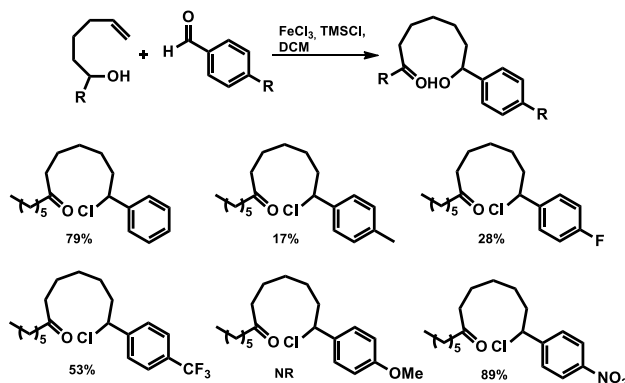
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Sin embargo, se observó otra reactividad diferente ensayando productos derivados de benzaldehído. Se probaron 6 diferentes aldehídos aromáticos: benzaldehído, *p*-nitrobenzaldehído, *p*-metoxibenzaldehído, *p*-toluenbenzaldehído, *p*-fluorobenzaldehído, y *p*-trifluorometilbenzaldehído.



Esquema 24. Resultados obtenidos al utilizar aldehídos aromáticos.

Es realmente llamativo observar que los productos obtenidos en estos casos son todos halogenados, sustituidos concretamente por átomos de cloro. Después de obtener estos productos consideramos fundamental establecer un mecanismo de reacción que sea capaz de establecer una hipótesis robusta y que explique todos los derivados obtenidos.

Todos los productos con grupos voluminosos daban reacciones con rendimientos muy bajos. En esta situación decidimos probar si la temperatura pudiera tener algún tipo de influencia sobre la reacción, pues era uno de los pocos parámetros que no habíamos ensayado dentro de la optimización. Se llevó a cabo la reacción a reflujo sin observar modificación alguna, de hecho, se observó algo de descomposición de productos, sin embargo, bajando la temperatura a un rango entre 5 y 10°C los resultados fueron realmente llamativos (tabla 5).

Tabla 5. Influencia de la temperatura en la reacción Prins migración 1,5 de hidruro.

Entrada	Molécula	t.a.	5-10°C	Balance Rto.
1		12%	58%	+ 46%

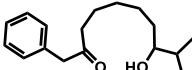
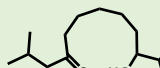
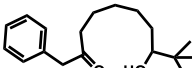
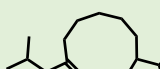

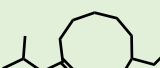
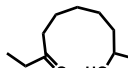


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

2		5%	46%	+ 41%
3		19%	56%	+ 37%
4		10%	41%	+ 31%
5		32%	61%	+ 29%
6		35%	47%	+ 12%
7		63%	66%	+ 3%
8		83%	80%	- 3%

Las cuatro primeras entradas de la tabla 5, se corresponden a productos con impedimentos estéricos altos, y como se observó anteriormente, se obtenían con rendimientos muy bajos. Sin embargo, en estas nuevas condiciones, el incremento en el rendimiento es de un 30% de media con respecto al valor inicial. Sin embargo, cuando el rendimiento es alto y el impedimento estérico es bajo, apenas observamos una mejora del rendimiento, como vemos en los dos últimos casos, mostrando un balance prácticamente despreciable (tabla 5, entradas 7-8).

En resumen, este proceso con sustratos con impedimentos estéricos grandes, necesitan condiciones que favorezcan la vía de la formación de la hidroxiketona, para mejorar los rendimientos de los productos con estas características.

Propuesta mecanística

En este punto haremos un pequeño resumen de los tres mecanismos que se están barajando en esta reacción. El primer paso es común para los tres mecanismos, una condensación promovida por la activación del aldehído por parte del hierro (esquema 24). En esta condensación se genera el ión oxonio como intermedio común.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

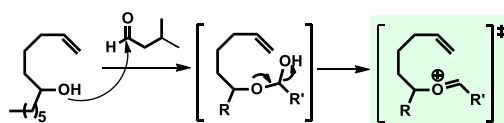
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

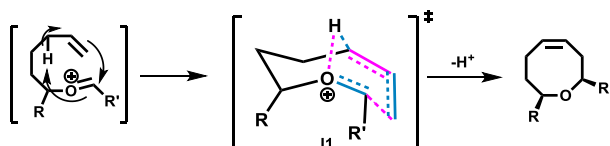
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



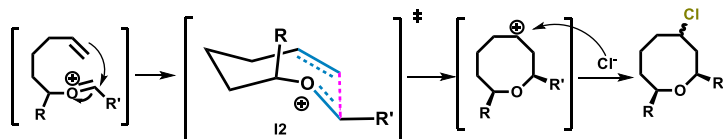
Esquema 25. Primer paso común a todos los mecanismos posibles.

En orden de polaridad, el primer producto que vamos a tratar es el oxaciclo de ocho miembros con el doble enlace. Como se dijo anteriormente, este producto proviene de un estado de transición (II) que se inicia con el ataque de un doble enlace típico en la reacción de Prins (esquema 25), pero que pertenece a un reagrupamiento concertado. Este reagrupamiento conlleva la formación concomitante del doble enlace endocíclico y fue estudiado por Overman y colaboradores, para la síntesis de oxocenos partiendo de acetales mixtos en presencia de sales de estaño.¹⁸



Esquema 26. Mecanismo análogo a la ciclación reportada por Overman.

El segundo producto, oxaciclo de ocho miembros con un sustituyente clorado, se obtiene de una Prins convencional (esquema 26), donde el estado de transición (I2) se genera como producto del ataque del doble enlace al ión oxonio. En este caso, la ciclación no es un proceso concertado ya que la carga positiva que se genera mediante el ataque nucleofílico del doble enlace no es estabilizada inmediatamente, sino que se cancela con el ataque de un cloro presente en el medio.



Esquema 27. Mecanismo de reacción para una ciclación de Prins estándar.

¹⁸ Overman, L. E., Blumenkopf, T. A., Castaneda, A. Thompson, A. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3516-3517.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

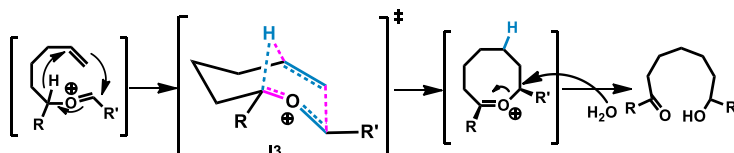
Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

Por último, entraríamos a explicar el mecanismo de reacción de la migración 1,5 de hidruro. En este último caso, el mecanismo tiene paralelismos con respecto a los otros dos mecanismos explicados anteriormente. Se podría considerar que comienza con un ataque nucleofílico que genera de forma concertada la migración 1,5 de hidruro (**I3**). Esta migración se ve equilibrada finalmente mediante una oxidación concomitante, en un proceso similar al que vimos en los precedentes de reacción dentro de las funcionalizaciones de C-H. Así pues, aunque el proceso de ciclación involucra un reagrupamiento concertado dando un ciclo de ocho miembros, este ciclo es relativamente inestable al mantener el catión oxonio. Suponemos que con la molécula de agua que se ha eliminado en el proceso de la condensación inicial, abriría el ciclo para dar finalmente la 1,7-hidroxicetona.



Esquema 28. Mecanismo propuesto para la ciclación de Prins migración 1,5 de hidruro.

Llegados a este punto, decidimos pedir la colaboración del investigador teórico Dr. Israel Fernández, de la Universidad Complutense de Madrid, que podría suministrarnos la confirmación computacional del mecanismo propuesto. Los resultados proporcionados por el Dr. Fernández fueron muy satisfactorios, como podemos ver en la figura 2.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

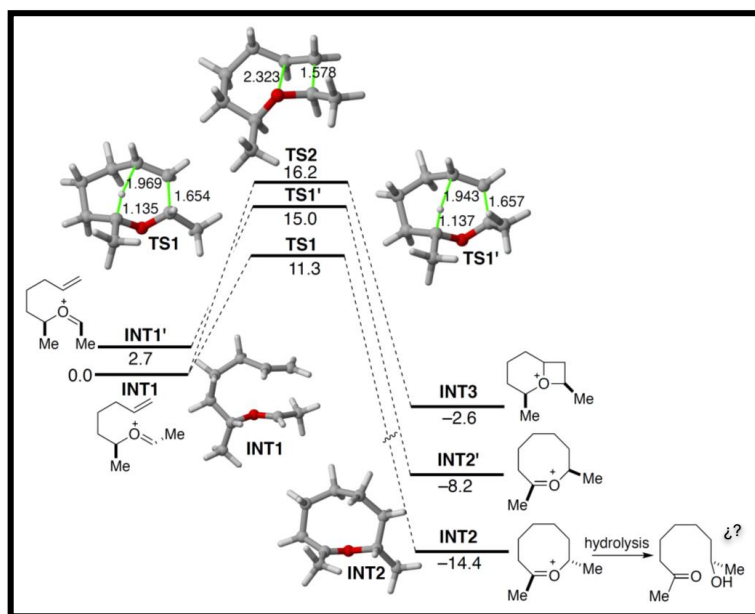


Figura 1. Mecanismo propuesto mediante cálculos computacionales por el Dr. Isreal Fernández.

Estableciendo con un valor cero al producto autocondensado, podemos encontrar los diastereoisómeros nombrados como INT1 y INT1'. De estos dos consideraremos valor energético cero al más estable de los dos, al INT1 que corresponde al diastereómero *trans*. Podemos ver tres posibles estados de transición. Los TS1 y TS1' corresponden a los dos estados de transición donde se aproximan las dos cadenas y tiene lugar la migración 1,5 de hidruro. Un segundo estado de transición fue ensayado, el TS2, que es el resultado de una cicloadición 2+2, conocido en precedentes de este grupo,¹⁹ sin embargo, fue descartado debido a su alto valor energético en comparación al TS1.

El siguiente paso, basado en el proceso concertado de migración-oxidación con los intermedios INT2 y INT2', muestra una estabilidad muy acusada ya que se encuentra 14.4 unidades por debajo del producto de partida. El estado de transición presenta una curva con valores máximos en torno a 11 y 16 kcal/mol, un tanto lejos de valores de 25 kcal/mol que se consideran valores demasiados altos para llevarse a cabo. Así que consideramos que el camino más favorecido no es solo el que presenta un valor energético más bajo en el estado de transición, sino además el que tiene los valores energéticos más bajos en sus productos finales. Como se puede ver en la figura 1, el pozo

¹⁹ Pérez, S. J., Purino, M., Miranda, P. O., Martín, V. S., Fernández, I. Padrón, J. I., *Chem.-Eur. J.*, **2015**, *21*, 15211-15217.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

termodinámico se localiza en el INT2, favoreciendo este camino de reacción. En especial si comparamos por ejemplo con otros caminos como el propuesto inicialmente de la ciclación 2+2, que formaría el INT3 con 9.8 kcal/mol más inestable. Por último, la apertura del intermedio INT2 por hidrólisis, daría la 1,7-hidroxicetona final.

En este punto es importante señalar que los cálculos muestran en todo momento la estereoquímica de los intermedios y estados de transición. En el proceso de migración, la estereoquímica del carbono sp^3 del oxaciclo INT2, viene prefijado por la estereoquímica del producto INT1 ya que, al migrar el hidruro, surge la conformación más estable TS1 como consecuencia de éste.

La estereoquímica final del producto viene dada por la migración y una hidrólisis final en la apertura del producto del oxaciclo. Sin embargo, no quedamos totalmente convencidos con dicha estereoquímica, por lo que más adelante llevaremos a cabo ensayos confirmatorios de estereoquímica tales como análisis de RMN con derivados de Mosher.

Como ensayo confirmatorio experimental de este mecanismo propuesto, decidimos utilizar el marcaje isotópico como vía para observar la migración 1,5 de hidruro. Utilizamos el alcohol de partida con el grupo bencilo para poder eliminar la mayor cantidad de señales alifáticas del espectro y así observar con mayor facilidad la eliminación de la señal por marcaje con deuterio. Oxidamos este alcohol con una reacción de Parikh-Doering para obtener la cetona y posteriormente reducimos esta cetona con $LiAlD_4$ para sustituir el átomo de hidrógeno por el deuterio. La eliminación de la señal del alcohol debido al deuterio fue completa. Llegado a este producto de partida, la reacción de migración 1,5 de hidruro mostró con este sustrato la eliminación de un protón alifático. Mediante COSY y HSQC, se demostró que correspondía al protón del carbono 5 (esquema 28) que previamente era carbono interno del doble enlace. Por lo que este método experimental ayuda a corroborar el mecanismo de reacción propuesto por cálculos computacionales (ver parte experimental).

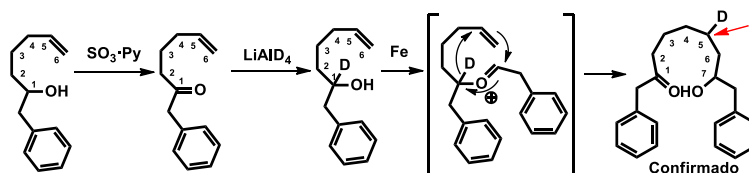
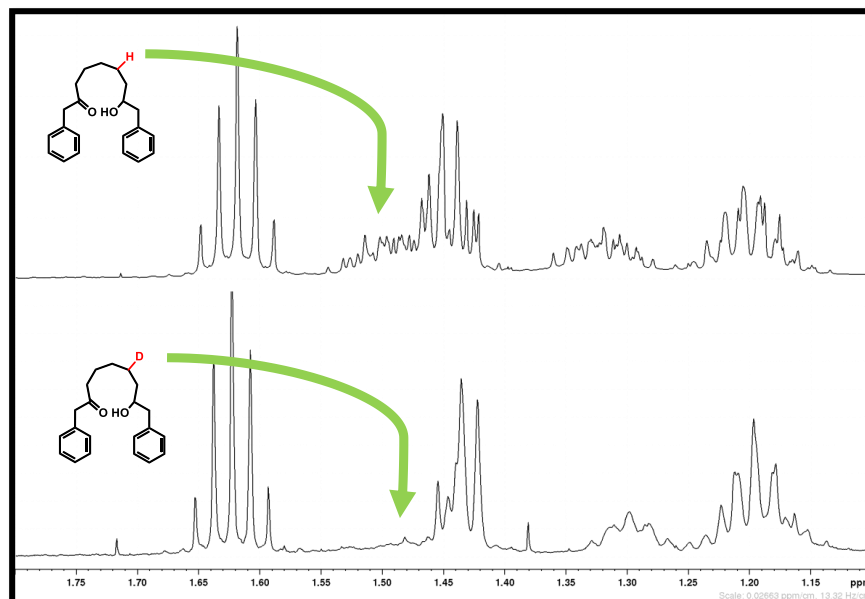


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 29. Proceso para obtener alcoholes de partida con el átomo de hidrogeno sustituido por deuterio.

Ya establecido el mecanismo de esta reacción tan peculiar, podríamos ahora proponer una explicación a los casos en los que se utilizaron aldehídos aromáticos. El mecanismo procedería de la misma manera, pero una vez que se ha abierto el ciclo de ocho mediante la molécula de agua, el alcohol que se formaría sería un alcohol bencílico. Estos alcoholes son conocidos por eliminar en presencia de condiciones ácidas o en presencia de ácidos de Lewis fuertes. No hay más que contemplar que con el sistema $\text{FeCl}_3/\text{TMSCl}$ nos encontramos tanto con un ácido de Lewis fuerte, como con unas condiciones ligeramente ácidas. Por lo que los átomos de cloro presentes en el medio, tanto de la sal de hierro como del TMSCl pueden atrapar un posible carbocatión formado por la eliminación de dicho alcohol (esquema 29).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

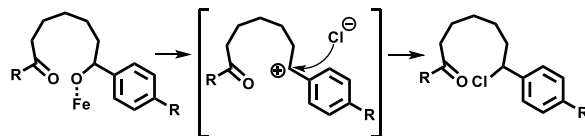
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

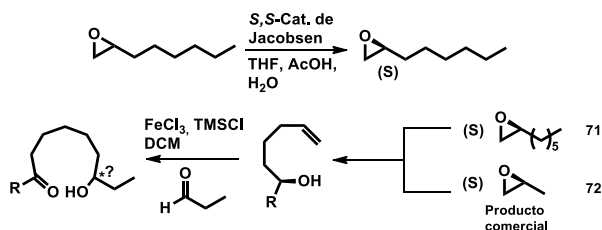
20/07/2020 14:31:59



Esquema 30. Sección final del mecanismo en los casos de sustitución de alcoholes por átomos de cloro.

Estereoquímica del proceso

Debido a que los cálculos computacionales mostraban un claro control de la estereoquímica del proceso, decidimos sintetizar alcoholes de partida enantioméricamente enriquecidos para corroborar dicho control en las 1,7-hidroxiketonas. Se partió de dos alcoholes quirales, sintetizados mediante reacciones de Grignard con epóxidos quirales. Se dispusieron de estos dos epóxidos de diferentes maneras: el primero, el (*S*)-óxido de propileno, es un compuesto comercialmente disponible; segundo, se llevó a cabo mediante un proceso sencillo, una resolución cinética de Jacobsen sobre el epóxido comercial 1,2-epoxyoctano, para darnos el (*S*)-2-hexiloxirano (esquema 31).



Esquema 31. Procedimiento para la obtención de hidroxiketonas quirales.

A estos compuestos se les aplicaron las condiciones ya conocidas para la obtención de hidroxiketonas, como se puede ver en el esquema 31, los rendimientos son similares a los racémicos. Una vez obtenidas las supuestas hidroxiketonas quirales, se analizaron en HPLC quiral para intentar separar los dos enantiómeros. Al no tener ningún grupo activo al ultravioleta se protegió cada uno de ellos con cloruro de *p*-nitrobenzoilo en un proceso cuantitativo. Además, también se protegieron tanto los alcoholes quirales de partida, como cada uno de sus análogos en versión racémica (esquema 32).

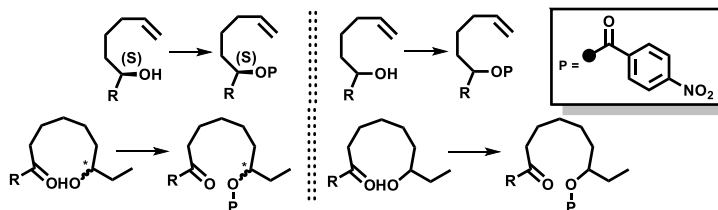


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 32. Productos protegidos para análisis en HPLC quirales.

Una vez obtenidos los cromatogramas, podemos ver que el exceso enantiomérico tanto del alcohol de partida quiral como el de las hidroxiketonas, es prácticamente >99% (figura 2).

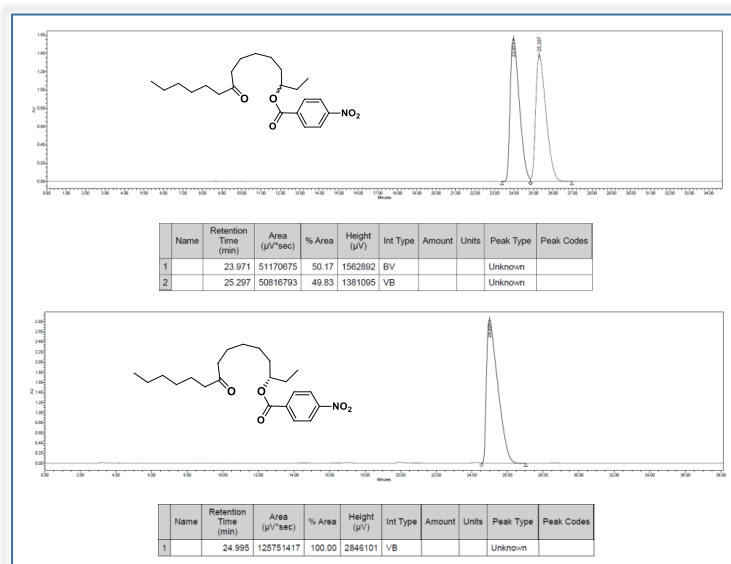


Figura 2. Cromatogramas para la hidroxiketona escogida en versión racémica (arriba) y quiral (abajo).

Nos pareció realmente interesante observar que, con este hecho, el proceso de migración 1,5 de hidruro, como reagrupamiento concertado, conlleva de forma directa **transferencia de quiralidad** (esquema 33). Este fenómeno proviene desde el alcohol de partida **73**, transfiriendo al alcohol de la hidroxiketona final **74**. Estos resultados observados son realmente interesantes pues muestran un comportamiento muy poco habitual y relativamente poco descrito en la bibliografía.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

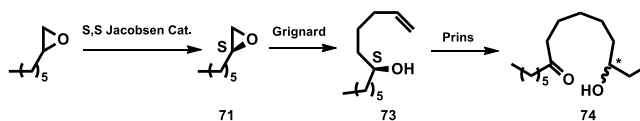
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



Esquema 33. Procedimiento para obtener hidroxicetonas quirales debido a la transferencia de quiralidad.

Varias preguntas nos asaltan a la luz de estos interesantes acontecimientos. Sabiendo que se produce una transferencia de quiralidad: ¿cuál es la nueva configuración obtenida en la hidroxicetona final? ¿la transferencia de quiralidad observada en el mecanismo propuesto por los cálculos computacionales es el correcto, o es una hipótesis errónea? La única manera de resolver estas cuestiones es elucidando la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico. Creímos conveniente para esta labor obtener los derivados de los ésteres de Mosher, y usar la espectroscopía de resonancia magnética nuclear, proporcionarían la información necesaria para obtener dicha configuración (Figura 3).

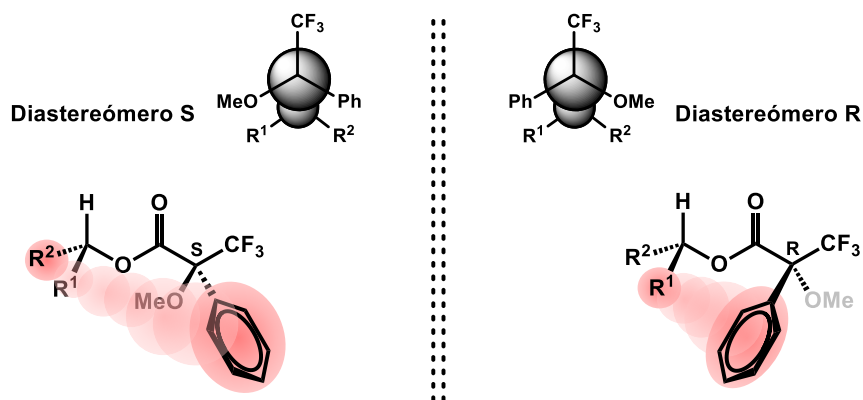


Figura 3. Efecto anisotrópico de los anillos aromáticos en derivados de Mosher.

Discutamos brevemente el procedimiento que utilizaremos y como se analizan los resultados. Como podemos observar en la figura anterior (figura 3), este protocolo consiste en sintetizar los dos ésteres del alcohol secundario enantiopuro a elucidar. Al formarse el éster, la conformación más estable es aquella que dispone espacialmente el protón del alcohol y el trifluorometilo en conformación *s-trans* con respecto al carbonilo para ambos casos. Como consecuencia, esta posición eclipsada de los dos sustituyentes forma un ángulo diedro de 0°, haciendo que el fenilo del éster quede enfrentado a una de las cadenas de un diastereómero, y por consiguiente a la otra



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

cadena en el otro diastereómero. El efecto anisotrópico producido por la corriente electromagnética de los electrones de los orbitales π del benceno, desplazan las señales de los protones a campos bajos, fácilmente observable en los espectros. Después de estudiar este fenómeno, Mosher y colaboradores establecieron una ecuación por la que se podría determinar de forma exacta la posición de cada cadena calculando el incremento de los desplazamientos químicos de las señales de cada isómero (ecuación 1). Si los valores del desplazamiento químico del *S*-MTPA menos del *R*-MTPA son positivos, todos los protones correspondientes se encontrarían en R^1 , y si es negativo, en R^2 .

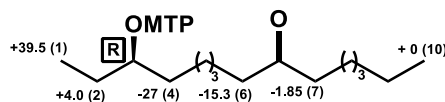
$$\Delta\delta^{SR} = \delta_S - \delta_R \quad \text{Ec. 1}$$

$$\Delta\delta = + \quad R^1 \quad // \quad \Delta\delta = - \quad R^2$$

Se sintetizaron los derivados de la condensación de la hidroxiketona (**30**) mediante la protección estándar publicada utilizando DCC y DMAP en diclorometano.²⁰ Aplicando estos cálculos a los dos isómeros obtenidos, obtuvimos la siguiente tabla 6.

Para la cadena lateral etilo (señales 1 y 2), los valores obtenidos fueron positivos, mientras que para la otra cadena lateral correspondiente al resto de la hidroxiketona (señales 4 en adelante), los valores que se presentan son todos negativos, y decrecen a medida que el átomo se encuentra a más distancia del éster (figura de tabla 6).

Tabla 6. Análisis de los valores de desplazamiento químico en RMN de todos los protones en el derivado de Mosher.



$\Delta\delta^{SR} = \delta_S - \delta_R$				
H	δ <i>S</i> -ester (ppm)	δ <i>R</i> -ester (ppm)	ppm	Hz (500Mhz)
1	0,836	0,757	+0,0790	+39,5
2	1,460	1,452	+0,0080	+4,0
3	5,092	5,106	-0,0134	-6,7
4	1,514	1,568	-0,0540	-27
6	2,054	2,085	-0,0306	-15,3
7	2,116	2,120	-0,0037	-1,9
10	0,970	0,970	0	0

²⁰ Hoye, T. R., Jeffrey, C. S. Shao, F., *Nature protocols*, **2007**, 2, 2451.



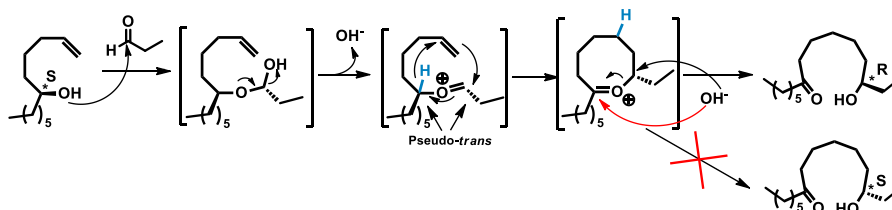
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Por lo que podemos decir que el grupo etilo es la cadena R^1 y que el resto de la molécula corresponde a la cadena R^2 . Finalmente, la configuración del centro quiral del alcohol de la hidroxiketona queda asignado como *R*. Este resultado confirmó en parte el mecanismo del Dr. Israel Fernández, en el cual se predijo que debía producirse una transferencia de quiralidad, del alcohol de partida a la hidroxiketona final. Sin embargo, debemos mencionar un pequeño detalle en la propuesta (figura 1, página 124), ya que en el paso final no se produce el ataque del hidroxilo por el lado del carbonilo, manteniendo así la configuración del centro. Las evidencias obtenidas con el análisis del éster de Mosher muestran que el centro tiene una configuración contraria a la del cálculo. Esto solo puede ser provocado por la inversión de la configuración del centro estereogénico al ser atacado. Como única alternativa, esto debe ser provocado por una S_N2 de un grupo hidroxilo por el lado contrario al carbonilo. Así pues, tras la apertura del oxaciclo resultante del INT2, quedaría invertida la configuración en ese punto, lo que no quiere decir que existan una inversión neta de la configuración en el proceso de transferencia de quiralidad. Se creyó conveniente dejar esta alternativa en la figura 1 para recalcar este punto. Como resumen (esquema 34), podemos decir que la condensación y posterior migración de hidruro con transferencia de quiralidad, coloca los sustituyentes del ciclo con una estereoquímica pseudo-*trans*. Esto desemboca en el ataque del grupo hidroxilo sobre el carbono quiral, provocando una inversión de configuración en este punto, y dejando la molécula final como una 1,7-hidroxiketona con el centro estereogénico definido.



Esquema 34. Mecanismo final de la migración 1,5 de hidruro.

Aplicaciones de los resultados obtenidos

Haciendo una búsqueda en profundidad de posibles aplicaciones encontramos en la bibliografía un precedente de aplicación de síntesis de hidroxiketona, la síntesis del *cis*-lautisan. A pesar de que en esta búsqueda encontramos un gran abanico de síntesis del *cis*-lautisan, demostrando que es un proyecto ampliamente variado y estudiado (esquema 38), los casos más recientes mostraban intermedios centrados en estructuras idénticas a las hidroxiketonas.

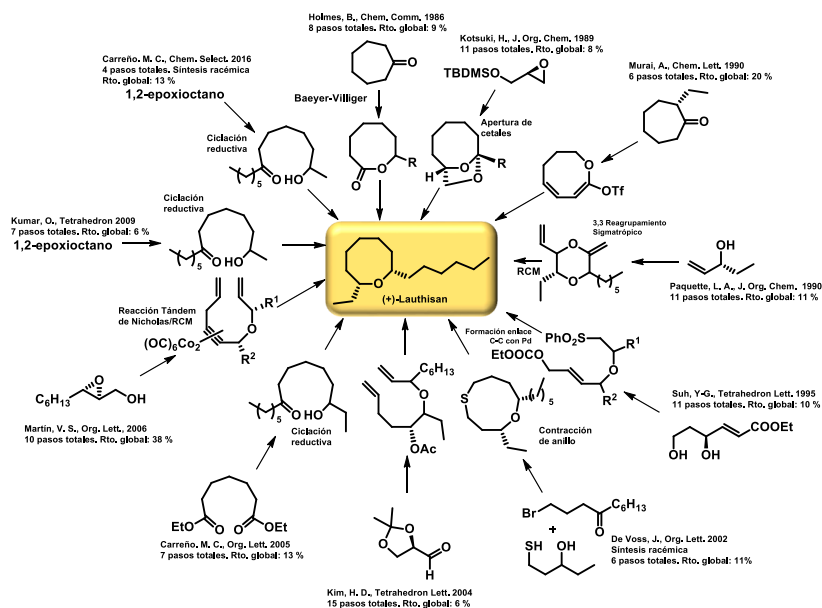


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 35. Síntesis publicadas para la obtención del (+)-Lautisan.

Empezando de forma cronológica, la primera síntesis reportada del (+)-*cis*-lautisan la encontramos en 1986 por Holmes y colaboradores,²¹ en el que centran su síntesis en la oxidación de Baeyer-Villiger sobre la cicloheptanona, llegando a la lactona correspondiente y derivatizando desde ahí las cadenas laterales (esquema 33). Tres años después, Kotsuki consigue obtener el *cis*-lautisan mediante la ciclación con derivados yodados y apertura posterior de cetales mixtos.²²

Murai y colaboradores en 1990, llevan a cabo una síntesis muy parecida a la de Holmes oxidando la cicloheptanona en un símil a la Baeyer-Villiger.²³ Sin embargo, la modificación de una de las cadenas laterales se llevaba a cabo mediante adición de alquilo a grupos triflato. El mismo año, Paquette y colaboradores consiguen con una apertura de 1,4-dioxanos mediante un reagrupamiento sigmatrópico [3,3].²⁴ En 1995, Suh y colaboradores son capaces de alcanzar el anillo de ocho miembros mediante un proceso similar al cierre de anillo por metátesis.²⁵ Forman el enlace C-C con un catalizador de paladio pero el sustrato se une no por dobles enlaces, sino por derivados de sulfonas, de una forma muy similar a la que desarrolla Hoffmann para la síntesis del

²¹ Carling, R. W. Holmes, A. B., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 565-567.

²² Kotsuki, H., Ushio, Y., Kadota, I. Ochi, M., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5153-5161.

²³ Tsushima, K. Murai, A., *Chem. Lett.*, **1990**, *19*, 761-764.

²⁴ Paquette, L. A. Sweeney, T. J., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1703-1704.

²⁵ Suh, Y.-G., Koo, B.-A., Kim, E.-N. Choi, N.-S., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2089-2092.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

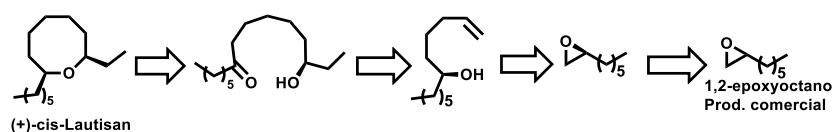
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

estereoisómero (-)-*trans*-lautisan.²⁶ Sin dejar los derivados de azufre, en 2002 De Voss y colaboradores son capaces de cerrar un ciclo de nueve miembros con dos piezas, una cetona halogenada y un tioalcohol.²⁷ En este caso en vez de una expansión de anillo, promueven una contracción de anillo del cual son capaces de derivar al *cis*-lautisan en pocos pasos. En 2006, en nuestro grupo de investigación se consiguió llegar a obtener el *cis*-lautisan de la mano de Víctor Martín y Tomás Martín utilizando protocolos desarrollados por ellos mismos usando la reacción de Nicholas con activación de alcoholes propargílicos con octacarbonil dicobalto (Co₂(CO)₈).²⁸ Para finalizar, la ciclación se consigue mediante una reacción de cierre de anillo (RCM) con buenos rendimientos en todos los pasos de reacción.

El siguiente caso como dijimos al comienzo de este apartado, es uno de los más influyentes ya que viene de la mano de Carreño y colaboradores.²⁹ Capaces de aplicar la ciclación reductiva en sustratos derivados de hidroxicetonas (como se vio en el subapartado de formación de ciclos por enlaces C-O), la obtención de oxaciclos de ocho miembros, y con los sustituyentes adecuados, el *cis*-lautisan. Esta síntesis tiene como paso clave el mismo que otras dos posteriores, publicada por Kumar y Carreño nuevamente, mostrando en esta última la síntesis racémica más corta publicada en la actualidad.³⁰

Así pues, vislumbramos la oportunidad de conseguir sintetizar diastereoselectivamente el *cis*-lauthisan partiendo de un producto comercialmente disponible. Pasando por uno de los sustratos obtenidos en la formación de 1,7-hidroxicetonas, exactamente el producto **26**. En un estudio retrosintético, podríamos ver que el *cis*-lautisan provendría de **26** mediante un proceso de ciclación reductiva y este a su vez de un alcohol mediante la migración 1,5 de hidruro. La síntesis de este alcohol está publicada por Florence y colaboradores, los cuales utilizando el 1,2-epoxioctano quiral en una reacción de Grignard para adicionar la cadena insaturada. Por último, una resolución cinética de Jacobsen (utilizando como catalizador [(*S,S*)-*N,N*-Bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilidene)-1,2-ciclohexanodiaminato]cobalto(II) o (*S,S*)-Salen-cobalto(II) para abreviar), no proporcionaría el epóxido enantioméricamente enriquecido.



Esquema 36. Retrosíntesis para la síntesis del (+)-*cis*-lautisan.

²⁶ Hoffmann, H. Brandes, A., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 155-164.

²⁷ Coster, M. J. De Voss, J. J., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3047-3050.

²⁸ Ortega, N., Martín, T. Martín, V. S., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 871-873.

²⁹ Carreno, M. C., Des Mazery, R., Urbano, A., Colobert, F. Solladié, G., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2039-2042.

³⁰ a) Tripathi, D., Pandey, S. K. Kumar, P., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2226-2231; b) Hernández-Torres, G., Mateo, J., Colobert, F., Urbano, A. Carreño, M. C., *Chem. Sel.*, **2016**, *1*, 4101-4107.



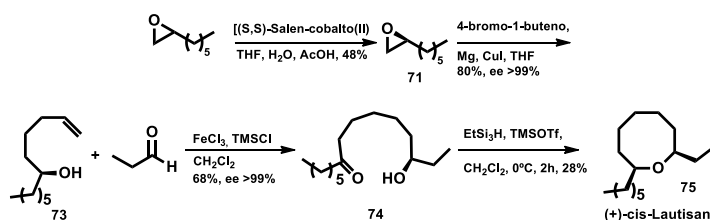
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguilar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Partiendo del ya mencionado epóxido, aplicando las condiciones de Jacobsen para la resolución cinética, conseguimos acceder al epóxido quiral con un rendimiento del 48%, excelente para este tipo de reacciones. El siguiente paso consistió en la adición de la cadena insaturada a este epóxido, utilizando el reactivo de Grignard del 4-bromo-1-buteno, producto disponible comercialmente, obteniendo el alcohol *tris*-homoalílico **73**, con un 80% de rendimiento. Después de una cierta experimentación, y utilizando este alcohol obtenido en solo dos pasos de reacción, conseguimos muy buenos resultados con esta reacción de migración, consiguiendo la hidroxiketona en un rendimiento del 68%, y un exceso enantiomérico mayor del >99%. Finalmente, el último paso consistió en la ciclación reductiva, utilizando las condiciones de Carreño y colaboradores (ref. 23) y obteniendo el (+)-*cis*-lautisan con un rendimiento del 39%. Cabe señalar que, aunque la reacción proporcionó rendimientos moderados, el caso publicado por este grupo de la síntesis del *cis*-lautisan fue de un 40%.



Esquema 37. Protocolo diastereoselectivo para la obtención de (+)-*cis*-lautisan.

El esquema 34 presenta el resumen de la síntesis del (-)-*cis*-lautisan más corta conseguida hasta el momento, partiendo de productos comerciales. La síntesis tendría solo 4 pasos, y el rendimiento global correspondería a un 10%. Es notable mencionar que, hasta hace unos años, el 1,2-epoxioctano se vendía también como un único enantiómero en las grandes empresas de venta de productos químicos, siendo hoy en día posible aún conseguirlo, aunque con cierta dificultad. En el caso de utilizar dicho compuesto quiral como sustancia de partida, nos permitiría alcanzar la síntesis total del (+)-*cis*-lautisan en un paso menos, es decir, 3 pasos, y con un rendimiento global del 21%. La aplicación de la migración 1,5 de hidruro a la síntesis de oxocanos posiciona nuestra metodología como uno de los protocolos de síntesis más eficientes hasta la fecha para este tipo de productos.

Para ampliar el alcance de esta aplicación, conseguimos llevar a cabo una pequeña batería de hidroxiketonas para observar el alcance de la reacción (esquema 24), ya que en el paso de las migraciones 1,5 de hidruro, conseguimos obtener hasta 40 diferentes compuestos (tabla 4).

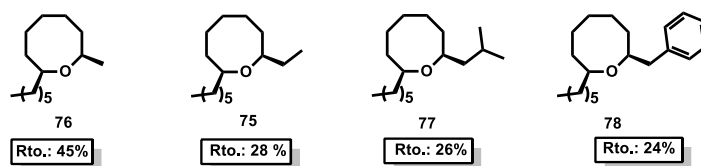


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 38. Hidroxicetonas y oxaciclos de ocho miembros enantiopuros obtenidos.

Elegimos cuatro productos con cadena larga en el alcohol de partida, y los utilizamos para sintetizar oxaciclos de ocho miembros **75-78**. Aplicando las condiciones de la ciclación reductiva ya conocida, observamos rendimientos de bajos a moderados en todos los casos, en torno a valores de entre el 20-40%. No nos extrañamos con valores tan bajos de rendimiento, pues la síntesis de productos cíclicos con anillos de ocho miembros es increíblemente costosa debido a la inestabilidad del propio ciclo (como veremos más adelante), y consideramos todo un éxito estos resultados ya que nos darían pie a conseguir una amplia biblioteca de productos oxacíclicos.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

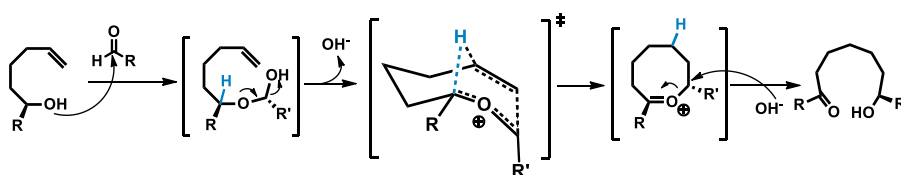
Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Conclusiones

En primer lugar, hemos desarrollado una nueva metodología utilizando sales de hierro (III) como plataforma de sostenibilidad. En este caso, para procesos de migración de hidruro, donde además no requiere ni atmosfera inerte, ni modificación de temperatura.

El proceso descubierto consistió en una migración 1,5 de hidruro, donde de forma concomitante se lleva a cabo una oxidación y la formación de un enlace C-C, en un estado de transición basado en una conformación tipo silla doble. Es clave este paso ya que se produce el fenómeno de transferencia de quiralidad.



Los sustratos utilizados son alcoholes *tris*-homoalílicos que proporcionan 1,7-hidroxialdehídos o 1,7-hidroxicetonas. Los últimos fueron obtenidos con mejor rendimiento, debido a que los aldehídos en presencia del sistema catalítico Fe/TMSCl producen polimerizaciones.

Los rendimientos son de buenos a excelentes en gran parte de los casos ensayados. Fueron solo reducidos en sustratos con sustituyentes más voluminosos, y se mejoraron notablemente reduciendo la temperatura a 5-10°C.

Por último, esta metodología se ha aplicado para la síntesis de oxaciclos de ocho miembros, en combinación con una posterior ciclación reductiva, ideal para sustratos como las 1,7-hidroxicetonas. Conseguimos así la síntesis más corta conocida hasta el momento, de derivados de productos naturales como en el (+)-*cis*-lautisan, con solo 3 pasos de reacción partiendo de productos comerciales.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

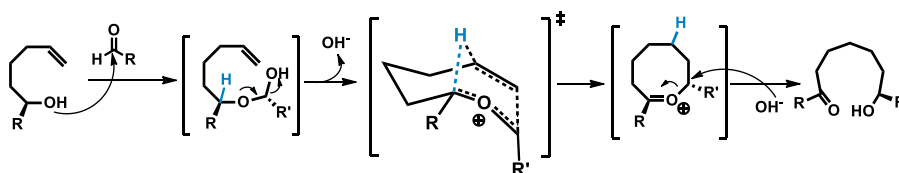
Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Conclusions

Initially, we developed a new methodology using iron(III) as a platform of sustainability. In this case, it was applied to hydride shift processes, which do not required an inert atmosphere or temperature modification.

This recently discovered process consist in a 1,5 hydride shift, where an oxidation and a C-C bond formation are carried out in a concomitant mechanism, with a double-chair conformation in the transition state. This is a key step due to appear a phenomenom of chirality transfer.



The substrates are tris-homoallylic alcohols used to obtain 1,7-hydroxyaldehydes or 1,7-hydroxyketones. The ketones were obtained with better yields, due to the aldehydes polymerizing in presence of the catalytic system Fe/TMSCl.

The yields were good to excellent in practically all cases tested. They were lower in cases with very bulky substituent but increased notably reducing the temperature to 5-10°C.

Finally, this methodology was applied for the synthesys of eight-member rings in combination with a later reductive cyclization, ideal for substrates such as 1,7-hydroxyketones. We achieved shortest known synthesis of natural products such as (+)-*cis*-Lauthisan, in only 3 steps starting with commercial available products.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

Parte experimental

Procesos generales

1.-Procedimiento general para la síntesis de alcoholes *tris*-homoalíficos: A un matraz de tres bocas flameado y bajo argón, se le añadieron limaduras de magnesio y se agitaron en THF. Se añadió a continuación 5-bromo-1-penteno en THF 1M gota a gota y la reacción se dejó agitando 30 minutos a temperatura ambiente y después 2 horas de reflujo. Después se enfrió a temperatura ambiente y se añade el aldehído en THF 1M gota a gota, de nuevo se agita 30 minutos a temperatura ambiente y 1 hora a reflujo. Por último, se finalizó la reacción con la adición de NH_4Cl sat. gota a gota y se diluye en dietil éter. La fase acuosa se extrajo tres veces con dietil éter, las fases orgánicas se reúnen, se secan con MgSO_4 y se filtra. El disolvente se eliminó con presión reducida y se purificó el producto mediante cromatografía en columna con gel de sílice (*n*-hexano/Acetato de etilo:90/10 como eluyente).

2.-Procedimiento general para la síntesis de 1,7-hidroxicetonas: A un matraz abierto a la atmosfera se añadió alcohol *tris*-homoalífico en diclorometano seco (0.01 M), después se añadió FeCl_3 (0.1 equivalentes), TMSCl (1.2 equivalentes) y el correspondiente aldehído (2.0 equivalentes). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se siguió por TLC los primeros 30 minutos hasta que se consumió el producto de partida. La reacción se finalizó con agua (25% en volumen respecto al DCM) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM, las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 y se eliminó el disolvente con presión reducida. El crudo se purificó usando una columna cromatográfica de gel de sílice (*n*-hexano/Acetato de etilo:70/30).

3.- Procedimiento general para la síntesis de oxocanos: En un matraz con un agitador magnético en atmósfera inerte, mediante un flameo y una corriente de argón, se disuelve la hidroxicetona correspondiente en DCM, después se enfría a 0°C y se añaden gota a gota y en este orden, el TMSOTf y el Et_3SiH . Se deja que la reacción evolucione una hora y se chequea mediante TLC. Una vez acabada la reacción se corta la misma con disolución saturada de NH_4Cl y se extrae la fase acuosa tres veces con DCM. Se seca con MgSO_4 y se elimina el disolvente con presión reducida. Se purifica el producto mediante columna cromatográfica con gel de sílice (gradiente *n*-hexano -> *n*-hexano/Acetato de etilo:90/10 como eluyente).



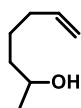
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

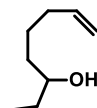
Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

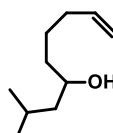
Datos espectroscópicos



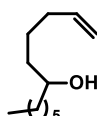
hept-6-en-2-ol (23): Este alcohol *tris*-homoalílico fue sintetizado con el procedimiento experimental **1** y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.³¹



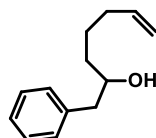
oct-7-en-3-ol (24): Este alcohol *tris*-homoalílico fue sintetizado con el procedimiento experimental **1** y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.³²



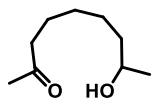
2-metilnon-8-en-4-ol (25): Este alcohol *tris*-homoalílico fue sintetizado con el procedimiento experimental **1** y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.³³



dodec-1-en-6-ol (26): Este alcohol *tris*-homoalílico fue sintetizado con el procedimiento experimental **1** y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.³⁴



1-fenilhept-6-en-2-ol (27): Este alcohol *tris*-homoalílico fue sintetizado con el procedimiento experimental **1** y los datos experimentales fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía.³⁵



8-hidroxinonan-2-ona (31): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **23** (0.44 mmol, 1.0 eq., 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.044 mmol, 0.1 eq., 7.1 mg), TMSCl (0.53 mmol, 1.2 eq., 66.9 μL) y acetaldehído (0.88 mmol, 2.0 eq. 48.9 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 67.6 mg, 98% rendimiento.

³¹ Takahata, H., Yotsui, Y. Momose, T., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13505-13516.

³² Maity, S. Flowers, R. A., *Journal of the American Chemical Society*, **2019**, *141*, 3207-3216.

³³ Molander, G. A., Dowdy, E. D. Pack, S. K., *The Journal of organic chemistry*, **2001**, *66*, 4344-4347.

³⁴ Udding, J. H., Giesselink, J., Hiemstra, H. Speckamp, W. N., *The Journal of Organic Chemistry*, **1994**, *59*, 6671-6682.

³⁵ Chciuk, T. V., Anderson Jr, W. R. Flowers, R. A., *Organometallics*, **2017**, *36*, 4579-4583.



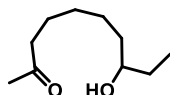
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

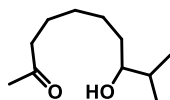
Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.78 (sx, $J = 6$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.58 (quin, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.52 (brs, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.31 (m, 3H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): \square 209.2 (C), 68.0 (CH), 43.6 (CH_2), 39.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.1 (CH_3), 25.5 (CH_2), 23.7 (CH_3), 23.5 (CH_3). HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$: 181.1204; encontrado: 181.1203.



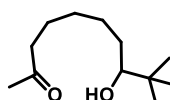
8-hidroxidecan-2-ona (32): siguiendo el protocolo general 2, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico 23 (0.44 mmol, 1.0 eq., 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.044 mmol, 0.1 eq., 7.1 mg), TMSCl (0.53 mmol, 1.2 eq., 66.9 μL) y propionaldehído (0.88 mmol, 2.0 equiv, 62.7 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 75.3 mg, 99% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.50 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.59 (quin, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.51-1.37 (m, 6H), 1.31 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 209.2 (C), 73.2 (CH), 43.6 (CH_3), 36.7 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.8 (CH_3), 29.1 (CH_2), 25.4 (CH_2), 23.7 (CH_2), 9.8 (CH_3). HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$: 195.1361; encontrado: 195.1357.



8-hidroxi-9-metildecán-2-ona (33): siguiendo el protocolo general 2, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico 23 (0.44 mmol, 1.0 eq., 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.044 mmol, 0.1 eq., 7.1 mg), TMSCl (0.53 mmol, 1.2 eq., 66.9 μL) y isobutiraldehído (0.88 mmol, 2.0 equiv, 79.9 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 38.3 mg, 47% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.33 (h, $J = 3, 4.9$ & 7.9, 1H), 2.42 (t, $J = 7.45$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.63 (q, $J = 6.75$ Hz 1H), 1.57 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 4H), 0.9 (d, $J = 6.75$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.75$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 209.3 (C), 76.6 (CH), 43.7 (CH_3), 33.9 (CH_2), 33.5 (CH), 29.8 (CH_3), 29.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 23.7 (CH_2), 18.8 (CH_3), 17.1 (CH_3). HRMS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$: 209.1517; encontrado: 209.1522.



8-hidroxi-9,9-dimetildecán-2-ona (34): siguiendo el protocolo general 2, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico 23 (0.44 mmol, 1.0 eq., 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.044 mmol, 0.1 eq., 7.1 mg), TMSCl (0.53 mmol, 1.2 eq., 66.9 μL) y trimetilacetaldehído (0.88 mmol, 2.0 equiv, 95.1 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 73.5 mg, 84% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.17 (dd, $J = 1.5$ & 10.5 Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 209.3 (C), 79.9 (CH), 43.7 (CH_2), 34.9 (C),



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

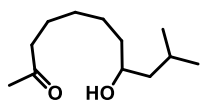
Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

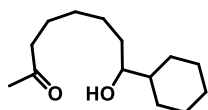
20/07/2020 14:31:59

31.2 (CH₂), 29.8 (CH₃), 29.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.7 (3xCH₃), 23.8 (CH₂). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₂H₂₄O₂Na: 223.1674; encontrado: 223.1677.



8-hidroxi-10-metilundecan-2-ona (35): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **23** (0.88 mmol, 1.0 equiv, 100.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.088 mmol, 0.1 equiv, 14.2 mg), TMSCl (0.106 mmol, 1.2 equiv, 123.8 μL) e isovaleraldehído (0.88 mmol, 2.0 equiv, 182 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 108.8 mg, 62% rendimiento.

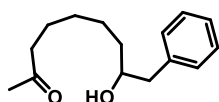
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.65 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (quin, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.41(m, 2H), 1.33 (m, 5H), 1.21 (m, 1H), 0.90 (t, 6.8 Hz, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 209.2 (C), 69.8 (CH), 46.8 (CH₂), 43.6 (CH₂), 37.8 (CH₂), 29.8 (CH₃), 29.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.6 (CH), 23.7 (CH₂), 23.5 (CH₃), 22.0 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₂H₂₄O₂Na: 223.1674; encontrado: 223.1669.



8-ciclohexil-8-hidroxiocetan-2-ona (36): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **23** (0.44 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg.) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.044 mmol, 0.1 equiv, 7.1 m), TMSCl (0.53 mmol, 1.2 equiv, 66.9 μL) y ciclohexancarboxaldehído (0.88 mmol, 2.0 equiv, 106.1 μ) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 87.2 mg, 88% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.33 (hept, *J* = 3.0, 5.2 & 8.1 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.77 (m, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.58 (quin, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.31 (m, 5H), 1.20 (m, 2H), 1.04 (m, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): 209.3 (C), 76.1 (CH), 43.7 (CH₂), 43.6 (CH), 33.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 23.7 (CH₂).

m/z [M+Na]⁺ calcd. C₁₄H₂₆O₂Na: 249.1831; encontrado: 249.1824.



8-hidroxi-9-fenilnonan-2-ona (37): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **23** (0.44 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.044 mmol, 0.1 equiv, 7.1 mg), TMSCl (0.53 mmol, 1.2 equiv, 66.9 μL) y fenilacetaldehído (0.88 mmol, 2.0 equiv, 105.2 m) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 87.6 mg, 85% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.81 (sx, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 4.2 & 13.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 8.4 & 13.5 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.32 (m,



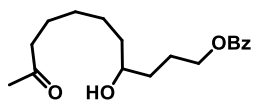
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

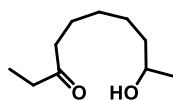
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 209.2 (C), 138.5 (C), 129.4 (2xCH), 128.6 (2xCH), 126.5 (CH), 72.5 (CH), 44.1 (CH_2), 43.6 (CH_2), 36.7 (CH_2), 29.8 (CH_3), 29.1 (CH_2), 25.5 (CH_2), 23.7 (CH_2). HRMS (ESI⁺): m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$: 257.1517; encontrado: 257.1514.



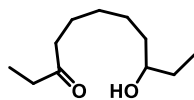
4-hidroxi-10-oxoundecil benzoato (38): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **23** (0.44 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.044 mmol, 0.1 equiv, 7.1 mg), TMSCl (0.53 mmol, 1.2 equiv, 66.9 μL) y 4-oxobutil benzoato (0.88 mmol, 2.0 equiv, 168.3 mg) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 106.0 mg, 83% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.4$ & 8.4, 2H), 4.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.66 (h, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 2.41 (t, $J = 7.35$ Hz, 2H), 2.20 (brs, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.46 (m, 3H), 1.31 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 209.2 (C), 166.6 (C), 132.8 (CH), 130.3 (C), 129.5 (2xCH), 128.3 (2xCH), 71.3 (CH), 64.9 (CH), 43.6 (CH_2), 37.2 (CH_2), 33.7 (CH_2), 29.8 (CH_3), 29.1 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.0 (CH_2), 23.6 (CH_2). HRMS (ESI⁺): m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$: 329.1729; encontrado: 329.1721.



9-hidroxi-decan-3-ona (39): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **24** (0.39 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.039 mmol, 0.1 equiv, 6.3 mg), TMSCl (0.47 mmol, 1.2 equiv, 59.2 μL) y acetaldehído (0.88 mmol, 2.0 equiv, 43.5 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 55.7 mg, 83% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.78 (m, 1H), 2.41 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.58 (quin, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.51 (brs, 1H), 1.43 (m, 3H), 1.31 (m, 3H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 211.9 (C), 68.0 (CH), 42.2 (CH_2), 39.0 (CH_2), 35.8 (CH_2), 29.2 (CH_2), 25.5 (CH_2), 23.8 (CH_2), 23.5 (CH_3), 7.8 (CH_3). HRMS (ESI⁺): m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$: 195.1361; encontrado: 195.1361.



9-hidroxiundecan-3-ona (40) siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **24** (0.39 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.039 mmol, 0.1 equiv, 6.3 mg), TMSCl (0.53 mmol, 1.2 equiv, 59.4 μL) y propionaldehído (0.78 mmol, 2.0 equiv, 55.8 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 55.2 mg, 76% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.50 (m, 1H), 2.41 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.58 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.52-1.38 (m, 6H), 1.30 (m, 3H), 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.93 (t, J



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

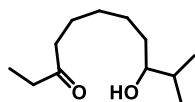
Juan Ignacio Padrón Peña
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

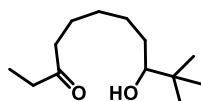
20/07/2020 14:31:59

= 7.4 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.9 (C), 73.2 (CH), 42.3 (CH₂), 36.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.8 (CH₂), 9.8 (CH₃), 7.8 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₁H₂₂O₂Na: 209.1517; encontrado: 209.1516.



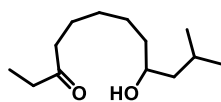
9-hidroxi-10-metilundecan-3-ona (41): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **24** (0.39 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.039 mmol, 0.1 equiv, 6.3 mg), TMSCl (0.47 mmol, 1.2 equiv, 59.4 μL) e isobutiraldehído (0.78 mmol, 2.0 equiv, 71.2 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 45.5 mg, 58% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.50 (ddd, *J* = 3, 4.7 & 8.1, 1H), 2.40 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.58 (quin, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 4H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.9 (C), 76.6 (CH), 42.3 (CH₂), 35.8 (CH₂), 33.9 (CH₂), 33.5 (CH), 29.2 (CH₂), 25.8 (CH₂), 23.8 (CH₂), 18.8 (CH₃), 17.1 (CH₃), 7.8 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₂H₂₄O₂Na: 223.1674; encontrado: 223.1675.



9-hidroxi-10,10-dimetilundecan-3-ona (42): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **24** (0.39 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.039 mmol, 0.1 eq.), TMSCl (0.47 mmol, 1.2 equiv, 59.4 μL) y trimetilacetaldehído (0.78 mmol, 2.0 equiv, 72.4 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 52.6 mg, 63% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.17 (dd, *J* = 1.8 & 10.4 Hz, 1 H), □□□□□□□□□□, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.36-1.21 (m, 4H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.9 (C), 79.9 (CH), 42.3 (CH₂), 35.8 (CH₂), 34.9 (C), 31.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.6 (3xCH₃), 23.8 (CH₂), 7.8 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₃H₂₆O₂Na: 237.1831; encontrado: 237.1833.



9-hidroxi-11-metildodecan-3-ona (43): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **24** (0.39 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.039 mmol, 0.1 equiv, 6.3 mg), TMSCl (0.47 mmol, 1.2 equiv, 59.4 μL) e isovaleraldehído (0.78 mmol, 2.0 equiv, 83.7 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 61.6 mg, 75% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.17 (ddd, *J* = 3.1, 5.0 & 8.1 Hz, 1 H), 2.35 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.58 (quin, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.52 (quin, *J* = 1.52 Hz, 2H), 1.45 (brs, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* =



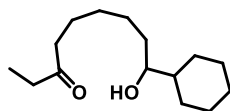
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

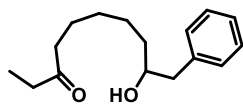
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

6.6 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.9 (C), 69.9 (CH), 46.8 (CH₂), 42.3 (CH₂), 37.8 (CH₂), 35.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 25.4 (CH₂), 24.6 (CH), 23.8 (CH₂), 23.5 (CH₃), 22.0 (CH₃), 7.8 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₃H₂₆O₂Na: 237.1830; encontrado: 237.1832.



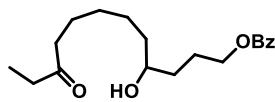
9-ciclohexil-9-hidroxinonan-3-one (44): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **24** (0.39 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.039 mmol, 0.1 equiv, 6.3 mg), TMSCl (0.47 mmol, 1.2 equiv, 59.4 μL) y ciclohexancarboxaldehído (0.78 mmol, 2.0 equiv, 72.4 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 72.2 mg, 77% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.17 (ddd, *J* = 2.8, 5.3 & 8.1 Hz, 1 H), 2.41 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.59 (quin, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.40-1.08 (m, 9H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.9 (C), 76.1 (CH), 43.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 35.9 (CH₂), 33.9 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 23.8 (CH₂), 7.8 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₅H₂₈O₂Na: 263.1987; encontrado: 263.1981.



9-hidroxi-10-fenildecán-3-one (45): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **24** (0.39 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.39 mmol, 0.1 equiv, 6.3 mg), TMSCl (0.47 mmol, 1.2 equiv, 59.4 μL) y fenilacetaldehído (0.78 mmol, 2.0 equiv, 93.5 mg) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 71.6 mg, 74% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.31 (dd, *J* = 7.0 & 7.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.81 (h, *J* ≈ 4.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 4.4 & 13.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 8.5 & 13.5 Hz, 1H), 2.41 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (brs, 1H), 1.59 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.51 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.31 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.9 (C), 138.5 (C), 129.4 (2xCH), 128.5 (2xCH), 126.4 (CH), 72.5 (CH), 44.1 (CH₂), 42.2 (CH₂), 36.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.5 (CH₂), 23.8 (CH₂), 7.8 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₆H₂₄O₂Na: 271.1674; encontrado: 271.1666.



4-hidroxi-10-oxododecilo benzoato (46): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **24** (0.39 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.039 mmol, 0.1 equiv, 6.3 mg), TMSCl (0.47 mmol, 1.2 equiv, 59.4 μL) y 4-oxobutil



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

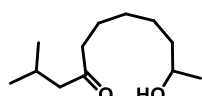
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

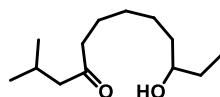
benzoato (0.78 mmol, 2.0 equiv, 149.9 mg) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 104.1 mg, 83% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.3 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.65 (h, *J* ≈ 4.0 Hz, 1H), 2.40 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 5H), 1.46 (m, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.8 (C), 166.6 (C), 132.8 (CH), 130.3 (C), 129.5 (2xCH), 128.3 (2xCH), 71.3 (CH), 64.9 (CH), 42.2 (CH₂), 37.3 (CH₂), 35.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.0 (CH₂), 23.7 (CH₂), 7.8 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₉H₂₈O₄Na: 343.1885; encontrado: 343.1885.



10-hidroxi-2-metilundecan-4-one (47): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **25** (0.64 mmol, 1.0 equiv, 100.0 mg.) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.064 mmol, 0.1 equiv, 10.4 mg), TMSCl (0.77 mmol, 1.2 equiv, 97.5 μL) y propionaldehído (1.28 mmol, 2.0 equiv, 71.5 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 88.4 mg, 69% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.78 (m, 1H), 2.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), (n, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.56 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.53 (brs, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.30 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.1 (C), 68.0 (CH), 51.8 (CH₂), 43.2 (CH₂), 39.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.5 (CH₂), 24.6 (CH), 23.6 (CH₂), 23.5 (CH₃), 22.6 (2xCH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₂H₂₄O₂Na: 223.1674; encontrado: 223.1677.



10-hidroxi-2-metildodecan-4-ona (48) siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **25** (0.64 mmol, 1.0 equiv, 100.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.064 mmol, 0.1 equiv, 10.4 mg), TMSCl (0.77 mmol, 1.2 equiv, 97.5 μL) y propionaldehído (1.28 mmol, 2.0 equiv, 91.8 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 86.9 mg, 63% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.50 (m, 1H), 2.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.12 (n, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.57 (quin, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.52 (brs, 1H), 1.50-1.37 (m, 5H), 1.30 (m, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.2 (C), 73.2 (CH), 51.8 (CH₂), 43.2 (CH₂), 36.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 24.6 (CH₂), 23.6 (CH₂), 22.6 (2xCH₃), 9.8 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₃H₂₆O₂Na: 237.1831; encontrado: 237.1828.

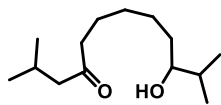


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

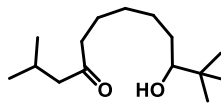
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



10-hidroxi-2,11-dimetildodecan-4-ona (49): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **25** (0.32 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.032 mmol, 0.1 equiv, 5.2 mg), TMSCl (0.39 mmol, 1.2 equiv, 48.7 μL) e isobutiraldehído (0.64 mmol, 2.0 equiv, 58.4 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 13.8 mg, 19% rendimiento.

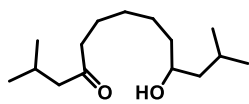
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.34 (ddd, J = 3.2, 5.0 & 8.2, 1H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (n, J = 6.7 Hz, 1H), 1.64 (dquin, J = 6.7 Hz, 1H), 1.57 (quin, J = 7.5 Hz, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.38-1.26 (m, 4H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.2 (C), 76.6 (CH), 51.8 (CH), 43.2 (CH₂), 33.9 (CH₂), 33.4 (CH), 29.3 (CH₂), 25.8 (CH₂), 24.6 (CH), 23.7 (CH₂), 22.6 (2xCH₃), 18.8 (CH₃), 17.1 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₄H₂₈O₂Na: 251.1987; encontrado: 251.1983.



10-hidroxi-2,11,11-trimetildodecan-4-ona (50): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **25** (0.64 mmol, 1.0 equiv, 100.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.064 mmol, 0.1 equiv, 10.4 mg), TMSCl (0.77 mmol, 1.2 equiv, 97.5 μL) y trimetilacetaldehído (1.28 mmol, 2.0 equiv, 71.5 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 19.0 mg, 12% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 3.16 (dd, J = 2.3 & 9.8 Hz, 1H), 2.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (n, J = 6.6 Hz, 1H), 1.58 (quin, J = 7.3 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.32 (m, 5H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 212.1 (C), 80.9 (CH), 52.9 (CH₂), 44.3 (CH₂), 35.9 (C), 32.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 27.9 (CH₂), 26.7 (3xCH₃), 25.6 (CH₂), 24.7 (CH₂), 23.6 (2xCH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₅H₃₀O₂Na: 265.2144; encontrado: 265.2151.



10-hidroxi-2,12-dimetiltridecan-4-ona (51): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **25** (0.64 mmol, 1.0 equiv, 100.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.064 mmol, 0.1 equiv, 10.4 mg), TMSCl (0.77 mmol, 1.2 equiv, 97.5 μL) e isovaleraldehído (1.28 mmol, 2.0 equiv, 137.3 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 130.6 mg, 84% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.65 (m, 1H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.12 (n, J = 6.7 Hz, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (quin, J = 7.5 Hz, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 5H), 1.21 (ddd, J = 4.1, 8.8 & 12.3 Hz), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

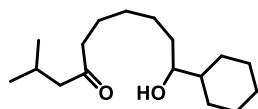
Juan Ignacio Padrón Peña
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

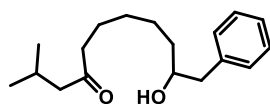
20/07/2020 14:31:59

Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.2 (C), 69.9 (CH₂), 51.8 (CH₂), 46.8 (CH₂), 43.2 (CH₂), 37.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 24.6 (2xCH), 23.7 (CH₂), 23.5 (CH₃), 22.6 (2xCH₃), 22.0 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₅H₃₀O₂Na: 265.2143; encontrado: 265.2141.



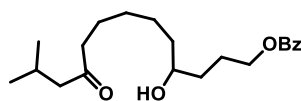
10-ciclohexil-10-hidroxi-2-metildec-4-ona (52): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **25** (0.64 mmol, 1.0 equiv, 100.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.064 mmol, 0.1 equiv, 10.4 mg), TMSCl (0.77 mmol, 1.2 equiv, 97.5 μL) y ciclohexancarboxaldehído (1.28 mmol, 2.0 equiv, 155.0 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 55.0 mg, 32% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.33 (m, 1H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 7.0 Hz, 2H), (n, J = 6.6 Hz, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.57 (quin, J = 7.4 Hz, 2H), 1.4-1.0 (m, 10H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.2 (C), 76.1 (CH), 51.8 (CH₂), 43.6 (CH₂), 43.2 (CH₂), 33.9 (CH₂), 29.3 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 24.6 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.6 (CH₂). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₇H₃₂O₂Na: 291.2300; encontrado: 291.2305.



10-hidroxi-2-metil-11-fenilundec-4-ona (53): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **25** (0.64 mmol, 1.0 equiv, 100.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.064 mmol, 0.1 equiv, 10.4 mg), TMSCl (0.77 mmol, 1.2 equiv, 97.5 μL) y fenilacetaldéhído (1.28 mmol, 2.0 equiv, 153.8 mg) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 86.0 mg, 49% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.31 (dd, J = 7.3 & 7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 4.3 & 13.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 8.4 & 13.5 Hz, 1H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (n, J = 6.7 Hz, 1H), 1.58 (quin, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57-1.46 (m, 5H), 1.38 (m, 1H), 1.31 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.1 (C), 138.5 (C), 129.4 (2xCH), 128.6 (2xCH), 126.5 (CH), 72.6 (CH), 51.8 (CH₂), 44.1 (CH₂), 43.2 (CH₂), 36.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.5 (CH₂), 24.6 (CH), 23.7 (CH₂), 22.6 (2xCH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₈H₂₈O₂Na: 299.1987; encontrado: 299.1991.



4-hidroxi-12-metil-10-oxotridecilo benzoato (54): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **25** (0.32 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.032 mmol, 0.1 equiv, 5.2 mg), TMSCl (0.38 mmol, 1.2 equiv, 48.7 μL)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

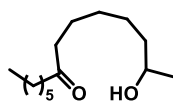
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

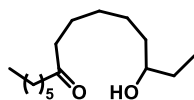
y 4-oxobutil Benzoato (0.64 mmol, 2.0 equiv, 123.0 mg) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 81.3 mg, 73% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.31 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.2 & 7.5, 2H), 4.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12 (n, J = 6.7 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.65 (brs, 1H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.50 (m, 3H), 1.31 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.1 (C), 166.6 (C), 132.8 (CH), 130.3 (C), 129.5 (2xCH), 128.3 (2xCH), 71.3 (CH), 64.9 (CH₂), 51.8 (CH₂), 43.2 (CH₂), 37.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.6 (CH₂), 23.6 (CH₂), 22.6 (2xCH₃). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₁₈H₂₈O₂Na: 371.2198; encontrado: 371.2189.



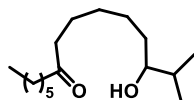
13-hidroxitetradecan-7-ona (55): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **26** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.4 mg), TMSCl (0.33 mmol, 1.2 equiv, 41.4 μL) y o (0.54 mmol, 2.0 equiv, 30.4 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 43.0 mg, 70% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.78 (sx, J = 6.0 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.56 (m, 5H), 1.43 (m 3H), 1.28 (m, 9H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.6 (C), 68.0 (CH), 42.8 (CH₂), 42.6 (CH₂), 39.1 (CH₂), 31.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.5 (CH₃), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₁₈H₂₈O₂Na: 251.1987; encontrado: 251.1986.



13-hidroxipentadecan-7-ona (56): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **26** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.4 mg), TMSCl (0.33 mmol, 1.2 equiv, 41.4 μL) y propionaldehído (0.54 mmol, 2.0 equiv, 30.4 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 44.6 mg, 68% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.51 (m, 1H), 2.38 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.51-1.37 (m, 6H), 1.35-1.23 (m, 11H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.6 (C), 73.2 (CH), 42.8 (CH₂), 42.7 (CH₂), 31.6 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.5(CH₂), 14.0 (CH₃), 9.8 (CH₃). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₁₅H₃₀O₂Na: 265.2144; encontrado: 265.2141.



13-hidroxipentadecan-7-ona (57): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **26** (0.54 mmol, 1.0 equiv, 100.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.054 mmol, 0.1 equiv, 8.8 mg), TMSCl (0.66 mmol, 1.2 equiv, 82.8 μL) y isobutiraldehído (1.08 mmol, 2.0 equiv,



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

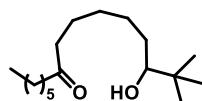
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

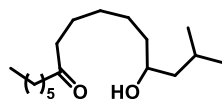
99.0 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 104.4 mg, 75% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.34 (d, $J = 3.1, 5 \text{ \& } 8.1$ Hz, 1H), 2.39 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.57 (m, 5H), 1.47 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 9H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 211.6 (C), 76.7 (CH), 42.8 (CH₂), 42.7(CH₂), 33.9 (CH₂), 33.5 (CH), 31.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 25.8 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.5 (CH₂), 18.8 (CH₃), 17.1 (CH₃), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$: 279.2300; encontrado: 279.2308.



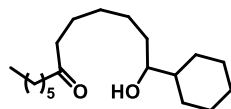
13-hidroxi-14,14-dimetilpentadecan-7-ona (58): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **26** (0.54 mmol, 1.0 equiv, 100.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.054 mmol, 0.1 equiv, 8.8 mg), TMSCl (0.66 mmol, 1.2 equiv, 82.8 μL) y o (1.08 mmol, 2.0 equiv, 118.0 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 86.1 mg, 59% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.15 (dd, $J = 1.9 \text{ \& } 10.4$ Hz, 1H), 2.38 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.55 (m, 7H), 1.34-1.23 (m, 10H), 0.87 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 211.6 (C), 79.9 (CH), 42.8 (CH₂), 42.7 (CH₂), 34.9 (C), 31.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.6 (3xCH₃), 23.8 (CH₂), 23.8 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$: 293.2457; encontrado: 293.2460.



13-hidroxi-15-metilhexadecan-7-ona (59): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **26** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.4 mg), TMSCl (0.33 mmol, 1.2 equiv, 41.4 μL) y isovaleraldehído (0.54 mmol, 2.0 equiv, 30.4 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 61.1 mg, 83% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.66 (m, 1H), 2.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.56 (m, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 211.6 (C), 69.9 (CH), 46.8 (CH₂), 42.8 (CH₂), 42.6 (CH₂), 37.8 (CH₂), 31.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 25.4 (CH₂), 24.6 (CH), 23.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.5 (CH₃), 22.6 (CH₂), 22.0 (CH₃), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$: 293.2457; encontrado: 293.2459.



1-ciclohexil-1-hidroxitridecan-7-ona (60): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **26** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.027



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

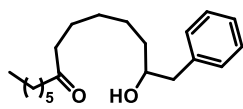
08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

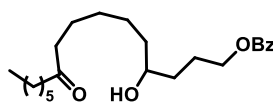
mmol, 0.1 equiv, 4.4 mg), TMSCl (0.33 mmol, 1.2 equiv, 41.4 μ) y ciclohexancarboxaldehído (0.54 mmol, 2.0 equiv, 65.8 μ L) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 53.3 mg, 66% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.33 (m, 1H), 2.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.77 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.56 (m, 5H), 1.47 (m, 2H), 1.33-0.97 (m, 16H), 0.87 (t, $J \approx 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 211.6 (C), 76.1 (CH), 43.6 (CH₃), 42.8 (CH₂), 42.7 (CH₂), 33.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$: 319.2613; encontrado: 319.2614.



13-hidroxi-14-feniltetradecan-7-ona (61): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **26** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl_3 (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.4 mg), TMSCl (0.33 mmol, 1.2 equiv, 41.4 μ L) y fenilacetaldehído (0.54 mmol, 2.0 equiv, 65.3 mg) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 60.0 mg, 73 % rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.32 (t, $J = 6.9$ & 7.4 Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 4.2$ & 13.50 Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 8.4$ & 13.5 Hz), 2.39 (dt, $J = 5.0$ & 7.3 Hz, 4H), 1.58 (quin, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.29 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 211.6 (C), 138.5 (C), 129.4 (2xCH), 128.6 (2xCH), 126.5 (C), 72.6 (CH), 44.1 (CH₂), 42.8 (CH₂), 42.6 (CH₂), 36.6 (CH₂), 31.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$: 327.2300; encontrado: 327.2302.



4-hidroxi-10-oxohexadecil benzoato (62): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **26** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M),

FeCl_3 (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.4 mg), TMSCl (0.33 mmol, 1.2 equiv, 41.4 μ L) y 4-oxobutil Benzoato (0.54 mmol, 2.0 equiv, 104.2 mg) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 88.4 mg, 87% rendimiento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.4$ & 7.8 Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.38 (dt, $J = 4.8$ & 7.4 Hz, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.56 (m, 6H), 1.46 (m, 3H), 1.35-1.24 (m, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 211.5 (C), 166.6 (C), 132.8 (CH), 130.3 (C), 129.5 (2xCH), 128.3 (2xCH), 71.3 (CH), 64.9 (CH₂), 42.8 (CH₂), 42.5 (CH₂), 37.3 (CH₂), 33.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.8 (CH₂),



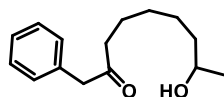
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

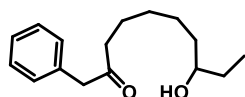
Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

25.3 (CH₂), 25.0 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₉H₃₆O₂Na: 399.2511; encontrado: 399.2506.



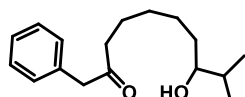
8-hidroxi-1-fenilnonan-2-ona (63): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **27** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.32 mmol, 1.2 equiv, 40.5 μL) y acetaldehído (0.53 mmol, 2.0 equiv, 29.7 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 34.4 mg, 55% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.32 (dd, J = 7.4 & 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.59 (brs, 1H), 1.55 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (m, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208 (C), 134.3 (C), 129.4 (2xCH), 128.7 (2xCH), 126.9 (CH), 68.0 (CH), 50.2 (CH₂), 41.8 (CH₂), 39.0 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.6 (CH₂), 23.5 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₅H₂₂O₂Na: 257.1517; encontrado: 257.1514.



8-hidroxi-1-fenildecán-2-ona (64): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **27** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.32 mmol, 1.2 equiv, 40.5 μL) y propionaldehído (0.53 mmol, 2.0 equiv, 30.8 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 30.0 mg, 45% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.32 (dd, J = 7.3 & 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.45 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.56 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (brs, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.39 (m, 4H), 1.27 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.5 (C), 134.4 (C), 129.4 (2xCH), 128.7 (2xCH), 127.0 (CH), 73.2 (CH), 50.2 (CH₂), 41.9 (CH₂), 36.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.6 (CH₂), 9.9 (CH₃). HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₆H₂₄O₂Na: 271.1674; encontrado: 271.1678.



8-hidroxi-9-metil-fenildecán-2-ona (65): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico **27** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.32 mmol, 1.2 equiv, 40.5 μL) y isobutiraldehído (0.53 mmol, 2.0 equiv, 29.7 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 1.6 mg, 5% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.33 (t, J = 7.0 & 7.4 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.57 (quin, J =



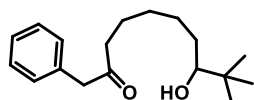
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

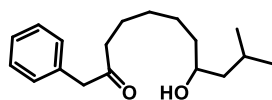
Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

7.4 Hz, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.28 (m, 5H), 0.90 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 5.4 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 209.4 (C), 135.4 (C), 130.4 (2xCH), 129.7 (2xCH), 127.9 (CH), 77.6 (CH), 51.2 (CH₂), 42.8 (CH₂), 34.9 (CH₂), 34.5 (CH), 30.1 (CH₂), 26.7 (CH₂), 24.6 (CH₂), 19.8 (CH₂), 18.1 (CH₂). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₁₇H₂₆O₂Na: 285.1831; encontrado: 285.1836.



8-hidroxi-9, 9-dimetil-1-fenildecan-2-ona (66): siguiendo el protocolo general 2, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico 27 (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.32 mmol, 1.2 equiv, 40.5 μL) y trimetilacetaldehído (0.53 mmol, 2.0 equiv, 57.6 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 7.5 mg, 10% rendimiento.

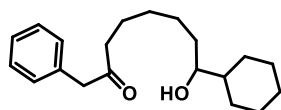
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.26 (dd, J = 7.2 & 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 1.5 & 1.4 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.57 (quin, J = 7.3 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (m, 5H), 0.87 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 209.5 (C), 135.4 (C), 130.4 (2xCH), 129.7 (2xCH), 127.9 (CH), 80.9 (CH), 51.2 (CH₂), 42.9 (CH₂), 35.9 (C), 32.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.8 (CH₂), 26.7 (3xCH₃), 24.7 (CH₂). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₁₈H₂₈O₂Na: 299.1987; encontrado: 299.1990.



8-hidroxi-10-metil-1-fenilundecan-2-ona (67): siguiendo el protocolo general 2, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico 27 (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.32 mmol, 1.2 equiv, 40.5 μL) y isovaleraldehído (0.53 mmol, 2.0 equiv, 56.4 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 63.9 mg, 88% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33 (dd, J = 6.9 & 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (quin, J = 7.4 Hz, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.91 (t, J = 6.4 Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 209.5 (C), 134.3 (C), 129.4 (2xCH), 128.7 (2xCH), 126.9 (CH), 69.9 (CH), 50.2 (CH₂), 46.8 (CH₂), 41.8 (CH₂), 37.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.6 (CH), 23.6 (CH₂), 23.5 (CH₂), 22.0 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₁₈H₂₈O₂Na 299.1987; encontrado: 299.1985.



8-ciclohexil-8-hidroxi-1-feniloctan-2-ona (68): siguiendo el protocolo general 2, a una disolución de alcohol *tris*-homoalílico 27 (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

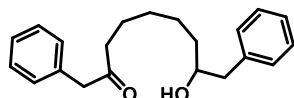
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

(0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.32 mmol, 1.2 equiv, 64.4 μL) y ciclohexancarboxaldehído (0.53 mmol, 2.0 equiv, 30.8 μL) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 34.8 mg, 43% rendimiento.

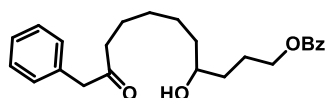
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.33 (dd, J = 7.0 & 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.45 (m, 3H), 1.32-0.95 (m, 10H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.5 (C), 134.3 (C), 129.4 (2xCH), 128.7 (2xCH), 126.9 (CH), 76.1 (CH), 50.2 (CH₂), 43.6 (CH), 41.8 (CH₂), 33.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.6 (CH₂), 23.6 (CH₂). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₂₀H₃₀O₂Na: 352.4406; encontrado: 325.2156.



8-hidroxi-1,9-difenilnonan-2-ona (69): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol tris-homoalílico **27** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco

(0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.32 mmol, 1.2 equiv, 40.5 μL) y fenilacetaldehído (0.53 mmol, 2.0 equiv, 63.8 mg) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 29.0 mg, 35% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.32 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 2.80 (dd, J = 4.1 & 13.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 8.5 & 13.5 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.74 (brs, 1H), 1.57 (quin, J = 7.4 Hz, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.27 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.5 (C), 138.5 (C), 134.3 (C), 129.4 (4xCH), 128.7 (2xCH), 128.5 (2xCH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 72.5 (CH), 50.1 (CH₂), 44.1 (CH₂), 41.8 (CH₂), 36.5 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.6 (CH₂). HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₂₁H₂₆O₂Na: 333.1831; encontrado: 333.1825.



Benzoato de 4-hidroxi-10-oxo-11-fenilundecilo (70): siguiendo el protocolo general **2**, a una disolución de alcohol tris-homoalílico **27** (0.27 mmol, 1.0 equiv, 50.0

mg) en DCM seco (0.01 M), FeCl₃ (0.027 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.32 mmol, 1.2 equiv, 40.5 μL) y o (0.53 mmol, 2.0 equiv, 101.1 mg) fueron añadidos en este orden a temperatura ambiente para obtener 29.2 mg, 29% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0 & 7.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, 7.1 & 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.55 (m, 5H), 1.42 (m, 3H), 1.27 (m, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.4 (C), 166.6 (C), 134.3 (C), 132.9 (CH), 130.4 (C), 129.5 (2xCH), 129.4 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.0 (CH), 71.4 (CH), 35.0 (CH), 50.2 (CH₂), 41.8 (CH₂), 37.3 (CH₂), 33.8 (CH₂), 29.0



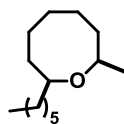
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

(CH₂), 25.3 (CH₂), 25.0 (CH₂), 23.5 (CH₂). (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₄H₃₀O₄Na: 405.2042; encontrado: 405.2042.

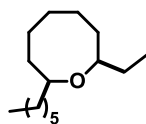


2-hexyl-8-metiloxocane (76): siguiendo el protocolo general 3, a una disolución de la hidroxiketona **55** (0.43 mmol, 1.0 equiv., 100.0 mg) en diclorometano seco (0.01 M) a 0°C, se añadió gota a gota y en este orden, TMSOTf (0.437 mmol, 1.0 equiv, 79.2 μL) y Et₃SiH (0.875 mmol, 2.0 equiv., 0.14 mL) para obtener 42.3 mg de producto final, 45% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.61 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.64 (m, 3H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.32-1.25 (m, 8H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 79.5 (CH), 76.1 (CH), 37.6 (CH₂), 34.9 (CH₂), 34.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.6 (CH₂), 24.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.2 (CH₃), 14.1 (CH₃).

(ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₄H₂₈ONa: 235.3613; encontrado: 253.3615.

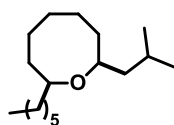


(2R,8S)-2-ethyl-8-hexyloxocane (75): siguiendo el protocolo general 3, a una disolución de la hidroxiketona **56** (0.41 mmol, 1.0 equiv., 100.0 mg) en diclorometano seco (0.01 M) a 0°C, se añadió gota a gota y en este orden, TMSOTf (0.41 mmol, 1.0 equiv, 74.7 μL) y Et₃SiH (0.82 mmol, 2.0 equiv., 0.13 mL) para obtener 26.3 mg de producto final, 28% yield. [α]²⁵_D = + 4.0, (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.42 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 7H), 1.27 (m, 8H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 81.1 (CH), 79.4 (CH), 37.0 (CH₂), 33.6 (CH₂), 33.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃), 10.8 (CH₃).

(ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₅H₃₀ONa: 249.2194; encontrado: 249.2190.



2-hexyl-8-isobutyloxocane (77): siguiendo el protocolo general 3, a una disolución de la hidroxiketona **59** (0.37 mmol, 1.0 equiv., 100.0 mg) en diclorometano seco (0.01 M) a 0°C, se añadió gota a gota y en este orden, TMSOTf (0.37 mmol, 1.0 equiv, 66.9 μL) y Et₃SiH (0.74 mmol, 2.0 equiv., 0.12 mL) para obtener 24.5 mg de producto final, 26% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.51 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.73 (m, 5H), 1.62 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.39 (m, 6H), 1.31-1.24 (m, 7H), 1.11 (m, 1H), 0.89 (m, 9H).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

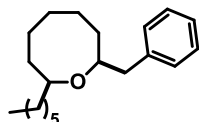
08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 79.3 (CH), 77.1 (CH), 46.4 (CH_2), 37.1 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.2 (CH_2), 24.4 (CH), 23.9 (CH_2), 23.4 (CH_3), 22.6 (CH_2), 22.4 (CH_3), 14.1 (CH_3).

(ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{ONa}$: 277.2507; encontrado: 277.2508.



2-benzyl-8-hexyloxocane (78): siguiendo el protocolo general 3, a una disolución de la hidroxicetona **61** (0.33 mmol, 1.0 equiv., 100.0 mg) en diclorometano seco (0.01 M) a 0°C, se añadió gota a gota y en este orden, TMSOTf (0.33 mmol, 1.0 equiv, 59.4 μL) y Et_3SiH (0.66 mmol, 2.0 equiv., 0.11 mL) para obtener 23.0 mg de producto final, 24% yield.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.20 (dd, $J = 7.4$ & 7.2 Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 7.5$ & 13.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 5.9$ & 13.5 Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.62 (m 3H), 1.32 (m, 6H), 1.18 (m, 4H), 1.11 (m, 6H), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 139.8 (C), 129.5 (2xCH), 128.0 (2xCH), 125.8 (CH), 81.0 (CH), 80.1 (CH), 43.6 (CH_2), 36.5 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 29.4 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.1 (CH_2), 24.3 (CH_2), 24.2 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3).

(ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{ONa}$: 311.2351; encontrado: 311.2353.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

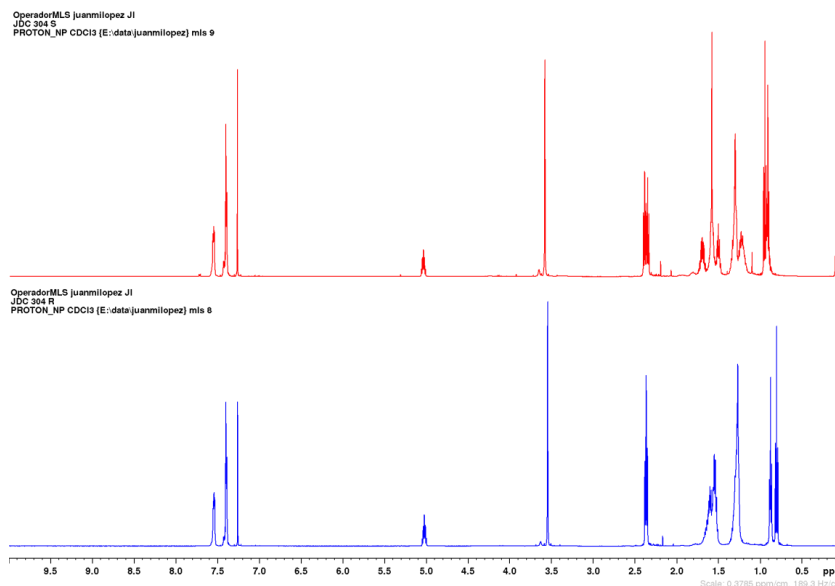
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Espectroscopía

Análisis de Mosher

Espectro de hidroxiketona formado los ésteres de Mosher R (azul) y S (rojo).



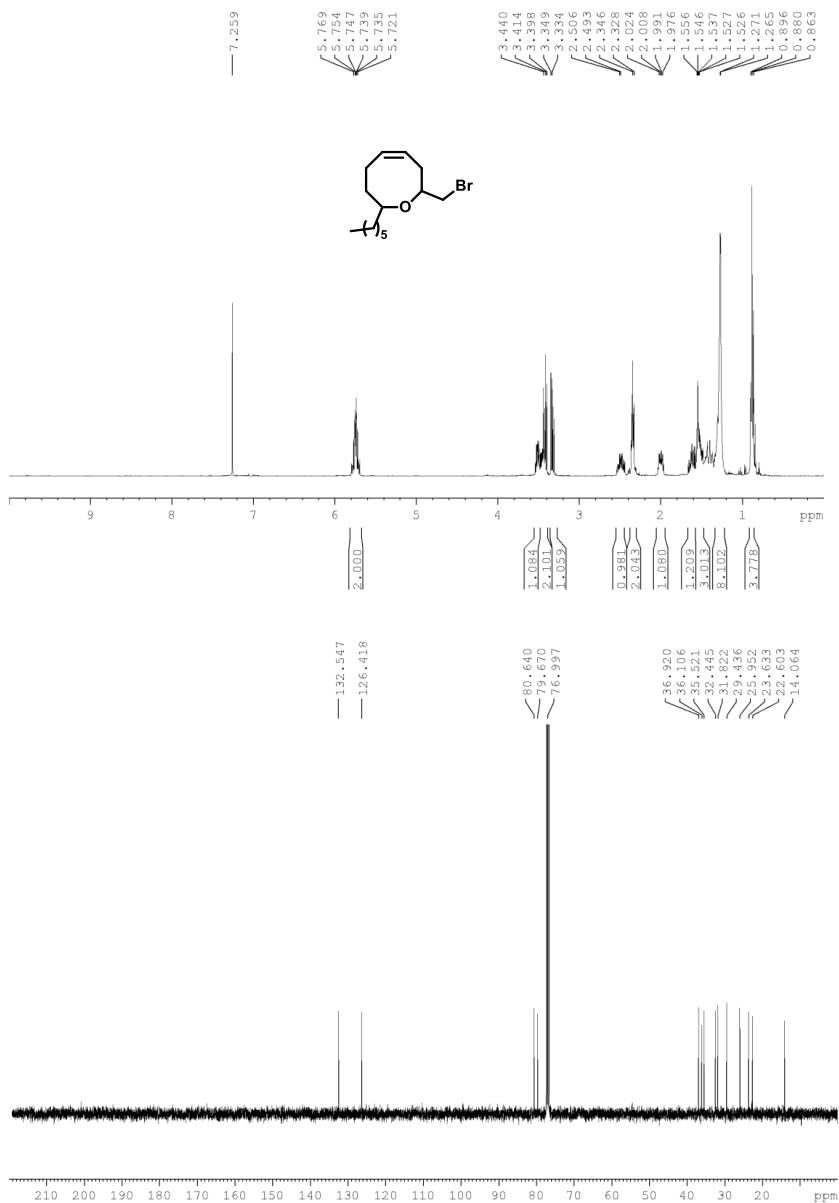
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Subproductos de reacción

Productos obtenidos en paralelos a la formación de la hidroxicetona, primer producto oxocenos derivado de una ciclación tipo Overmann. Segundo producto oxocano clorado proveniente de ciclaciones tipo Prins.

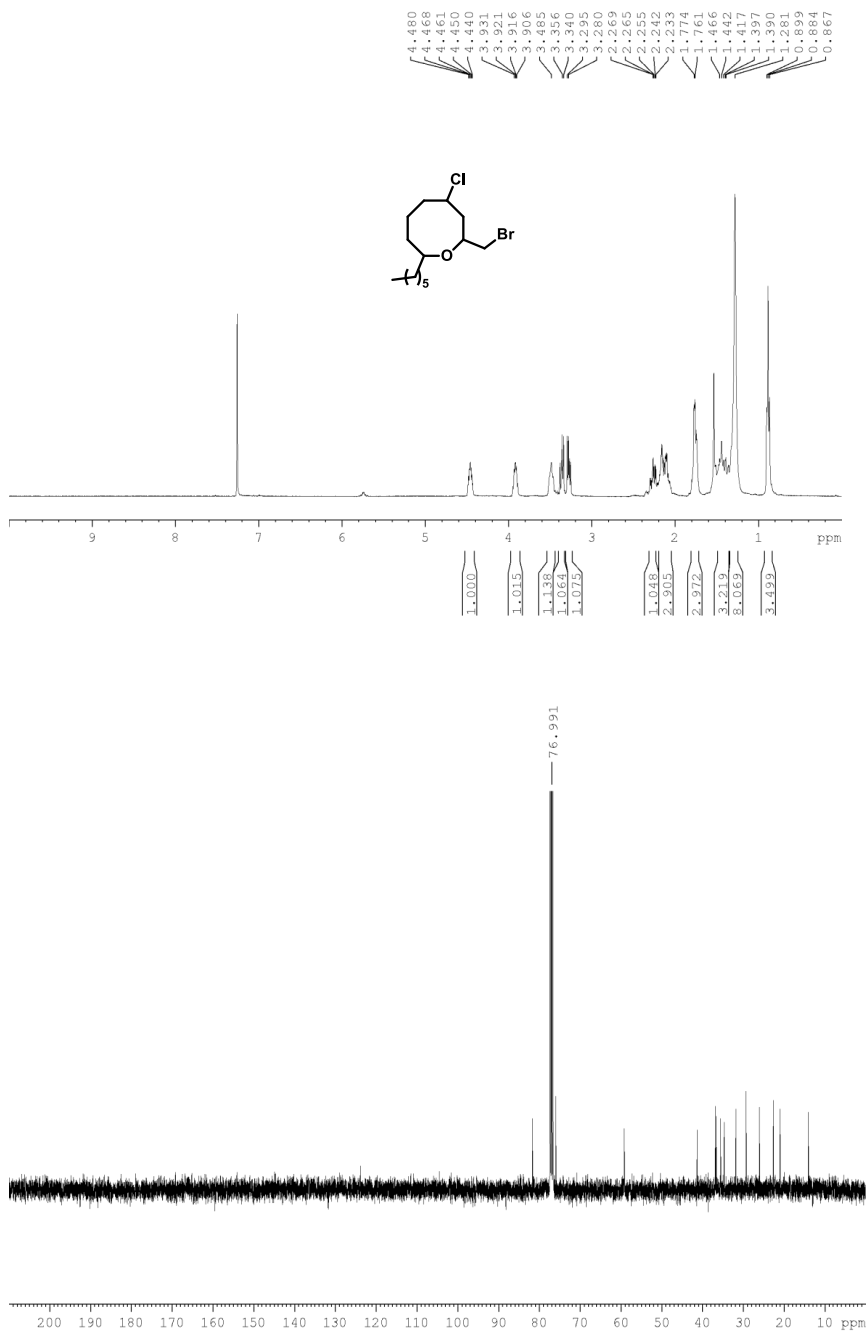


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

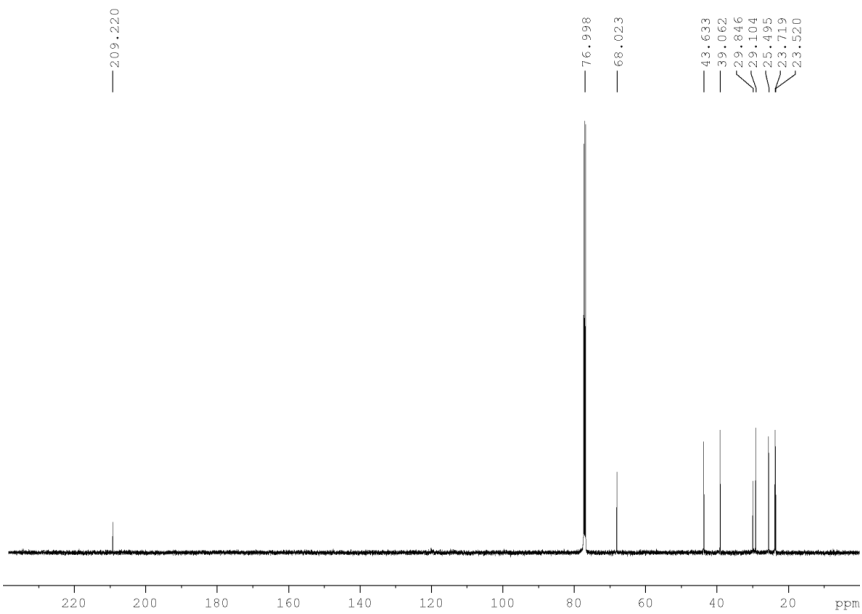
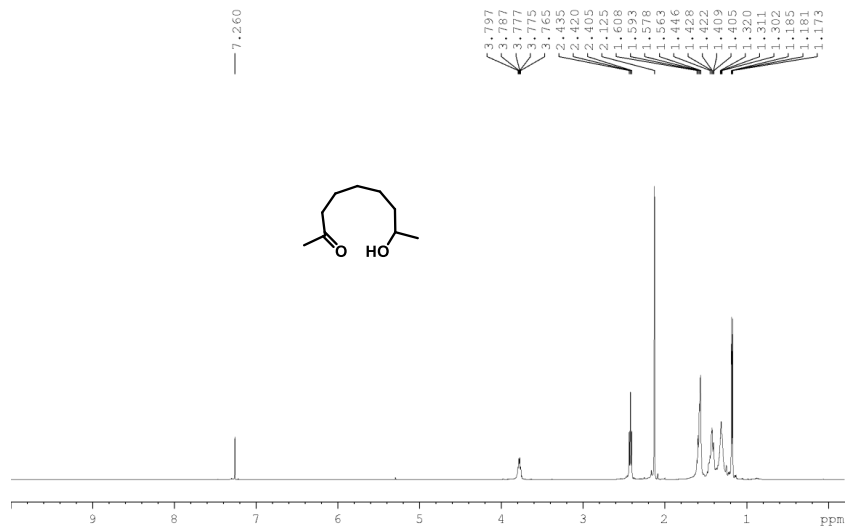
Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

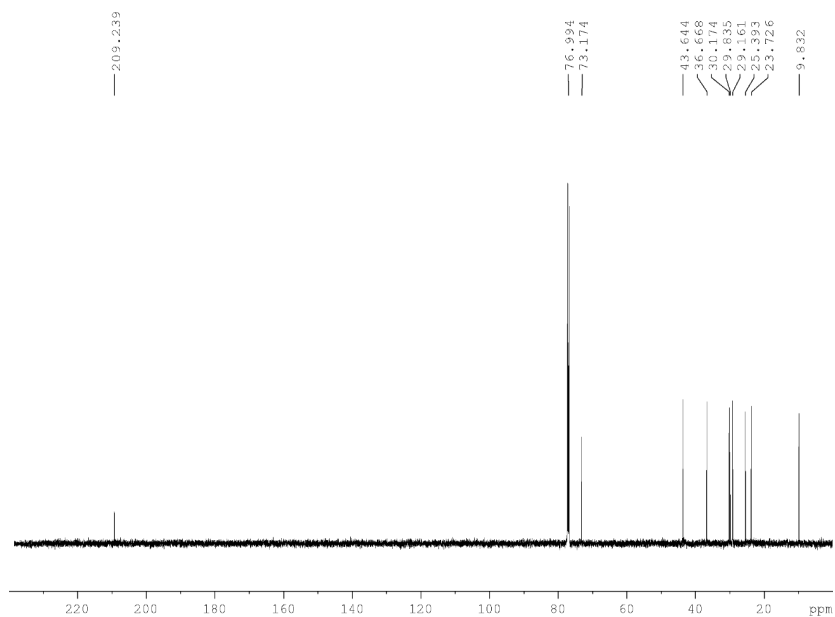
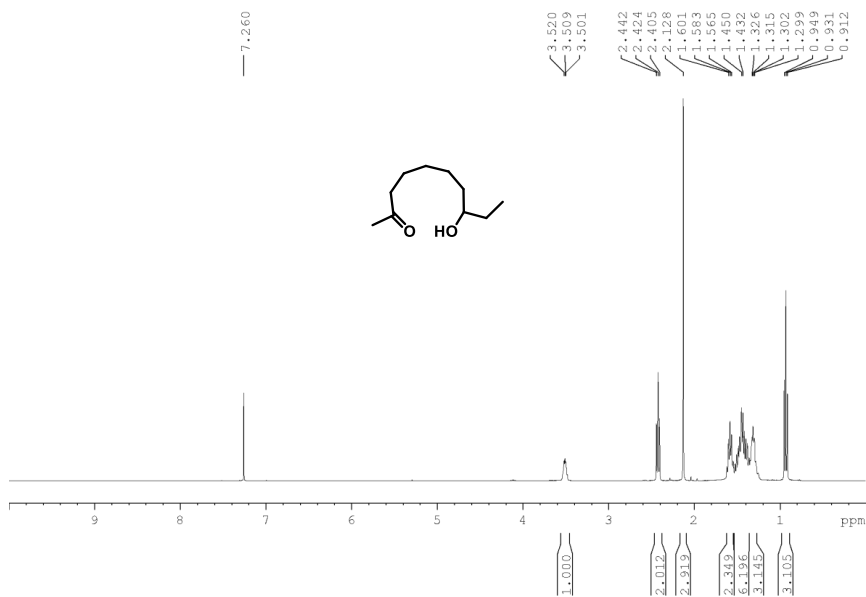
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

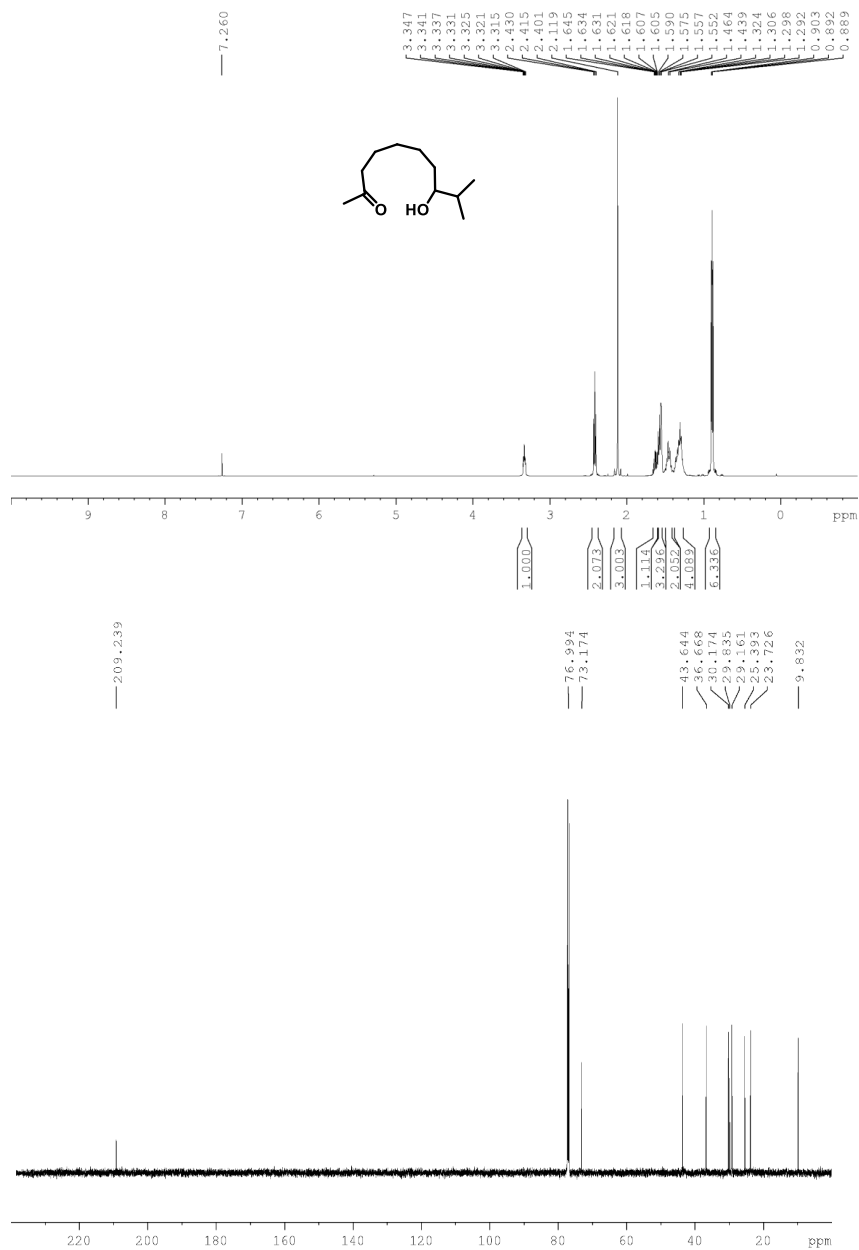
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

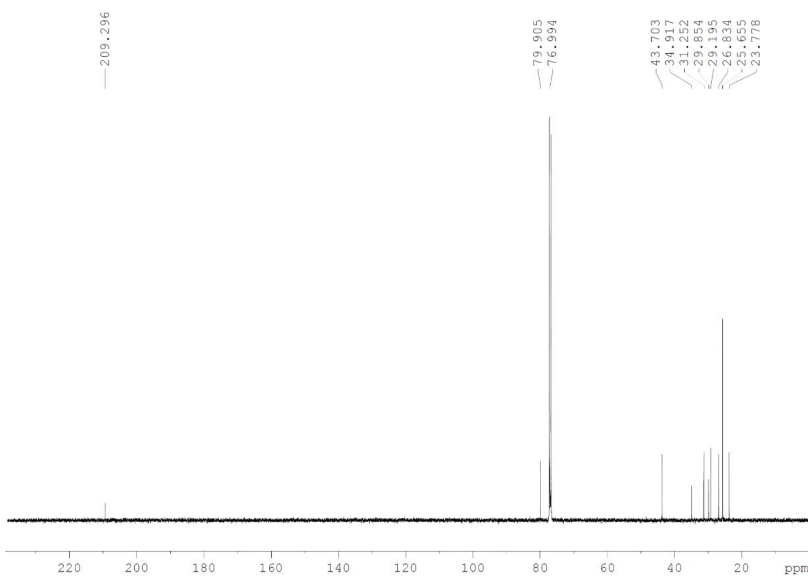
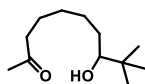
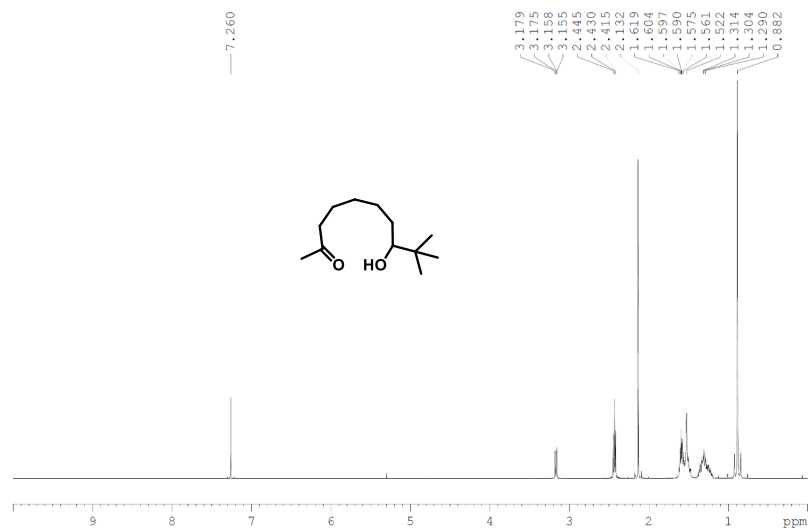
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

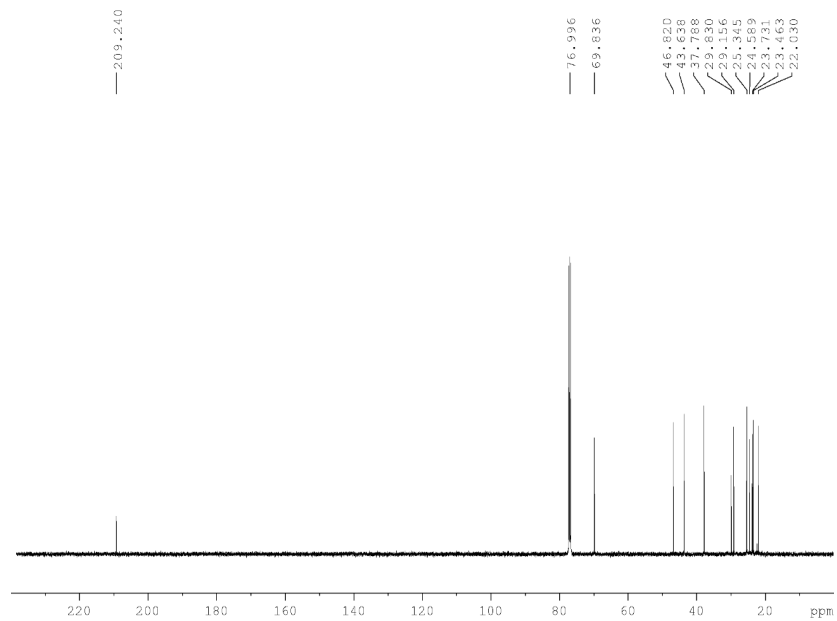
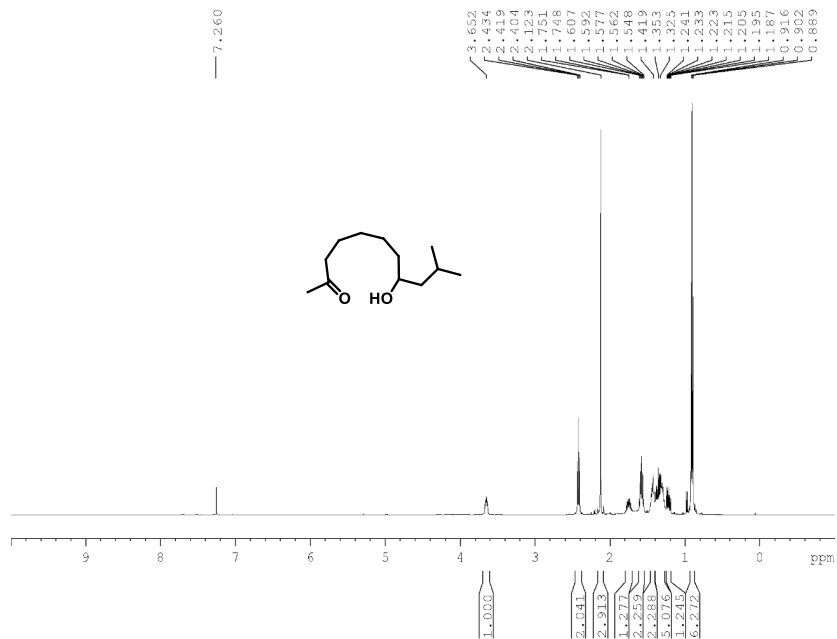
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

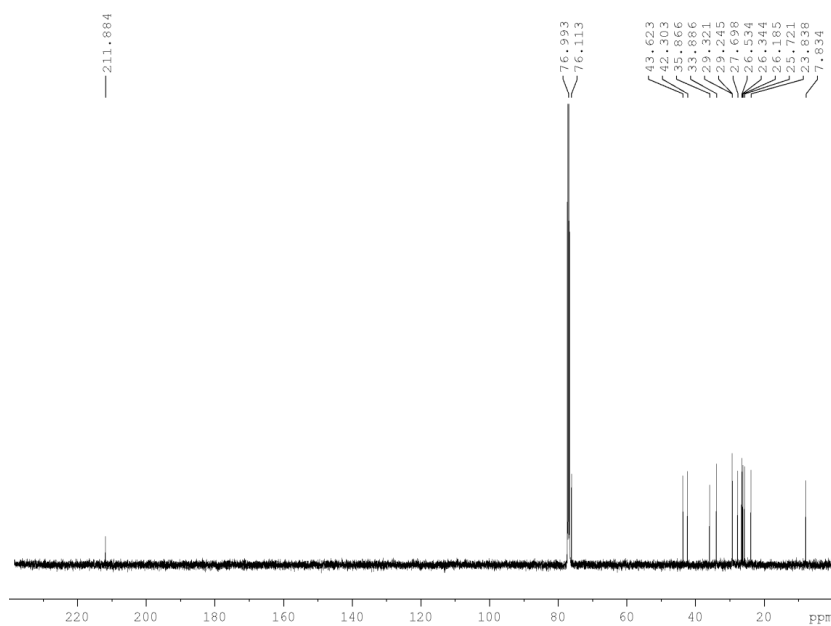
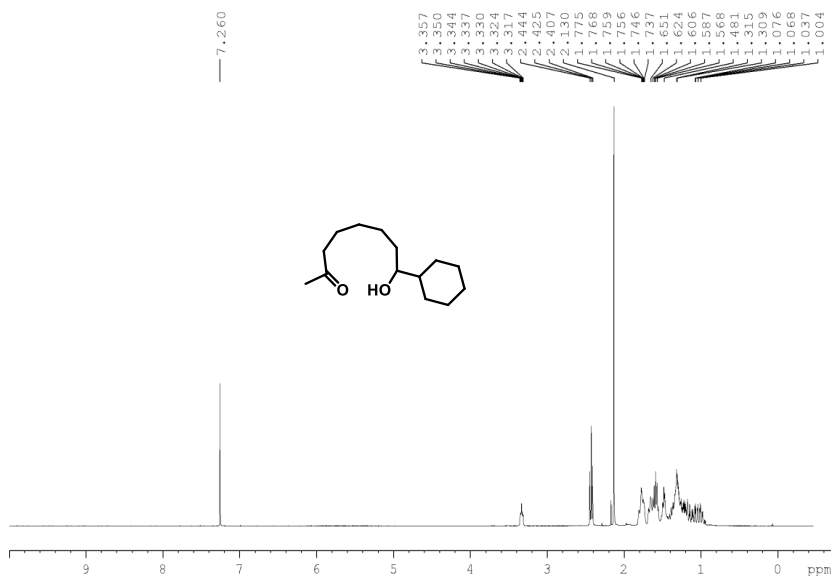
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

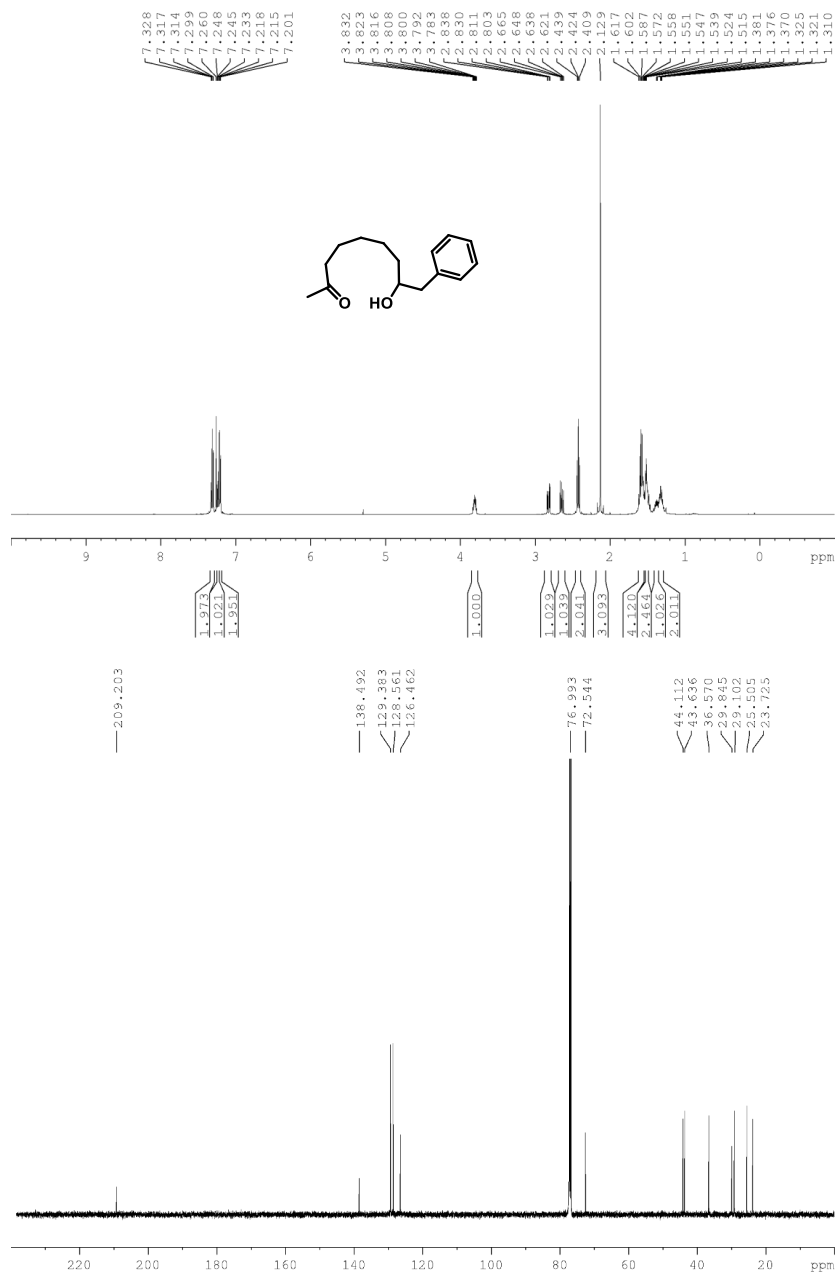
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

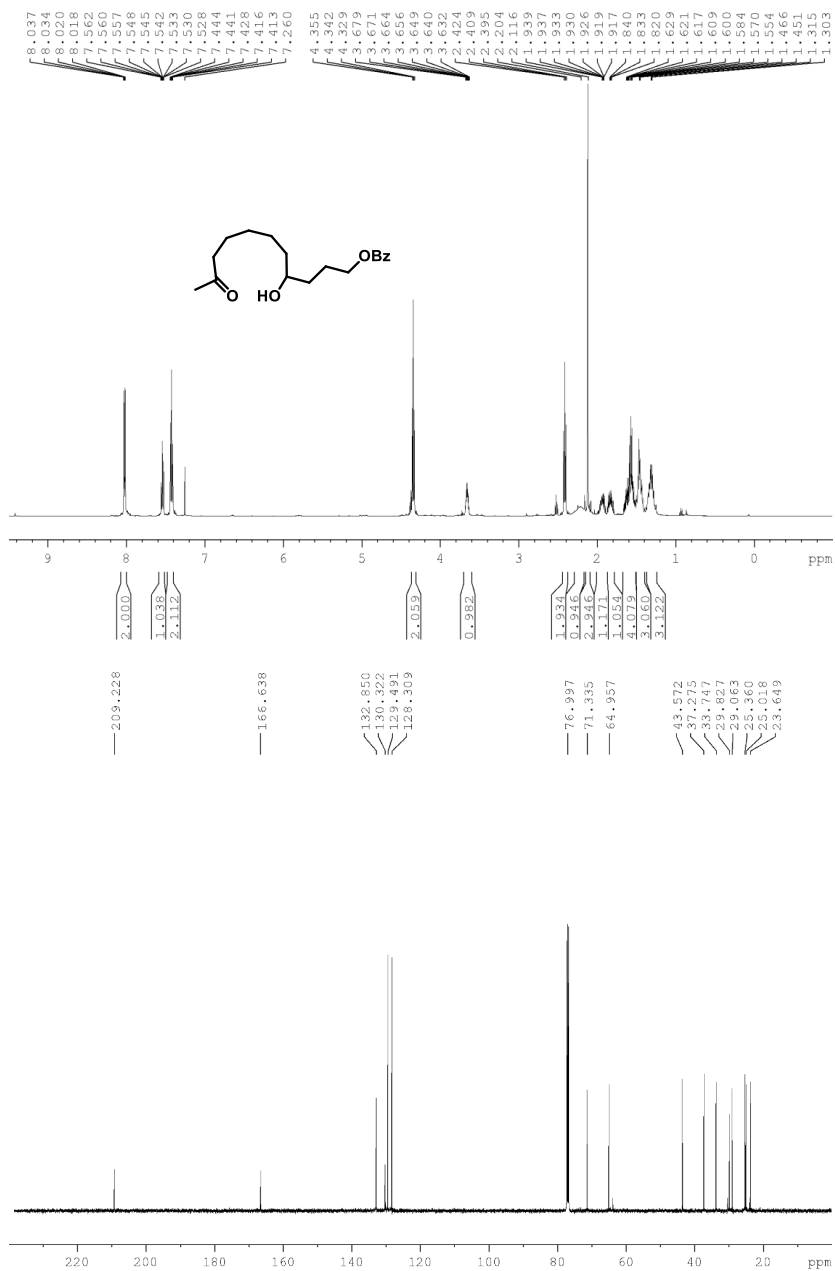
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

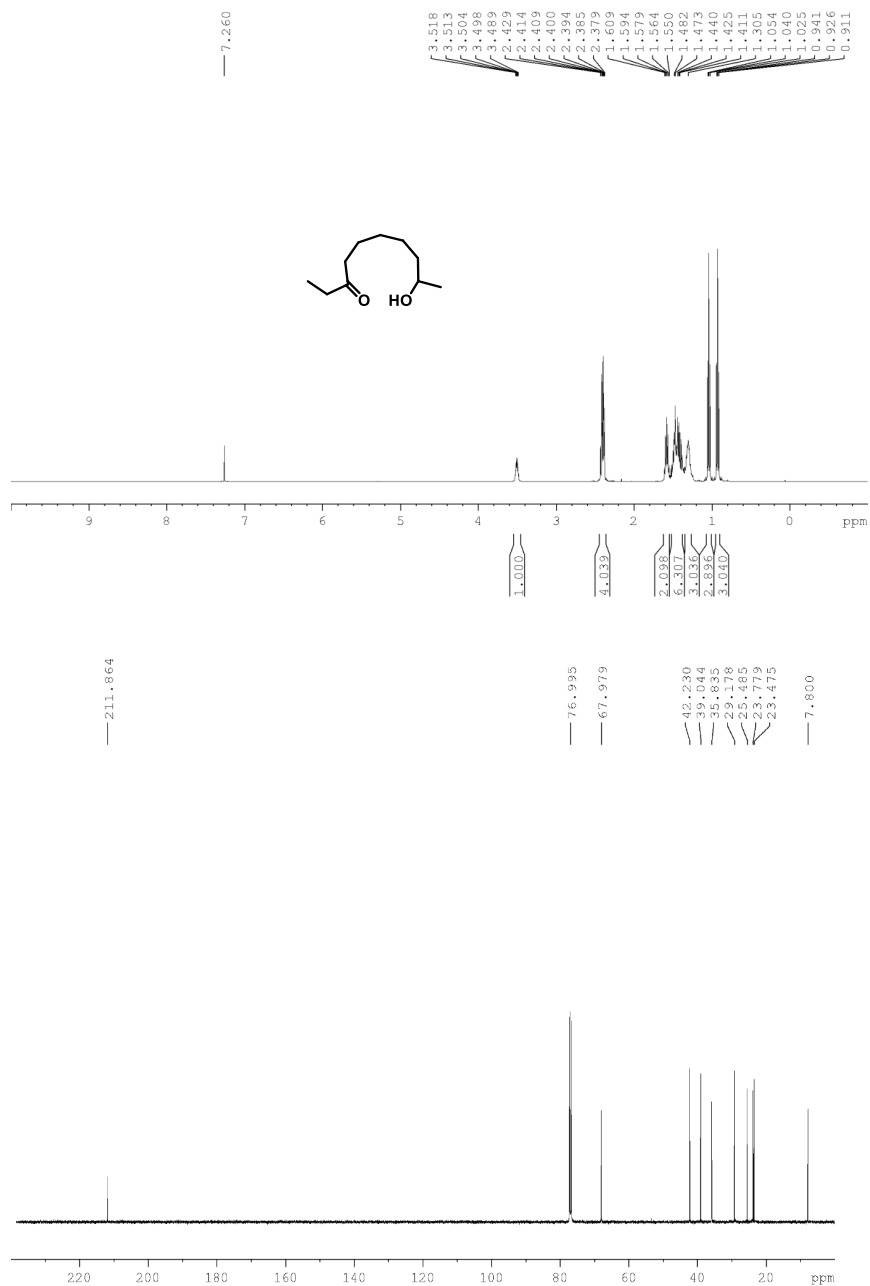
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

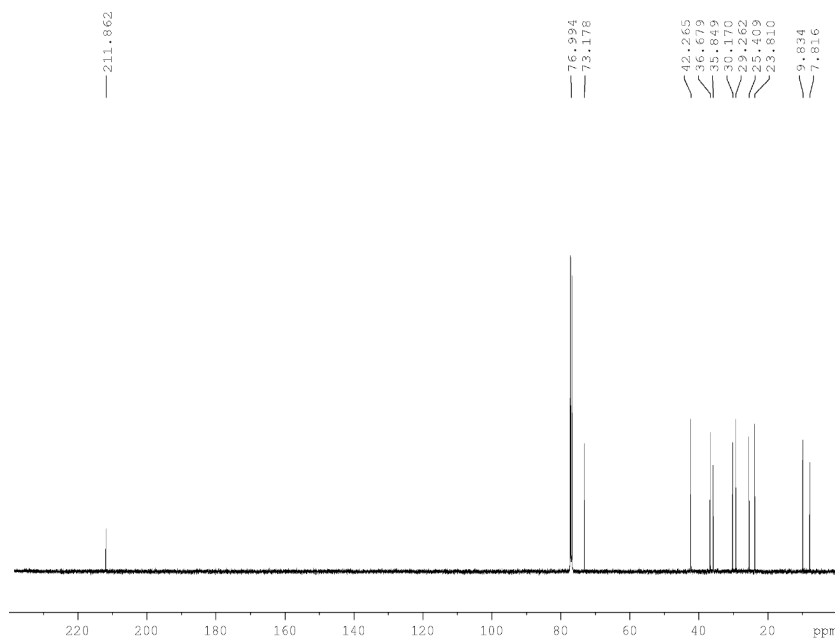
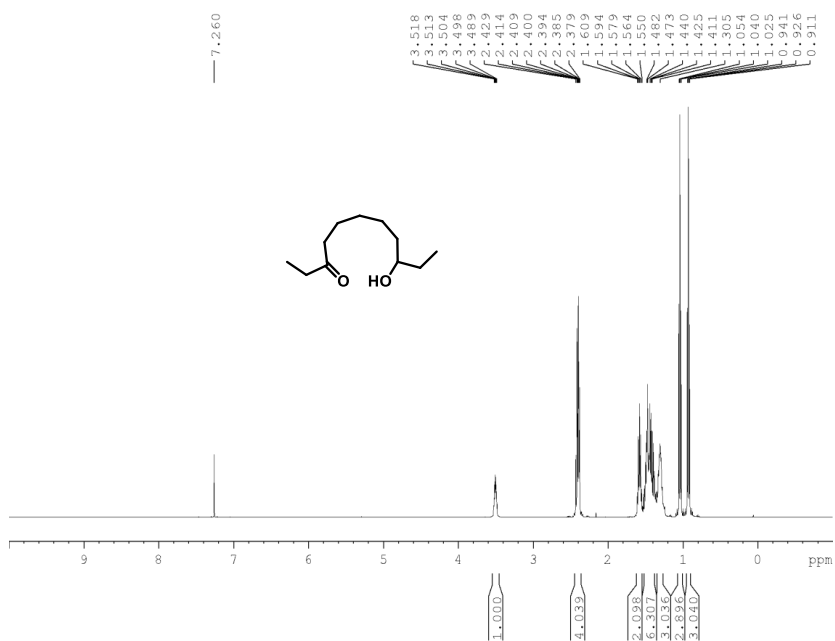
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

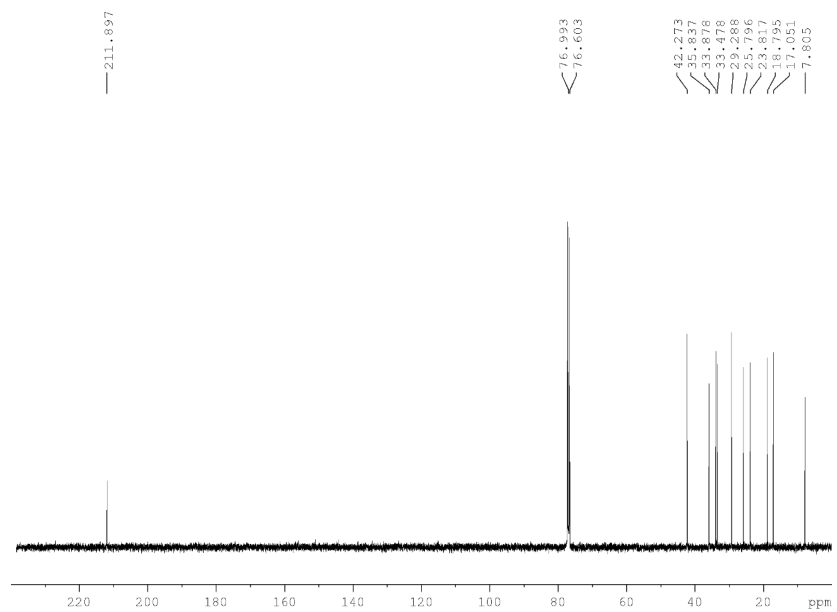
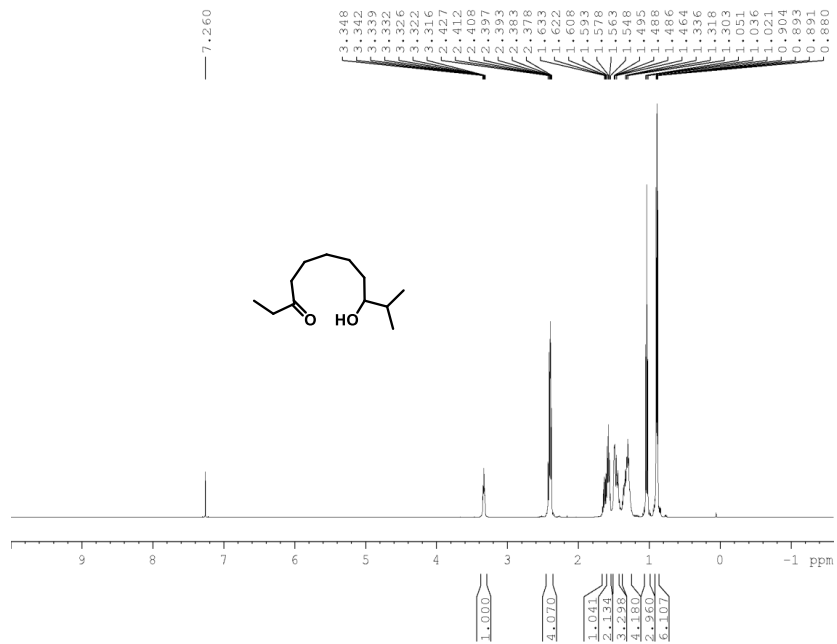
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

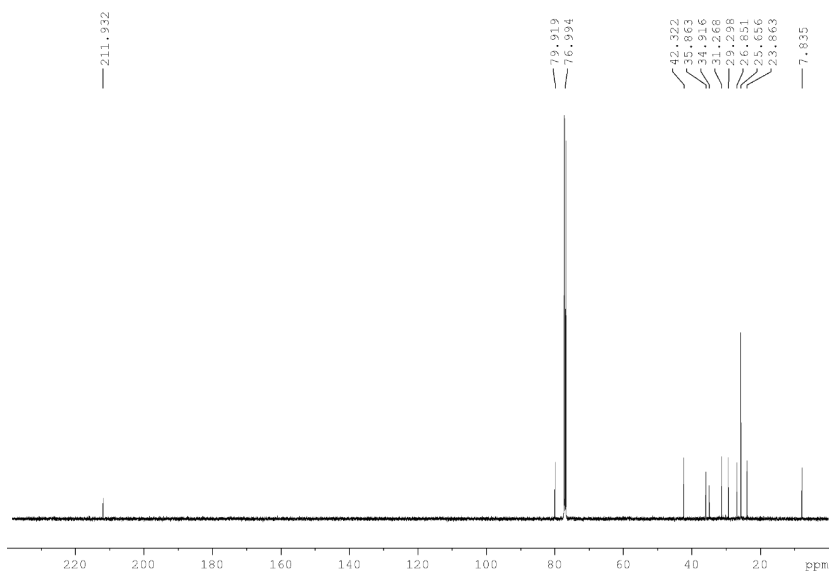
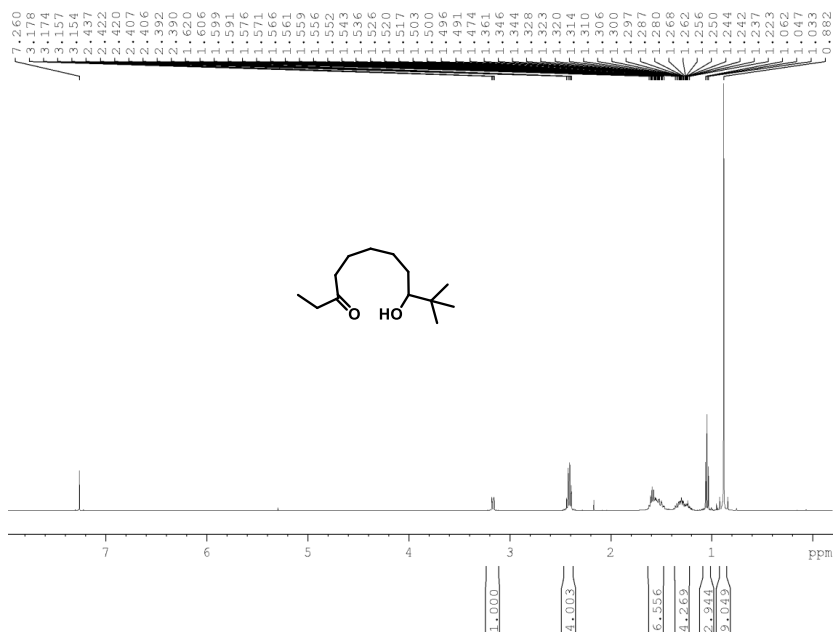
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

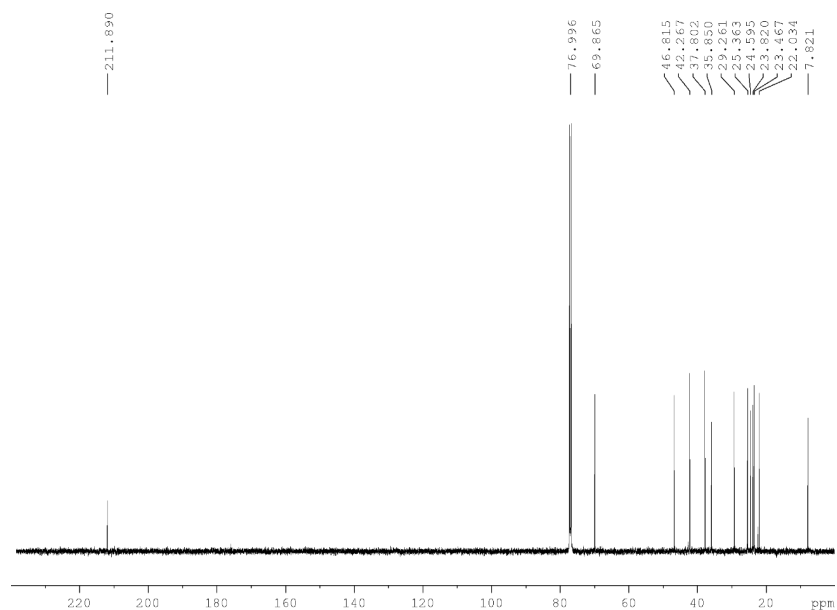
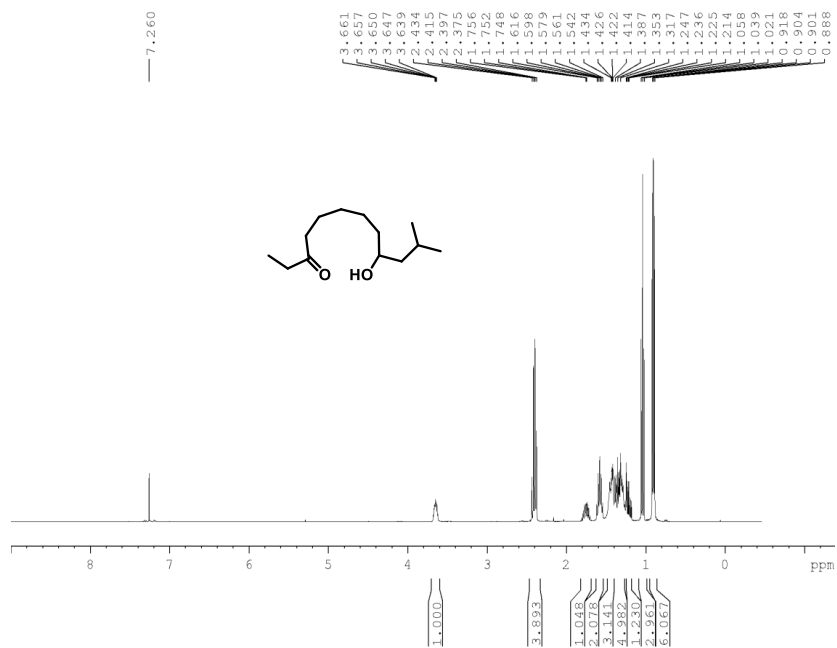
20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

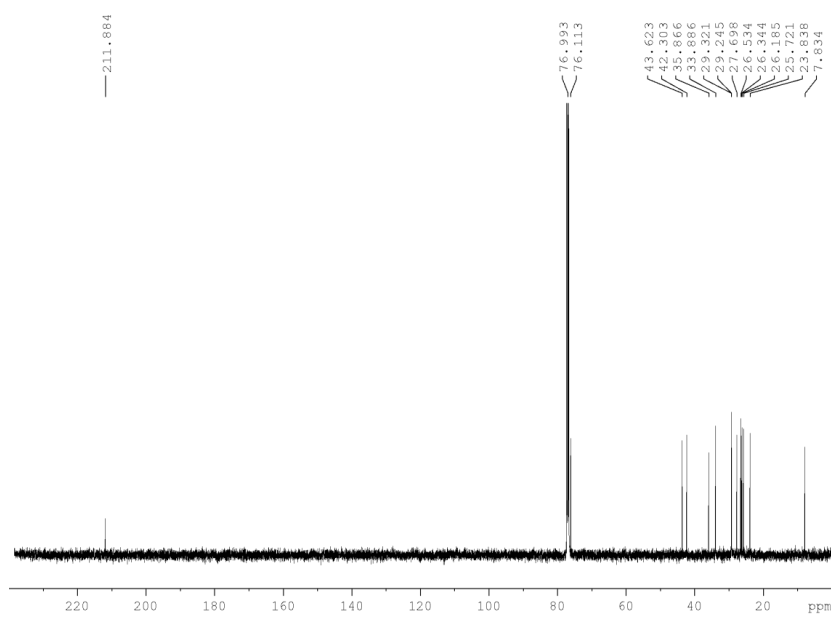
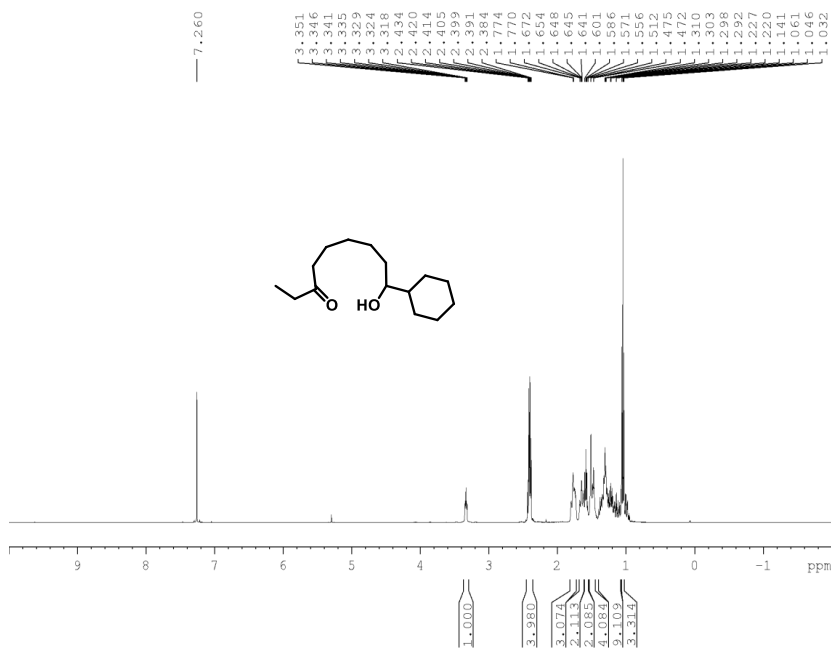
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

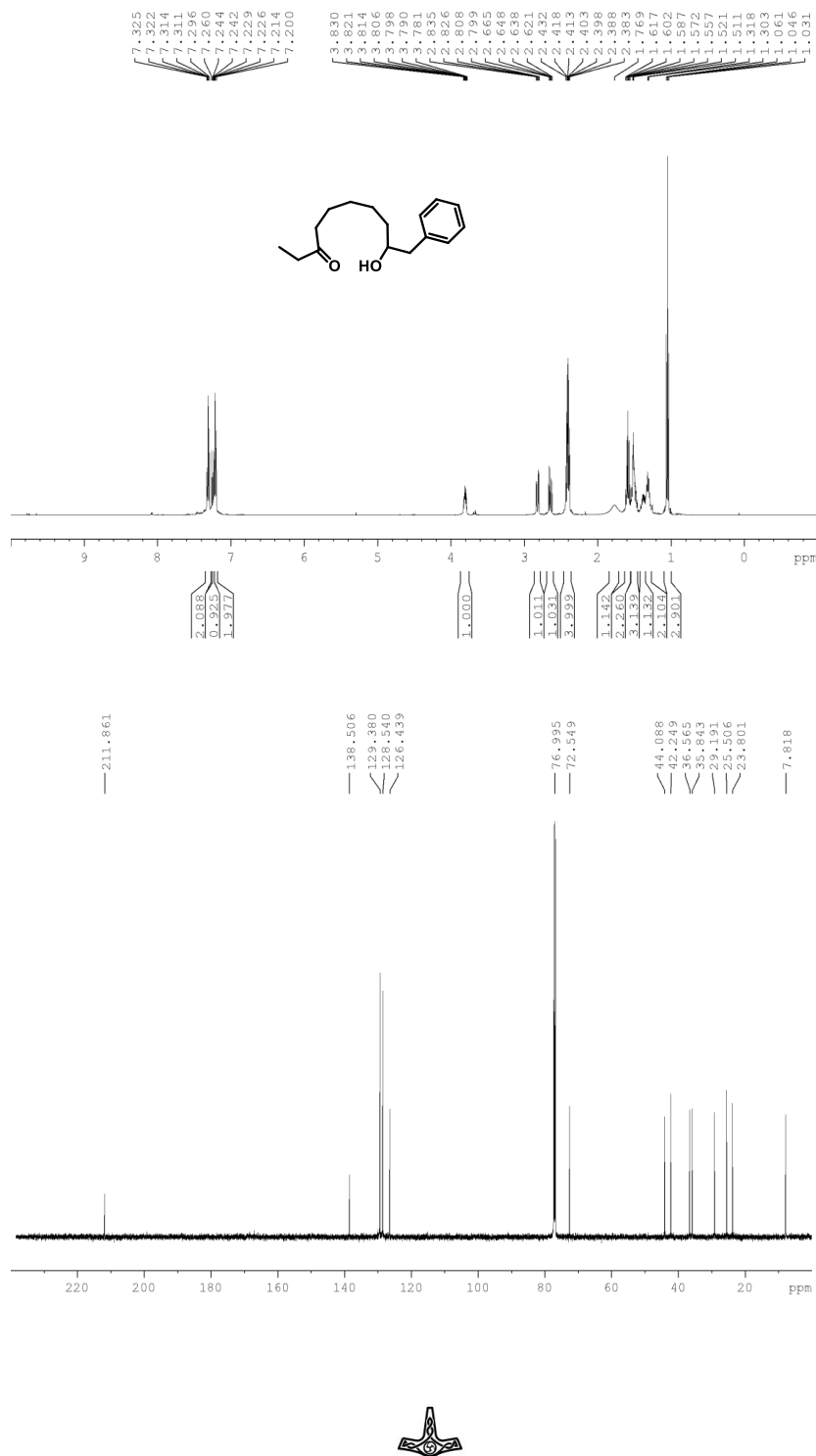
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

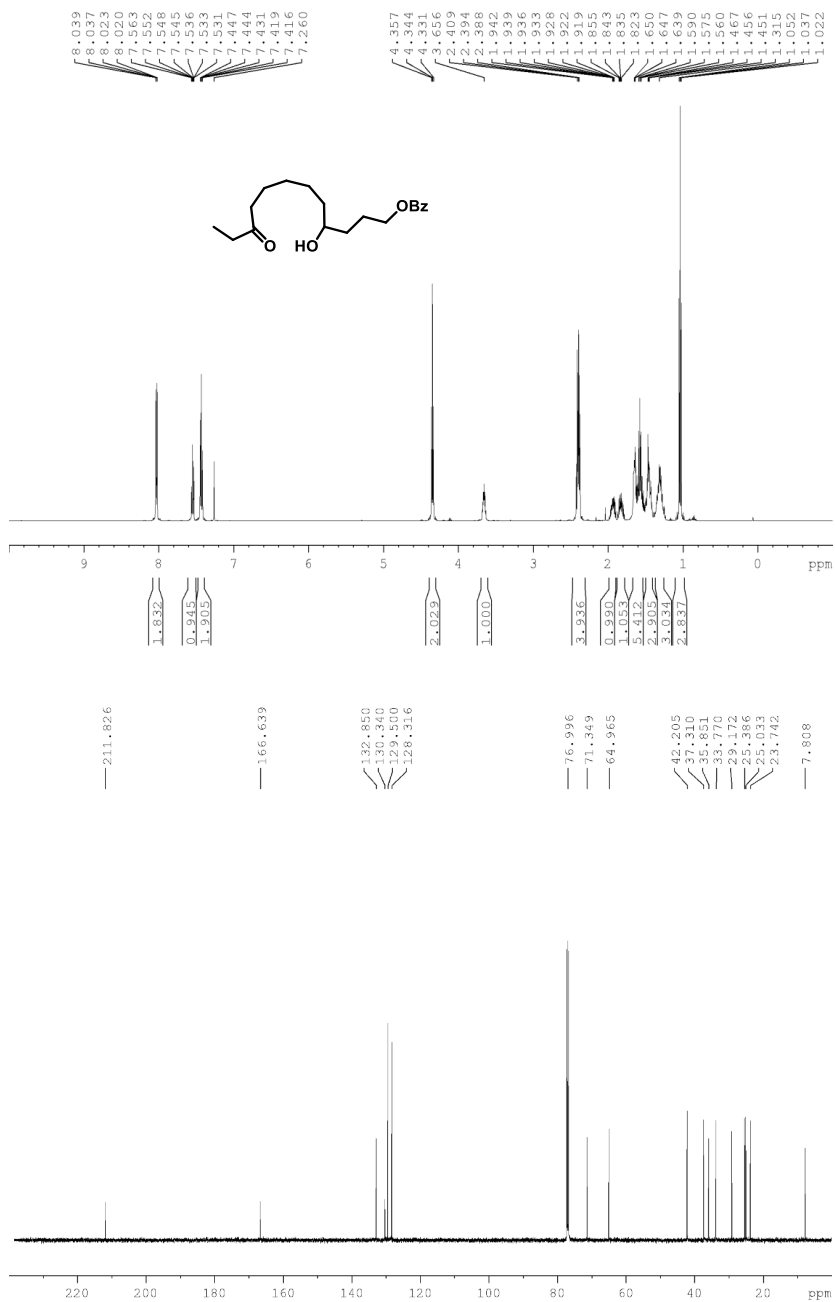
Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

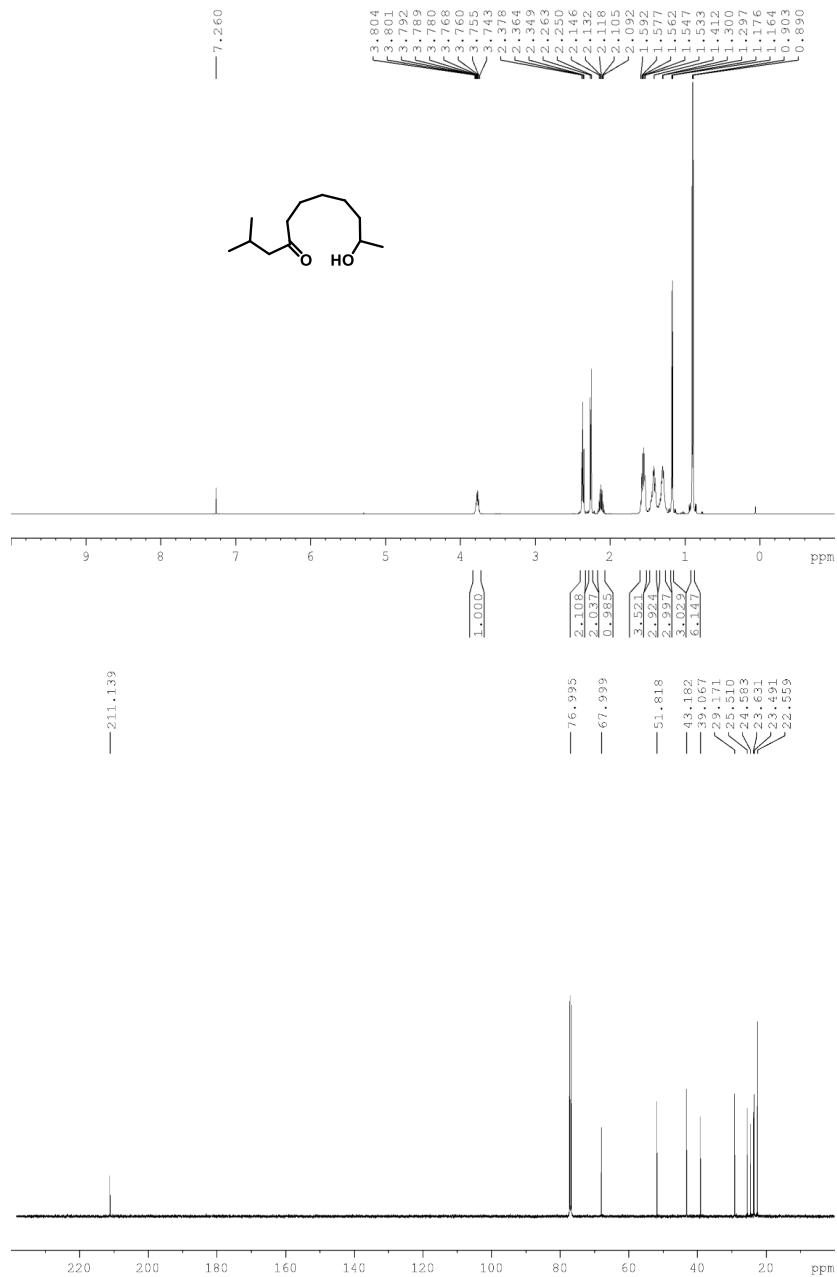
Identificador del documento: 2625148	Código de verificación: NsyhBzxxk
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

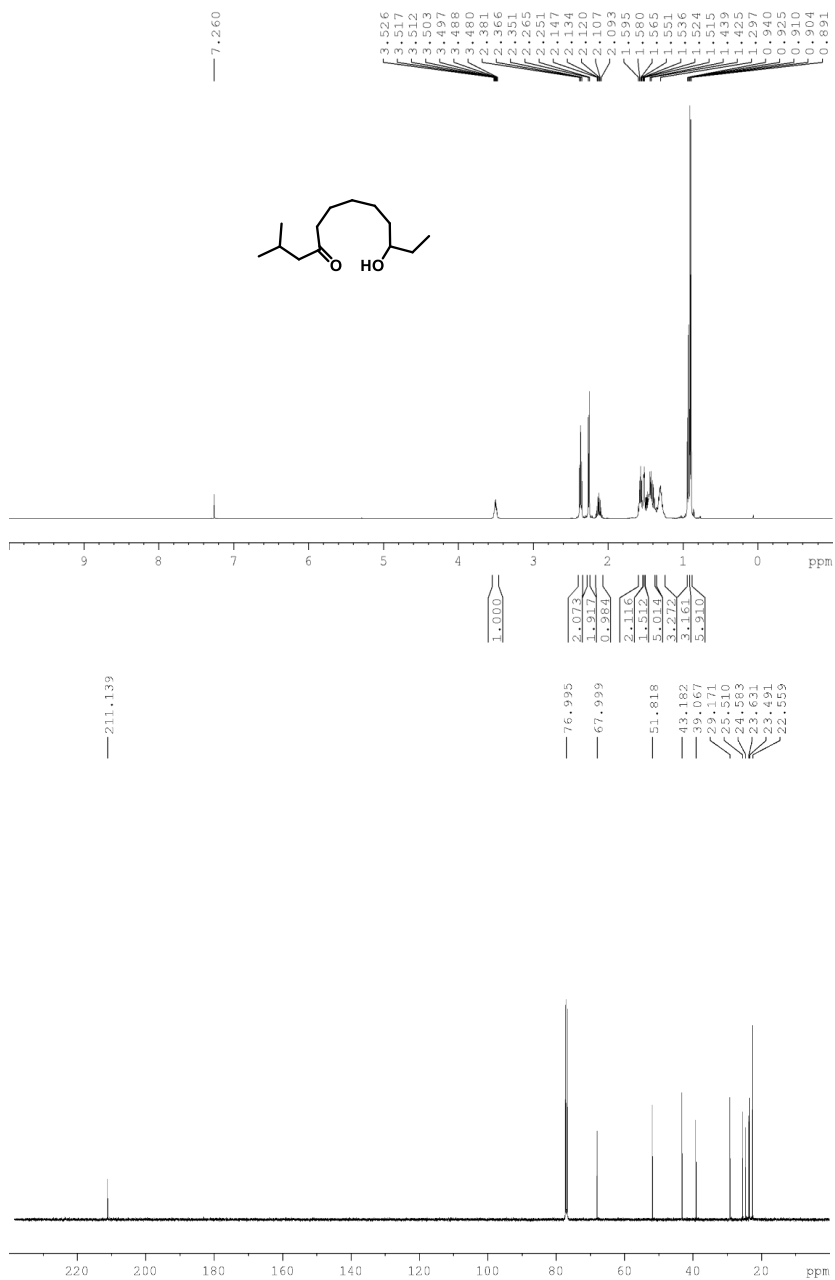
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

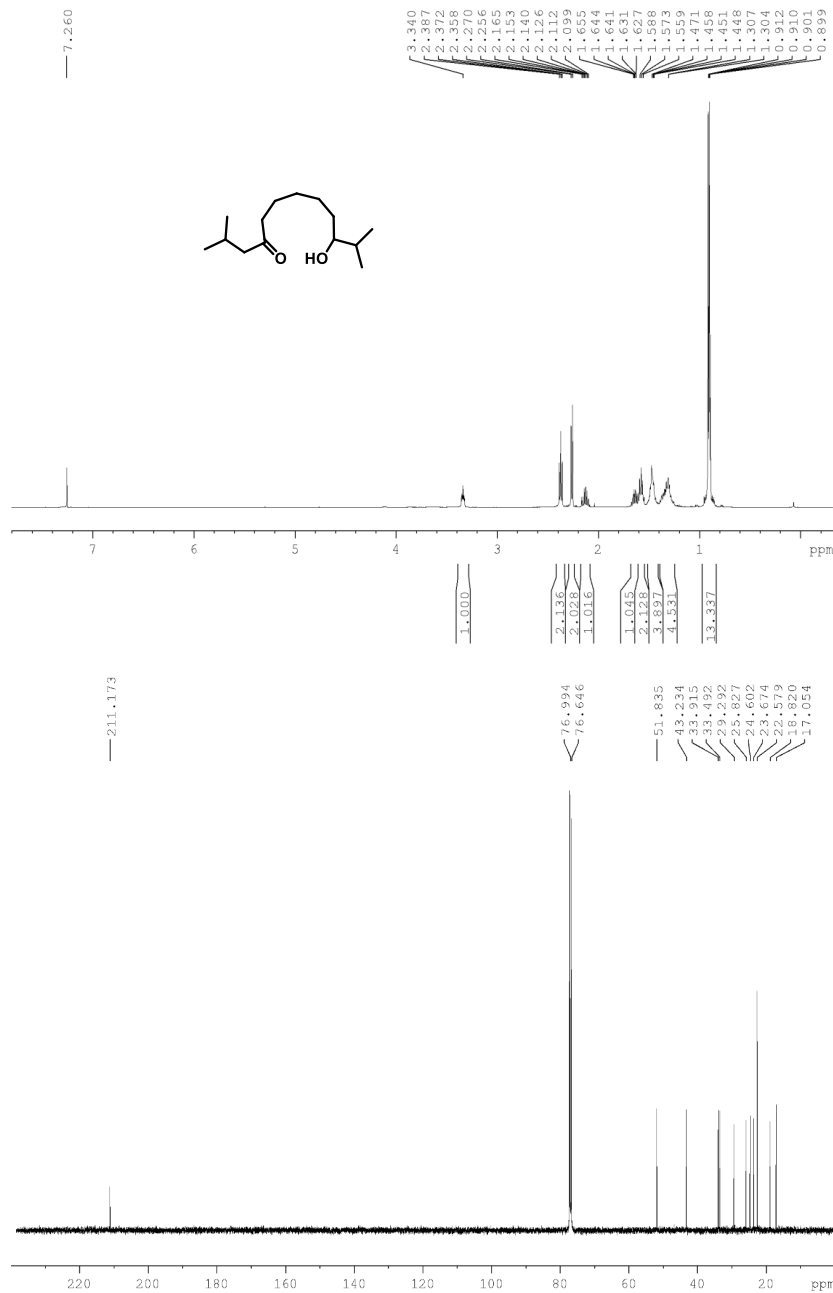
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

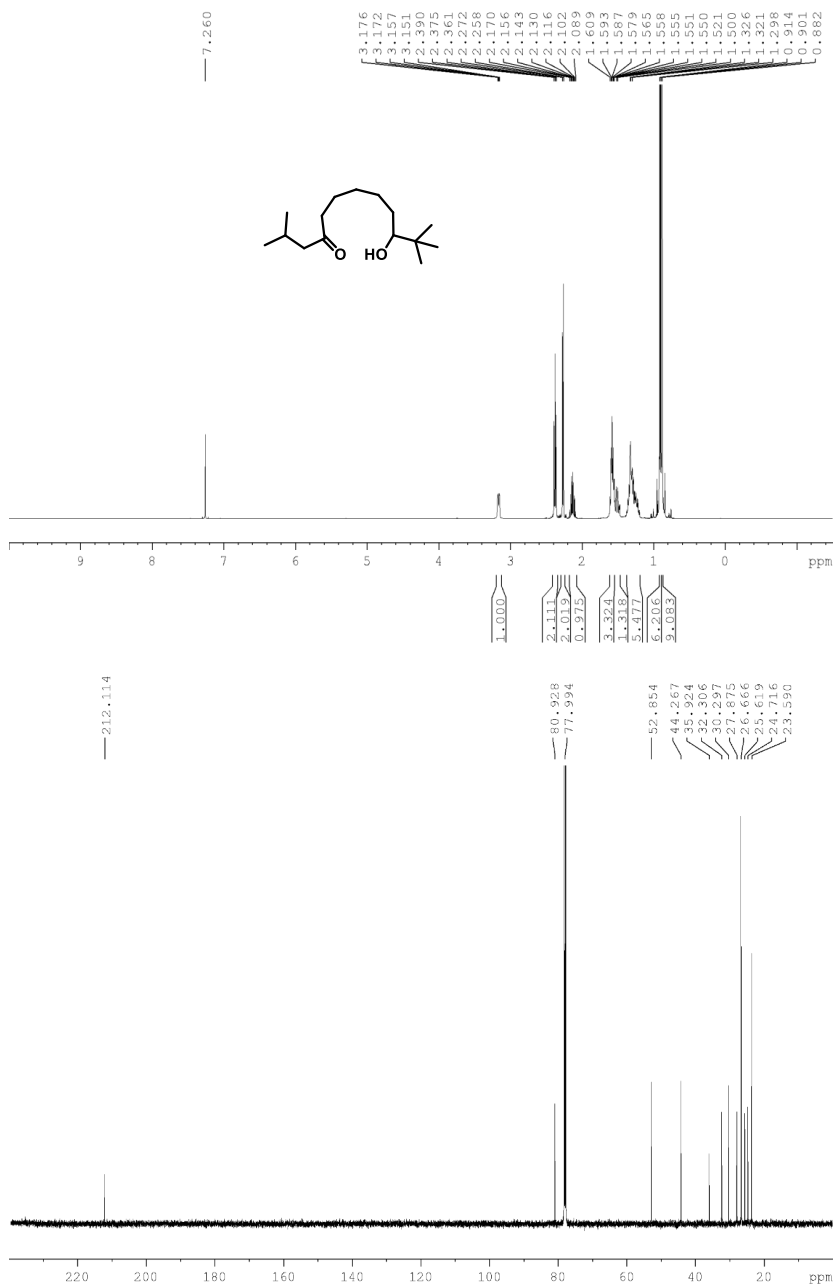
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

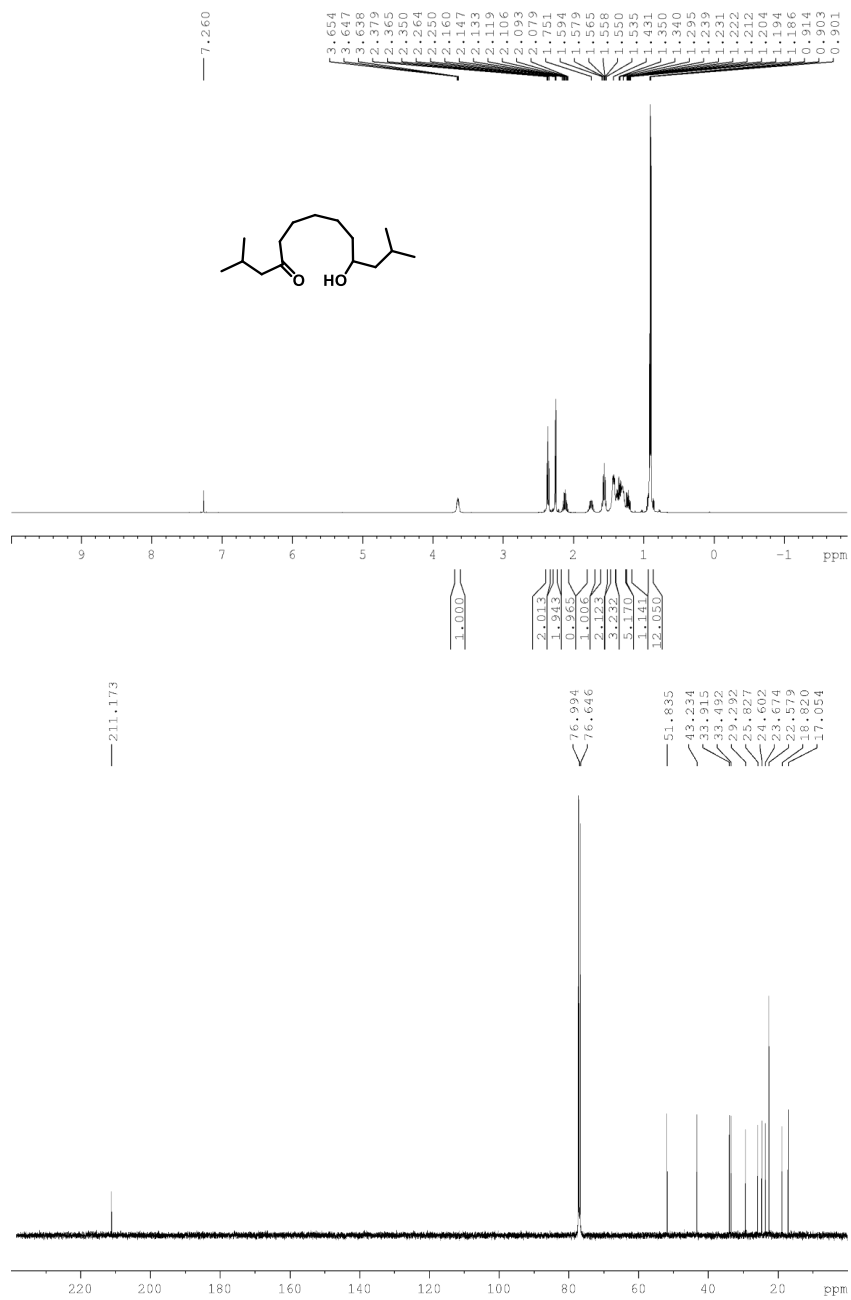
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

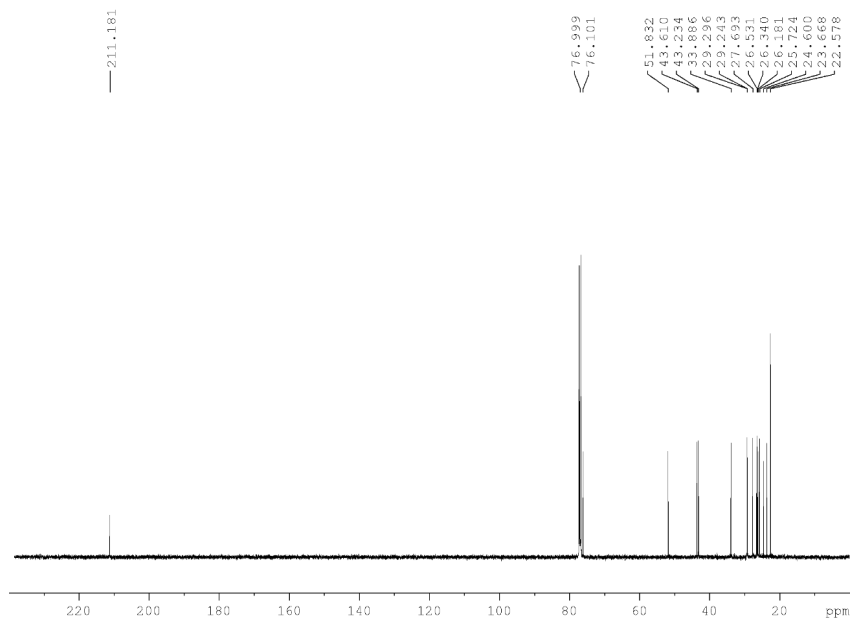
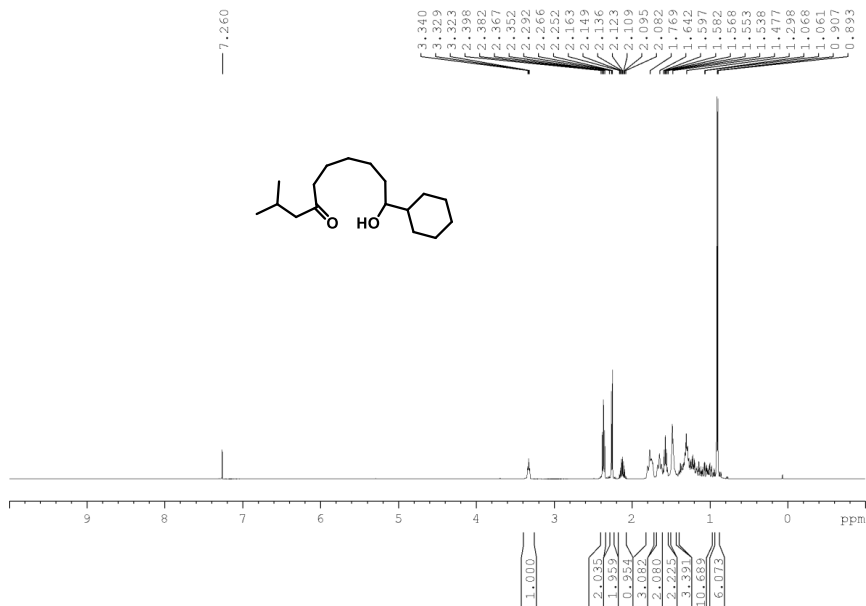
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

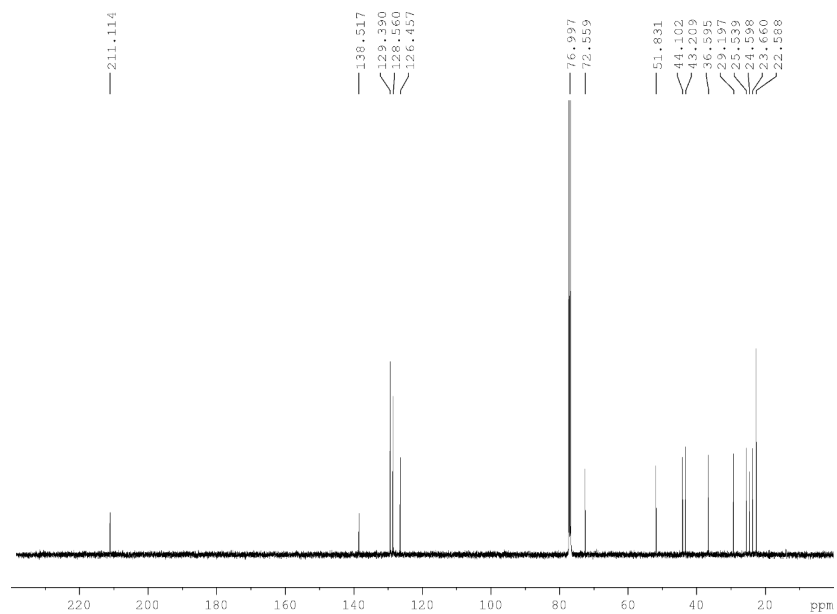
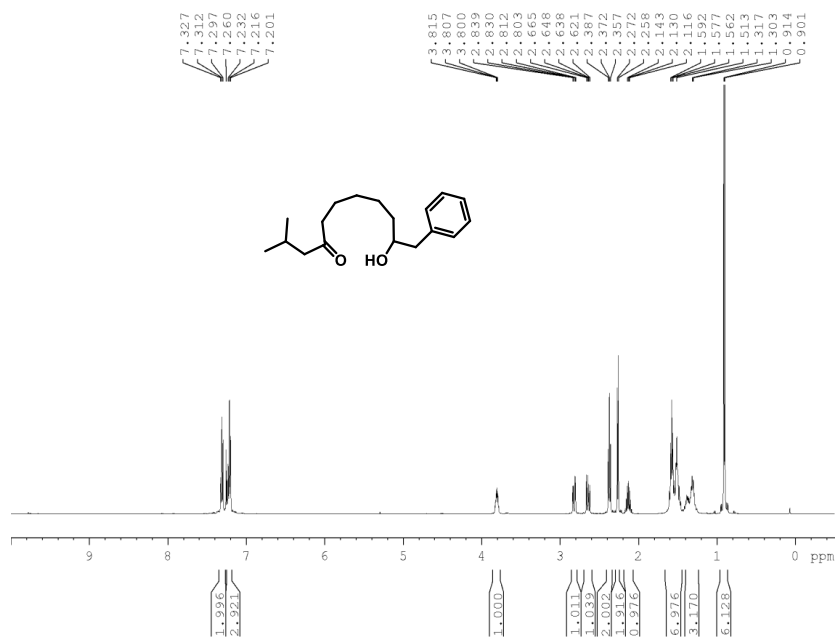
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

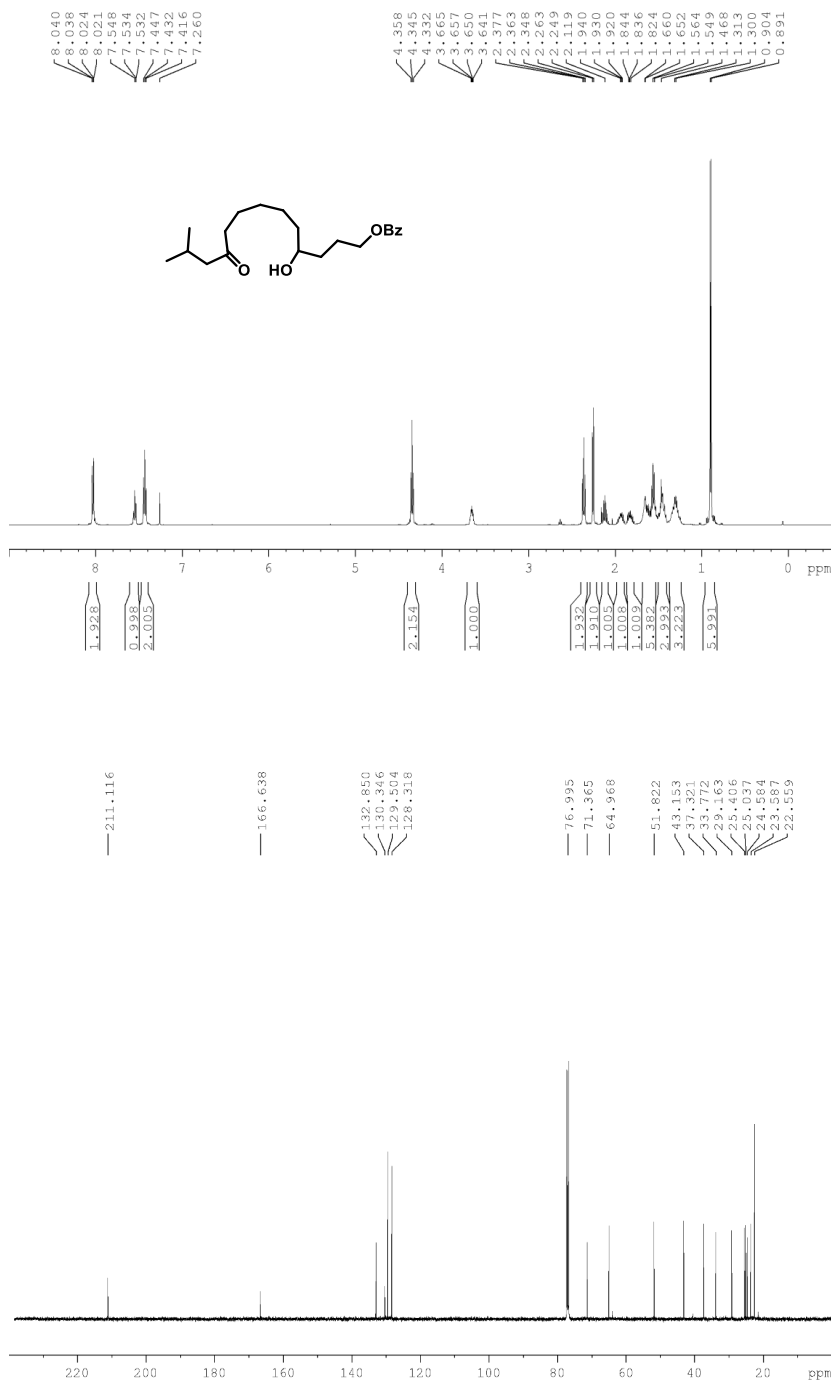
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

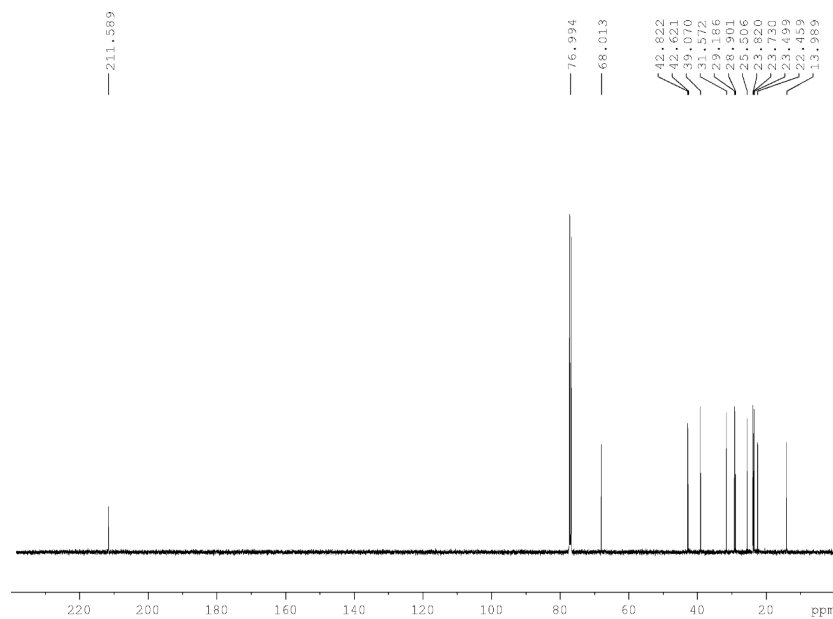
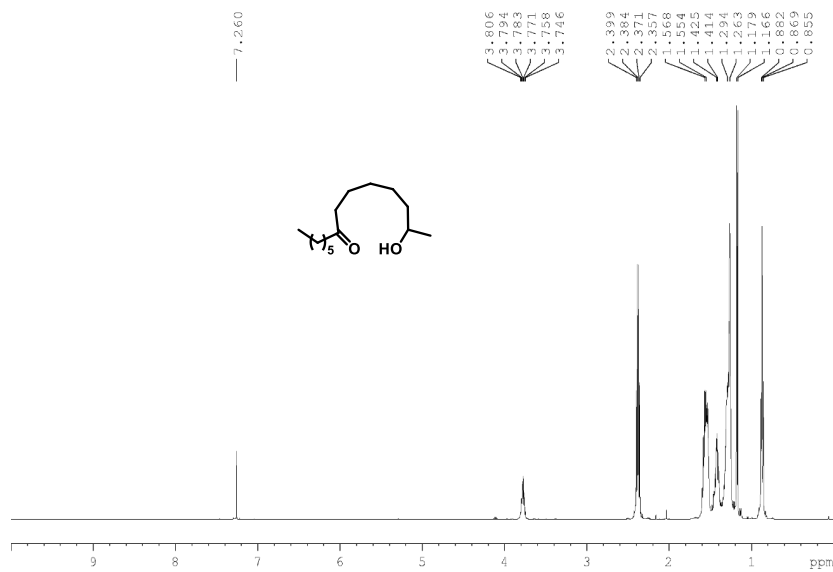
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

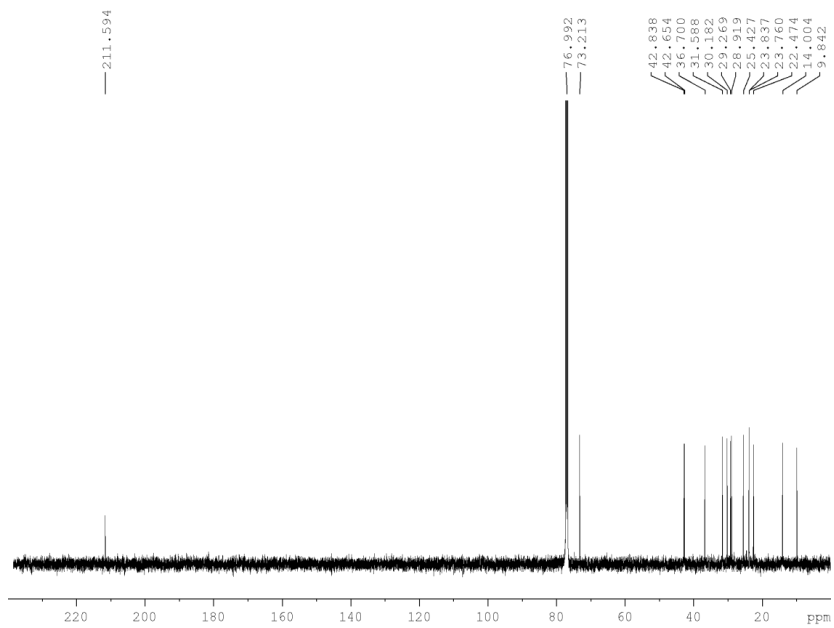
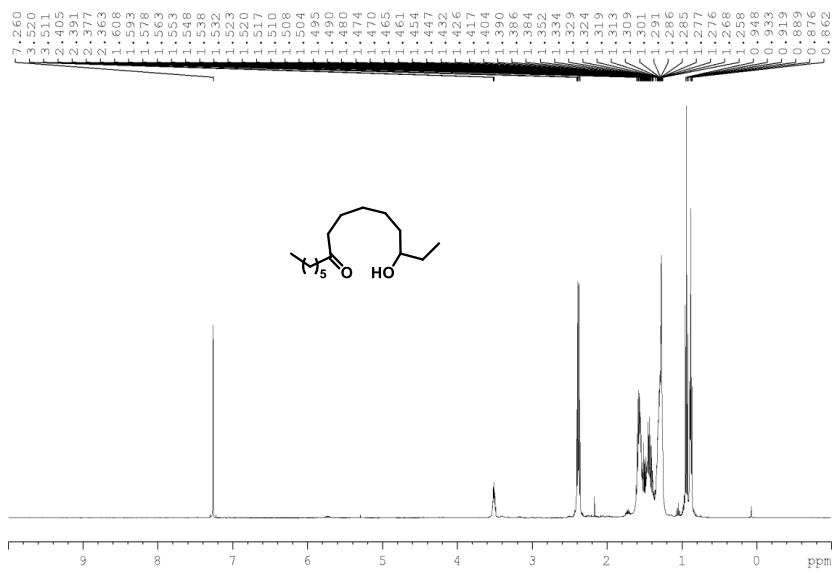
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

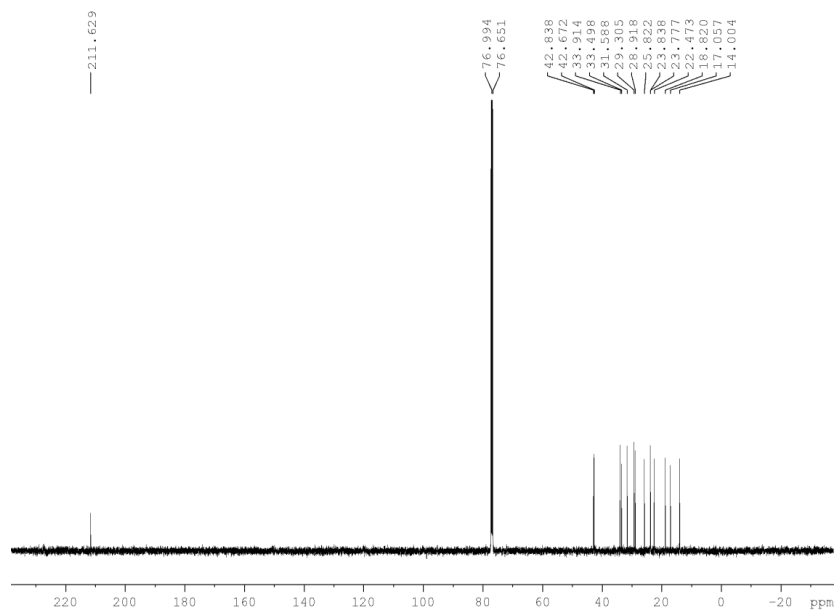
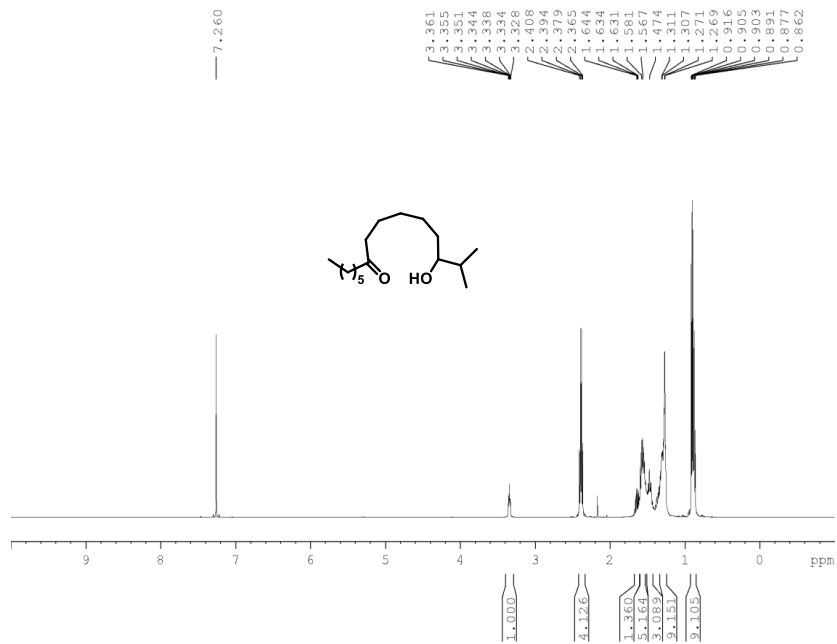
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

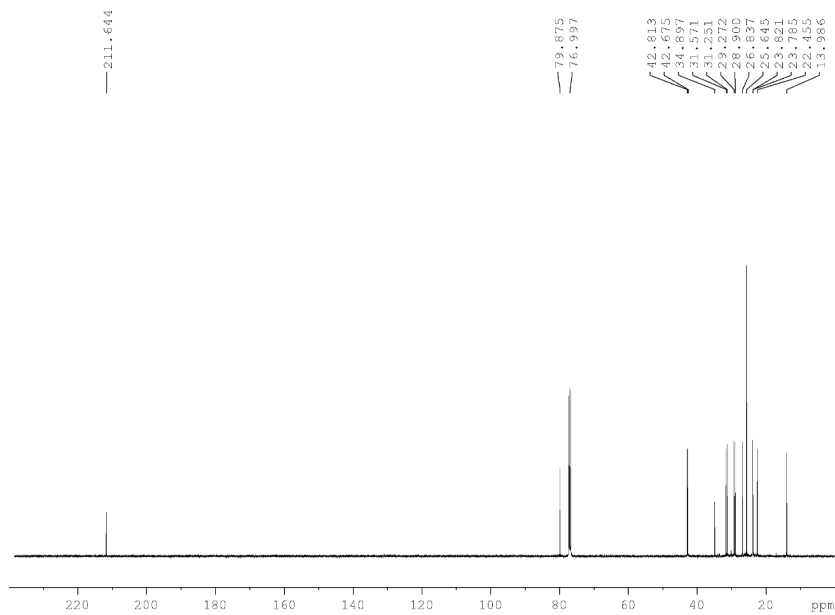
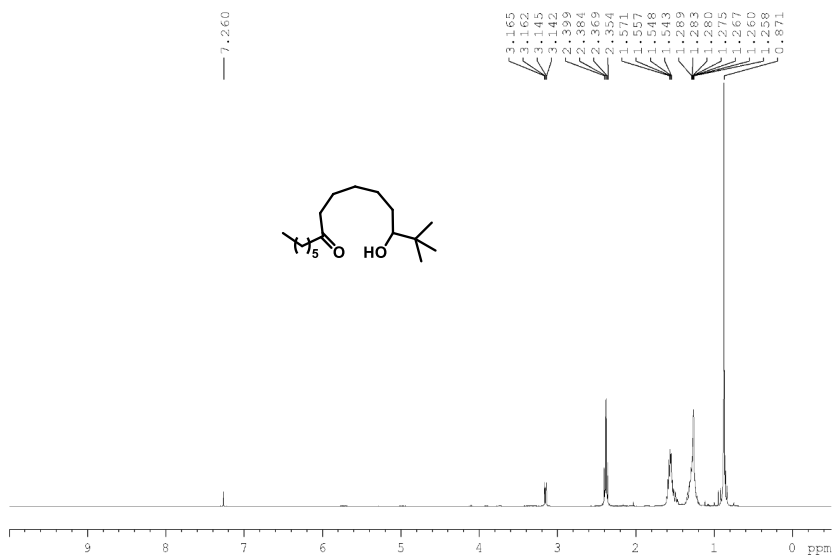
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

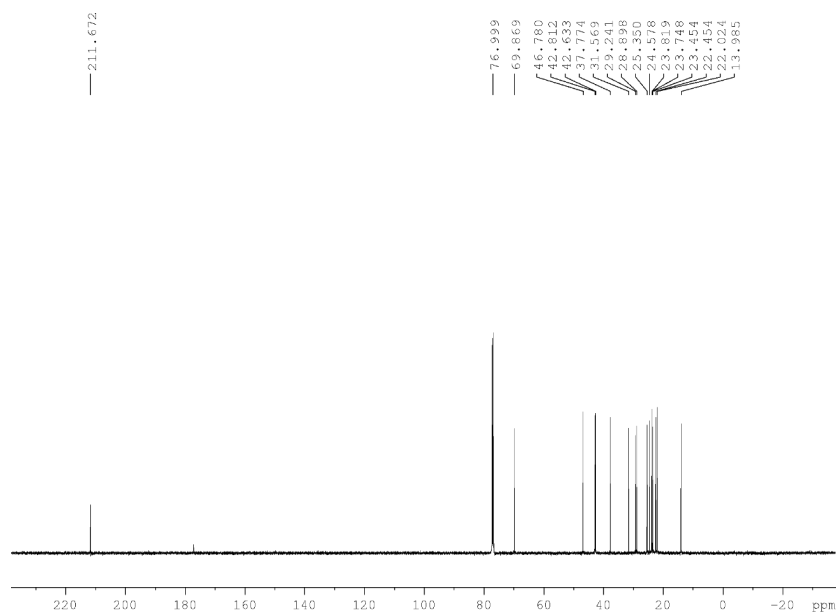
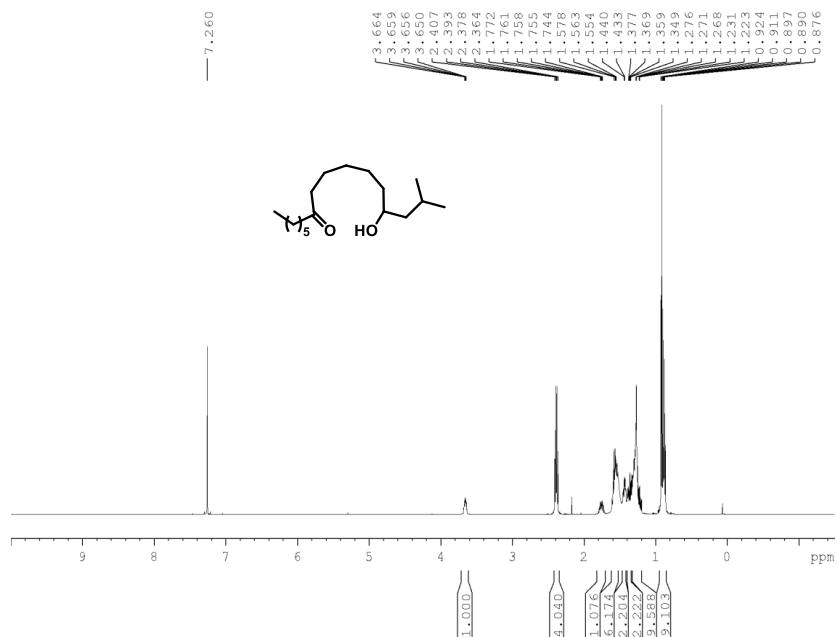
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

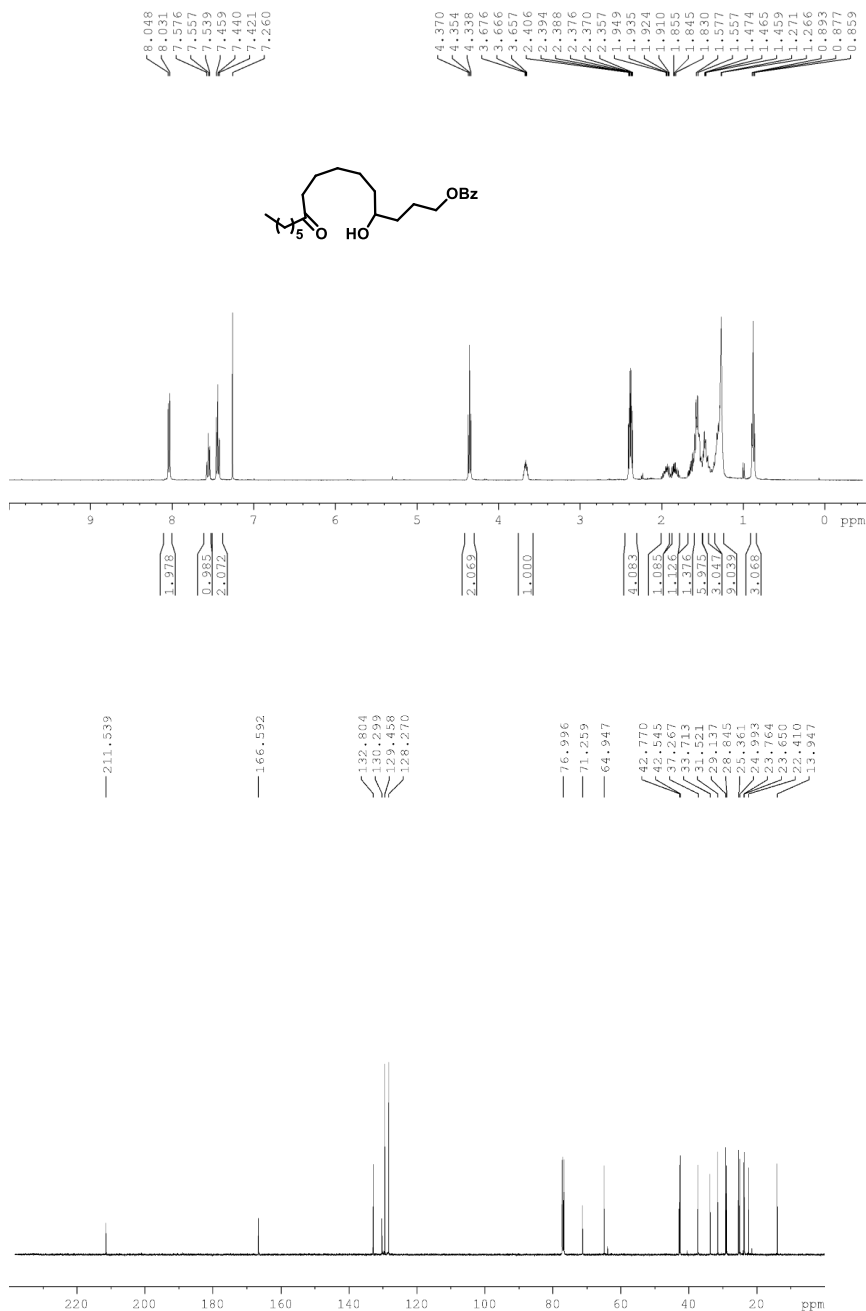
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

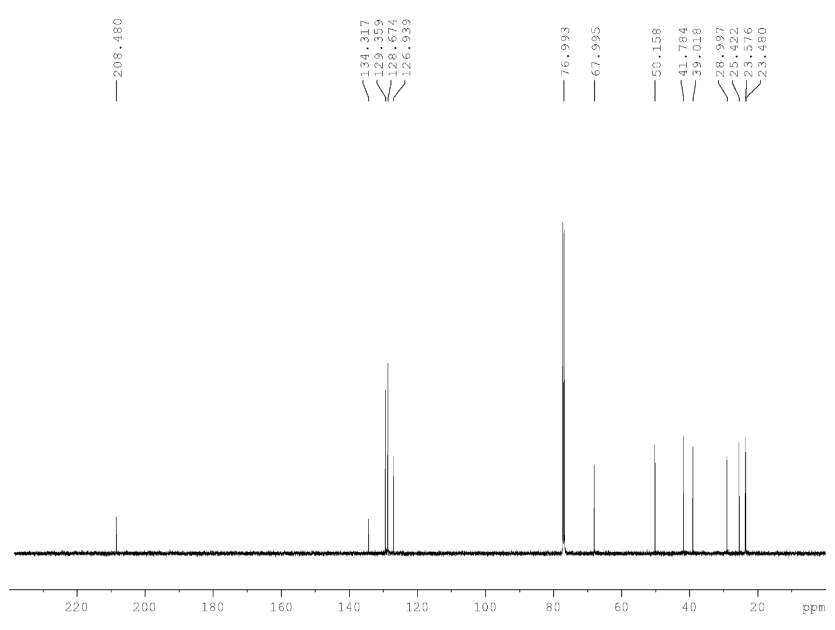
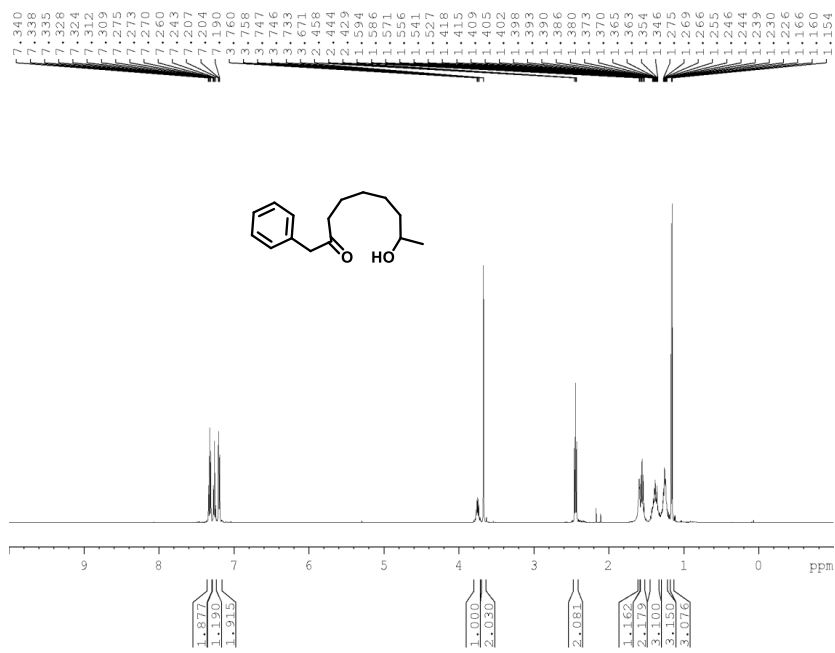
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

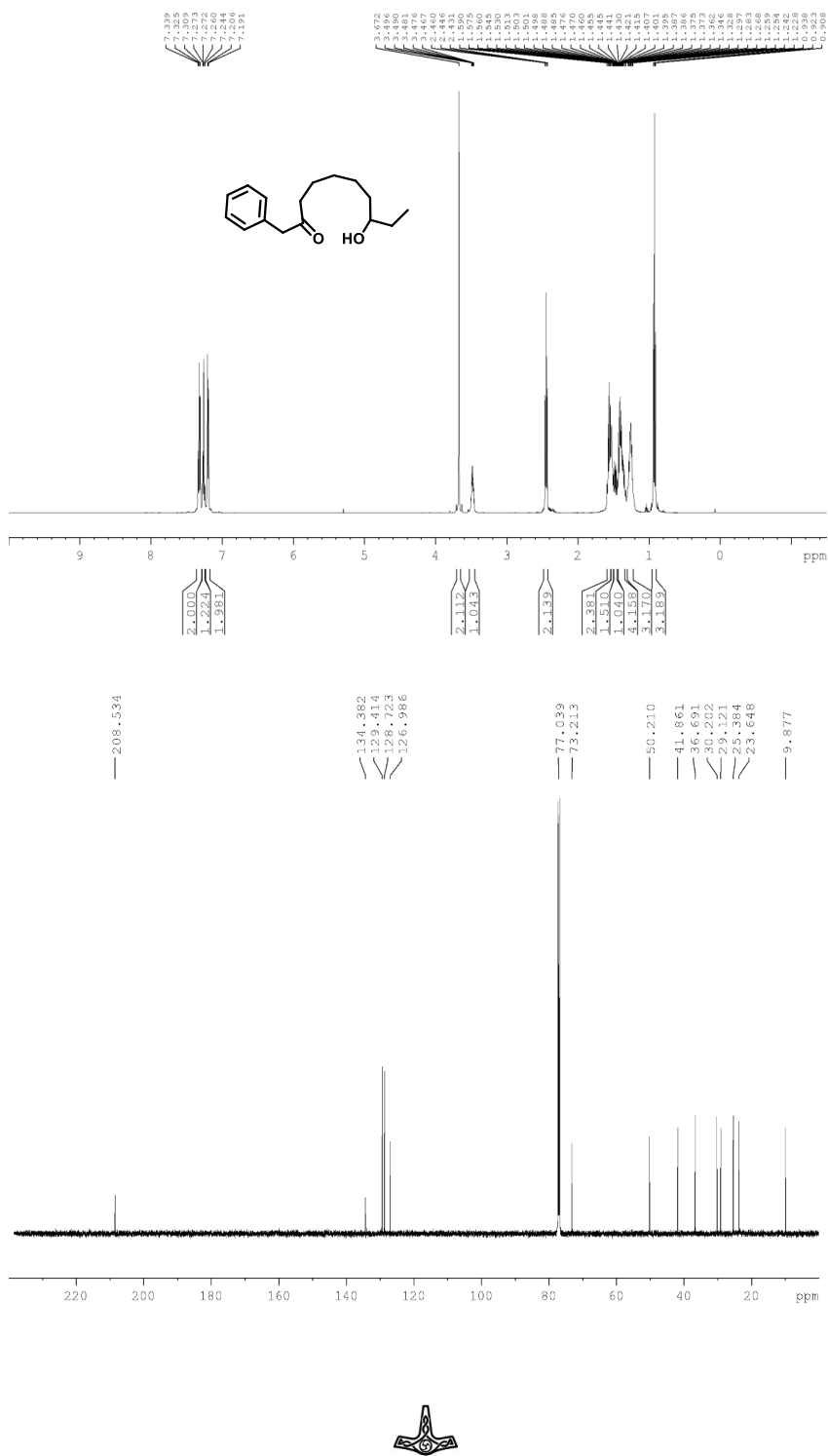
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



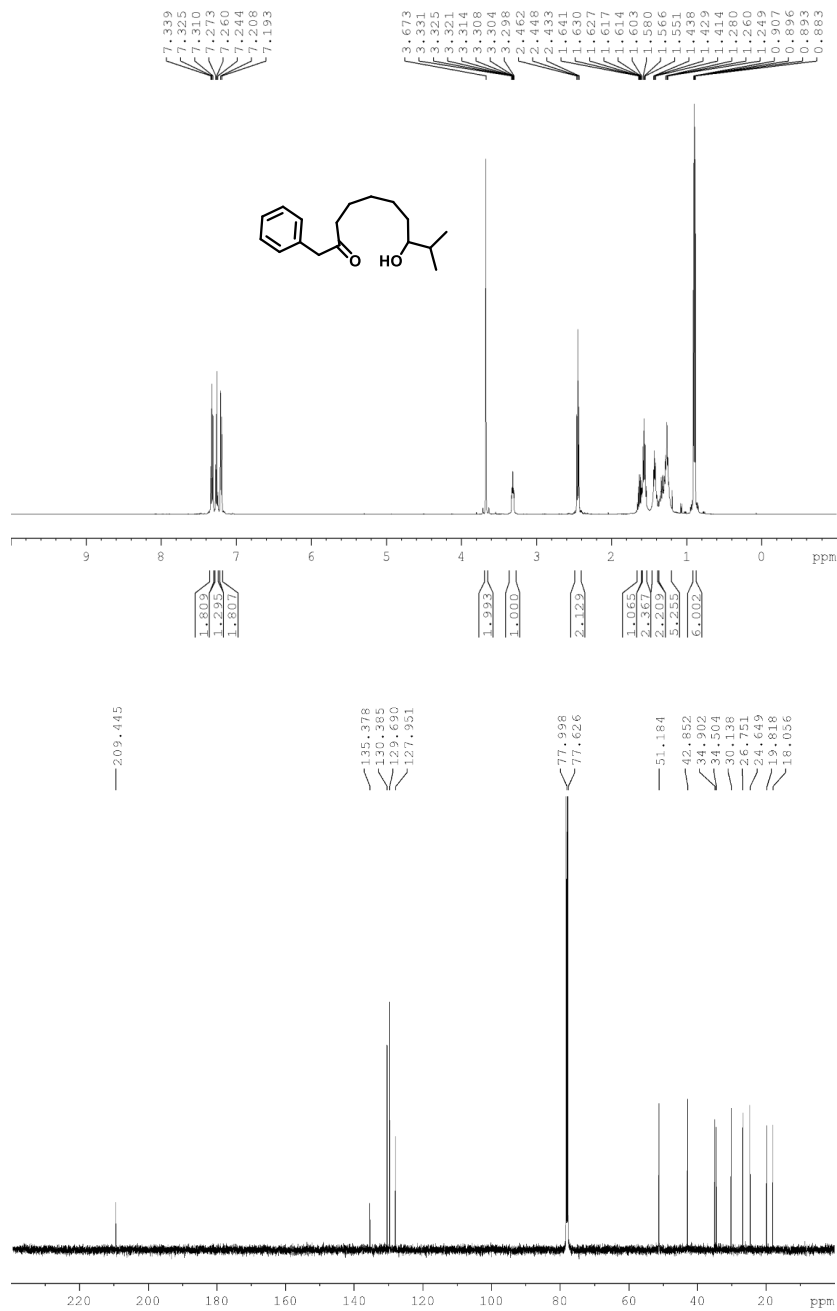
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148	Código de verificación: NsyhBzxxk
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

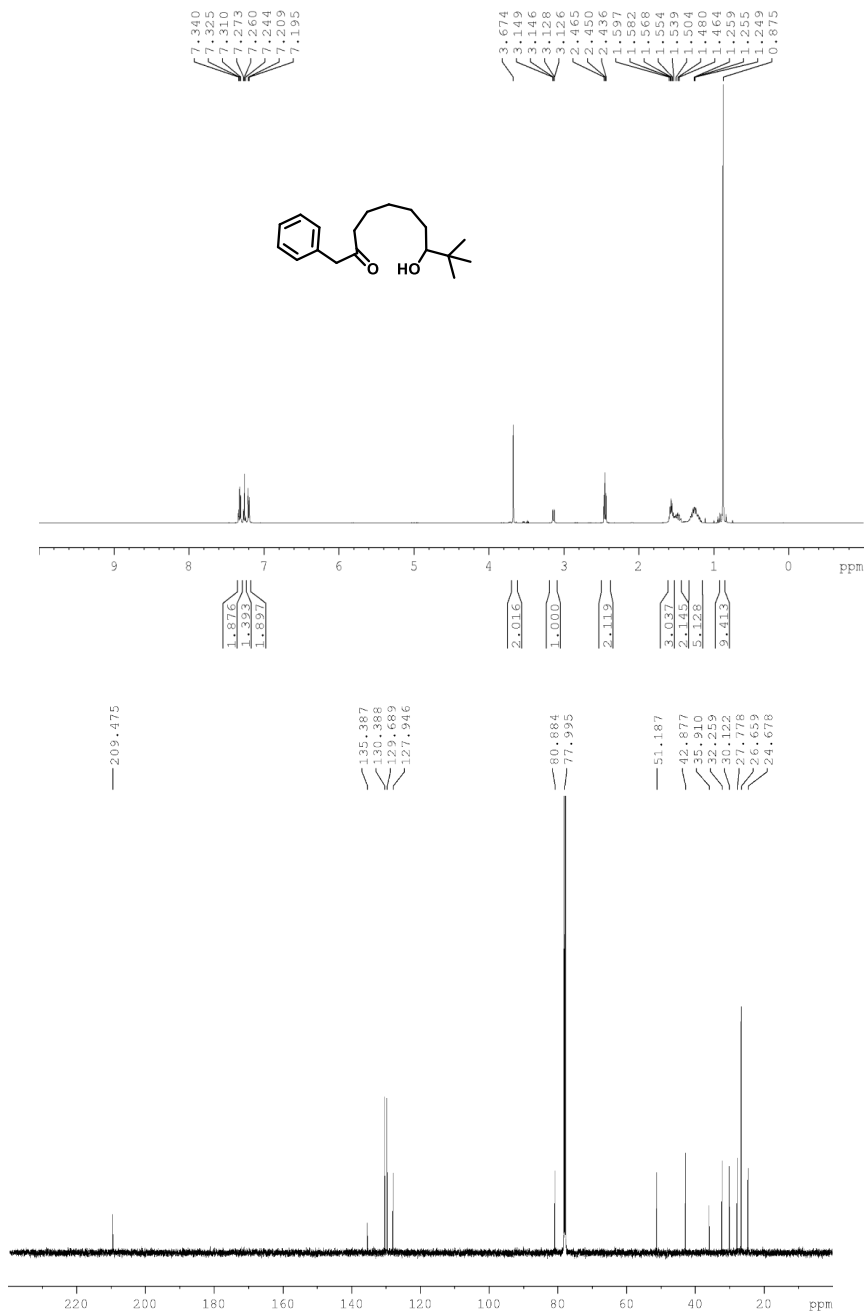
Identificador del documento: 2625148	Código de verificación: NsyhBzxc
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

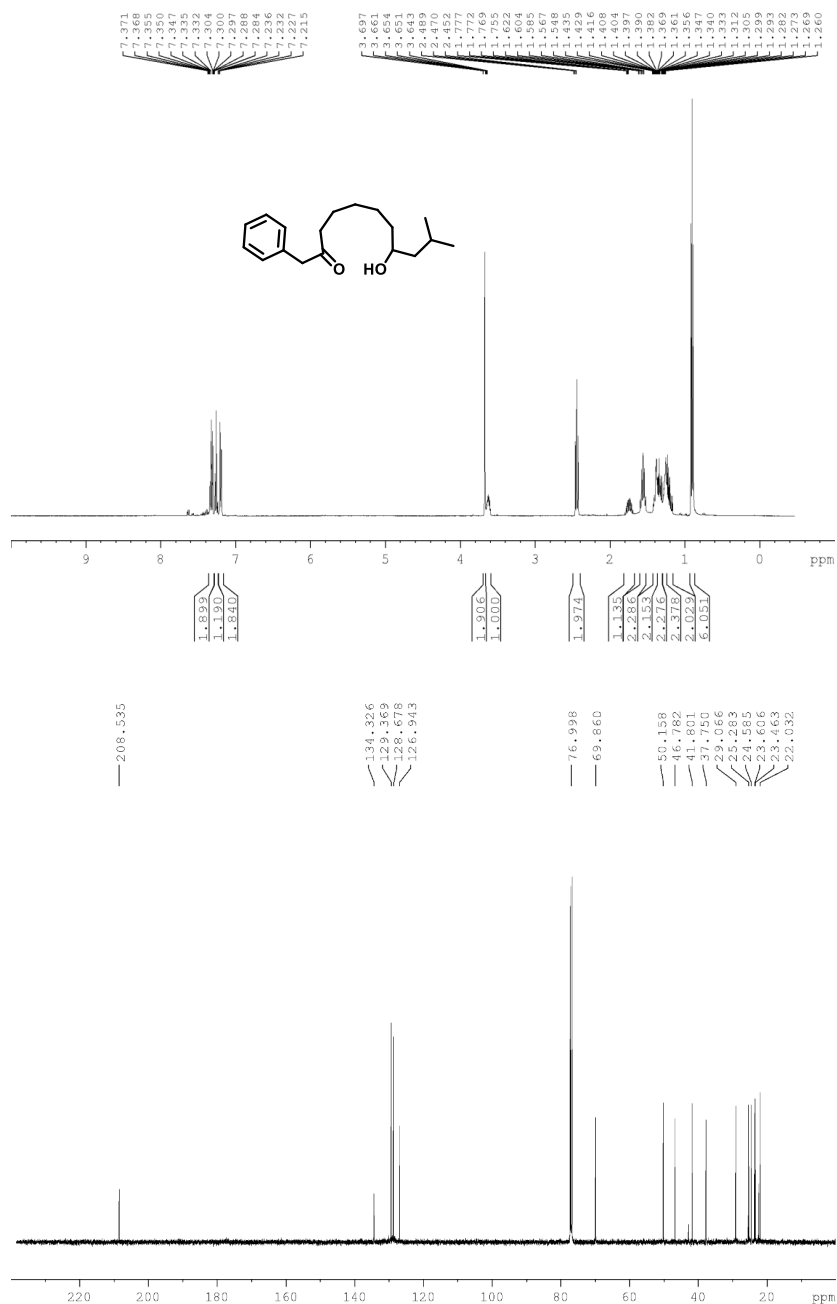
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

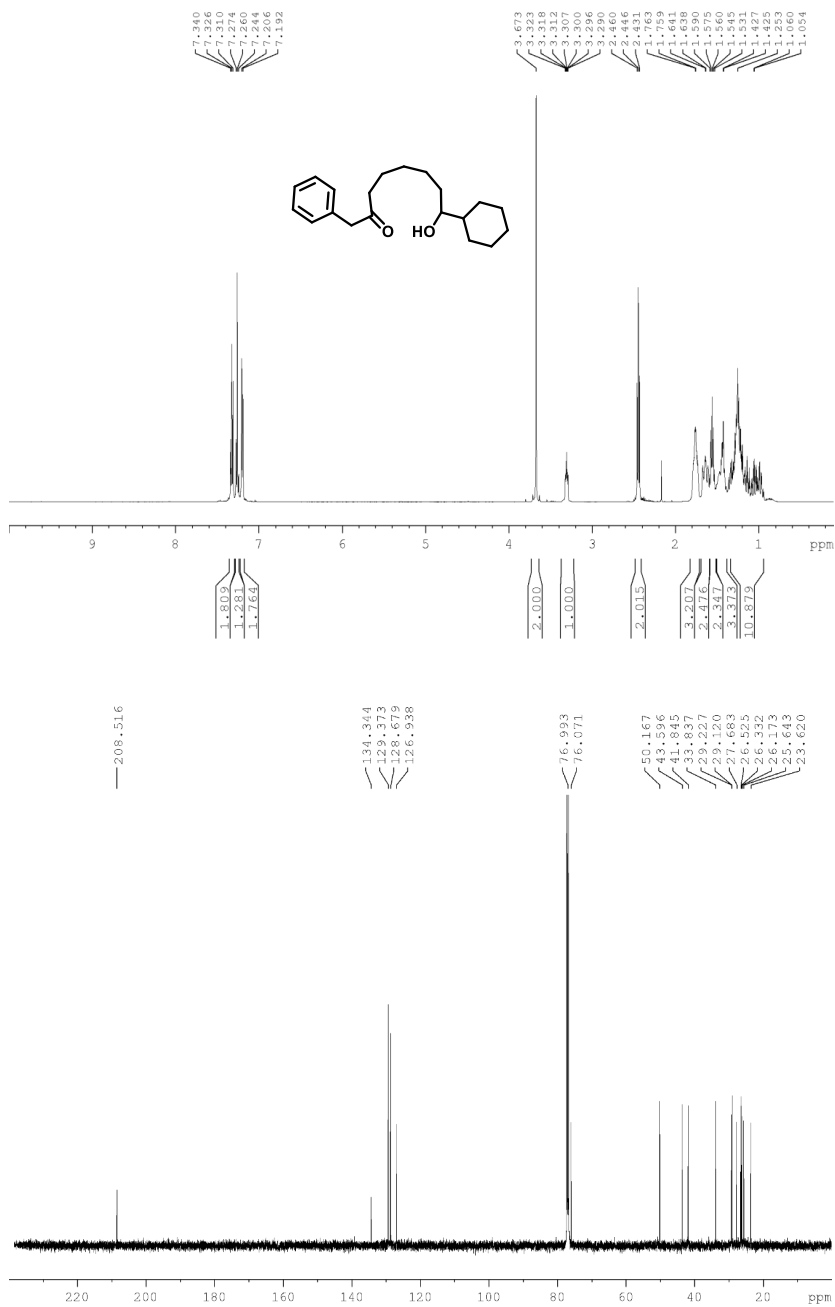
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

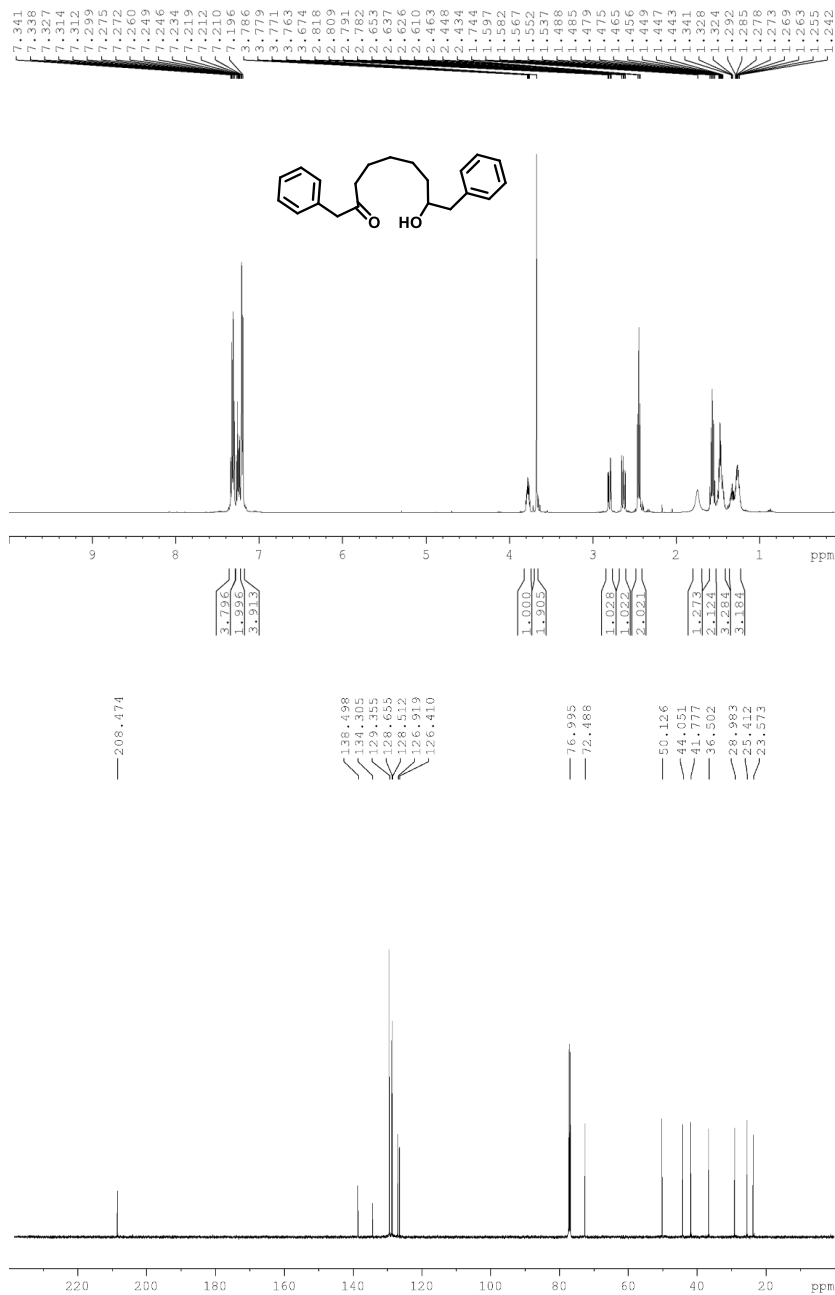
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

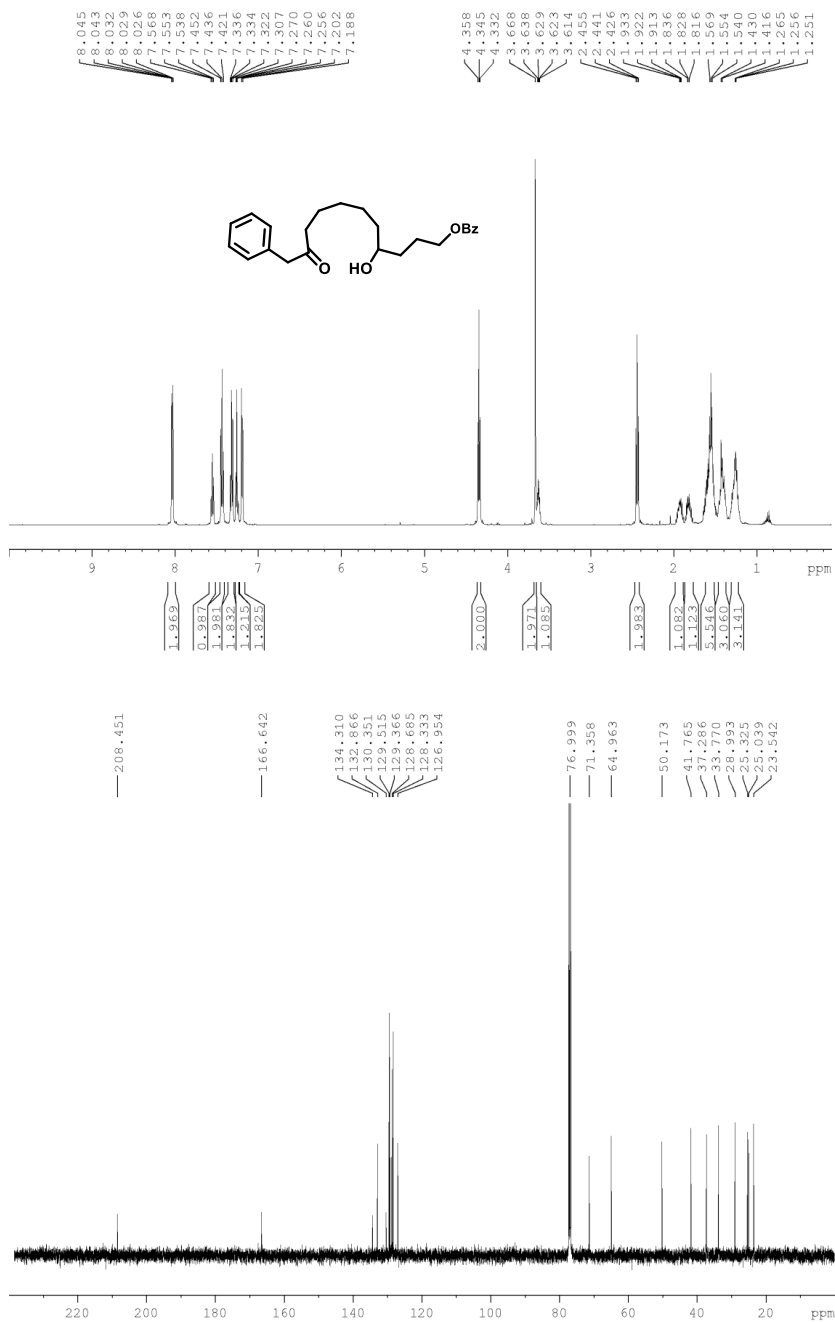
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

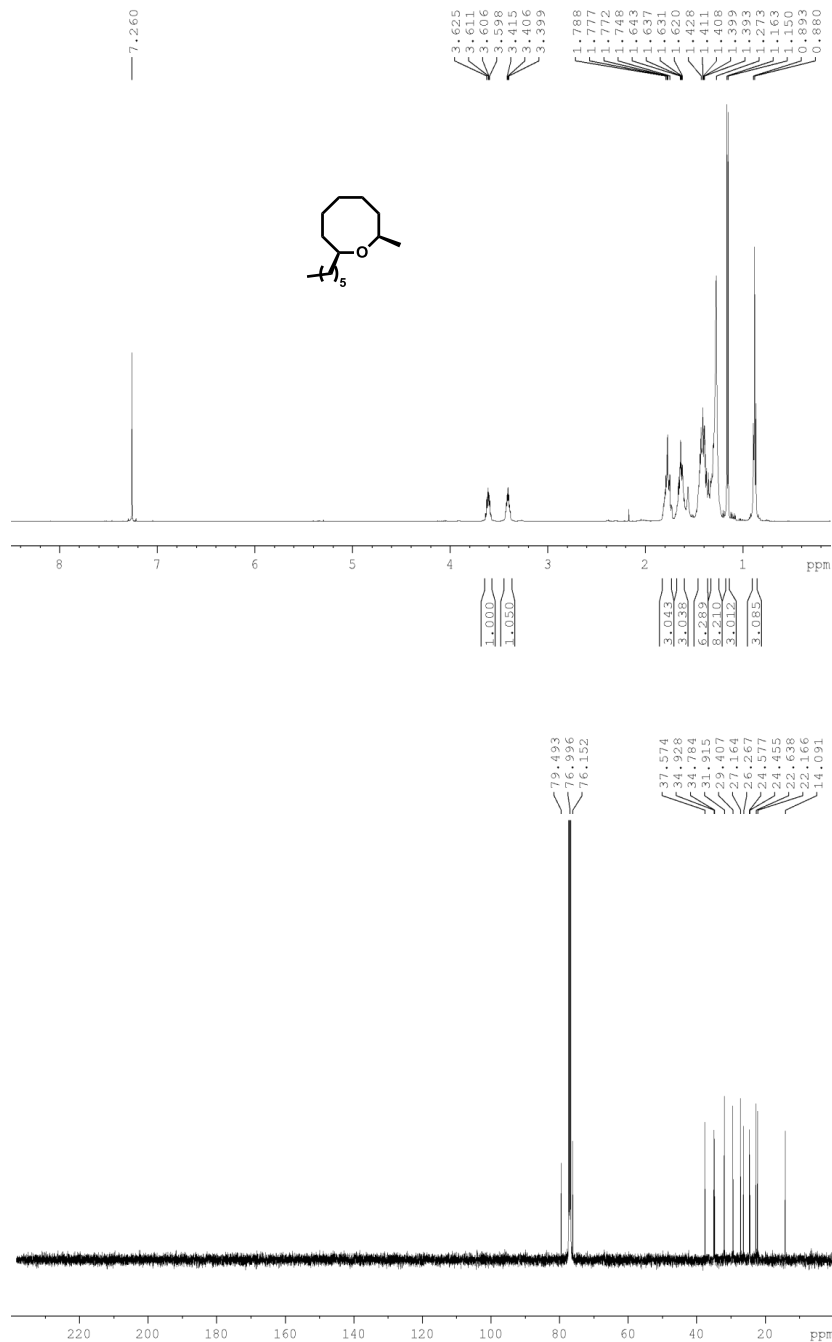
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

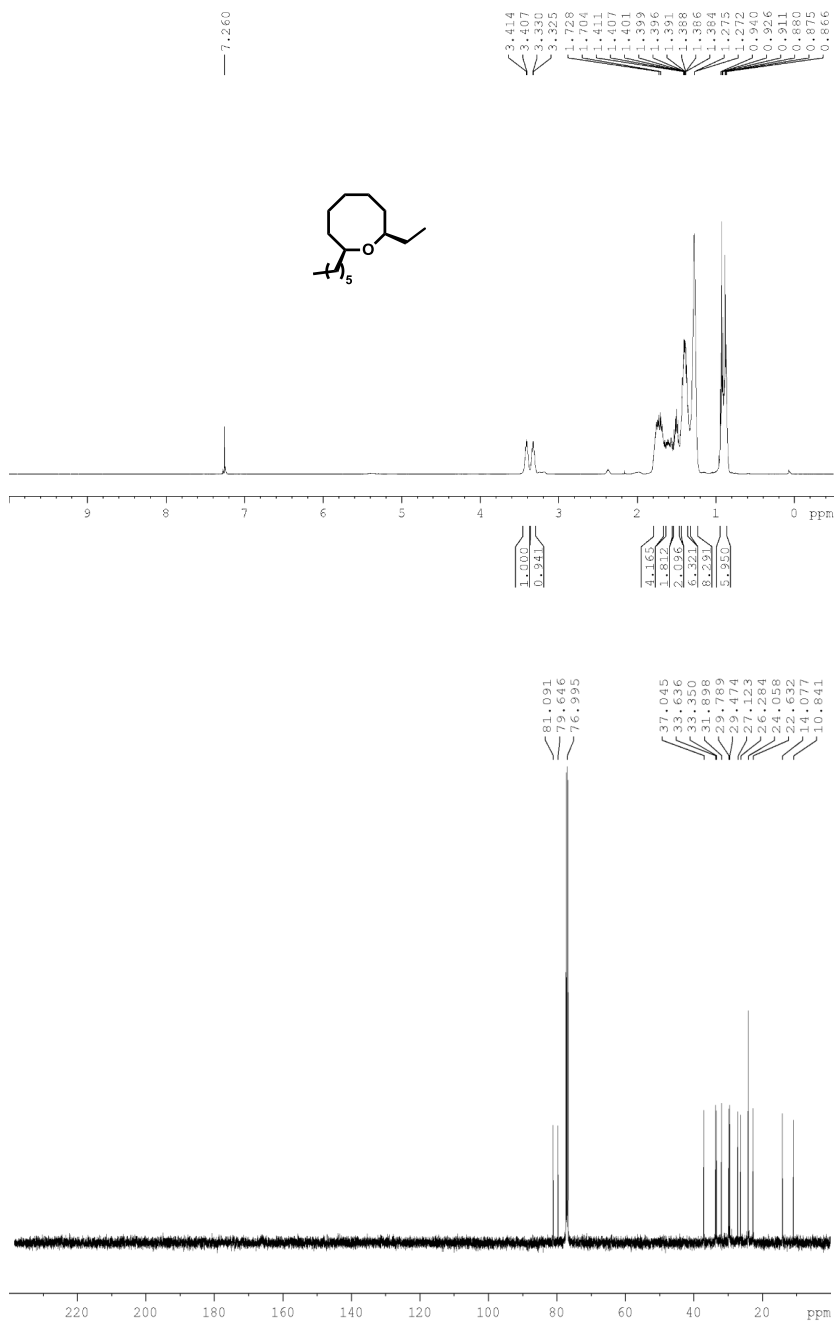
20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

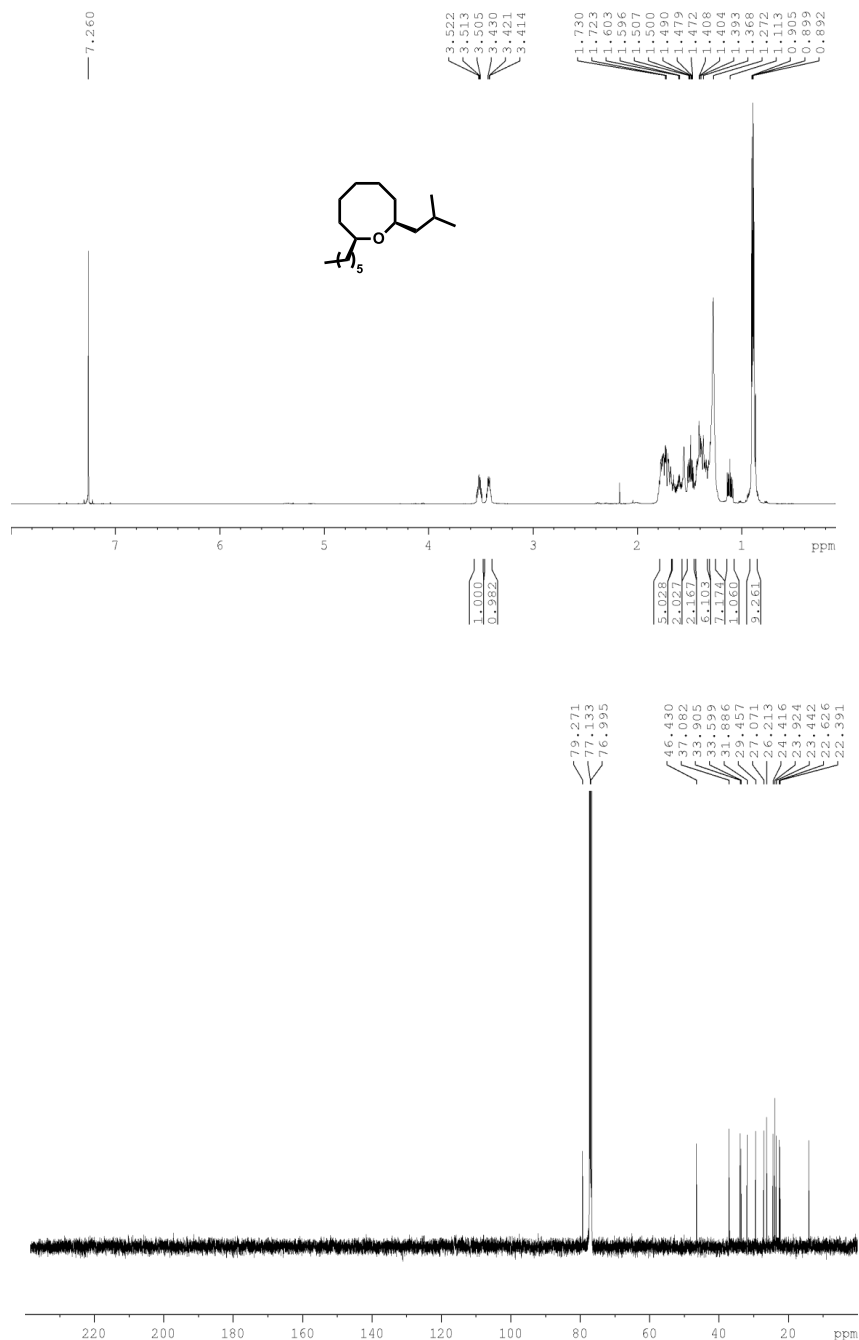
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

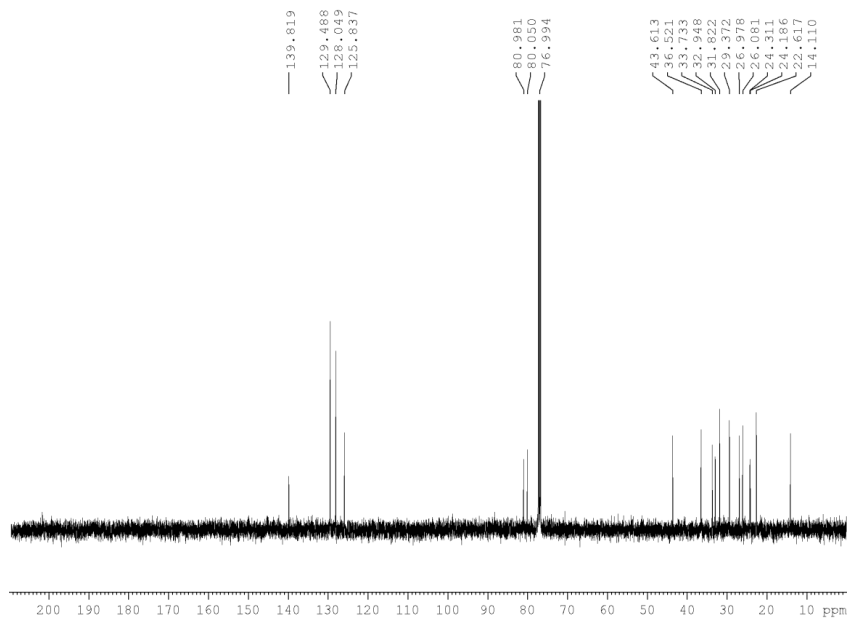
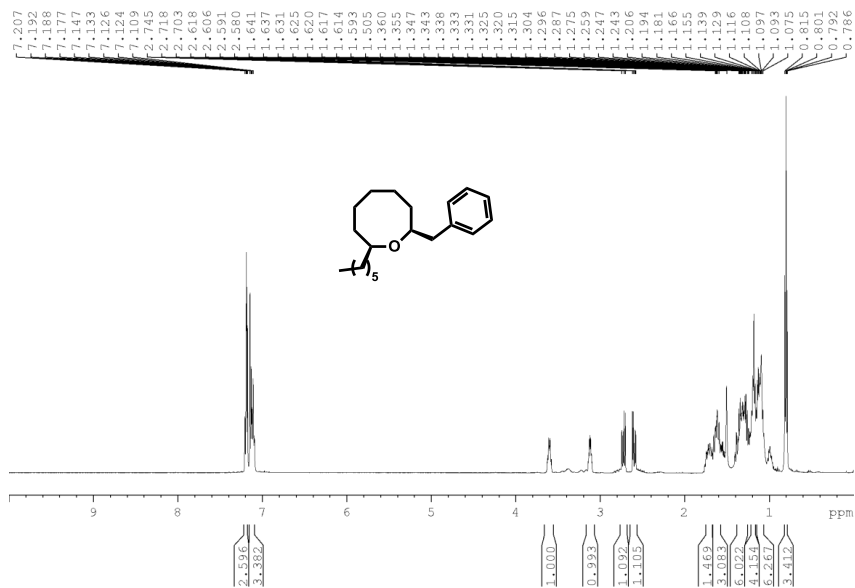
20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

CAPÍTULO 3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Introducción

Para nosotros los químicos, la naturaleza siempre ha servido de inspiración en el diseño, metodología y construcción de moléculas tanto orgánicas como inorgánicas. Sin embargo, durante toda nuestra etapa de estudio, la naturaleza nos ha enseñado que puede ser increíblemente compleja, o asombrosamente sencilla. Mostrándonos el camino para descubrir moléculas que pueden servir para curar enfermedades, hacernos olvidar nuestros problemas, provocarnos el más terrible de los dolores... o paliarlo.

De todos los productos naturales, los productos marinos siempre han suscitado en los químicos un gran interés. No solo por el hecho de que los océanos son portadores de una importantísima contribución a la biosfera, sino por la complejidad estructural que muestran los productos encontrados en ella. Para comenzar con esta introducción nos adentraremos en dicha variedad estructural, y específicamente, en los productos marinos basados en éteres cíclicos.

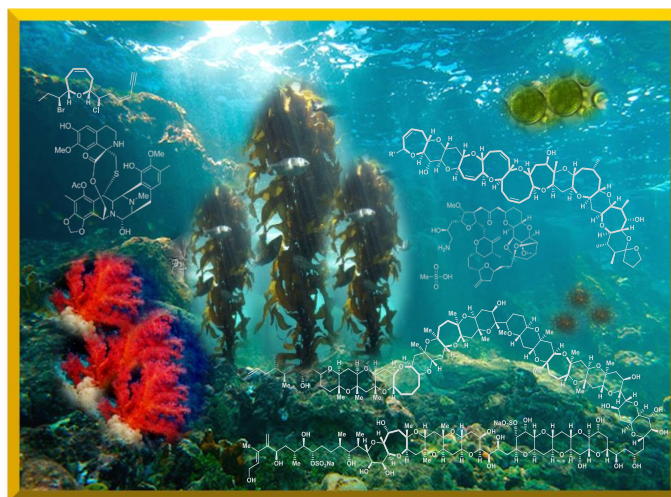


Figura 1. El mundo marino, todo un universo en la búsqueda de productos naturales.

Oxaciclos de tamaño medio en la naturaleza

Dentro de los productos naturales marinos, existe una amplia familia de compuestos estructuralmente basados en oxaciclos de tamaño medio. Se consideran dentro de estos anillos



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

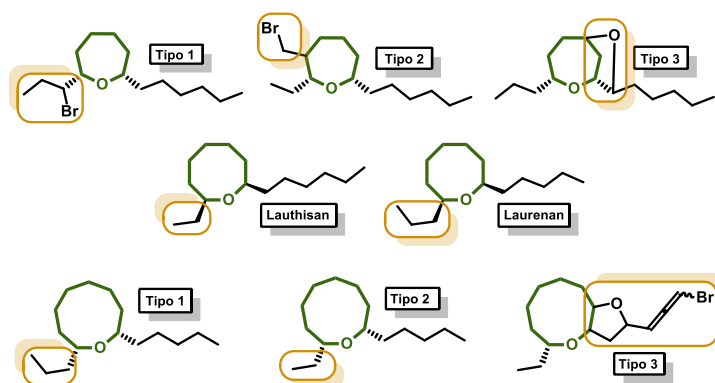
08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

todos aquellos que contienen desde 7 a 11 eslabones. El abanico de moléculas de esta familia es bastante amplio y con motivos estructurales muy variados.¹ Aquellas en las que el esqueleto carbonado se compone principalmente por oxaciclos de tamaño medio, corresponden a los productos naturales extraídos de algas del género *Laurencia*. La *Laurencia* pertenece al tipo de algas rojas que se encuentran de forma más abundante en zonas litorales y sublitorales, perteneciente a la familia de las *Rhodomelaceae*, la más extensa con más de 125 géneros y más de 700 especies. Llegando a encontrarse a profundidades de hasta 65 metros y limitándose su aparición en zonas templadas y tropicales, las laurencias presentan especies muy conocidas como la *L. nidifica* en Hawái, *L. pacífica* en California o *L. thyrsofera* en Nueva Zelanda. También son conocidas en las islas británicas con especies como la *L. obtusa* o la *L. pinnatifida*.

Algunos de los productos extraídos de este género de algas se basan en acetogeninas de quince átomos de carbono o acetogeninas C₁₅, siendo los más abundantes los lauroxanes (acetogeninas formadas con anillos de cinco miembros). Sin embargo, existe un numeroso grupo de acetogeninas basadas en oxaciclos de siete y ocho miembros. Como podemos ver en el esquema 1, todos ellos dan lugar a estructuras de quince carbonos y, dependiendo del tipo de ciclo y de esqueleto carbonado, se suelen clasificar en diferentes grupos.



Esquema 1. Clasificación estructural de diferentes grupos de acetogeninas.

Para los ciclos de siete miembros, se clasifican en tres tipos: el tipo 1 se construye con un sustituyente 1-bromopropilo en posición 2, el tipo 2 se construye con un bromometilo o bromoetilo en posición 3, y tipo 3 que forma un segundo anillo generando un biciclo (esquema 1).

1 a) Wanke, T., Philippus, A. C., Zatteli, G. A., Vieira, L. F. O., Lhullier, C. Falkenberg, M., *Rev. Bras. Farmacogn.*, **2015**, 25, 569-587; b) Kinghorn, A. D., Falk, H. Kobayashi, J., *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Springer, **2011**.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Para los anillos de ocho miembros, existen principalmente seis formas diferentes de clasificarlos, centrándose las dos principales en el tamaño de las cadenas laterales del cierre de anillo. Así pues, en los pertenecientes al tipo lautisan, la cadena lateral es un etilo, y en el tipo laurenan, la cadena es un propilo.

El caso de los anillos de nueve miembros es similar al caso de ocho miembros, el tipo 1 tiene una cadena lateral etílica, el tipo 2 propílica, y el tipo 3 tiene un anillo de cinco miembros fusionado con el ciclo de nueve miembros.

Una vez analizados los tipos de productos naturales basados en oxaciclos de tamaño medio provenientes de Laurencia, se pueden observar ciertas funcionalizaciones comunes para todos los casos. Por ejemplo, siempre el átomo de oxígeno es el responsable del cierre de ciclo, los productos suelen estar al menos halogenados en una posición, la cual puede ser endocíclica, exocíclica o ambas si las halogenaciones fueran más de una. Una característica llamativa adicional es que muchas de ellas presentan insaturaciones tanto dentro como fuera del ciclo, incluyendo en este último caso triples enlaces terminales en una de las cadenas. Otras peculiaridades estructurales más escasas que también se pueden encontrar son formaciones bicíclicas, ciclos fusionados o alenos. Se han encontrado multitud de actividades biológicas a todas ellas, predominando las actividades neurotóxicas (ref. 1 a)). Haremos un breve recorrido de algunos de estos productos y su origen.

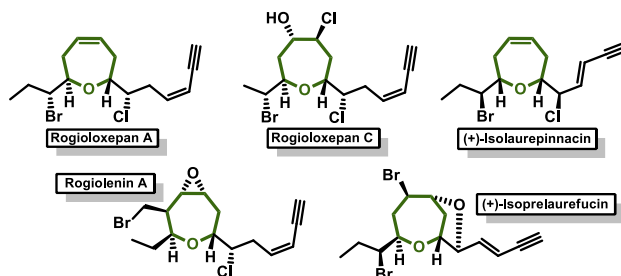
Comenzando por los ciclos de tamaño medio más pequeños, las moléculas más conocidas en esta familia pertenecen al grupo de los rogioloxepanos: oxaciclos de siete miembros caracterizados por tres insaturaciones, un doble enlace endocíclico y un grupo enino exocíclico (doble enlace conjugado con un triple enlace), tanto el doble enlace endocíclicos como el exocíclico presentan conformación *cis* (esquema 2). Dentro de la familia de los rogioloxepanos solo el A presenta insaturación interna, los demás muestran funcionalización en esta posición como epóxidos en el B, o clorhidrinas en el caso C. Otra conocida familia pertenece a las rogioleninas, las cuales presentan una estructura idéntica a los rogioloxepanos con la excepción de un sustituyente bromometilo en posición 6. Estos compuestos se aislaron por primera vez en el mar mediterráneo de la mano de Guella y colaboradores en el año 1992 (rogioloxepanos) y 1991 (rogioleninas). En el primer caso se encontró en la especie *Laurencia Macrocladia*, mientras en el segundo caso en unas esponjas de la misma área que se alimentaban de estas algas.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 2. Ejemplos de acetogeninas dentro del grupo de oxaciclos de 7 miembros.

El último caso que nombraremos aquí pertenece al isolaurepinnacin y al isoprelaurefucin, descubiertos por Kurosawa en 1973. Estas moléculas presentan una estructura idéntica a la familia de los rogioloxepanos en la que el primero presenta una insaturación interna y el segundo presenta un anillo de epóxido 6,9 creando una estructura bicíclica muy característica y diferenciándose en el tipo de cierre de anillo, en este caso *cis*.

Entrando en el siguiente nivel de productos oxacíclicos de tamaño medio, quizás los más conocidos los encontramos dentro del bloque perteneciente a los de ocho miembros, donde como ya se dijo predominan dos familias, las de tipo lauthisan y las de tipo laurenan. Los productos más abundantes pertenecen a la primera familia y su representación más relevante se encuentra en el laurencin y sus derivados,² oxaciclos de ocho miembros insaturados en posiciones 4-5, con el característico triple enlace terminal en las cadenas laterales además de posiciones halogenadas y oxigenadas. Es un producto con el habitual cierre *cis*. Se ha encontrado en multitud de algas, pero son abundantes en las *Laurencia glandulifera* Kützing y de la *Laurencia nipponica* Yamada, las cuales se pueden encontrar en las islas de la macaronesia (Islas canarias y Madeira), Europa, India y Océano Pacífico; y Japón, respectivamente. A nivel sintético, la primera síntesis corresponde a Murai y colaboradores,³ pero en la actualidad existen multitud de publicaciones de dichas síntesis en su versión asimétrica como la de Overman,⁴ Clark,⁵ Crimmins,⁶ o Hoffmann.⁷

² a) Irie, T., Suzuki, M. Masamune, T., *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 4193-4205; b) Irie, T., Suzuki, M. Masamune, T., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, *6*, 1091-1099; c) Cameron, A. F., Cheung, K., Ferguson, G. Robertson, J. M., *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 559-564.

³ Tsushima, K. Murai, A., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4345-4348.

⁴ Bratz, M., Bullock, W. H., Overman, L. E. Takemoto, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5958-5966.

⁵ Robinson, R. A., Clark, J. S. Holmes, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10400-10401.

⁶ Crimmins, M. T. Emmitte, K. A., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2029-2032.

⁷ Krüger, J. Hoffmann, R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7499-7504.

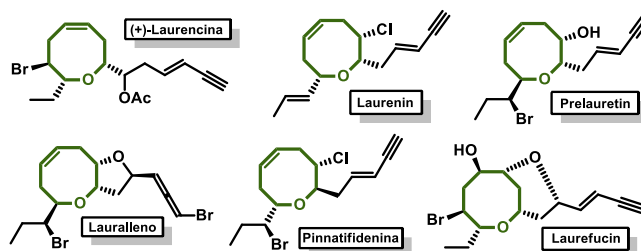


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguilar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 3. Ejemplos de acetogeninas dentro del grupo de oxaciclos de 8 miembros.

Si continuamos con otros ejemplos de productos naturales basados en oxaciclos de ocho miembros, podríamos continuar con el laurenin, encontrada en *Laurencia chondrioides*, *Laurencia obtusa* y *Laurencia venusta*. Sintetizada por primera vez por Overman en su versión asimétrica,⁸ mientras el otro enantiómero fue sintetizado más adelante por Boeckman.⁹

Otros productos menos abundantes pueden ser el prelauretin o el lauralleno, obtenido de la *Laurencia nidifica*, encontrada principalmente en el Pacífico sur y el océano Índico; la pinnatifidenin, obtenida de *Laurencia Pinnatifida* (también llamada *Osmundea Pinnatifida*), encontrada en Europa (Costas de Gran Bretaña, Portugal y Mediterráneo) y Tenerife (Islas Canarias) principalmente. Por último, el laurefucina, como su isómero estructural la isoprelaurefucina, se encontró en la *Laurencia Nipponica* Yamada, ya mencionada anteriormente. Dentro de las síntesis conocidas de estos productos, el prelauretin ha sido sintetizado por autores como Crimmins,¹⁰ o Murai.¹¹ En el caso del laurelleno, Murai,¹² y Hoshi,¹³ han obtenidos dicho producto natural en su versión asimétrica. De igual manera, por Snyder¹⁴ y Kim,¹⁵ para la pinnatifidenina y la laurefucina.

Por último, haremos una breve mención de ciclos o biciclos de tamaño superior, como por ejemplo la obtusenina, un oxaciclo de nueve miembros con insaturaciones endocíclicas y exocíclicas, y además dos posiciones halogenadas ambas endocíclicas en alpha a las cadenas de cierre de anillo. Es posible encontrar estos productos en *Aplysia dactylomela* (molusco gastrópodo opisthobranchio que se alimenta de *Laurencia*) encontrado en las Islas Bahamas, además de en *Laurencia chondrioides* y *Laurencia obtusa*.

⁸ Overman, L. E. Thompson, A. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2248-2256.

⁹ Boeckman, R. K., Zhang, J. Reeder, M. R., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3891-3894.

¹⁰ Crimmins, M. T. Tabet, E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5473-5476.

¹¹ Fujiwara, K., Souma, S.-i., Mishima, H. Murai, A., *Synlett*, **2002**, 1493-1495.

¹² Ishihara, J., Shimada, Y., Kanoh, N., Takasugi, Y., Fukuzawa, A. Murai, A., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 8371-8382.

¹³ Saitoh, T., Suzuki, T., Sugimoto, M., Hagiwara, H. Hoshi, T., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3175-3178.

¹⁴ Snyder, S. A., Brucks, A. P., Treitler, D. S. Moga, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17714-17721.

¹⁵ a) Kim, H., Choi, W. J., Jung, J., Kim, S. Kim, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10238-10240; b) Kim, B., Lee, M., Kim, M. J., Lee, H., Kim, S., Kim, D., Koh, M., Park, S. B. Shin, K. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16807-16811.



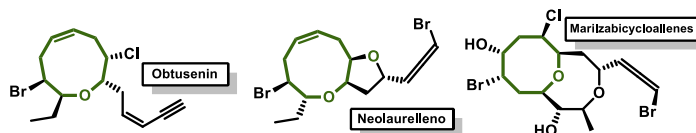
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguilar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

El neolauralleno, extraído principalmente de la *Laurencia okamurae*, se encuentra en Asia, principalmente en Japón, Europa y algunas islas del Pacífico. Extractos encontrados en la bahía de Hokkaido, mostraron acetogeninas con dos ciclos de cinco miembros oxigenados, y oxaciclos de nueve miembros fusionado con uno de cinco, además, con un sustituyente bromoaleno en la cadena lateral (esquema 4).



Esquema 4. Ejemplos de acetogeninas dentro del grupo de oxaciclos de 9 miembros y bicíclicos.

Para acabar, hablaremos de un producto basado en oxaciclos de ocho miembros bicíclicos como es el marizabicycloaleno. Este producto fue encontrado en *Laurenciella Marilzae*, el cual en un principio fue denominada como una especie de *Laurencia*, pero que después de estudios filogenéticos definitivamente quedó como un nuevo género denominado *Laurenciella*. Esta alga ha sido encontrada en las Islas Canarias, Caribe mexicano, y el sureste brasileño.

Neurotoxinas basadas en poliéteres cíclicos *trans*-fusionados

Esta familia de neurotoxinas es muy famosa en la actualidad y no solo para los químicos, ya que son más que evidentes sus excepcionales características estructurales, su alto número de centros estereogénicos, o por el reto que supondría la síntesis de una molécula de estas dimensiones. En los últimos tiempos ha entrado de lleno dentro de la concernencia de la salud pública. Se sabe que, si las condiciones de temperatura son idóneas, se produce lo que se denomina en inglés el fenómeno “bloom” (floración masiva) de algas marinas desencadenando las famosas mareas rojas, que en último lugar provocan la contaminación de las cadenas tróficas con este tipo de toxinas, pudiendo llegar al humano con cierta facilidad.

Estudios de biólogos marinos han demostrado varios puntos alarmantes. En primer lugar, las algas que producen este tipo de moléculas están aumentando de población en sus respectivos hábitats debido al calentamiento global. Esto provocaría una mayor contaminación en el alimento del hombre, pero no es lo único preocupante. Al calentarse los océanos en todo el planeta, la expansión de este tipo de algas por hábitats próximos a zonas tropicales, más típicos debido a sus condiciones de temperatura, es actualmente una realidad. Así pues, sin irnos muy lejos, en las Islas Canarias se están comenzando a encontrar casos de intoxicación por ciguatera. De los



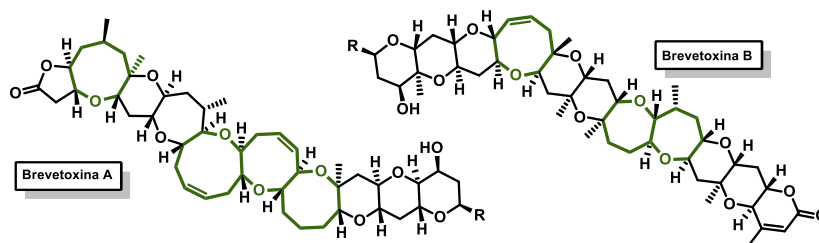
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

productos conocidos en la actualidad, los más conocidos son la brevetoxina, la ciguatoxina y la maitotoxina.



Esquema 5. Ejemplos de poliéteres cíclicos *trans*-fusionados pertenecientes a la familia de la brevetoxina.

La brevetoxina A y B son dos neurotoxinas provenientes de las “mareas rojas” (HABs, Harmful algae Bloom) creadas por el “bloom” de dinoflagelados, fenómeno bastante habitual en costas marinas. Se producen tanto provocados por fenómenos naturales, como por ejemplo en temporadas predecibles debido a cambios en las corrientes oceánicas, como por fenómenos naturales de grandes oscilaciones climatológicas, como huracanes o tifones, o incluso por el efecto de la caída del polvo del desierto en fenómenos de una abundante calima. También puede ser producido por la acción humana, como por ejemplo el vertido de desechos de fertilizantes ricos en hierro que puede promover estas proliferaciones. Además, se sabe por diversos estudios que el calentamiento global favorece las proliferaciones masivas de algas.¹⁶ Son producidos de forma natural por una especie de dinoflagelados denominado *Karenia brevis*. Estos dinoflagelados infectan moluscos que se alimentan mediante filtración y son capaces de almacenar estas neurotoxinas, que una vez ingeridos, infectan a los humanos. La intoxicación puede manifestarse entre 30 y 60 minutos después de dicha ingesta. Estas potentes toxinas actúan despolarizando la membrana celular mediante activación de los canales de sodio en células del tejido muscular esquelético. Producen como consecuencia de ello, cambios en la conducción de células cardiacas, provocando disfunción en la corteza motora, cerebelo y médula espinal, y en último caso, la muerte por insuficiencia respiratoria. Los síntomas más importantes son cosquilleo en manos y labios, dolor muscular, dolor abdominal, vértigo, pérdida de la coordinación, diarrea, vómitos, problemas respiratorios e inversión térmica. Estas toxinas como ya se ha dicho están basadas en estructuras de poliéteres cíclicos *trans*-fusionados, que en el caso de la brevetoxina A, podemos ver que posee varios anillos de tamaño medio, exactamente 3 oxaciclos de 8 y uno de 9 miembros, llegando a presentar insaturaciones en algunos de ellos.

¹⁶ O'Reilly, C. M., Sharma, S., Gray, D. K., Hampton, S. E., Read, J. S., Rowley, R. J., Schneider, P., Lenters, J. D., McIntyre, P. B., Kraemer, B. M., *Geophys. Res. Lett.*, **2015**, *42*, 10,773-710,781.



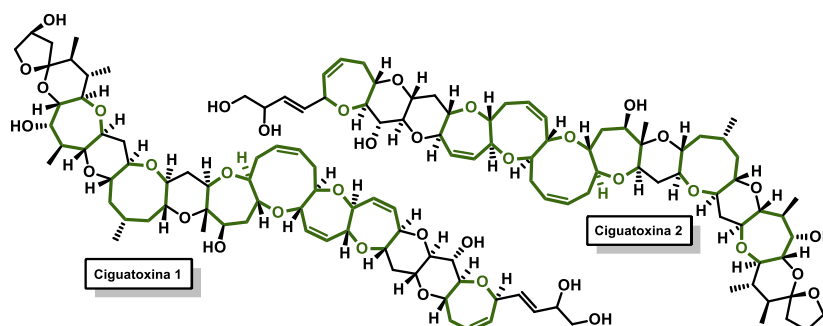
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

La ciguatoxina es una de las toxinas más conocidas debido a la enfermedad de la ciguatera. En un proceso similar a la brevetoxinas, se acumulan en pescados que encuentran en su dieta microalgas de la especie *Gambierdiscus toxicus*, y que no se ven afectados por dicha neurotoxina. Los humanos, al comer pescado contaminado, son intoxicados y experimentan la enfermedad en tiempos similares a intoxicaciones por brevetoxinas. El nivel de intoxicación depende del peso del pescado contaminado, más alto cuanto mayor es el peso del animal, y mayores suelen ser también los efectos de la ciguatera debido a que la acumulación de esta neurotoxina es mucho mayor. Los síntomas que se experimentan son totalmente análogos a los de intoxicación por brevetoxina pero con una aguda inversión térmica, basado en la sensación de frío con objetos calientes y viceversa.



Esquema 6. Ejemplos de políteres cíclicos *trans*-fusionados pertenecientes a la familia de la ciguatoxina.

Existen otros tipos de neurotoxinas basadas en políteres cíclicos *trans*-fusionados como los que vemos en el esquema 7, la C-CTx-1 (Caribbean ciguatoxin 1) o el ácido gambiérico, producidos por los mismos dinoflagelados y con alta contribución en las intoxicaciones habladas anteriormente. Vemos que a nivel estructural muestran grandes paralelismos observándose varios oxaciclos de tamaño medio de 7, 8 y 9 miembros.

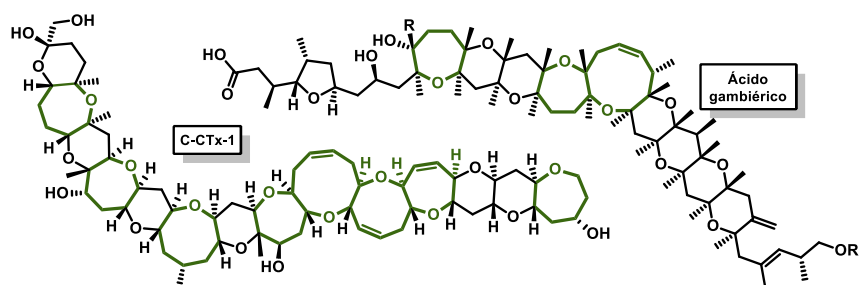


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

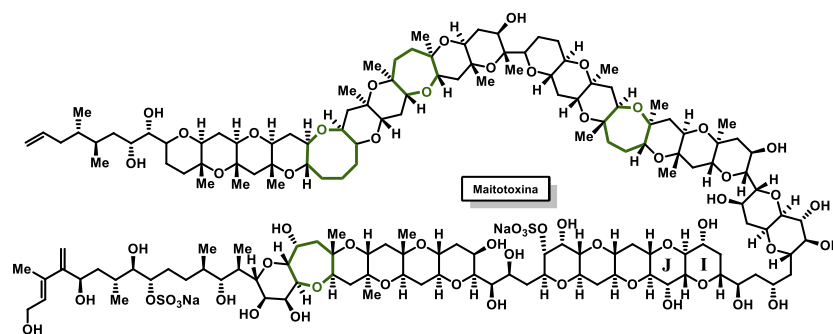
Código de verificación: NsyhBzxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 7. Ejemplos de poliéteres cíclicos *trans*-fusionados: ciguatoxina caribeña 1 (C-CTX-1) y ácido gambiérico.

Pero sin lugar a dudas, la reina de las neurotoxinas basadas en poliéteres cíclicos *trans*-fusionados es la maitotoxina. Conocida como la toxina no proteica más potente de la naturaleza (se observó muerte de ratones con inyecciones intraperitoneales de 130 ng/Kg). Se encontró inicialmente en un pez del género *Ctenochaetus striatus*, de nombre japonés “maito”, de donde se acuñó su nombre, y de ahí que se produzcan las intoxicaciones en los humanos, de la misma manera ya descrita anteriormente. Más adelante, se descubrió que en realidad lo sintetizan los dinoflagelados *Gambierdiscus toxicus*.



Esquema 8. Representante de mayor reconocimiento dentro de los poliéteres cíclicos, la maitotoxina, con 3,422 kDa de peso molecular.

Todas estas toxinas a nivel biosintético se obtienen mediante un policétido *trans*-epoxidado,¹⁷ como se puede ver en el ejemplo de la brevetoxina A plasmado en el esquema 9. La configuración absoluta de todos los epóxidos son (*R,R*) o (*S,S*), lo que produce configuración *trans* entre epóxidos adyacentes. Como consecuencia, una vez se produzca la ciclación en cascada, los cierres de ciclo quedan *sin* debido al ataque nucleófilo a cada epóxido por el hidroxilo anterior. Y a su

¹⁷ Gallimore, A. R. Spencer, J. B., *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2006, 45, 4406-4413.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

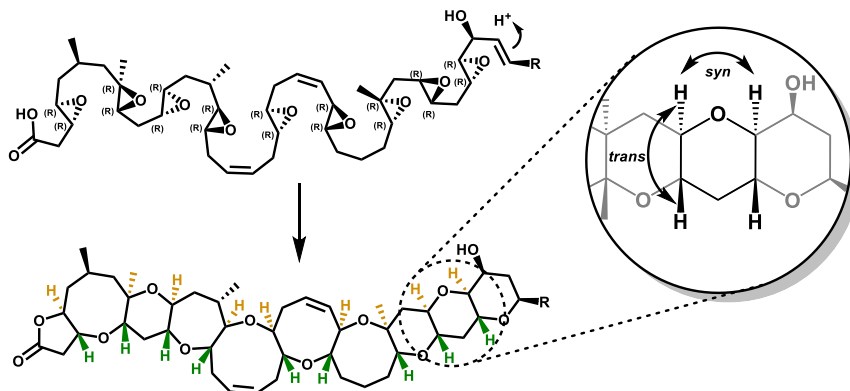
Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

vez, *trans* respecto a los cierres del otro lado de la molécula (mostrado en el esquema 9 con los colores verde y amarillo), es así como se produce la configuración *all-trans*.



Esquema 9. Estereoquímica “*all-trans*” de esta familia de neurotoxinas ejemplificado con la brevetoxina A.

Solo existe un caso en el que se incumple la regla del “*all-trans*”, y ese es en la maitotoxina. No solo su magnitud y complejidad estructural llaman la atención, sino que en un punto de la molécula se incumple la regla. Esto ocurre entre los anillos I y J (señalados en el esquema 8), donde el cierre es anti. Existen multitud de especulaciones y trabajos al respecto. Se creía en un principio que se debía a un error en la asignación de RMN, pero Nicolaou y colaboradores, en una empresa faraónica, se encuentran en el camino de sintetizar totalmente la maitotoxina con los centros estereogénicos que él plantea.¹⁸ De forma escalonada, está llevando a cabo la síntesis de diferentes fragmentos, los cuales observando las diferencias de desplazamientos químicos en los espectros de carbono, podría demostrar si la regla se incumple en algún caso. Su intención inicial, como se ha dicho, es sintetizar la maitotoxina de forma completa, comparar desplazamientos químicos con la original y demostrar que la molécula sintetizada no tiene diferencias con el producto natural. Pudiendo así confirmar que existe un punto discordante en la teoría “*all-trans*”, dentro de esta peculiar molécula.

¹⁸ a) Nicolaou, K. C., Cole, K. P., Frederick, M. O., Aversa, R. J., Denton, R. M., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2007**, *46*, 8875-8879; b) Nicolaou, K., Frederick, M. O., Burtoloso, A. C., Denton, R. M., Rivas, F., Cole, K. P., Aversa, R. J., Gibe, R., Umezawa, T., Suzuki, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7466-7476; c) Nicolaou, K., Baker, T. M., Nakamura, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *133*, 220-226; d) Nicolaou, K., Seo, J. H., Nakamura, T., Aversa, R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *133*, 214-219; e) Nicolaou, K., Aversa, R. J., Jin, J., Rivas, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 6855-6861; f) Nicolaou, K., Gelin, C. F., Seo, J. H., Huang, Z., Umezawa, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 9900-9907; g) Nicolaou, K. C., Heretsch, P., Nakamura, T., Rudo, A., Murata, M., Konoki, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 16444-16451.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

El reto de los oxaciclos de tamaño medio

Siempre se ha dicho que los oxaciclos de tamaño medio suponen un reto sintético para los químicos por las dificultades observadas en su síntesis. Pero, ¿por qué? ¿por qué suponen un reto, donde se encuentran las evidencias científicas que demuestran dichas dificultades? En este apartado mostraremos resumidamente los estudios llevados a cabo al respecto y demostraremos que, efectivamente, suponen un reto para los químicos.

Nos apoyaremos en las publicaciones de Illuminati, Mandolini y Galli,¹⁹ los cuales estudiaron ampliamente este tópico. Empecemos por definir que es la molaridad efectiva (EM). Entrando en conceptos de velocidad de reacción, se define como la molaridad efectiva a la relación entre las constantes de reacción intramolecular e intermolecular. Como vemos en las ecuaciones 1 y 2 existe tanto la molaridad efectiva cinética como la molaridad efectiva en el equilibrio. Este parámetro, muy importante, nos proporciona la diferencia entre un proceso intramolecular y un proceso intermolecular en exactamente las mismas condiciones de reacción. Esto es debido a que en la ecuación se produce la corrección de la reactividad inherente de los dos extremos de la cadena en un proceso intramolecular.

$$EM = k_{intra}/k_{inter} \quad \text{Ec. 1}$$

$$EM = K_{intra}/K_{inter} \quad \text{Ec. 2}$$

$$EM = \exp[-(\Delta H_{intra} - \Delta H_{inter}/RT)] \cdot \exp[(\Delta S_{intra} - \Delta S_{inter}/R)] = EM_H \cdot EM_S \quad \text{Ec. 3}$$

$$EM = e^{-(\Delta H_{intra} - \Delta H_{inter}/RT)} \cdot e^{(\Delta S_{intra} - \Delta S_{inter}/R)} = EM_H \cdot EM_S$$

Otra forma de definir EM, se centra en las contribuciones entrópicas y entálpicas, como se observa en la ecuación 3. La ecuación muestra la relación tanto entálpica como entrópica de las reacciones intramoleculares respecto a la intermoleculares, dejando la molaridad efectiva como función de ambas, que además puede escribirse compactamente como $EM_H \cdot EM_S$.

Como revelan los estudios llevados a cabo por Mandolini e Illuminati, la contribución entrópica es función de los átomos de carbono que componen el ciclo (gráfica 1). Una de las conclusiones más importantes que los autores obtienen es que el punto de inflexión está entre el ciclo de siete y el de ocho miembros. En los ciclos de 3 a 7 miembros, la relación que existe entre el número de átomos de carbono respecto al incremento de la entropía es lineal y se observa en la ecuación 4.

¹⁹ a) Galli, C. Mandolini, L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3117-3125; b) Illuminati, G. Mandolini, L., *Accounts Chem. Res.*, **1981**, *14*, 95-102; c) Illuminati, G., Mandolini, L. Masci, B., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2598-2600; d) Galli, C., Illuminati, G., Mandolini, L. Tamborra, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2591-2597; e) Illuminati, G., Mandolini, L. Masci, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6308-6312.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

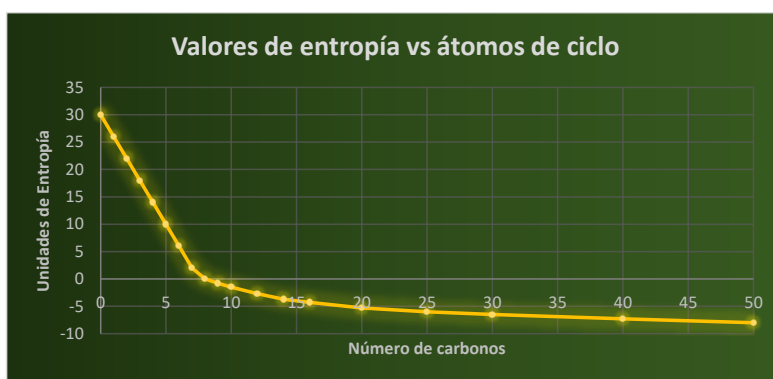
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Se observa una disminución de 4.0 unidades entrópicas (eu) por átomo de carbono del ciclo, por lo que podemos decir que existe una proporcionalidad lineal.

$$\Delta S_{inter} - \Delta S_{intra} = 30 - 4.0n \quad \text{Ec. 4}$$

Sin embargo, cuando llegamos al ciclo de ocho miembros, se pierde la proporcionalidad, con una curva que a medida que avanza a mayor número de átomos, su progresión es similar a una recta asíntótica. La explicación que dan Mandolini y colaboradores, se basa en que la entropía torsional no contribuye con ciclos con pocos átomos de carbono. Así pues, la recta está perfectamente definida mientras que, para casos con mayor número, la entropía torsional contribuye y con ello se pierde la proporcionalidad lineal.



Gráfica 1. Progresión de los valores de entropía frente al número de carbonos en la ciclación, propuesta por Galli.

Haciendo una recopilación de multitud de publicaciones y bases de datos, Mandolini y Galli generaron una tabla con los datos calculados de tensiones de anillo de cicloalcanos y lactonas. Estas series de valores representados en relación al número de miembros de los ciclos muestran perfiles y paralelismos realmente interesantes. En primer lugar, el comportamiento de la gráfica para ciclos de tamaño inferior (ciclos de 3 y 4 miembros) pone de manifiesto la ampliamente conocida alta tensión de anillo. Para los ciclos de tamaño considerados estándar (de 5, 6, o 7 dependiendo de los autores), observaron algo particular en el sentido de que los cicloalcanos alcanzan el mínimo energético y las lactonas el mínimo local. Este hecho es muy conocido debido a las conformaciones estables son capaces de adoptar. La naturaleza nos muestra que estos ciclos dominan el espectro estructural de gran parte de productos naturales como azúcares, nucleótidos, metabolitos secundarios, etc. En un tercer grupo están los ciclos de tamaño medio objeto de atención de este apartado, que ponen de manifiesto un cambio en la tendencia al incrementarse las tensiones de anillo desde ciclos de 7-8 miembros hasta los de 10-11 miembros. Por último, se

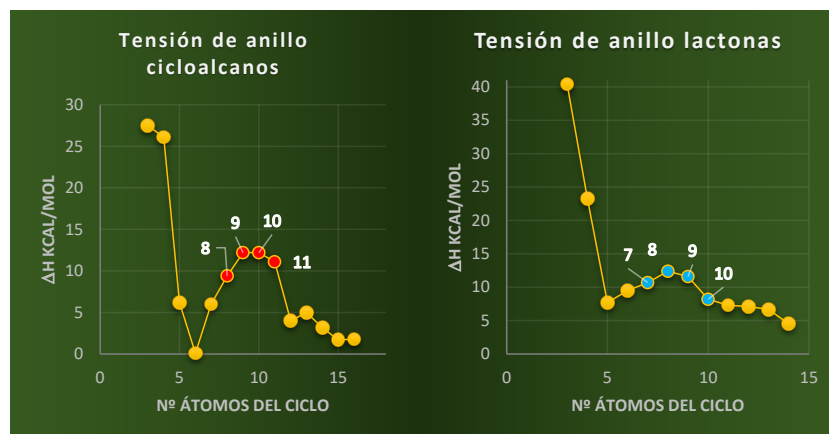


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

encuentran los ciclos de tamaño superior (más de 12-13 miembros, dependiendo de los autores) donde la tendencia es claramente decreciente, incluso en el caso de las lactonas, e inferior a los ciclos de 5 y 6 miembros.



Gráfica 2. Tensiones de anillo en Kcal/mol frente a número de carbonos para cicloalcanos (izq.) y para lactonas (dcha.)

De todo lo expuesto anteriormente podemos concluir que, tanto a nivel entrópico como a nivel entálpico, los resultados muestran que los oxaciclos de tamaño medio tienen varias restricciones. La primera, entrópica debido a la contribución de la entropía torsional para ciclos de tamaño más grande (como vimos en la gráfica 1). También muestra restricciones entálpicas, como se prueba en diferentes ciclos (cicloalcanos y lactonas), los cuales muestran un repunte de tensión de anillo para los ciclos de tamaño medio.

En conjunto, tanto las restricciones entrópicas como entálpicas dejan claro que la obtención de estos ciclos no es tan evidente, y a nivel de síntesis orgánica, se ha demostrado con múltiples ejemplos que esto es así.

Síntesis de oxaciclos de tamaño medio

Hemos podido ver tanto la aparición de los oxaciclos de tamaño medio en la naturaleza como sus características termodinámicas. El siguiente paso es obviamente, sintetizarlos, pero como se ha dicho en el apartado anterior no es para nada fácil. Se ha requerido de grandes esfuerzos por parte



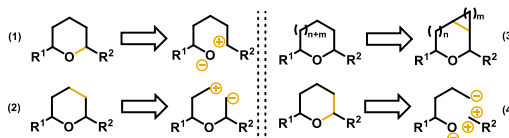
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

de los químicos para conseguir estas ciclaciones. Las aproximaciones existentes en la actualidad se pueden englobar en cuatro posibles vías (esquema 10).

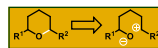


Esquema 10. Vías para la obtención de oxaciclos. (1) Formación del enlace C-O. (2) Formación de enlace C-C. (3) Expansión de anillos. (4) Formación de enlaces C-O y C-C.

La primera vía consiste en la ciclación mediante formación de enlaces C-O, una de las formas pioneras y más conocidas de obtener éteres cíclicos de todos los tamaños. La segunda vía, consistente en la ciclación mediante la formación de enlaces C-C sobre un éter lineal previamente construido, siendo la más aplicada y conocida mediante la metátesis de cierre de anillo (“ring-closing metathesis”). La tercera aproximación, consistente en la formación de anillos mediante expansión de ciclos de tamaño inferior, bastante estudiada en la actualidad como alternativa a las anteriores en los casos que puedan dar complicaciones sintéticas. Por último, objeto de estudio de este capítulo y de forma general de esta tesis, la ciclación mediante un proceso simultáneo de formación de enlace C-O y enlace C-C.

Debido a esto, solo haremos una breve mención de la influencia que han tenido algunos de estos métodos en nuestro grupo de investigación.

Síntesis de ciclos mediante formación de enlaces C-O.



Este es quizás uno de los métodos con más recorrido, y su extensión es realmente inabarcable. La formación de enlaces C-O ha tenido una gran influencia en nuestro grupo de investigación desde la síntesis de tetrahidrofuranos de forma individual, hasta la síntesis de varios de estos oxaciclos en cascada. Como se muestra en el esquema 11, cuando **1** es tratado en condiciones de epoxidación de Katsuki-Sharpless para dar **2**, *in situ* el hidroxilo secundario libre en posición cuatro puede ciclar obteniéndose **3**, el cual es precursor del producto natural deseado **4**, después de varios pasos.²⁰

²⁰ García, C., Soler, M. A. Martín, V. c. S., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 4127-4130.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

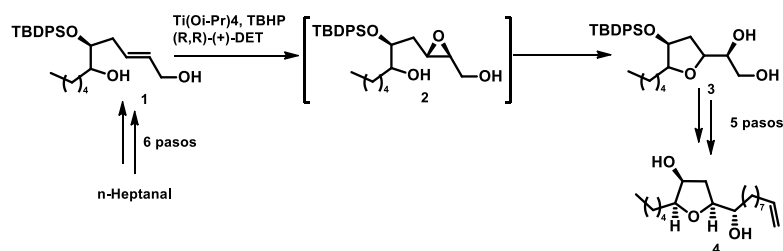
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



Esquema 11. Síntesis de tetrahidrofuranos mediante apertura de epóxido en condiciones de epoxidación Katsuki-Sharpless.

El mecanismo muestra un proceso tándem de epoxidación y ataque nucleofílico del hidroxilo libre de forma estereoselectiva debido a la configuración del primero. Además, esta ciclación se ve favorecida por la formación de un oxaciclo de cinco miembros, altamente estable.

A pesar de los buenos resultados, se buscaron procesos más complejos para generar estas estructuras, claves en ciertos productos naturales inspirados en los procesos de biosíntesis de Gallimore y Spencer (ref. 16) y apoyados en la reacción de Nicholas²¹ (reacción basada en la activación de alcoholes propargílicos mediante octacarbonyl dicobalto(III)). En nuestro grupo se consiguió la síntesis del producto natural teurileno utilizando una elegante ciclación en cascada.²² Como podemos ver en el esquema 12, partiendo del derivado sesquiterpénico poliepoxidado **7**, la activación del alcohol propargílico mediante el complejo de cobalto fuerza el ataque en cascada. Cada epóxido recibe el ataque del epóxido anterior recién abierto, para dar el producto triplemente ciclado **8**. Tras varios pasos posteriores fue posible llegar al teurileno.

²¹ Nicholas, K. M., *Accounts Chem. Res.*, **1987**, *20*, 207-214.

²² Rodríguez-López, J., Pinacho Crisostomo, F., Ortega, N., López-Rodríguez, M., Martín, V. S. Martín, T., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2013**, *52*, 3659-3662.

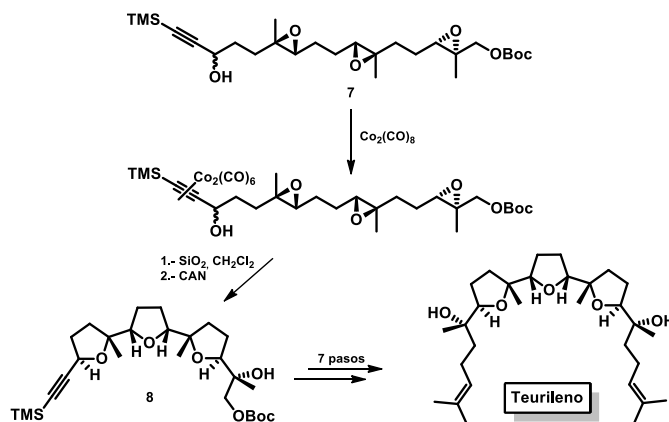


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

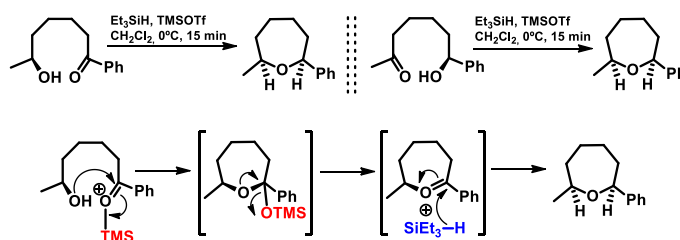
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 12. Síntesis total del teurileno mediante ciclación en cascada con formación de enlaces C-O.

Entre los muchos métodos de ciclación mediante la formación de enlaces C-O, hemos elegido la formación de oxaciclos de tamaño medio a través de ciclaciones reductivas, debido a su influencia con este capítulo (esquema 13). Descubierta por Olah²³ y modificada por Nicolaou,²⁴ se utilizó para la síntesis de oxaciclos de tamaño medio dentro de fragmentos de neurotoxinas basadas en éteres policíclicos *trans*-fusionados. Esta metodología se basa en la formación de enlaces C-O en sustratos 1,7-hidroxicetonidos, activando los carbonilos mediante trimetilsilil triflato, hecho que favorece el ataque del hidroxilo remoto y con ello la formación de un ión oxocarbenio. Éste último es reducido por hidruro de trietilsilano para obtenerse con ello el oxaciclo deseado.



Esquema 13. Síntesis de oxaciclos de tamaño medio mediante ciclación reductiva.

²³ Sassaman, M. B., Kotian, K. D., Prakash, G. S. Olah, G. A., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4314-4319.

²⁴ Nicolaou, K., Hwang, C. Nugiel, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4136-4137.



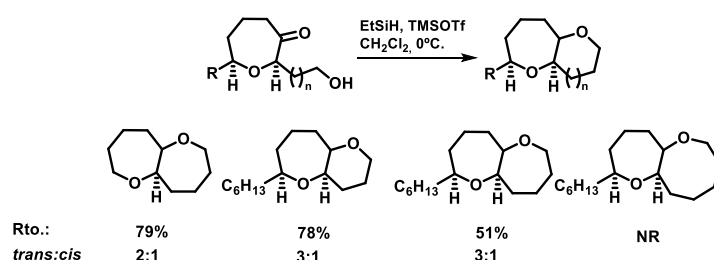
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

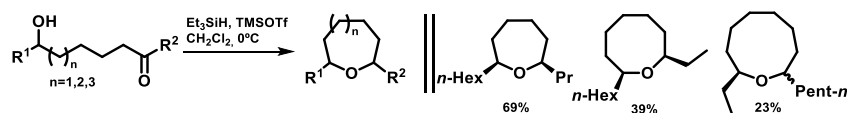
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Otras aplicaciones conocidas son las llevadas a cabo por Moody y colaboradores para obtener aisladamente bicíclon fusionados 7-n, donde n podía ser 6, 7 pero no 8, como se muestra en el esquema 14.²⁵ Partiendo del alcohol **9** y utilizando condiciones similares a las ya comentadas anteriormente, los rendimientos se ven influenciados no solo por el sustituyente R del cierre de anillo inicial, sino también por el tamaño de anillo formado. Para los casos ensayados, el intento de formar un ciclo de ocho miembros no proporcionó resultados de biciclo 7-8 (esquema 14). Muy probablemente debido a la influencia de las tensiones de anillo en intermedios y producto final, ya comentadas en el subcapítulo anterior.



Esquema 14. Aplicación de la metodología de ciclación reductiva para la síntesis de bicíclon fusionados.

Por último, se intentaron ciclar con esta metodología anillos aislados para obtener, principalmente, los derivados saturados de los principales productos naturales basados de acetogeninas C15. Como, por ejemplo, el lautisan (derivado hidrogenado de la Laurencina), el isolaurepan (obtenido del isolaurepinnacin) y el obtusano (obtenido de la obtusenina).



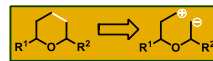
Esquema 15. Síntesis de oxacíclon aislados mediante ciclación reductiva.

1,7-Hidroxicetonas de este tipo, como sabemos, ya fueron conseguidas en el capítulo anterior mediante un proceso migración 1,5 de hidruro. Ya describimos que tomando como modelo la aplicación final mostrada por Carreño y colaboradores decidimos aplicarlo a nuestros sustratos.

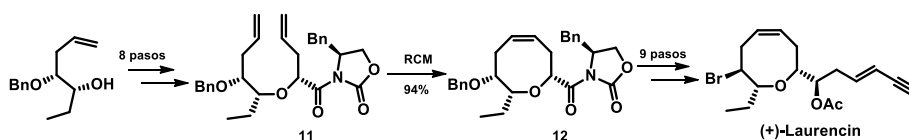
²⁵ Eric-Robert, H., J. Chem. Soc. Perk. T. 1, 1994, 501-506.



Síntesis de ciclos mediante formación de enlaces C-C.



Sin duda, el método más aplicado para la obtención de oxaciclos mediante esta aproximación es la RCM o “ring closing metathesis” (cierre de anillo por metátesis), proveniente de los estudios de la metátesis cruzada.²⁶ Su grado de aplicabilidad y tolerancia a diversos grupos funcionales hace de la RCM un arma versátil y muy eficiente para la construcción de anillos de diferentes tipos y tamaños. Uno de los ejemplos más conocidos para oxaciclos de tamaño medio es el de Crimmins y colaboradores para sintetizar el (+)-laurencin.²⁷ Estos autores consiguieron cerrar el oxaciclo de ocho miembros en un paso de reacción, con muy buenos rendimientos. De un producto con dos dobles enlaces terminales **11**, consiguieron mediante una RCM no solo el cierre, sino también la insaturación en la posición necesaria para el precursor del producto natural **12**.



Esquema 16. Síntesis de oxaciclos de ocho miembros mediante metodología de RCM (“ring closing metathesis”)

De forma muy parecida, Martín y colaboradores llevaron a cabo una síntesis similar a la previamente desarrollada por Crimmins. En este caso, un paso clave fue basado en la unión de la cadena **13** mediante una reacción de Nicholas intermolecular con un alcohol propargílico. Este sustrato proviene del alcohol previamente formado con el complejo de octacarbonil dicobalto(II) (esquema 17). La unión generada permite la formación del precursor de la RCM **14**, que finalmente cierra el oxaciclo dando los oxepenos, oxocenos y oxonenos con buenos rendimientos.

²⁶ a) Maier, M. E., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2000**, *39*, 2073-2077; b) Grubbs, R. H., Miller, S. J., Fu, G. C., *Accounts Chem. Res.*, **1995**, *28*, 446-452; c) Schuster, M., Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **1997**, *36*, 2036-2056; d) Fürstner, A., *Top. Catal.*, **1997**, *4*, 285-299; e) Armstrong, S. K., *J. Chem. Soc. Perk. T. J.*, **1998**, 371-388; f) Grubbs, R. H., Chang, S., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4413-4450.
²⁷ Crimmins, M. T., Emmitte, K. A., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2029-2032; Crimmins, M. T., Choy, A. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5653-5660.

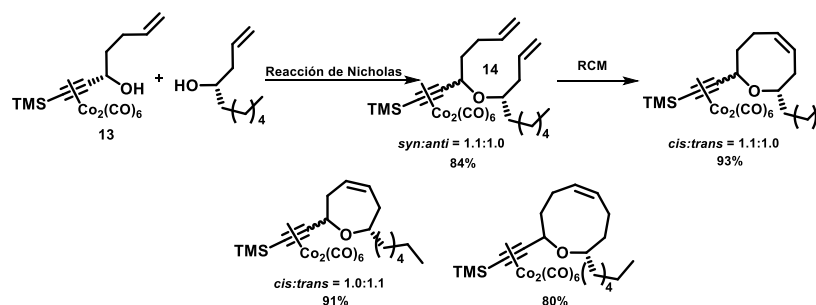


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

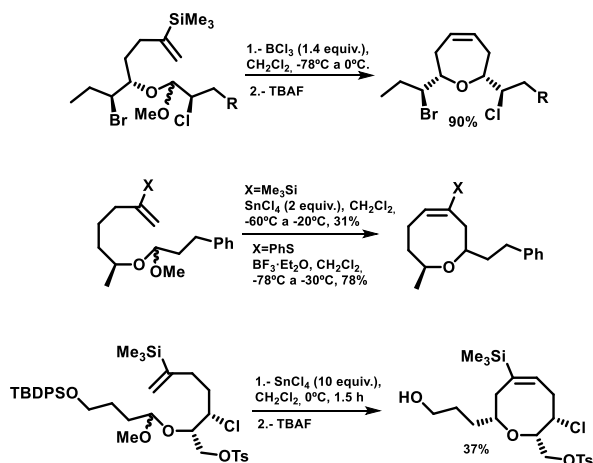
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 17. Síntesis de oxaciclos de tamaño medio mediante RCM previa reacción de Nicholas.

A pesar de que la RCM es uno de los métodos más usados para la formación de ciclos mediante enlaces C-C, evidentemente no es el único. Uno de los autores más destacados en este campo es Larry Overman, el cual desarrolló diversos métodos de ciclación para sintetizar oxaciclos de tamaño medio, como por ejemplo en la síntesis del isolaurepinnacin, laurencin o de laurenin.²⁸ Los pasos determinantes son ciclaciones de sustratos acetálicos con dobles enlaces funcionalizados, en presencia de ácidos de Lewis tales como el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ o sales de estaño (esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de oxaciclos de tamaño medio mediante ciclación tipo Prins con acetales mixtos previamente obtenidos.

²⁸ a) Overman, L. E., Blumenkopf, T. A., Castaneda, A. Thompson, A. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3516-3517; 8 Overman, L. E. Thompson, A. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2248-2256; b) Berger, D., Overman, L. E. Renhowe, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2446-2452.



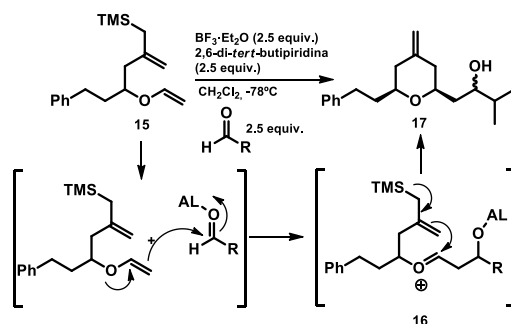
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

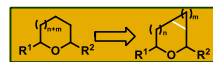
Por último, en este apartado cabe mencionar también la metodología desarrollada por Rychnovsky y colaboradores. En un proceso en cascada generó tetrahidropiranos trifuncionalizados partiendo de **15** y en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y 2,6-di-*tert*-butilpiridina en exceso. El mecanismo de esta reacción comienza con una reacción aldólica de Mukaiyama, donde el éter vinílico genera el oxocarbenio **16**, permitiendo el ataque del doble enlace al aldehído, previamente activado. El doble enlace remoto atacaría en un siguiente paso llevando a cabo una ciclación de Prins. La carga positiva generada provoca la salida del TMS para la formación del producto **17**, con un doble enlace exocíclico.²⁹



Esquema 19. Obtención de tetrahidropiranos difuncionalizados por Rychnovsky.

La aplicación de esta metodología, en diferentes sustratos y aldehídos, les llevó a obtener rendimientos superiores del setenta por ciento, incluso con intermedios en la síntesis total del macrólido leucascandrolide A.

Síntesis de ciclos mediante expansión de anillo.



Los ejemplos de formación de oxaciclos mediante expansión de anillo no son tan numerosas como los dos casos estudiados anteriormente, pero reportan multitud de casos de gran interés.³⁰

Por ejemplo, debido a la influencia de la reacción de Prins en este capítulo y en la tesis en general, uno de los casos de expansión de anillo más peculiares es la Prins-Pinacol.³¹ Este proceso descubierto e impulsado por Overman y colaboradores pone de manifiesto la posibilidad de un

²⁹ Kopecky, D. J. Rychnovsky, S. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 8420-8421.

³⁰ a) Dowd, P. Zhang, W., *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2091-2115; b) Rahman, A.-u., *Studies in natural products chemistry*/edited by Attar-Rahman, Amsterdam; New York: Elsevier, **2012**; c) Kantorowski, E. J. Kurth, M. J., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4317-4354.

³¹ a) Hirst, G. C., Howard, P. N. Overman, L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1514-1515; b) Ando, S., Minor, K. P. Overman, L. E., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6379-6387.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

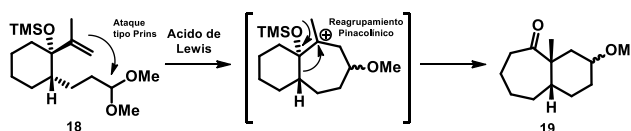
Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

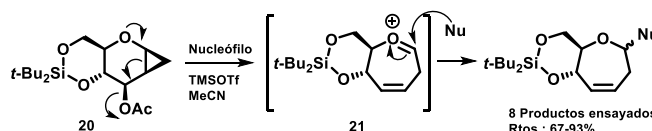
20/07/2020 14:31:59

reagrupamiento intramolecular favorecido con ácidos de Lewis. En este caso, la activación de un dimetoxiacetal **18**, permite el ataque nucleofílico de un doble enlace en posición 5 tipo Prins, expulsando uno de los metoxilos y dejando consecuentemente, un carbocatión. Ese carbocatión promueve el reagrupamiento pinacolínico, generando la expansión de anillo y eliminando el TMS para formar una cetona cíclica **19**. Así que, en balance general, el producto no solo experimenta la ciclación causada por la Prins inicial, sino que además produce una expansión de anillo de uno de 6 miembros a otro de 7 miembros.



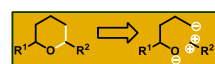
Esquema 20. Obtención de anillo de siete miembros mediante un proceso Prins-pinacol.

Otros casos, para la formación de oxaciclos de siete miembros, son los publicados por Hoberg y colaboradores, en una serie de artículos que ponen de manifiesto la capacidad de obtener oxepenos mediante la formación de un sistema bicíclico 6+3.³² El ciclopropano derivado de la ciclopropanación del *D*-glucal **20**, permite reagrupamiento gracias a la eliminación del alcóxido en posición 4. Este reagrupamiento conduce a la apertura del ciclopropano, y consecuentemente, a la expansión de anillo **21**. El oxocarbenio finalmente es eliminado por el ataque del nucleófilo, obteniéndose el ciclo de siete miembros final (Esquema 21).



Esquema 21. Obtención de un ciclo de siete miembros mediante expansión de ciclopropanos en derivados de monosacáridos.

Síntesis de ciclos mediante formación de enlaces C-O y C-C.



Como cuarto caso, se discutirá como obtener ciclos de tamaño medio y de tamaño estándar mediante formación de enlaces C-C y C-O en el mismo proceso. Consideramos que estos

³² a) Hoberg, J. O., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6615-6618; b) Batchelor, R. Hoberg, J. O., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 9043-9045; c) Hoberg, J. O. Bozell, J. J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6831-6834.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

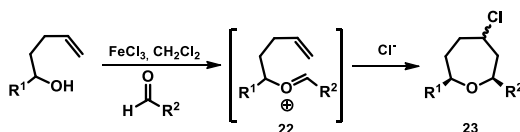
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

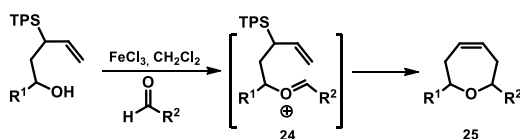
ejemplos son de especial importancia pues son la base teórica de este capítulo. En esta discusión se presentan dos casos centrales, la reacción de Prins promovida mediante la formación de iones oxocarbenios con dobles terminales desactivados, y un segundo caso, exactamente igual, pero con la modificación de grupos trifenilsilanos (TPS = “triphenylsilane”) en posición alílica.

Aunque parezcan prácticamente lo mismo, la diferencia de ese grupo TPS es crucial. En el primer caso, la formación del ión oxocarbenio viene dada por la activación del hierro al aldehído y posterior condensación del alcohol **22**. En este punto el intermedio colapsa produciendo el ciclo, dejando un carbocación en la posición 4, que es cancelada por iones cloruro presentes en el medio de reacción. La estructura final **23**, es un oxaciclo clorado con estereoquímica de cierre *cis*.³³



Esquema 22. Ciclación de Prins para la obtención de oxaciclos de siete miembros formando enlaces C-O y C-C.

Si analizamos el segundo caso, el comienzo del mecanismo es exactamente igual hasta el momento del ataque del doble enlace, dado que la carga positiva generada por el ataque es cancelada no por *adición* de iones halógeno, sino por el grupo TPS, conocido por ser capaz de ser eliminado dejando el par electrónico del doble enlace.³⁴



Esquema 23. Ciclación de Prins utilizando sustratos modificados en posición alfa al doble enlace como alil silanos.

Pasaríamos de obtener una estructura clorada y saturada, a una estructura idéntica pero insaturada sin posiciones halogenadas. Estos dos ejemplos muestran la capacidad del hierro en reacciones de Prins de conseguir diferentes funcionalizaciones para idénticas estructuras, haciendo de éste un proceso versátil y una herramienta poderosa para diferentes objetivos sintéticos.

³³ Purino, M. A., Ramirez, M. A., Daranas, A. H., Martín, V. S. Padrón, J. I., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5904-5907.

³⁴ Cruz, D. A., Sinka, V., Martín, V. S. Padrón, J. I., *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 12632-12647.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

Resultados y discusión

Ha quedado ampliamente demostrado que los ciclos de tamaño medio son un reto sintético para los químicos orgánicos. En este capítulo llevaremos a cabo la síntesis de oxaciclos de siete y ocho miembros y se explicarán todos los intentos que llevamos a cabo para poder llegar hasta este fin. Nuestros objetivos se centraron en modular la estructura del alcohol *tris*-homoalílico (figura 2). Podríamos mantener el doble enlace terminal sin sustituir, ya que supone un reto sintético al ser un doble enlace desactivado, pero también podríamos modificar posiciones alílicas con derivados de silicio, como ya se demostró con el trabajo de nuestro grupo,³³ para disminuir la energía de los estados de transición y llegar a productos más estables.

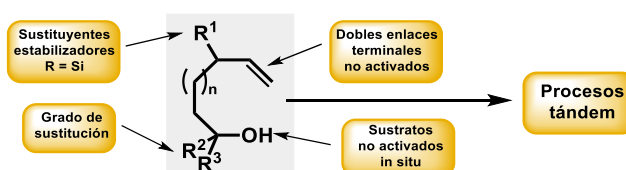


Figura 2. Diferentes planteamientos en el objetivo de buscar nuevas metodologías en la obtención de oxaciclos.

Otra posible modificación la podemos encontrar en el grado de sustitución del alcohol, pues como ya se observó en el capítulo anterior, la variación entre alcohol primario y secundario fue drástica en términos de rendimiento. No se puede descartar la posibilidad de ciclación con sustratos ya activados previamente, con el fin de evitar los problemas de generar aductos estables in situ, como pueden ser los oxocarbenios de la ciclación de Prins. Para finalizar, otra posibilidad es considerar si es posible conseguir procesos tándem que continúen, por ejemplo, la migración 1,5 de hidruro con procesos concatenados.

Sustratos preactivados

En nuestra andadura por conseguir oxaciclos de tamaño medio, nos inspiramos en una extrapolación directa de la ciclación de Prins en el proyecto llevado a cabo por Rychnovsky y colaboradores. Como se comentó en el apartado de ciclos mediante formación de enlace C-C, Rychnovsky consigue mediante un proceso tándem Mukaiyama aldol-Prins la obtención de oxaciclos gracias a la formación de oxocarbenios con viniléteres como precursores.

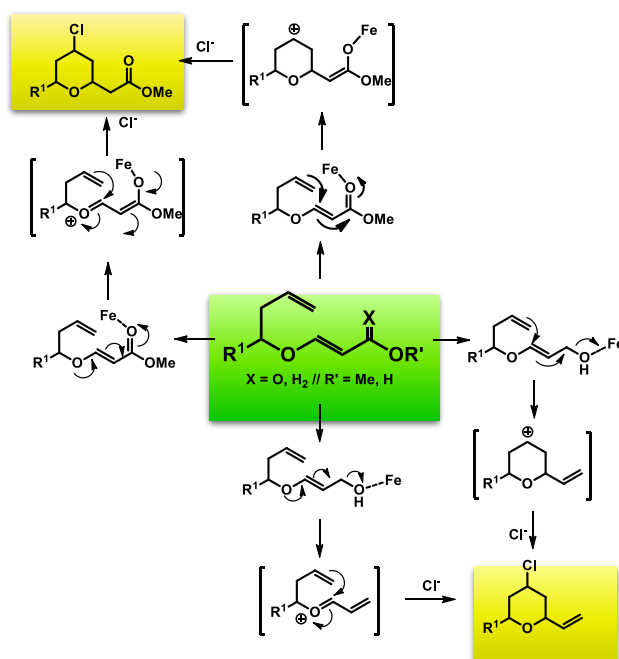


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 24. Mecanismo planteado para la obtención de oxaciclos inspirados en los trabajos de Rychnovsky.

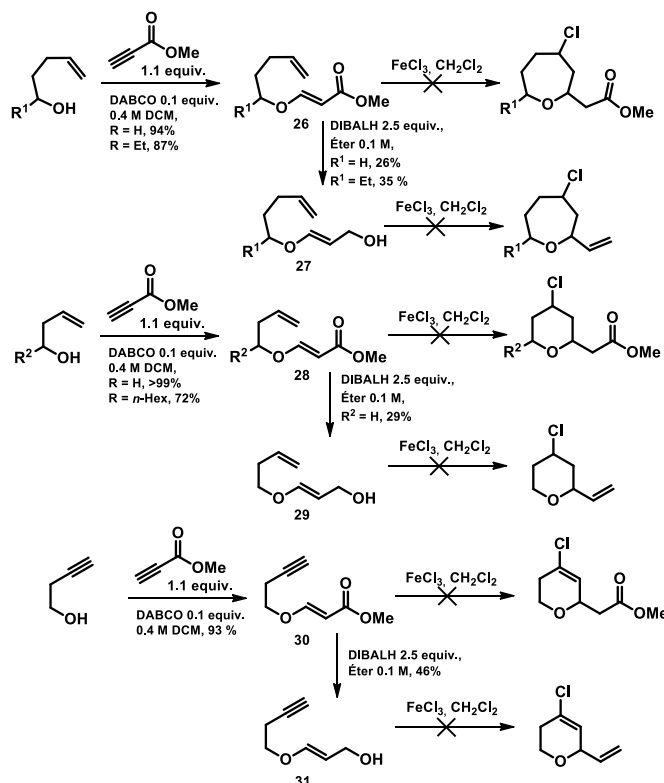
En un intento similar (esquema 24), decidimos aprovechar la posibilidad de formación de oxocarbenios mediante sistemas conjugados, los cuales podrían disminuir los niveles energéticos de estados de transición y productos finales con ésteres conjugados o alcoholes alílicos. El hecho de promover la formación de oxocarbenios con conjugación, nos alentó a utilizar dobles enlaces desactivados, ya que suponen un reto mayor.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 25. Reacciones probadas utilizando derivados de alcoholes insaturados.

Como podemos ver en el esquema 25, comenzando con productos comercialmente disponibles como el 4-penten-1-ol, el 3-buten-1-ol o 3-buten-1-ol, protegemos dichos alcoholes con metilpropiolato mediante un proceso optimizado con DABCO en DCM. Estos procesos optimizados fueron establecidos por un protocolo de protección de alcoholes con metilpropiolato, en colaboración con el grupo de los Drs. Fernando García-Tellado y David Tejedor, que fue publicado previamente a este trabajo.³⁵ Una vez obtenidos los alcoholes protegidos **26**, **28**, **30**, los grupos resultantes dejan ésteres α,β insaturados, conocidos grupos funcionales por su reactividad en adiciones de Michael. De forma similar, reduciendo estos ésteres a los alcoholes alílicos **27**, **29**, **31**, es conocido también que estos sustratos son susceptibles de recibir ataques nucleofílicos como se comentó en el párrafo anterior.

Nuestra intención consistía en sintetizar sistemas oxacíclicos de tamaño medio mediante el ataque nucleofílico del doble enlace a los ésteres α,β insaturados o a los alcoholes alílicos para promover

³⁵ López-Soria, J. M., Pérez, S. J., Hernández, J. N., Ramírez, M. A., Martín, V. S. Padrón, J. I., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 6647-6651.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

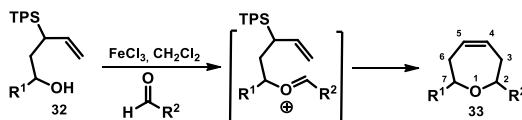
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

una reacción tipo Prins con una adición de Michael o una ciclación tipo Cossy, pues como se sabe, el hierro tiene la capacidad de complejar con sistemas π o grupos funcionales oxigenados, debido a su contundente acidez de Lewis y oxofilia. Estos ataques acabarían dejando finalmente una carga positiva que sería cancelada con los cloruros presentes en el medio proveniente de las sales de hierro.

A nuestro pesar, no observamos ningún tipo de reactividad con estos grupos en presencia de sales de hierro(III). Debido a que el sustrato, estructuralmente se componía también de un grupo β -alcoxiacrilato, muy probablemente se reducía enormemente la reactividad de la molécula e impedía la ciclación. Contábamos además de que se intentaban llevar a cabo la síntesis de oxaciclos de tamaño medio, entrópica- y entálpicamente desfavorecidos. A la vista de estos resultados decidimos descartar esta línea de investigación en pos de otras más prometedoras.

Modificación de posiciones alílicas

La síntesis en cuatro pasos de oxaciclos de ocho miembros enantioméricamente enriquecidos, nos alentó a seguir en la búsqueda de más vías para conseguir estos costosos anillos (capítulo 2). Otras de las líneas de investigación que se comenzaron a trabajar consistió en la síntesis de derivados de alcoholes *tris*-homoalílicos sustituidos en posición alílica por grupos TPS, **32**. Esta idea surge como consecuencia de la publicación conseguida por nuestro grupo de investigación en el año 2018.³³ Este trabajo consistió en el uso de silanos alílicos en un mismo procedimiento de Prins, ampliamente estudiado en nuestro grupo, para conseguir funcionalizar las posiciones de los oxepenos cuatro y cinco con dobles enlaces de forma regioselectiva **33** (esquema 26).



Esquema 26. Planteamiento derivado de alcoholes funcionalizados con alil-TPS.

En una exhaustiva búsqueda de precursores de oxaciclos con grupos TPS en posiciones alílicas de dobles enlaces terminales, similares a los planteados en el esquema anterior, pero con cadenas aumentadas en un carbono para obtener oxocenos, encontramos una valiosa fuente. Miginiac y Guyot en 1989,³⁶ descubrieron un método donde consiguen obtener estos precursores en varios pasos con los alcoholes protegidos con TMS, **34** (esquema 27). Esta estructura permitió llegar a

³⁶ Guyot, B., Pornet, J. Miginiac, L., *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 373, 279-288.



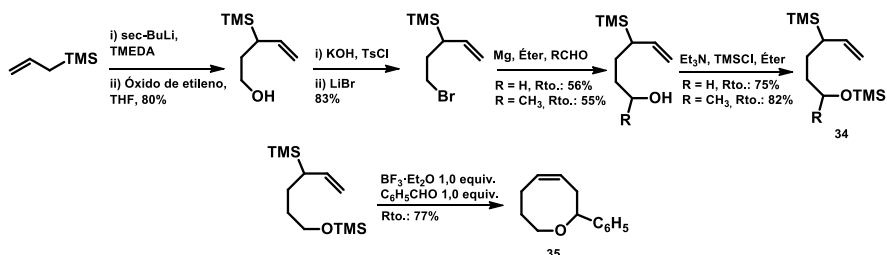
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

oxocenos **35** a temperaturas muy bajas, -65°C durante cuatro horas, utilizando un ácido de Lewis muy fuerte como es el trifluoruro de boroeterato. Son condiciones un tanto drásticas, además de que requieren del alcohol protegido con TMS lo que supone un paso adicional en la síntesis. Así pues, aunque supone el conocimiento de herramientas útiles en nuestro camino a la síntesis de oxocenos, decidimos descartar seguir esta línea debido a las complicaciones sintéticas comentadas.



Esquema 27. Ciclación de ocho miembros desarrollada por Miginiac y Guyot.

Así pues, inspirados en la idea ya desarrollada de nuestro grupo, intentamos deducir una ruta retrosintética del mismo producto con un átomo de carbono más. Aunque pareciera un cambio simple, las retrosíntesis conducían a sintones un tanto complejos hasta que nos dimos cuenta que, con el mismo protocolo de esta publicación, se podría conseguir obtener en una serie de pasos corta. La primera desconexión surgiría de la ciclación de Prins, que sabemos dejaría un oxaciclo con doble enlace interno **36**, proveniente del alcohol derivado de alil silano **37** y el aldehído correspondiente. El siguiente paso conllevaría la protección-desprotección de los dos alcoholes vecinales obteniendo la molécula **38**, en este paso los grupos protectores son críticos, debido a que requieren ortogonalidad no solo con el TPS de la posición alílica, sino también entre ellos. La siguiente desconexión provendría de la apertura de un epóxido **39**, con el nucleófilo generado del alil trifenilsilano en presencia de una base fuerte. Así pues, uno de los pasos más importantes es la formación de este hidroxiepóxido, que surge de la epoxidación asimétrica de Sharpless y protección, de un alcohol alílico como **40**.

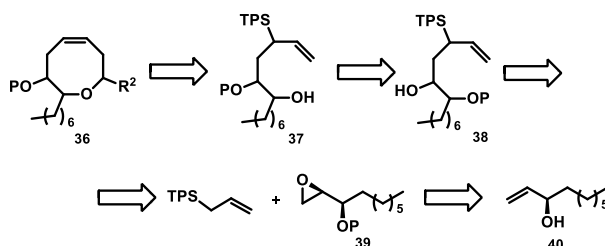


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

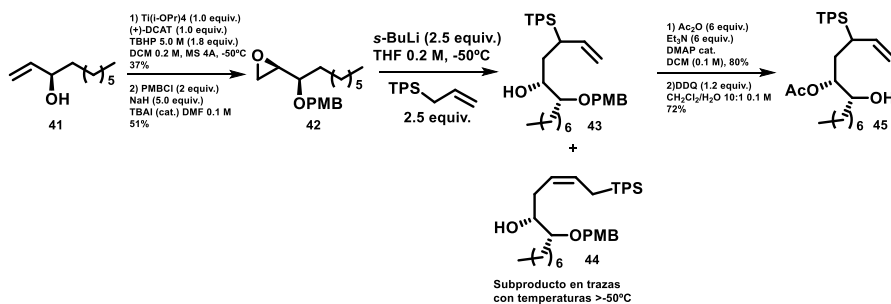
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 28. Análisis retrosintético de la obtención de oxaciclos de ocho miembros insaturados.

Así pues, comenzamos la síntesis con una resolución cinética de **41** utilizando la metodología de Sharpless modificada con DCHT (tartrato de dicitclohexilo), para conseguir obtener un solo enantiómero del alcohol (esquema 29). Una vez obtenido el epóxido, es muy importante el grupo protector como hemos dicho, debido a que requerimos que sea ortogonal a otros grupos protectores y al TPS de la molécula **42**. Decidimos utilizar el PMB (parametoxibencilo), el cual respetaría a este último, y a protectores como grupos acetato, TBS, TBDPS... Después abrimos el epóxido con el anión del alilo de trifeniilsilano controlando concienzudamente la temperatura de -50°C . Esto es debido a que queremos evitar la isomerización del alil-TPS de terminal **43** a interno **44**, hecho muy habitual si se deja que la temperatura alcance temperaturas superiores a -50°C . Una vez conseguido esto, protegimos el alcohol libre dejado por la apertura del epóxido y desprotegimos el PMB para dar **45**. Se sintetizaron varios de estos productos, dependiendo del grupo protector colocado en posición vecinal del alcohol libre, como por ejemplo TBDPS o un grupo acetato. También protegimos con el grupo mesilo, con el fin de eliminarlo utilizando LiAlH_4 . Aunque en este caso añadiríamos un paso adicional a la síntesis del producto, nos permitiría observar la influencia de la posición en α dentro de la cadena principal, y de su influencia en la ciclación.



Esquema 29. Síntesis de sustratos para reacciones Prins-Peterson.



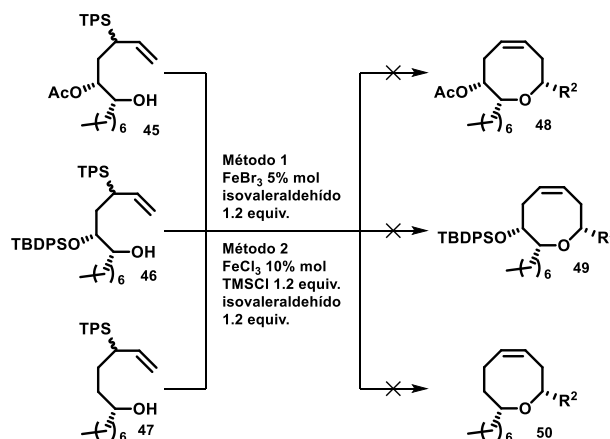
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Los tres ejemplos sintetizados en este último paso, en la ciclación de Prins, se probaron con las condiciones publicadas,³³ y con las condiciones ensayadas en otros precedentes de reacciones de Prins como por ejemplo las condiciones de la migración (capítulo 2). En ninguno de los casos se encontró ciclo de ocho miembros. En su lugar, se encontraron derivados de seis miembros que conservaban el grupo TPS. Esto puede ser debido a que la adición del hidroxilo al doble enlace esté más favorecida que la formación del ión oxocarbenio.



Esquema 30. Condiciones ensayadas para ciclaciones tipo Prins-Peterson en precursores de oxocenos.

Modificación de grados de sustitución de alcoholes de partida

En el capítulo anterior, de las migraciones, pudimos comprobar que un alcohol *tris*-homoalílico primario no ciclaba en condiciones de Prins, en su lugar se promovía una migración que acabada en una polimerización. Un alcohol secundario no ciclaba tampoco y promovía la formación de hidroxicetonas. A esta altura del estudio se nos ocurre una pregunta evidente, ¿es posible conseguir ciclos de ocho miembros con la formación de un alcohol terciario? Está claro que, al ser cuaternario el carbono del hidroxilo, ya no cabría la posibilidad de un mecanismo de migración, por lo que conseguiríamos dirigir el proceso a la ciclación de Prins con una simple sustitución. Dado que con un proceso de oxidación y adición de un alquilo con alquil-litio se conseguiría llegar al alcohol *tris*-homoalílico terciario **51**, sin dificultades. Simplemente aplicando las condiciones de la ciclación de Prins a este sustrato podríamos evaluar esta nueva hipótesis (esquema 31).

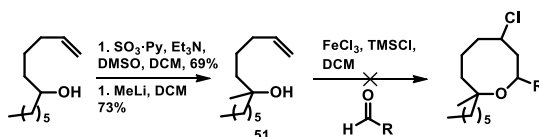


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

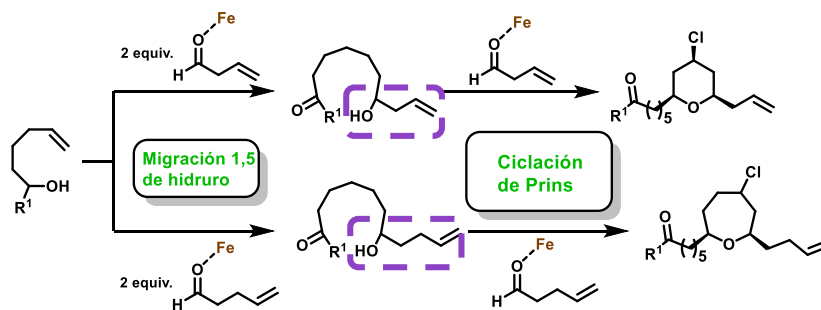


Esquema 31. Síntesis de alcoholes terciarios e intento de formación de oxocano.

Desafortunadamente observamos que solo se producían productos de eliminación del grupo hidroxilo, sin observar rastro de ciclo de ocho miembros. Es ampliamente conocido que ácidos de Lewis fuertes son capaces de eliminar alcoholes terciarios o activados como benfílicos o alílicos. Así pues, nos vimos obligados a descartar esta vía.

Búsqueda de procesos tándem

Sabiendo que en el proceso estudiado de la migración 1,5 de hidruro siempre se obtienen hidroxicetonas, es obvio que modificando el aldehído podríamos modificar el producto de la cadena lateral del alcohol. Así que pensamos por qué no probar la manera de concatenar procesos conocidos con hierro, y más concisamente, la ciclación de Prins. Dicho planteamiento es en realidad bien simple, con aldehídos insaturados generaríamos hidroxicetonas con alcohol insaturados nuevamente, ideales para un nuevo evento químico (esquema 32).



Esquema 32. Planteamiento de reacciones tándem encadenando procesos conocidos, migración 1,5 de hidruro y ciclación de Prins.

La primera modificación que intentamos fue utilizar aldehídos de cadena corta insaturada. En este punto descubrimos que no sería para nada obvio, pues el derivado buscado 3-butenal, es volátil y solo existe una síntesis en la que el producto sea fácil de manejar (esquema 33). La síntesis



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

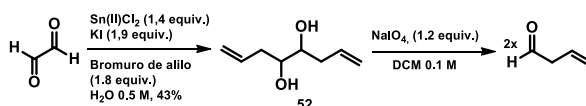
Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

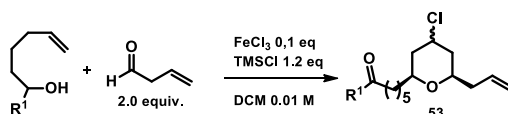
20/07/2020 14:31:59

comenzó con la adición de bromuro de alilo a glicoxal en una reacción de Barbier donde conseguimos el aducto **52** con buenos rendimientos. En este punto una ruptura oxidativa nos permitió llegar a 2 equivalentes de 3-butenal, pero como se ha dicho, es un producto muy volátil, y que por lo tanto, no se puede concentrar ni a presión reducida ni a corriente de aire. El “work-up” de esta reacción se para en el punto del secado con $MgSO_4$ y filtrado, dejando el 3-butenal en disolución de DCM. Aquí es donde se encuentra la dificultad pues hace un tanto difícil la adición de los equivalentes necesarios, solo posible por aproximaciones en volumen del DCM.



Esquema 33. Síntesis del 3-butenal.

Una vez conseguido el producto se aplicaron de nuevo las condiciones de la reacción tándem Migración-Prins. Observamos en las mismas condiciones, en presencia de 3-butenal, la aparición de ciclos con rendimientos para nada despreciables. La adición de 3-butenal en cantidades de 1,2 equivalentes producía una mezcla de dos diastereómeros además de la ya descrita hidroxicetona. Analizando dichos productos con mayor profundidad y pudimos descubrir la generación de nuevos oxaciclos de seis miembros **53**, totalmente análogos a los obtenidos en las ciclaciones de Prins estándar, generados en un proceso tándem no descrito hasta el momento (esquema 34).



Esquema 34. Síntesis de oxaciclos de seis miembros en proceso tándem.

Este proceso nos llamó poderosamente la atención, ya que conlleva un papel del hierro en activaciones similares a las vistas en la migración y ciclaciones de Prins, pero dentro de un mismo proceso.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

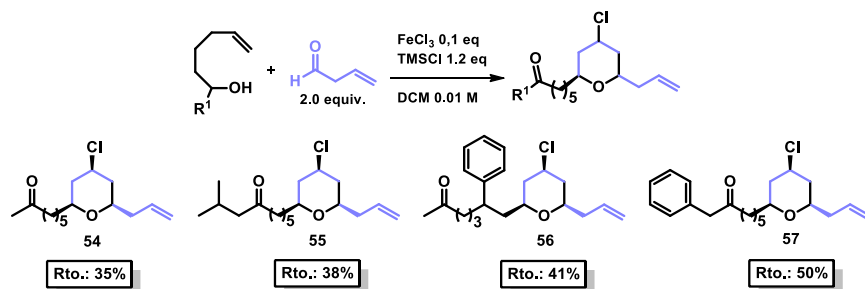
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



Esquema 35. Oxaciclos de seis miembros obtenidos en el nuevo proceso tándem.

El siguiente paso consistió en explorar el alcance de la reacción. Para ello intentamos llevar a cabo varias ciclaciones con diferentes alcoholes de partida y pudimos comprobar que los rendimientos eran bastante bajos (esquema 35). Esto es debido a la adición de la disolución del butenal, la cual no ha sido purificada, simplemente extraída y secada con MgSO₄. Además, no es posible asegurar la total sequedad y pureza del producto obtenido. Este proceso debe ser mejorado para conseguir rendimientos similares a los casos de ciclos de siete miembros y que se describirán a continuación.

Ya que inicialmente se presentó un tanto complicada la funcionalización del aldehído, buscamos mejorar este proceso y grande fue nuestra sorpresa al descubrir que en el 4-pental, derivado con un carbono más del 3-butenal, es un producto comercialmente disponible. Así pues, gracias a la posibilidad de tener aldehídos insaturados estables y comerciales decidimos variar el sustrato de partida y probar con este nuevo aldehído. La modificación de dicho sustrato viene dada por: la cadena lateral del alcohol de partida o funcionalizaciones dentro del esqueleto carbonado del alcohol *tris*-homoalílico. Inicialmente decidimos usar alcoholes de partida que ya teníamos sintetizados en el capítulo anterior, como pueden ser las cadenas laterales metilo, etilo, isobutilo, o bencilo, y sintetizamos nuevos alcoholes de partida con sustituyentes como decenos, ciclohexilos o alcóxidos aromáticos (esquema 36).

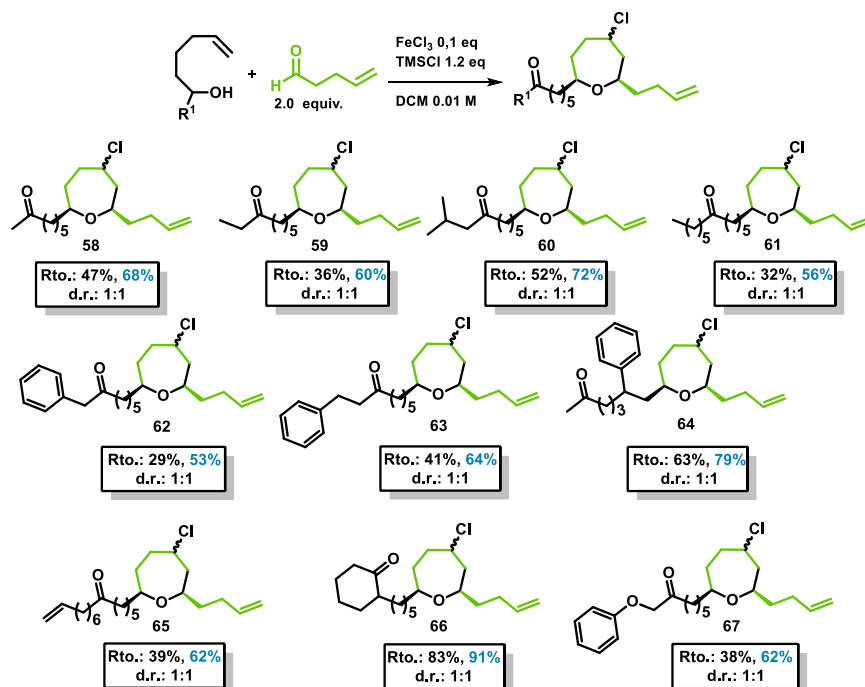


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 36. Oxaciclos de siete miembros obtenidos mediante el nuevo proceso tándem.

Debemos también hacer hincapié en este punto en el hecho de que esta reacción, al ser un proceso tándem, desencadena multitud de eventos, doble formación de enlace C-O, doble formación de enlace C-C, doble condensación con formación de oxocarbenio, migración concertada Prins-migración-oxidación, y formación de enlace C-Cl. Es por ello que, aunque los rendimientos vayan de buenos a moderados, los rendimientos por evento químico supondrían un porcentaje que se puede ver en azul en las figuras.

Tampoco podemos olvidar, que como se describe en la Prins, el cierre del ciclo tiene estereoquímica *cis*, es decir, los centro estereogénicos en posiciones alpha al oxígeno se encuentran dirigidos hacia el mismo lado. Además, como estudiamos en el capítulo anterior, la migración 1,5 de hidruro presenta un fenómeno de quiralidad. Esto significa que, si utilizamos el alcohol enantiopuro de partida para obtener el ciclo en este proceso tándem, solo obtendremos un cierre diastereomérico y enantioméricamente definido. Consecuencia de que la migración de hidruro produce la transferencia de quiralidad y en la ciclación de Prins la estereoquímica viene definida por el grupo hidroxilo resultante de la migración. La presencia de



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

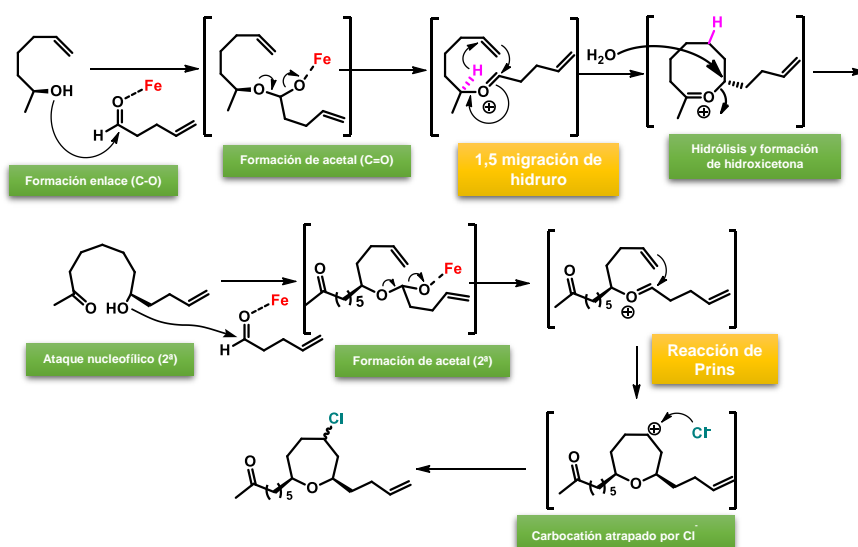
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

dos productos es debido a los epímeros creados como consecuencia del ataque del cloruro al carbocatión en el paso final.

Postulando un mecanismo hipotético, como se puede ver en el esquema 37, los dos primeros pasos de reacción conllevarían la activación del aldehído por parte del hierro para recibir el ataque del grupo hidroxilo del sustrato de partida y posterior condensación. Generando con ello un ion oxocarbenio, promotor de la formación posterior del enlace C-C. Este oxocarbenio evoluciona del mismo modo que se describió en el capítulo anterior, desencadenando un proceso de Prins-migración 1,5 de hidruro-oxidación. Se llegaría así a los oxaciclos de ocho miembros, inestable por su naturaleza y fácilmente hidrolizable para generar la 1,7-hidroxicetona.



Esquema 37. Mecanismo planteado en el nuevo proceso tándem y desglosado en cada evento químico.

He aquí donde se manifiesta la excepcionalidad del proceso y del comportamiento del hierro. Podemos ver en el proceso de migración de hidruro, a diferencia de la migración de Prins, que ni el hierro ni el TMS quedan oxidados en el final de proceso. Esto es causado por el oxígeno inicial eliminado en la condensación, que se hace cargo del rol de apertura del anillo de ocho miembros formado. Es por esto que el hierro es libre de activar más moléculas de aldehído. Por otro lado, el 4-pentenal presenta una insaturación que después formar la hidroxicetona genera un sustrato ideal en la cadena lateral para una nueva reacción de Prins. Junto a esto, el hecho de que el hierro vuelve al medio de reacción intacto, permite pensar sin que sea descabellado un proceso tándem con un segundo equivalente de aldehído. La reacción mostraría en este camino tomado, un proceso



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

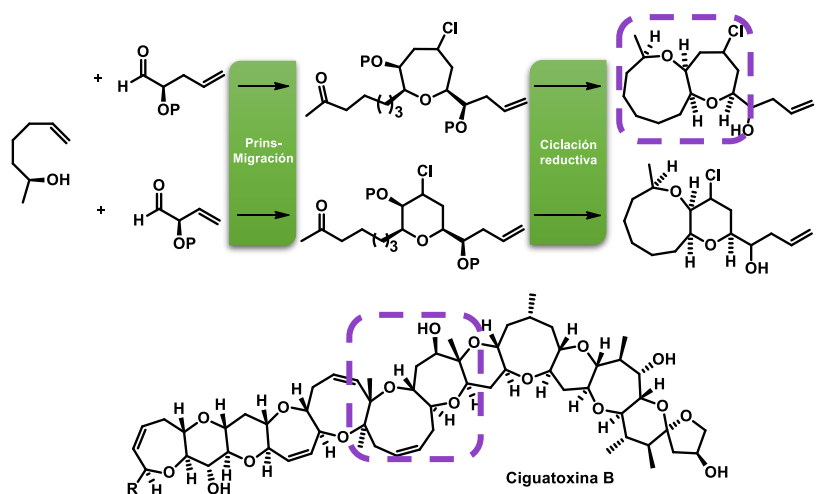
08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

tándem migración de hidruro-ciclación de Prins (al cual creímos conveniente acuñarlo como proceso “Migración-Prins” para mayor comodidad y entendimiento), desembocando en un oxepano entantiopuro trisustituido.

Intentando modificar de nuevo el aldehído utilizado, creímos que sería buena idea sintetizar alfa alcoxialdehídos (I, II esquema 38). Estos aldehídos presentarían la posibilidad de formar oxaciclos de siete miembros funcionalizados dentro del propio anillo, y además su desprotección generaría por un lado del cierre un nuevo posible alcohol insaturado, sustrato de reacciones de Prins, y por el otro lado un 1,8 hidroxicetona. Esta hidroxicetona podría condensarse mediante una ciclación reductiva para sintetizar un anillo de nueve miembros fusionado con uno de siete, similar a motivos estructurales como la de la ciguatoxina.



Esquema 38. Propuesta de obtener oxaciclos fusionados presentes en motivos estructurales de la ciguatoxina B.

Llevamos a cabo la síntesis de dicho aldehído en los siguientes pasos. Comenzamos una adición de bromuro de alilo a alcohol propargílico en presencia de indio metálico. Con esta reacción conseguimos el alcohol alílico insaturado **68**, sustrato perfecto para una epoxidación de Katsuki-Sharpless que daría el epóxido **69**. In situ adicionamos más tetra-isopropóxido de titanio y ácido benzoico para abrir dicho producto y obtener el diol **70**. Este diol finalmente fue tratado con NaIO_4 consiguiendo el aldehído **71**, mediante una ruptura oxidativa. Es importante recalcar que, con este proceso, llegamos a un solo enantiómero del aldehído final **71** (esquema 38).

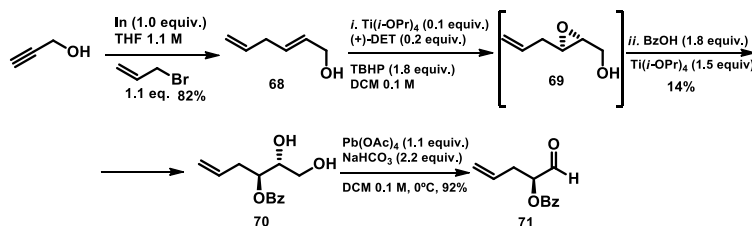


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

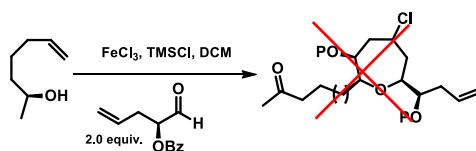
Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 39. Obtención de aldehídos insaturados funcionalizados en α .

Sintetizado este producto, intentamos llevar a cabo la reacción aplicando las condiciones de reacción y lo único que observamos fue una dimerización del aldehído (esquema 39). Esto quiere decir que ni siquiera el paso de la migración se da con este tipo de sustratos, muy probablemente debido a que el grupo en alfa genera un impedimento estérico lo suficientemente grande como para impedir la condensación del primer paso.



Esquema 40. Reacción de Prins con aldehído funcionalizado.

Actualmente nos encontramos en proceso de modificaciones del aldehído como sustituir el alcóxico por grupo halógenos, mucho menos voluminosos, en busca de favorecer la condensación y conseguir las funcionalizaciones en las posiciones deseadas.

Llegados a este punto se abren más líneas exploratorias de esto procesos tándem, algunos muy interesantes como por ejemplo la sustitución de derivados del 4-pental por 5-hexenal. Este caso es realmente interesante pues nos ayudaría a encontrar aplicaciones fuera de la química orgánica metodológica estrictamente hablando, como se puede ver en el esquema 41.

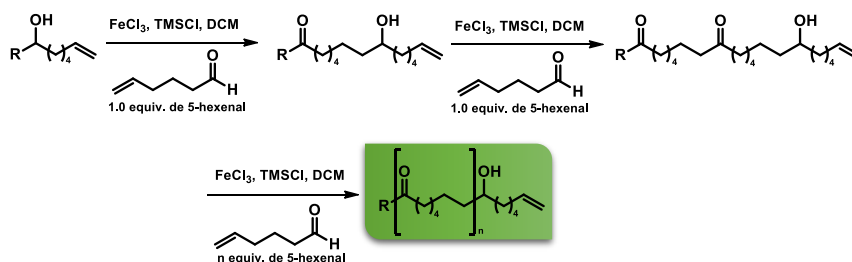


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Esquema 41. Posible polimerización promovida por procesos tándem Migración-Prins.

El proceso de migración con 4-pentenal produce un intermedio que es precursor de otra Prins, y que debido al número de átomos de carbono correspondería a ciclaciones de Prins de siete miembros. Sin embargo, en el caso del 5-hexenal, volveríamos a obtener un precursor, pero no de una ciclación de Prins, pues con el aumento de un átomo de carbono correspondería a otra migración, y después a otra, y así sucesivamente hasta que se consuma el aldehído y generando un polímero.

Ensayos biológicos

Después de obtener este grupo de moléculas, tuvimos la oportunidad de mandar un pequeño número de ellas a ensayo biológico. Gracias a la colaboración del Dr. Wolfgang Link, se pudieron ensayar estas moléculas gracias al proyecto europeo COST, proyecto en el que se encuentran reunidos grupos de investigación de diferentes países de Europa como pueden ser Italia, Alemania, Polonia... La línea de investigación del Dr. Link consiste en el estudio de las denominadas dianas FOXO. Describiremos brevemente en que consiste esta diana biológica.

Las proteínas FOXO, de las cuales podemos encontrar en humanos las proteínas FOXO1, FOXO3, FOXO4 y FOXO6 son factores de transcripción que controlan la homeostasis celular. Esto se produce a través de la expresión de genes envueltos en procesos fisiológicos y patológicos como pueden ser la proliferación celular, la apoptosis, la autofagia y la resistencia al estrés oxidativo.

Sin embargo, los aspectos más importantes de estas proteínas FOXO es: primero, estas proteínas se encuentran desactivadas en las células tumorales siendo incapaces de controlar tanto los procesos homeostáticos como la replicación masiva. Esto conlleva implicaciones muy serias a la hora de poder combatir farmacológicamente los tumores cancerígenos. Segundo, las proteínas FOXO3 son el segundo gen más expresado en el cuerpo asociado a la longevidad humana.



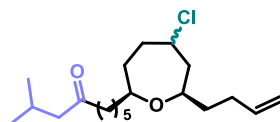
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Se puede entender pues que las proteínas FOXO y su buen funcionamiento nos protegen en un doble papel, dentro de las células impidiendo procesos internos que puedan derivar en desordenes homeostáticos y con ello procesos cancerígenos. Además, la reducción del envejecimiento de las células, se supone uno de los mayores factores de riesgo en la generación de células cancerígenas, junto a otros desordenes neurodegenerativos y cardiovasculares.



Esquema 42. Molécula con altos valores preliminares en líneas de ensayo biológico FOXO.

El Dr. Wolfgang Link, ensayó la batería de oxaciclos de siete miembros que generamos en nuestra investigación y observó que uno de ellos presentó altos valores de inhibición (esquema 42). Estos buenos resultados iniciales nos alentaron a seguir desarrollando nuevos derivados de oxaciclos de siete miembros. Todos ellos centrados en nuestra investigación con diferentes alcoholes de partida, como con diferentes aldehídos insaturados añadidos. Esperamos obtener más resultados e información en el futuro sobre esta interesante actividad de nuestros productos.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

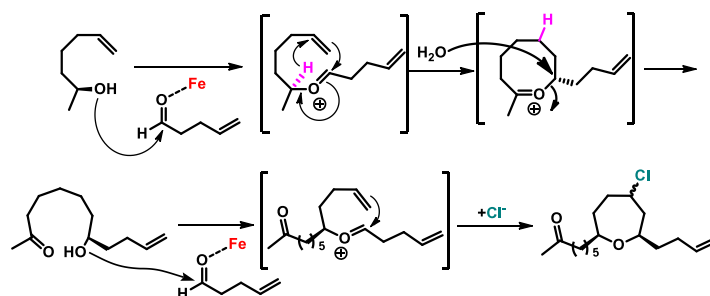
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Conclusiones

Hemos conseguido desarrollar una metodología en la que se obtienen oxaciclos de siete miembros dentro de un proceso tándem. Este proceso consta de una migración 1,5 de hidruro, con una formación de enlace carbono-carbono y oxidación concomitante, seguido de una ciclación de Prins convencional, ya conocida en nuestro grupo.



Esta metodología conserva las propiedades de ambas reacciones. En lo referente a la migración 1,5 de hidruro, produce la transferencia de quiralidad ya comprobada, y en la ciclación de Prins responde a un cierre de oxaciclo *cis*.

Este proceso funciona tanto para oxaciclos de siete miembros como para oxaciclos de seis miembros, siendo este último algo más costoso debido a la dificultad de sintetizar productos de partida.

Se modificó el alcohol de partida e incluso el aldehído utilizado, funcionalizándolo en posiciones alfa para conseguir variaciones interesantes en la molécula final, similares a motivos estructurales de productos como la ciguatoxina B. Lamentablemente no se consiguieron los productos esperados en ensayos iniciales y nos planteamos modificaciones futuras para conseguir estos objetivos.

Por último, se llevaron a cabo ensayos biológicos dentro de líneas de antienvejecimiento FOXO observando para uno de nuestros sustratos, un ciclo de siete miembros, una actividad muy prometedora.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

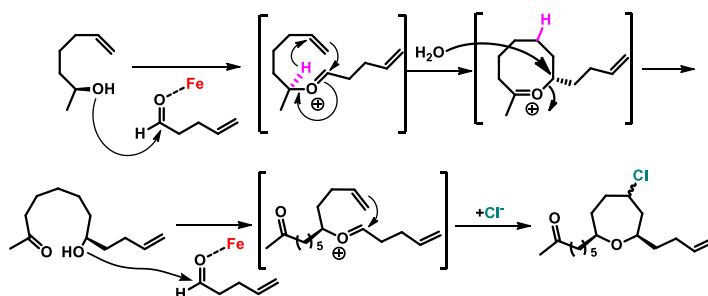
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Conclusions

We have develop a methodology where seven-member oxacycles were obtained within a tandem process. This route consist in a 1,5-hydride shift, with a C-C bond formation and concomitant oxidation, followed by a conventional Prins cyclization, well known in our research group.



This methodology maintains the properties of both reactions: a proved chirality transfer enabled by the 1,5-hydride shift process, and *cis* ring-closure by means by the Prins cyclization.

This process works both, seven- and six-member oxacycles, the synthesis of the starting products making latter group more difficult to obtain.

The starting alcohol was modifying in addition to the aldehyde, functionalized in alpha positions to get interesting functionalities in the final molecule, similar to the structural motifs of natural products such as ciguatoxin B. Unfortunately, we were not able to reach these interesting products at the initial trials, and our future planes are to obtain them through future modifications.

Finally, we carried out biological assays within FOXO antiaging lines, showing promising results for one of our seven-member oxacycle.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

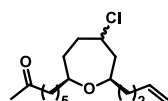
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Parte experimental

Procedimientos generales

Procedimiento general para la síntesis de oxepanos trisustituídos: a una disolución abierta a la atmosfera del alcohol *tris*-homoalílico en diclorometano seco (0,01 M) se le añadieron en este orden: FeCl₃ (0.1 equiv.), TMSCl (1.2 equiv.) and 4-pental (2.2 equiv.). La reacción se agitó durante 2h y se siguió por TLC para comprobar que se había consumido el producto de partida. Después la reacción se finalizó con la adición de agua (25% vol. respecto al DCM) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó mediante presión reducida y el crudo se purificó con cromatografía en columna.

Datos espectroscópicos



(*cis*)-7-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)heptan-2-ona (58):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol de partida (1 mmol, 1.0 equiv, 114.18 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.1 mmol, 0.1 equiv., 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv., 152.3 μL) y 4-pental (2.2 mmol, 2.2 equiv., 158.62 μL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último, se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (*n*-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 142.2 mg, 47% rendimiento, d.r.: 1:1.

Diastereómero *cis*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.79 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (m, 3H), 1.87 (dt, *J* = 11.0 & 13.8 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.29 (m, 5H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 209.1 (C), 138.3 (CH), 114.8 (CH₂), 78.1 (CH), 75.9 (CH), 60.3 (CH), 48.1 (CH₂), 43.7 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.8 (CH₃), 29.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.7 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₇H₂₉O₂NaCl: 323.1754; encontrado: 323.1756.

Diastereómero *trans*



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

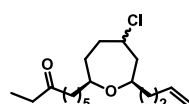
Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.81(m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17.2 & 10.1 2H), 4.39 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 1.47 (m, 5H), 1.30 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 209.1 (C), 138.4 (CH), 114.7 (CH₂), 79.3 (CH), 74.7 (CH), 60.2 (CH), 46.3 (CH₂), 43.7 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.8 (CH₃), 29.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.7 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₇H₂₉O₂NaCl: 323.1752; encontrado: 323.1751.



8-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)octan-3-ona (59): siguiendo el

procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol partida (1 mmol, 1.0 equiv, 128.21 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.1 mmol, 0.1 equiv, 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv, 152.3 µL) y 4-pentenal (2.2 mmol, 2.2 equiv, 158.62 µL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (*n*-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 114.4 mg, 36% rendimiento, d.r.: 1:1.

Diastereómero *cis*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.78 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17.2 & 10.1 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 13.3, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.87 (dt, *J* = 10.9 & 13.8 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.29 (m, 5H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.8 (C), 138.4 (CH), 114.8 (CH₂), 78.1 (CH), 75.9 (CH), 60.3 (CH), 48.1 (CH₂), 42.3 (CH), 36.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 35.8 (CH₂), 34.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.8 (CH₂), 7.8 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₈H₃₁O₂NaCl: 337.1910; encontrado: 337.1904.

Diastereómero *trans*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.81 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17.0 & 10.2 Hz, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.06 (m, 6H), 1.57 (m, 3H), 1.47 (m, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.8 (C), 138.4 (CH), 114.7 (CH), 79.4 (CH), 74.8 (CH), 60.2 (CH), 46.3 (CH₂), 42.3 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 35.8 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.0 (CH₂), 23.8 (CH₂), 7.8 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₁₈H₃₁O₂NaCl: 337.1910; encontrado: 337.1907.

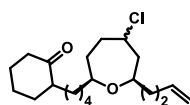


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



2-(4-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)butil)ciclohexanona (66):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol partida (1 mmol, 1.0 equiv, 154.25 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.1 mmol, 0.1 equiv, 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv, 152.3 μL) y 4-pentalen (2.2 mmol, 2.2 equiv, 158.62 μL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (n-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 184.7 mg, 83% rendimiento, d.r.: 1:1.

Diastereómero *cis*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.78 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 10.1 & 17.1 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 2.08 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.27 (m, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 213.5 (C), 138.4 (CH), 114.8 (CH₂), 78.1 (CH), 75.9 (CH), 60.3 (CH), 50.7 (CH), 48.1 (CH₂), 41.9 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.8 (CH₂).

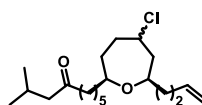
HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₀H₃₃O₂NaCl: 363.2067; encontrado: 363.2061.

Diastereómero *trans*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.80 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 10.1 & 17.1 Hz, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 2.07 (m, 7H), 1.84 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.46 (m, 5H), 1.27 (m, 3H), 1.20 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 213.5 (C), 138.5 (CH), 114.8 (CH₂), 79.4 (CH), 74.8 (CH), 60.2 (CH), 50.7 (CH), 46.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 37.0 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.8 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₀H₃₃O₂NaCl: 363.2067; encontrado: 363.2068.



9-(7-(but-3-en-1-il)-5-clorooxepan-2-il)-2-methilnonan-4-ona (60):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol partida (1 mmol, 1.0 equiv, 156.26 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.1 mmol, 0.1 equiv, 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv, 152.3 μL) y 4-pentalen (2.2 mmol, 2.2 equiv, 158.62 μL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último, se



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (*n*-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 177.5 mg, 52% rendimiento, d.r.: 1:1.

Diastereómero *trans*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.79 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17.1 & 10.2 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 1.87 (dt, *J* = 10.9 & 13.7 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.56 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.29 (m, 5H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.1 (C), 138.4 (CH), 114.8 (CH₂), 78.1 (CH), 75.9 (CH), 60.3 (CH), 51.8 (CH₂), 48.1 (CH₂), 43.2 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.6 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.6 (2xCH₃).

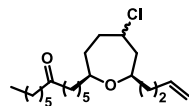
HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₀H₃₅O₂NaCl: 365.2223; encontrado: 365.2229.

Diastereómero *trans*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.81 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17.1 & 10.2, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 7H), 1.56 (m, 3H), 1.47 (m, 4H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.1 (C), 138.4 (CH), 114.7 (CH₂), 79.4 (CH), 74.8 (CH), 60.2 (CH), 51.8 (CH₂), 46.3 (CH₂), 43.2 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.0 (CH₂), 24.6 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.6 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₀H₃₅O₂NaCl: 365.2223; encontrado: 365.2224.



1-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)tridecan-6-ona (61): siguiendo

el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol partida (1 mmol, 1.0 equiv, 184.32 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.1 mmol, 0.1 equiv, 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv, 152.3 μL) y 4-pentalen (2.2 mmol, 2.2 equiv, 158.62 μL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (*n*-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 116.5 mg, 31% rendimiento, d.r.: 1:1.

Diastereómero *cis*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.79 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17.1 & 10.1 Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.38 (dt, *J* = 3.1 & 7.5 Hz, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.1 (m, 3H), 1.87 (dt, *J* = 13.8 & 11.0 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.56 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por:	Fecha:
Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 211.5 (C), 138.4 (CH), 114.8 (CH_2), 78.1 (CH), 75.9 (CH), 60.3 (CH), 48.3 (CH_2), 42.8 (CH_2), 36.9 (CH_2), 36.1 (CH_2), 34.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 31.4 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.9 (CH_2), 23.8 (CH_2), 23.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.0 (CH_2).

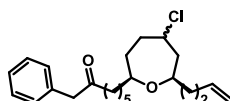
HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{NaCl}$: 393.2536, encontrado: 393.2531.

Diastereómero *cis*

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5.81 (m, 1H), 4.98 (dd, $J = 10.2$ & 17.1 Hz, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.38 (dt, $J = 3.3$ & 7.3 Hz, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.56 (m, 5H), 1.47 (m, 4H), 1.32-1.24 (m, 10H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 211.5 (C), 138.4 (CH), 114.7 (CH_2), 79.4 (CH), 74.8 (CH), 60.2 (CH), 46.3 (CH_2), 42.8 (CH_2), 42.7 (CH_2), 36.9 (CH_2), 36.1 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 23.8 (CH_2), 23.7 (CH_2), 22.4 (CH_2), 14.0 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{NaCl}$: 393.2536, encontrado: 393.2529.



7-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)-1-fenilheptan-2-ona (62):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol 0 (1 mmol, 1.0 equiv, 190.28 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl_3 (0.1 mmol, 0.1 equiv, 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv, 152.3 μL) y 4-pentalenal (2.2 mmol, 2.2 equiv, 158.62 μL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (*n*-hexano/ EtOAc : 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 109.6 mg, 29% rendimiento, d.r.: 1:1.

Diastereómero *cis*

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.32 (dd, $J = 7.0$ & 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.98 (dd, $J = 10.0$ & 17.1 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.08 (m, 3H), 1.86 (dt, $J = 10.9$ & 13.7 Hz, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 5H), 1.43 (m, 3H), 1.24 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 208.4 (C), 138.4 (CH), 134.3 (C), 129.4 (2xCH), 128.7 (2xCH), 126.9 (CH), 114.8 (CH), 78.1 (CH), 75.8 (CH), 60.3 (CH), 50.2 (CH_2), 48.1 (CH_2), 41.9 (CH_2), 36.8 (CH_2), 36.1 (CH_2), 34.1 (CH_2), 31.4 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 23.6 (CH_2).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{NaCl}$: 399.2067; encontrado: 399.2062.

Diastereómero *trans*



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

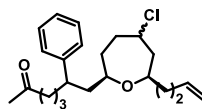
Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.32 (dd, *J* = 7.0 & 7.4 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.80 (m, 1H), 4.99 (dd, *J* = 10.1 & 17.1 Hz, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.95-2.15 (m, 6H), 1.55 (m, 3H), 1.45 (m, 4H), 1.24 (m, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.4 (C), 138.4 (CH), 134.3 (C), 129.4 (2xCH), 128.7 (2xCH), 126.9 (CH), 114.7 (CH), 79.3 (CH), 74.7 (CH), 60.2 (CH), 50.1(CH₂), 46.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.6 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₃H₃₃O₂NaCl: 399.2067; encontrado: 399.2064.



7-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)-6-fenilheptan-2-ona (64):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol 0 (1 mmol, 1.0 equiv, 190.3 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.1 mmol, 0.1 equiv, 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv, 152.3 μL) y 4-pentalen (2.2 mmol, 2.2 equiv, 158.62 μL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y *n*-hexano (n-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 237.7 mg, 63% rendimiento, d.r.: 1:1.

Diastereómero *cis*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.28 (dd, *J* = 7.3 & 7.7 Hz, 2), 7.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.79 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.33 (q, *J* = 6.3 & 14.0 Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.37 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.8 (C), 144.7 (C), 138.2 (CH), 128.4 (2xCH), 127.8 (2xCH), 126.2 (CH), 114.8 (CH), 75.8 (CH), 75.2 (CH), 59.9 (CH), 48.0 (CH₂), 44.1 (CH₂), 43.6 (CH₂), 41.9 (CH₂), 37.2 (CH₂), 36.1 (CH₂), 34.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.7 (CH₃), 21.8 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₃H₃₃O₂NaCl: 399.2067; encontrado: 399.2062.

Diastereómero *trans*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.29 (dd, *J* = 7.3 & 7.7 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.38 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.9 (C), 144.8 (C), 138.3 (CH), 128.4 (2xCH), 127.8 (2xCH), 126.2 (CH), 114.8 (CH), 77.0 (CH), 74.1 (CH), 59.7 (CH), 46.0 (CH₂), 44.2 (CH₂), 43.7 (CH₂), 42.1 (CH₂), 37.2 (CH₂), 36.2 (CH₂), 34.4 (CH₂), 32.7 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.7 (CH₃), 21.8 (CH₂).



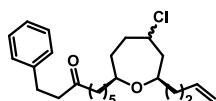
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₂₃H₃₃O₂NaCl: 399.2067; encontrado: 399.2063.



8-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)-1-feniloctan-3-ona (62):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol 0 (1 mmol, 1.0 equiv, 204.3 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.1 mmol, 0.1 equiv, 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv, 152.3 μL) y 4-pentalenal (2.2 mmol, 2.2 equiv, 158.62 μL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (*n*-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 159.4 mg, 41% rendimiento, d.r.: 1:1.

Diastereómero *cis*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.27 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 5.79 (m, 1H), 4.98 (dd, $J = 17.2$ & 10.1 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 7.4$ & 7.9 Hz, 2H), 2.71 (dd, $J = 7.4$ & 7.9 Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.8 (dt, $J = 10.3$ & 13.8 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.56 (m, 5H), 1.45 (m, 2H), 1.27 (m, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 210.2 (C), 141.1 (C), 138.4 (CH), 128.4 (2xCH), 128.3 (2xCH), 126.0 (CH), 114.8 (CH₂), 78.1 (CH), 75.9 (CH), 60.3 (CH), 48.1 (CH₂), 44.2 (CH₂), 42.9 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.7 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₂₄H₃₅O₂NaCl: 413.2223; encontrado: 413.2212.

Diastereómero *trans*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.18 (m, 3H), 5.81 (m, 1H), 5.00 (dd, $J = 17.1$ & 10.2 Hz, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 7.9$ & 7.4 Hz, 2H), 2.72 (dd, $J = 7.9$ & 7.4 Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 5H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.46 (m, 4H), 1.33-1.23 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 210.2 (C), 141.1 (C), 138.4 (CH), 128.5 (2xCH), 128.3 (2xCH), 126.1 (CH), 114.8 (CH₂), 79.4 (CH), 74.8 (CH), 60.2 (CH), 46.3 (CH₂), 44.2 (CH₂), 43.0 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.0 (CH₂), 23.7 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd. C₂₄H₃₅O₂NaCl: 413.2223; encontrado: 413.2231.

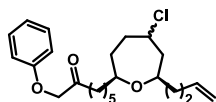


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



7-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)-1-phenoxyheptan-2-ona

(67): siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol 0 (1 mmol, 1.0 equiv, 206.28 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.1 mmol, 0.1 equiv, 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv, 152.3 μL) y 4-pentalen (2.2 mmol, 2.2 equiv, 158.62 μL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último, se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (*n*-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 85.6 mg, 38% rendimiento, d.r.: 1:1).

Diastereómero *cis*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.79 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17.2 & 10.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.87 (dt, *J* = 10.9 & 13.7 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.31 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 207.9 (C), 157.8 (C), 138.4 (CH), 129.7 (2xCH), 121.7 (CH), 114.8 (CH₂), 114.5 (2xCH), 78.0 (CH), 75.9 (CH), 72.8 (CH₂), 60.3 (CH), 48.1 (CH₂), 38.9 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.0 (CH₂).

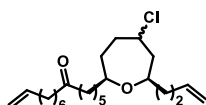
HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₃H₃₃O₃NaCl: 415.2016; encontrado: 415.2018.

Diastereómero *trans*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.81 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17.2 & 10.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 5H), 3.97 (m, 4H), 1.48 (m, 5H), 1.31 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.0 (C), 157.8 (C), 138.4 (CH), 129.7 (2xCH), 121.7 (CH), 114.8 (CH₂), 114.5 (2xCH), 79.3 (CH), 74.8 (CH), 72.8 (CH₂), 60.2 (CH), 46.3 (CH₂), 39.0 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 23.0 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₃H₃₃O₃NaCl: 415.2016; encontrado: 415.2015.



1-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)tetradec-13-en-6-ona (65):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol 0 (1 mmol, 1.0 equiv, 210.4 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.1 mmol, 0.1 equiv, 16.22 mg), TMSCl (1.2 mmol, 1.2 equiv, 152.3 μL) y 4-pentalen (2.2 mmol, 2.2 equiv, 158.62 μL) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último, se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (*n*-



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 144.8 mg, 39% rendimiento, d.r.: 1:1.

Diastereómero *cis*

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.79 (m, 2H), 4.97 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (dt, *J* = 10.9 & 13.7 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.29 (m, 8H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.4 (C), 139.0 (CH), 138.4 (CH), 114.8 (CH₂), 114.2 (CH₂), 78.1 (CH), 75.9 (CH), 60.3 (CH), 48.1 (CH₂), 42.8 (CH₂), 42.7 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 33.7 (CH₂), 31.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.7 (CH₂).

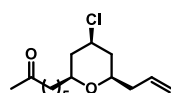
Diastereómero *trans*

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₄H₄₁O₂NaCl: 419.2693; encontrado: 419.2685.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.80 (m, 2H), 4.96 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.04 (m, 5H), 1.56 (m, 4H), 1.47 (m, 4H), 1.36 (m, 3H), 1.28 (m, 9H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 211.4 (C), 139.0 (CH), 138.4 (CH), 114.7 (CH₂), 114.2 (CH₂), 79.4 (CH), 74.8 (CH), 60.2 (CH), 46.3 (CH₂), 42.8 (CH₂), 42.7 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 26.0 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.7 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₄H₄₁O₂NaCl: 419.2693; encontrado: 419.2689.



1-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)tetradec-13-en-6-ona (54):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol de partida (0.44 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.044 mmol, 0.1 equiv, 7.1 mg), TMSCl (0.525 mmol, 1.2 equiv, 66.7 μL) y 3-butenal (0.96 mmol, 2.2 equiv, 4.5 mL (0.24 M)) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último, se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y *n*-hexano (*n*-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 41.6 mg, 35% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.80 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.57 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.29 (m, 3H).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

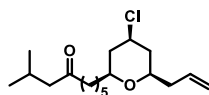
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 209.2 (C), 134.2 (CH), 117.1 (CH_2), 76.6 (CH), 76.1 (CH), 55.9 (CH), 43.6 (CH_2), 42.4 (CH_2), 42.0 (CH_2), 40.2 (CH_2), 35.6 (CH_2), 29.9 (CH_3), 29.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 23.7 (CH_2).

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{NaCl}$; encontrado: .



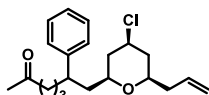
1-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)tetradec-13-en-6-ona (55):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol partida (0.32 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl_3 (0.032 mmol, 0.1 equiv, 5.2 mg), TMSCl (0.39 mmol, 1.2 equiv, 48.7 μL) y 3-butenal (0.70 mmol, 2.2 equiv, 3.5 mL (0.24 M)) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último, se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y *n*-hexano (*n*-hexano/ EtOAc : 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 38.1 mg, 38% rendimiento.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5.80 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 3.99 (tt, $J = 4.5$ & 11.8 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz), 2.33 (m, 1H), 2.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.29 (m, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): 211.1 (C), 134.2 (CH), 117.1 (CH_2), 76.6 (CH), 76.1 (CH), 56.0 (CH), 51.8 (CH_2), 43.2 (CH_2), 42.4 (CH_2), 42.0 (CH_2), 40.2 (CH_2), 35.6 (CH_2), 29.1 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.6 (CH), 23.6 (CH_2), 22.6 ($2\times\text{CH}_3$).

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{NaCl}$: 337.1910; encontrado: 337.1911.



1-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)tetradec-13-en-6-ona (56):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol de partida (0.26 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl_3 (0.026 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.32 mmol, 1.2 equiv, 40.0 μL) y 3-butenal (0.58 mmol, 2.2 equiv, 3.0 mL (0.24 M)) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último, se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y *n*-hexano (*n*-hexano/ EtOAc : 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 37.8 mg, 41% rendimiento.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) (mezcla *syn/anti* (38:62)): δ 7.28 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.08 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.34 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.07 (m, 1H),



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

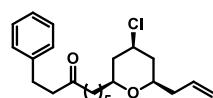
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

2.06 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.37 (m, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 209.0 (C), 208.9 (C), 144.6 (C), 144.4 (C), 134.5 (CH), 134.2 (CH), 128.5 (2xCH), 128.4 (2xCH), 127.6 (2xCH), 127.5 (2xCH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 117.2 (CH₂), 117.1 (CH₂), 76.0 (CH), 75.9 (CH), 74.4 (CH), 74.0 (CH), 55.8 (CH₂), 55.6 (CH), 43.6 (CH₂), 43.5 (CH₂), 43.1 (CH₂), 42.8 (CH₂), 42.5 (CH₂), 42.1 (CH₂), 41.8 (CH₂), 41.6 (CH), 41.5 (CH), 40.3 (CH₂), 40.2 (CH₂), 36.2 (CH₂), 35.9 (CH₂), 29.7 (CH₃), 21.9 (CH₂), 21.7 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₁H₂₉O₂NaCl: 371.1754; encontrado: 371.1761.



1-(7-(but-3-en-1-yl)-5-clorooxepan-2-il)tetradec-13-en-6-ona (57):

siguiendo el procedimiento general, a una disolución abierta a la atmósfera del alcohol partida (0.26 mmol, 1.0 equiv, 50.0 mg) en DCM seco (0.01 M), se le añadió FeCl₃ (0.026 mmol, 0.1 equiv, 4.3 mg), TMSCl (0.31 mmol, 1.2 equiv, 40.0 μL) y 3-butenal (0.58 mmol, 2.2 equiv, 3.0 mL (0.24 M)) en este orden. La reacción se finalizó con la adición de agua (10% del volumen total de reacción). Se extrajo 3 veces la fase acuosa con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente mediante presión reducida. Por último, se purificó en columna cromatográfica el producto con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (*n*-hexano/EtOAc: 90/10), para obtenerse un aceite transparente en una cantidad de 45.4 mg, 50% rendimiento.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.33 (dd, *J* = 7.4 & 7.0 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddt, *J* = 12.6, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 2.08 (ddt, *J* = 12.6, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 1.52 (m, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.25 (m, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 208.5 (C), 134.3 (C), 134.2 (CH), 129.4 (2xCH), 128.7 (2xCH), 127.0 (CH), 117.1 (CH₂), 76.6 (CH), 76.1 (CH), 56.0 (CH), 50.2 (CH₂), 42.4 (CH₂), 42.0 (CH₂), 41.9 (CH₂), 41.8 (CH₂), 40.2 (CH₂); 35.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 25.2 (CH₂), 23.6 (CH₂).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calcd. C₂₁H₂₉O₂NaCl: 371.1754; encontrado: 371.1756.



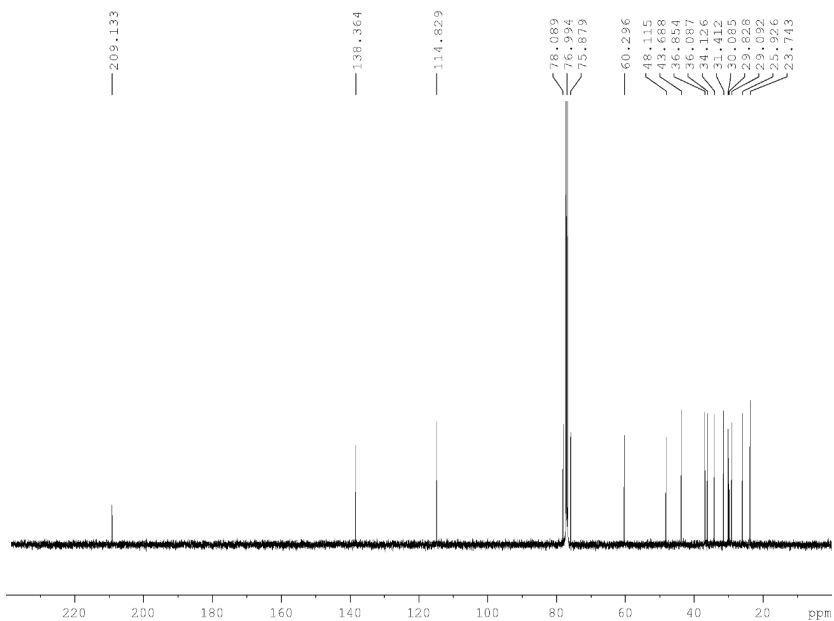
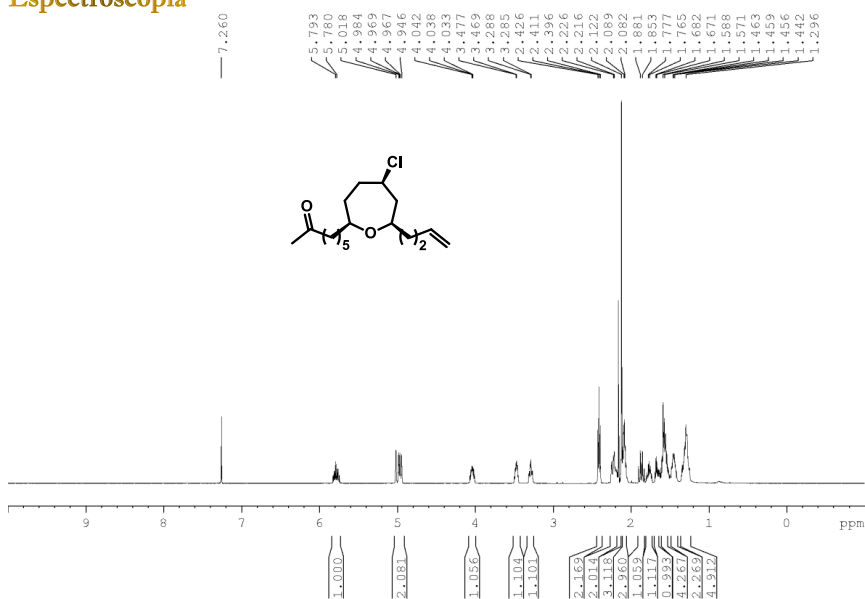
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

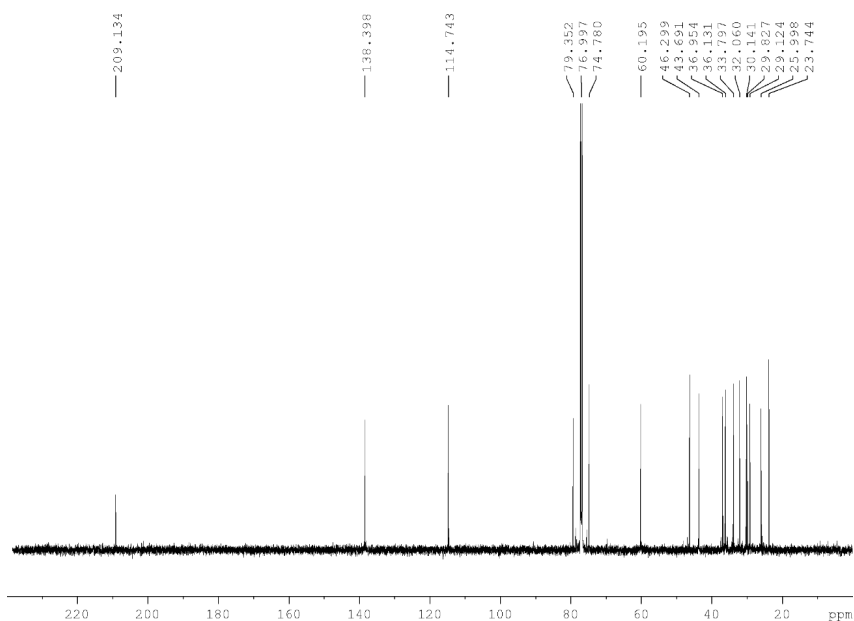
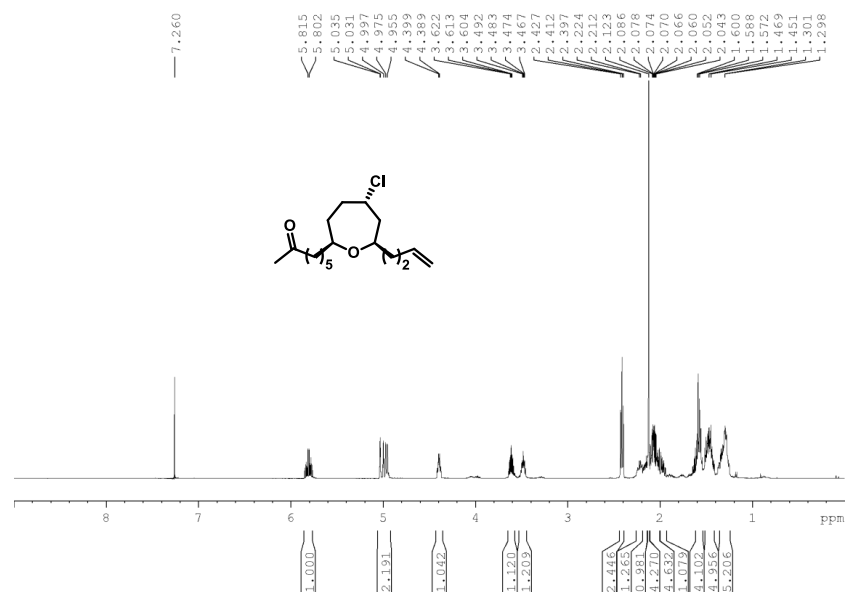
Espectroscopía



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

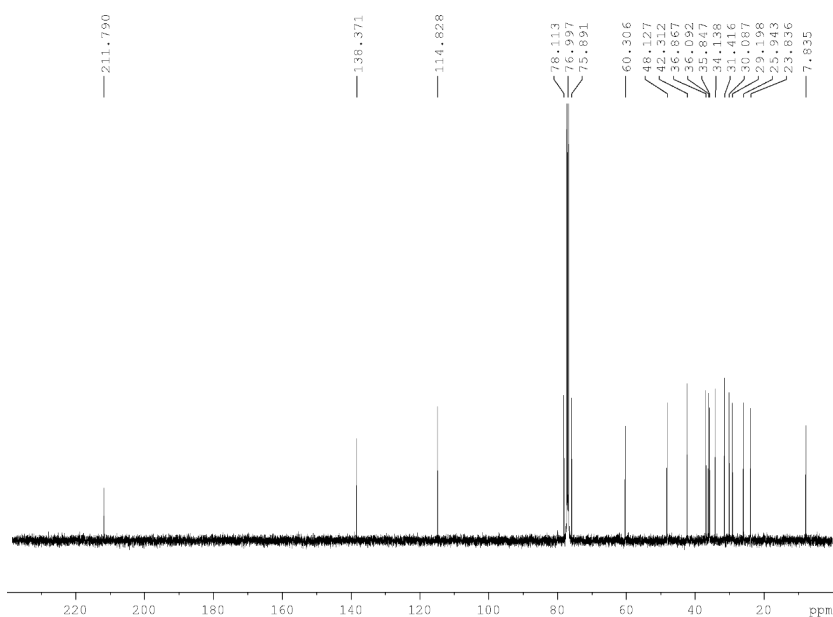
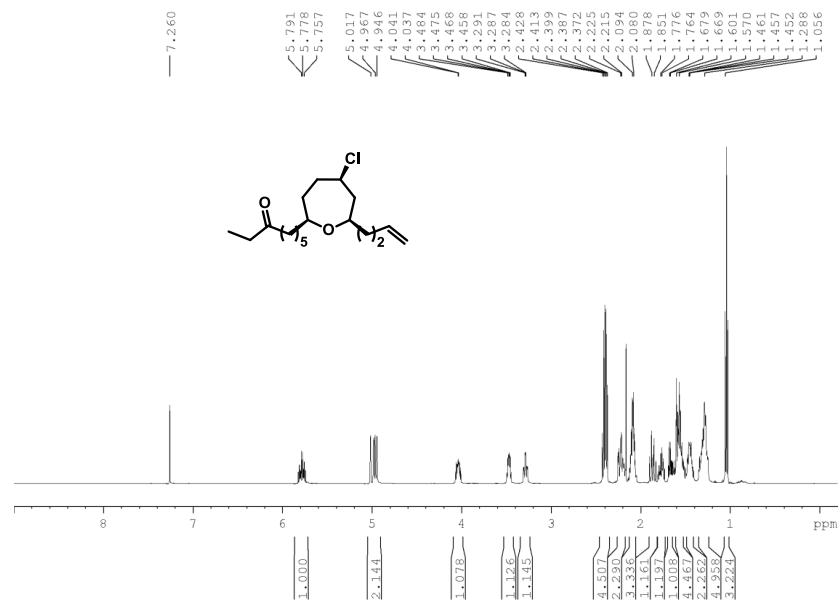


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

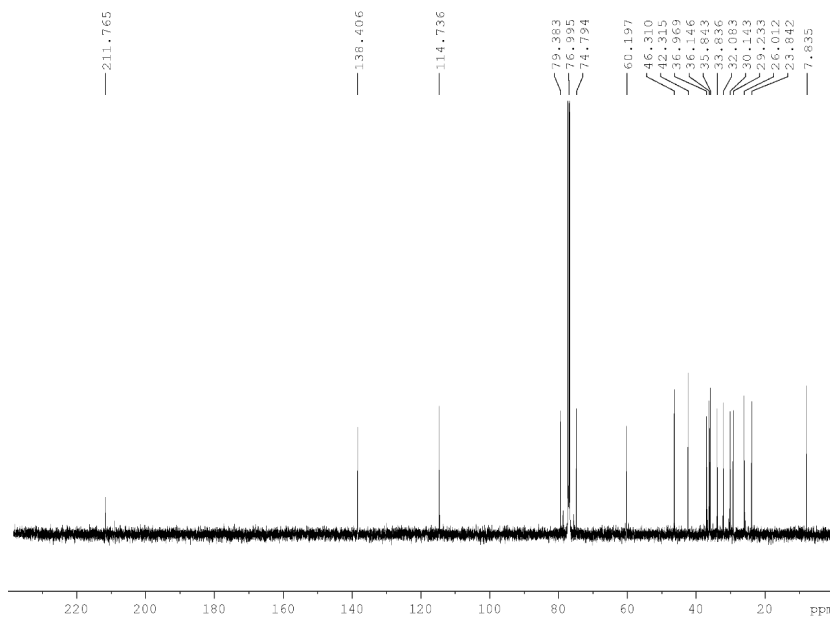
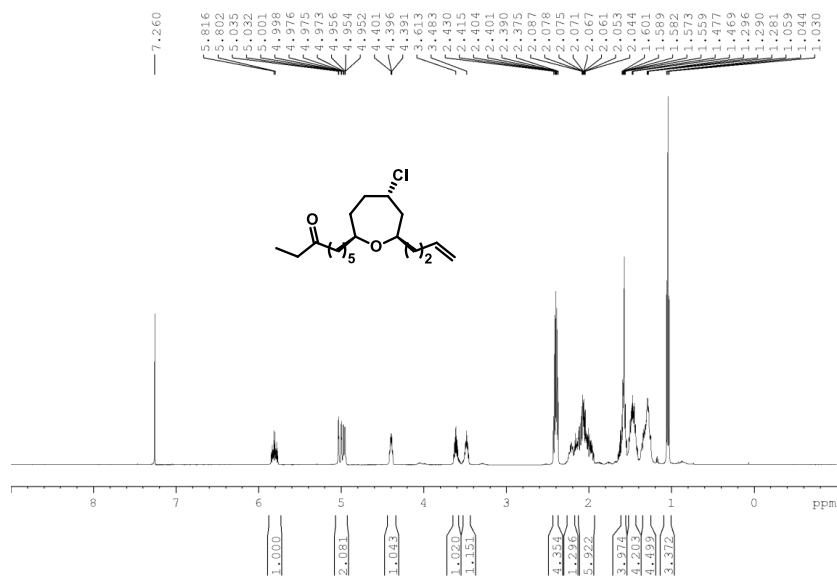
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

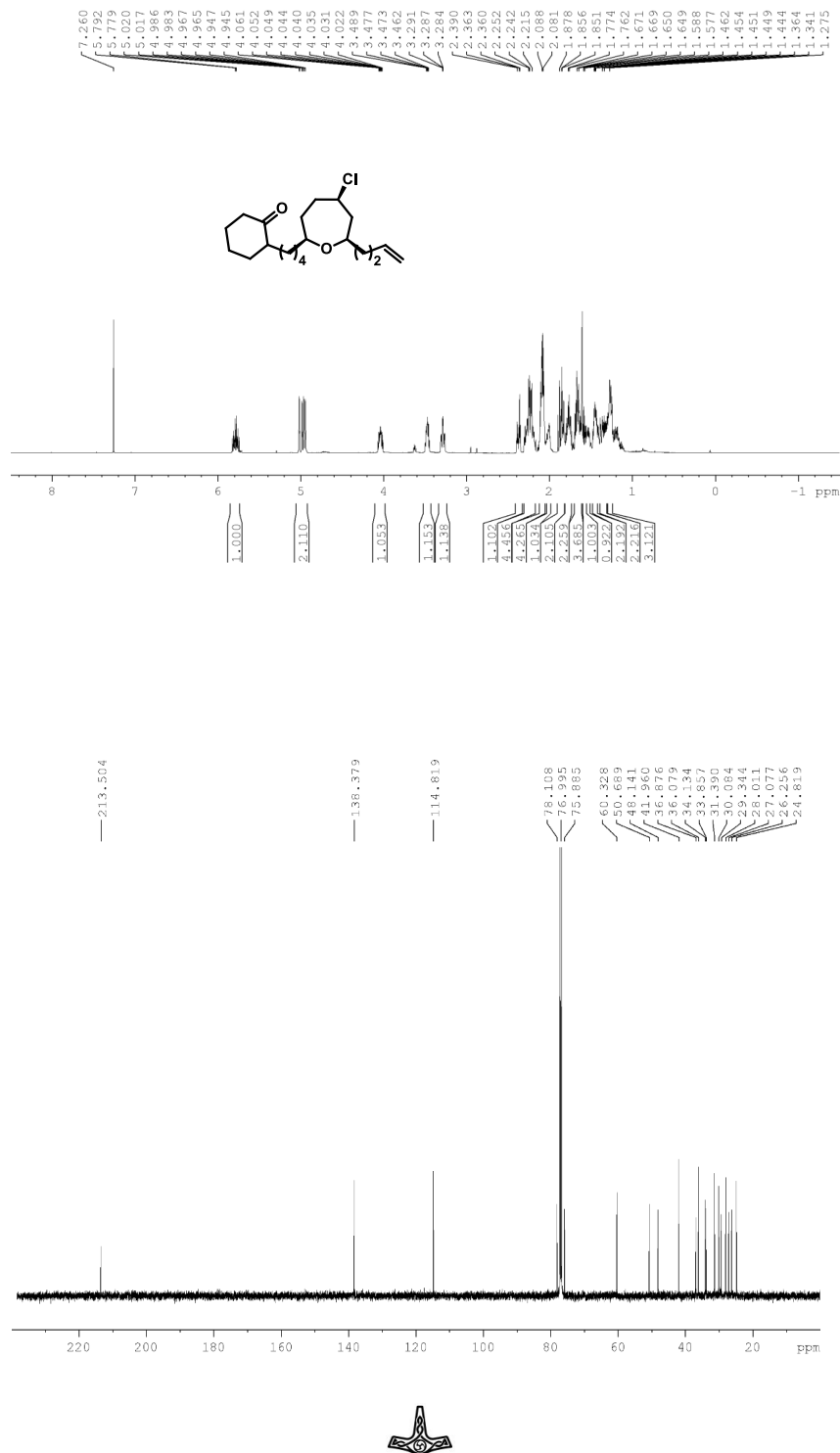


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

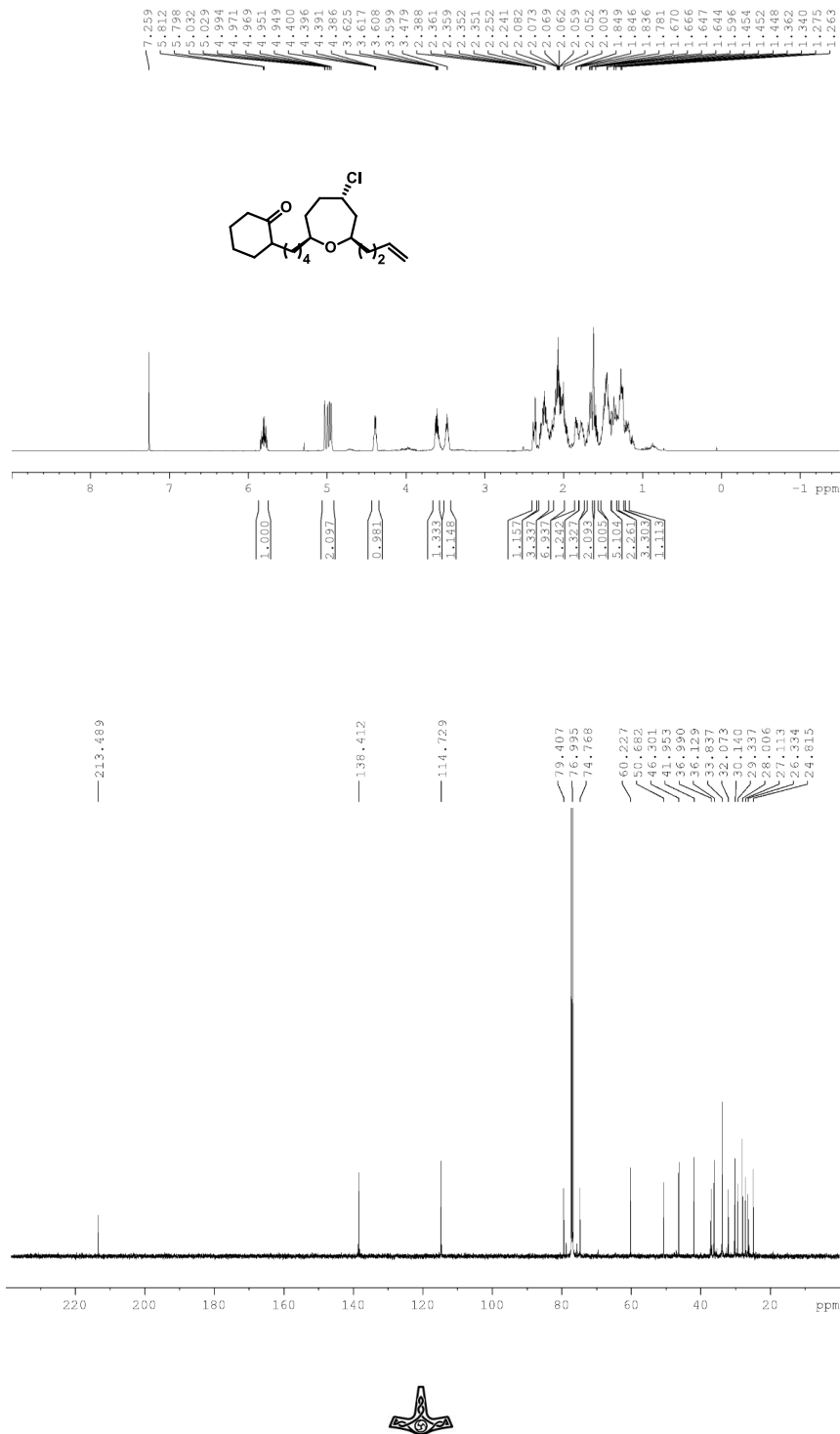
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

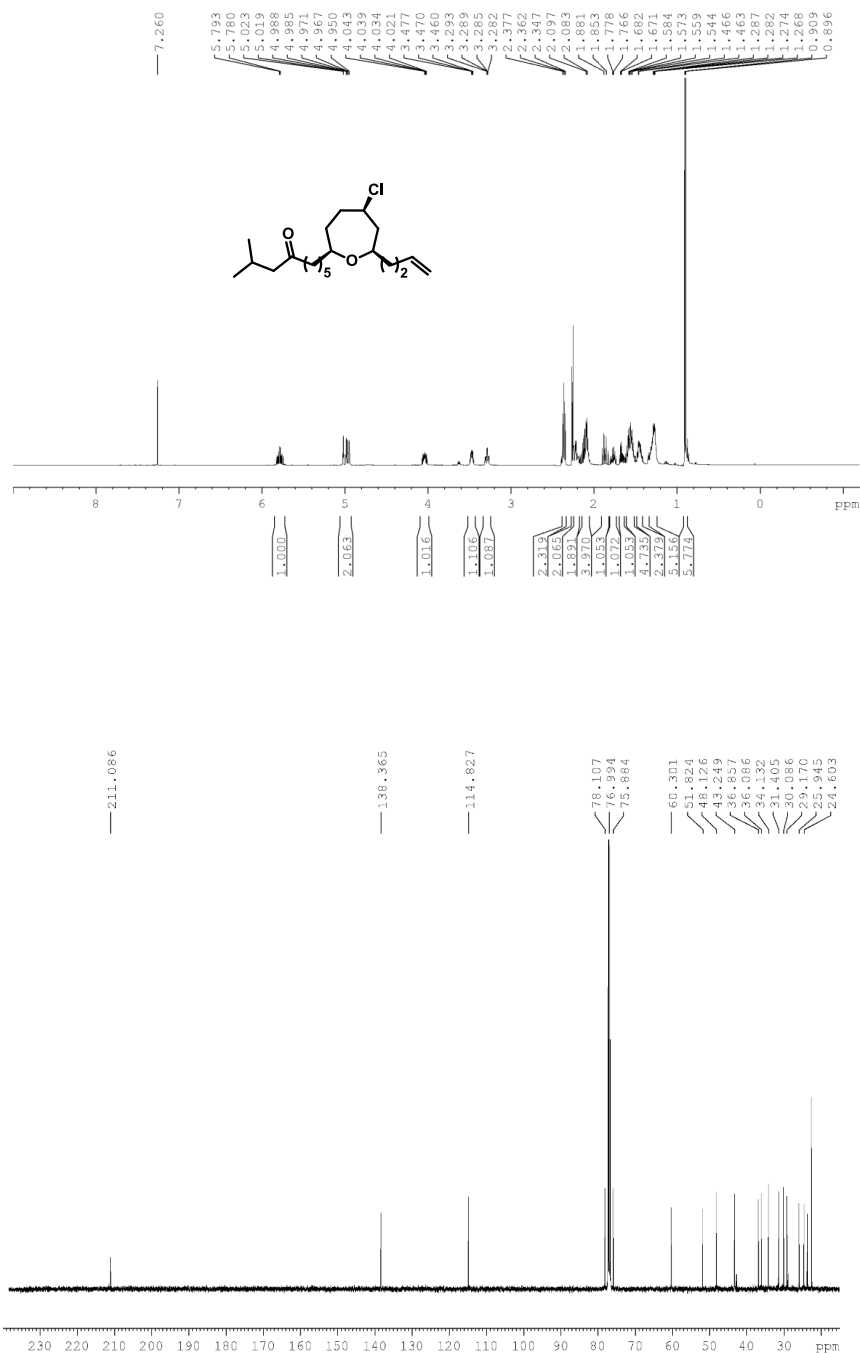
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

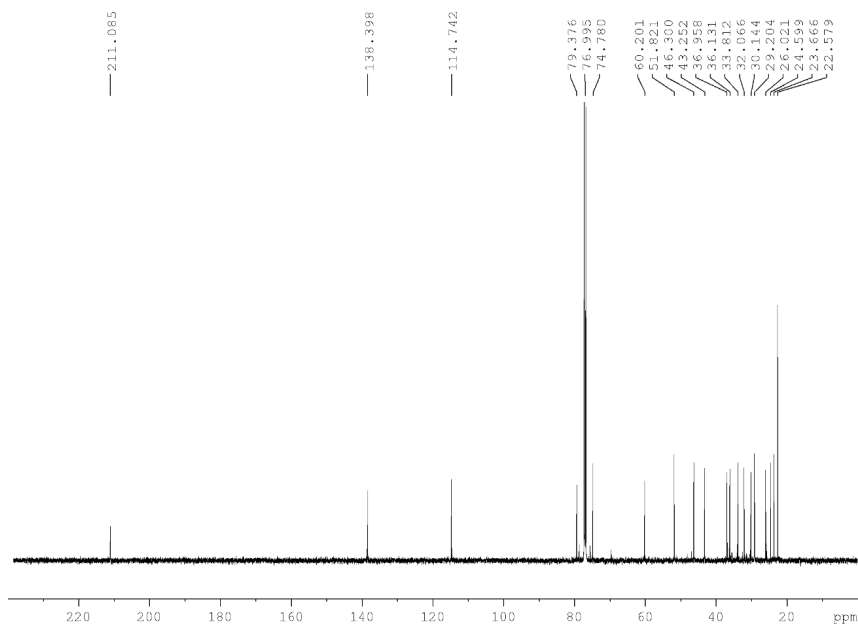
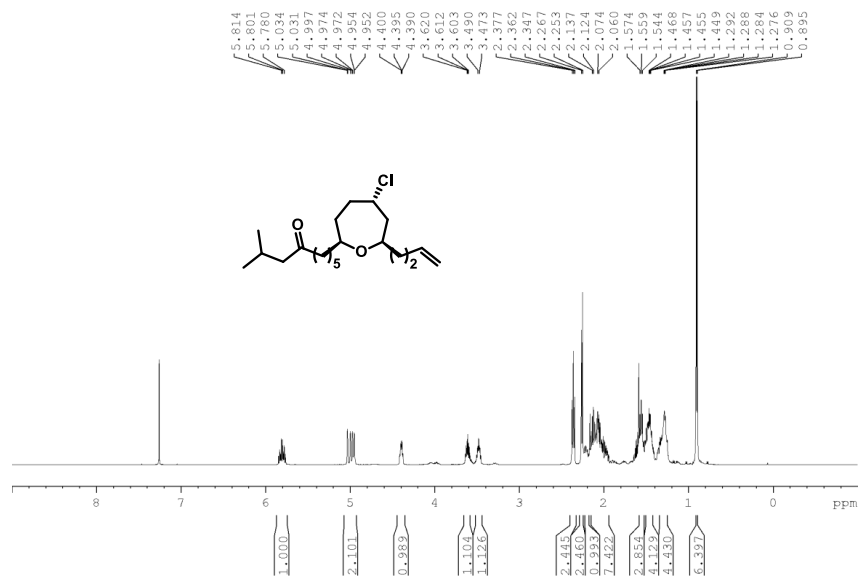


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

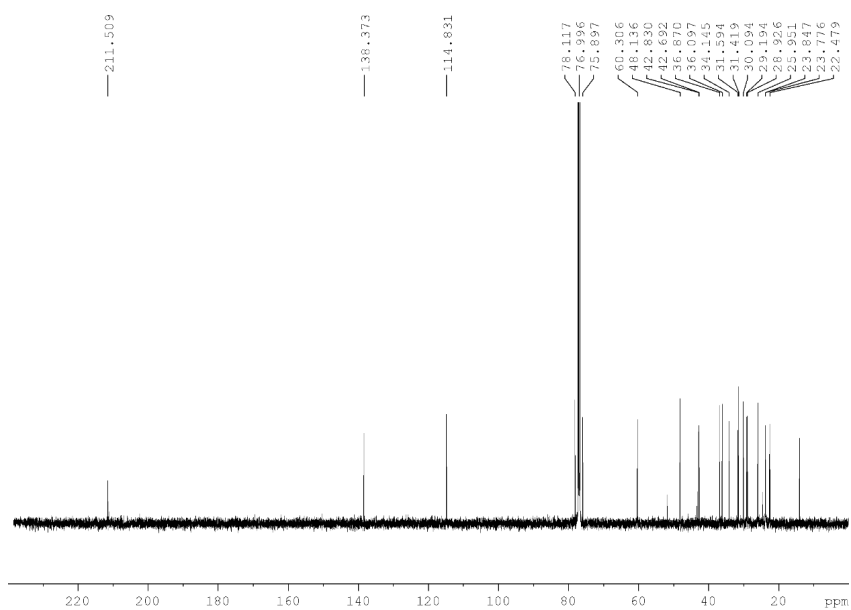
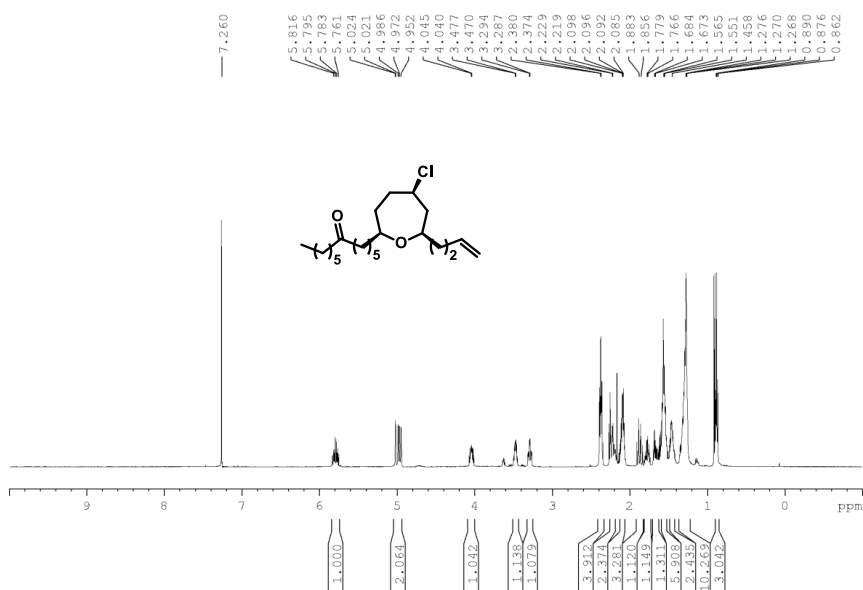
Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148	Código de verificación: NsyhBzxxk
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

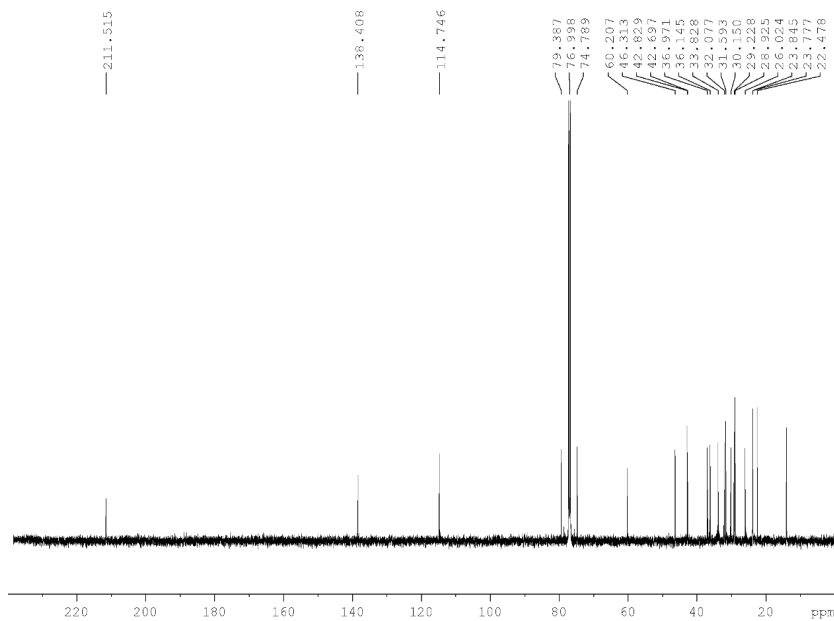
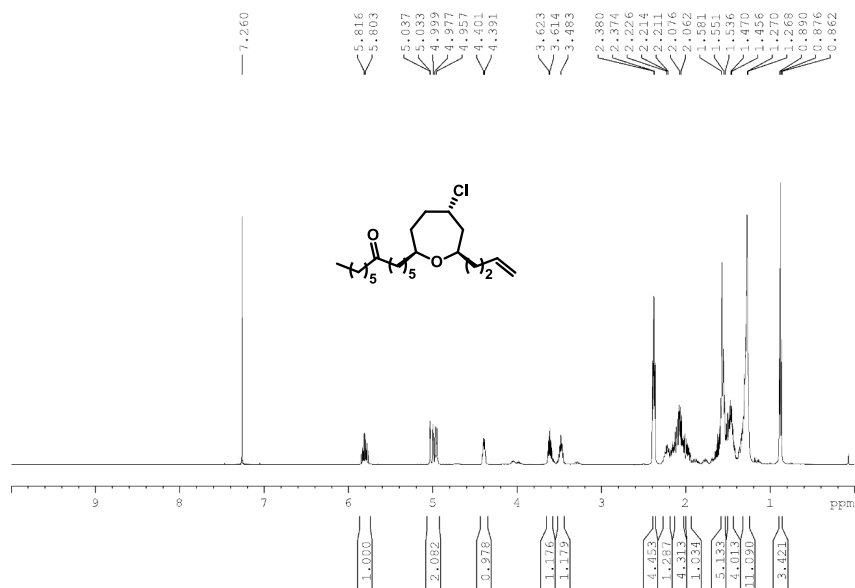


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

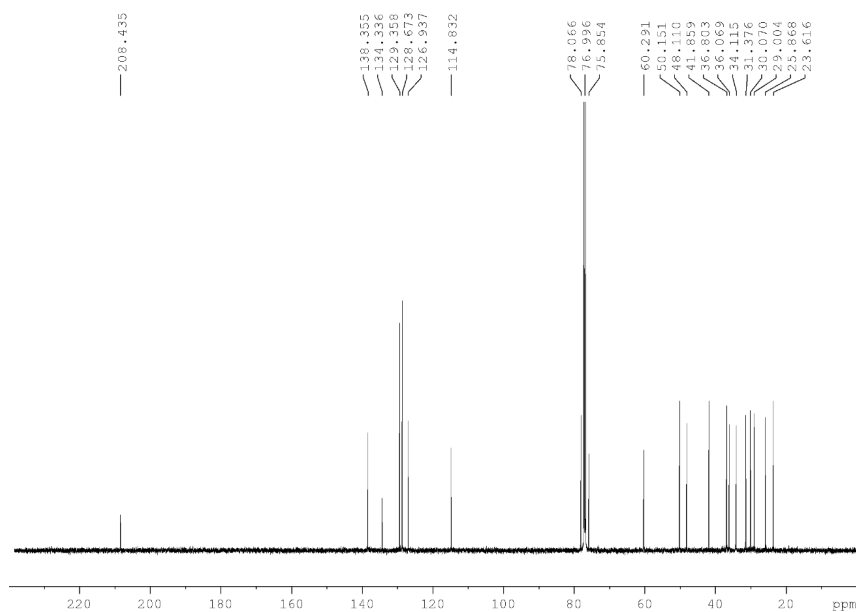
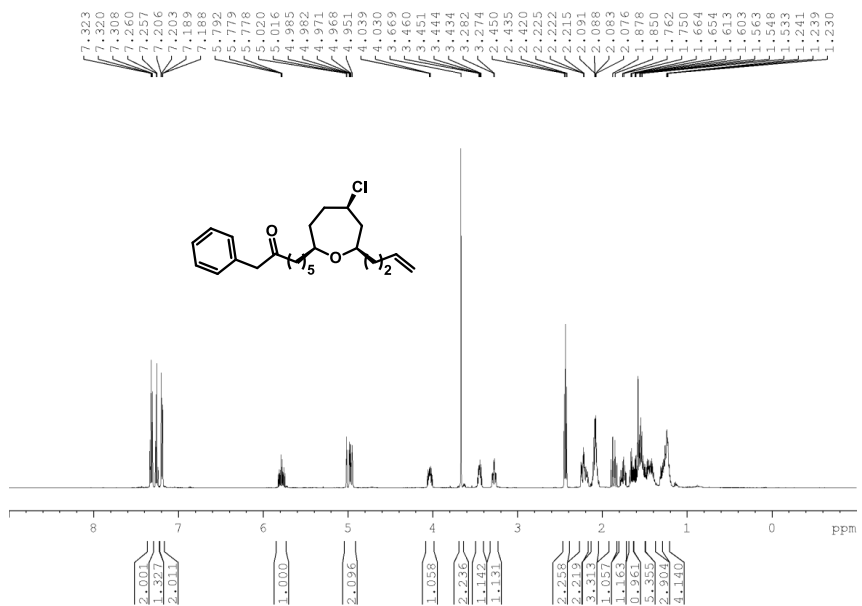
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

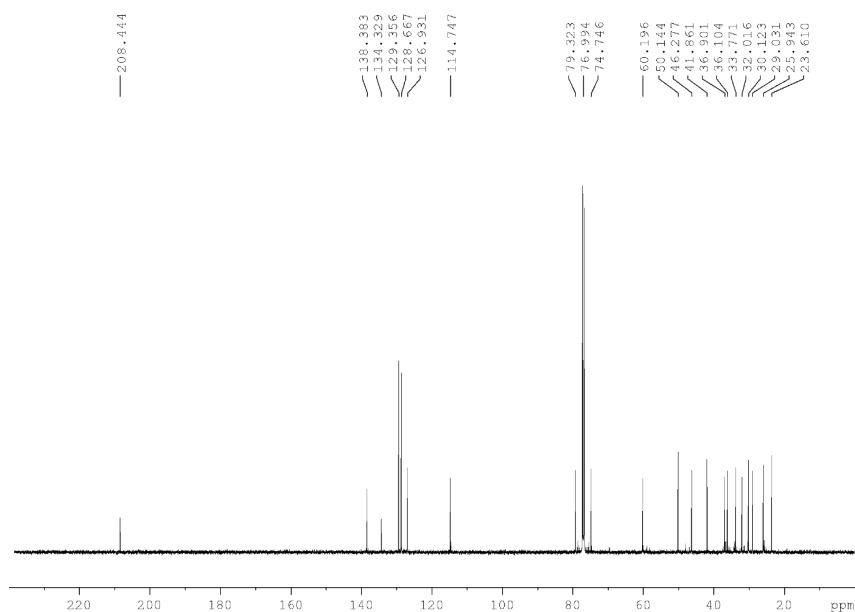
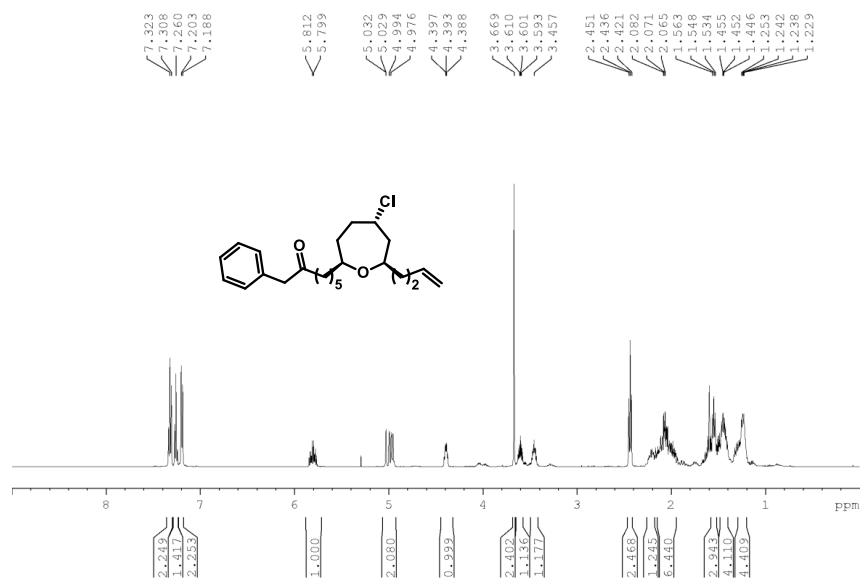


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

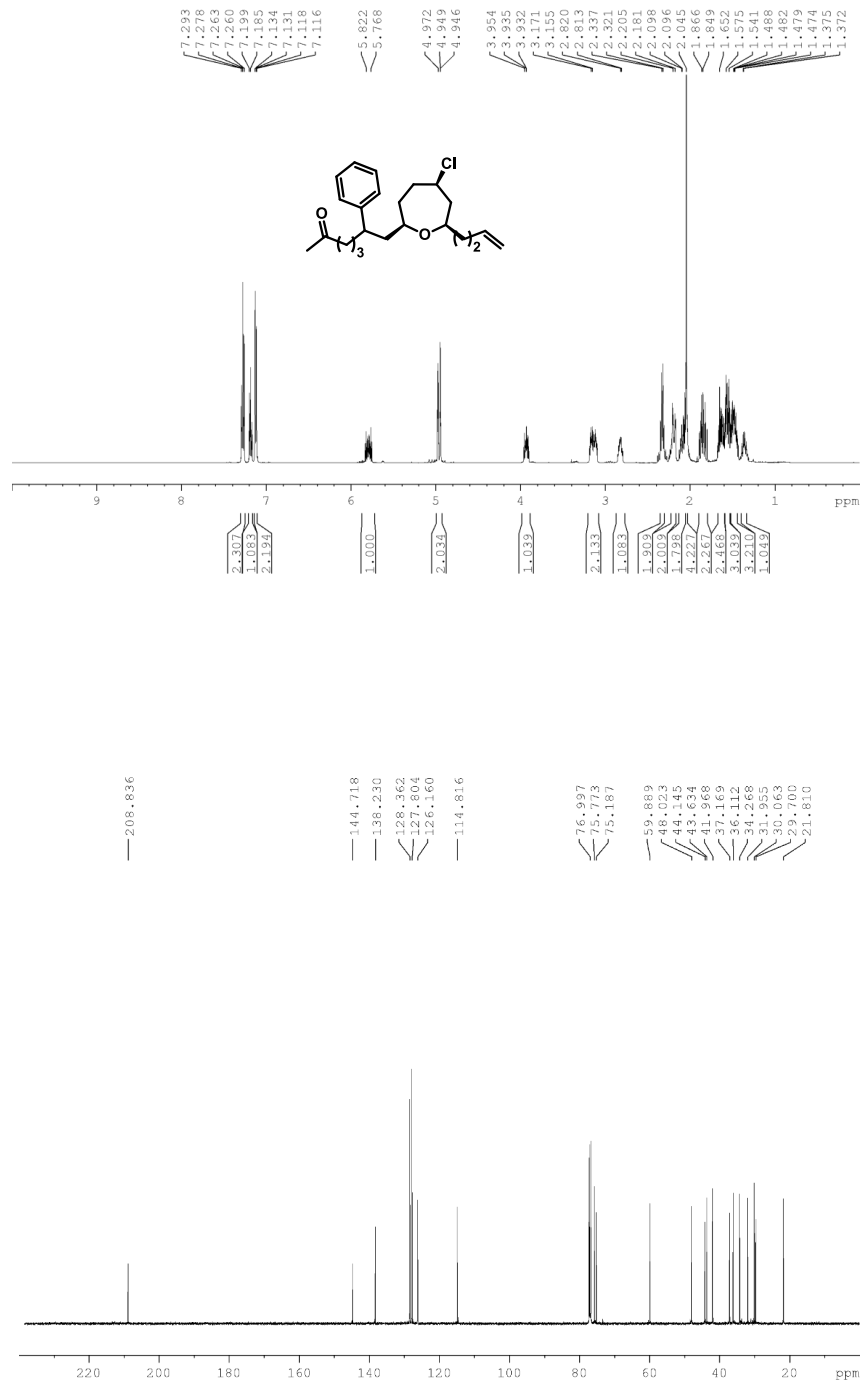
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

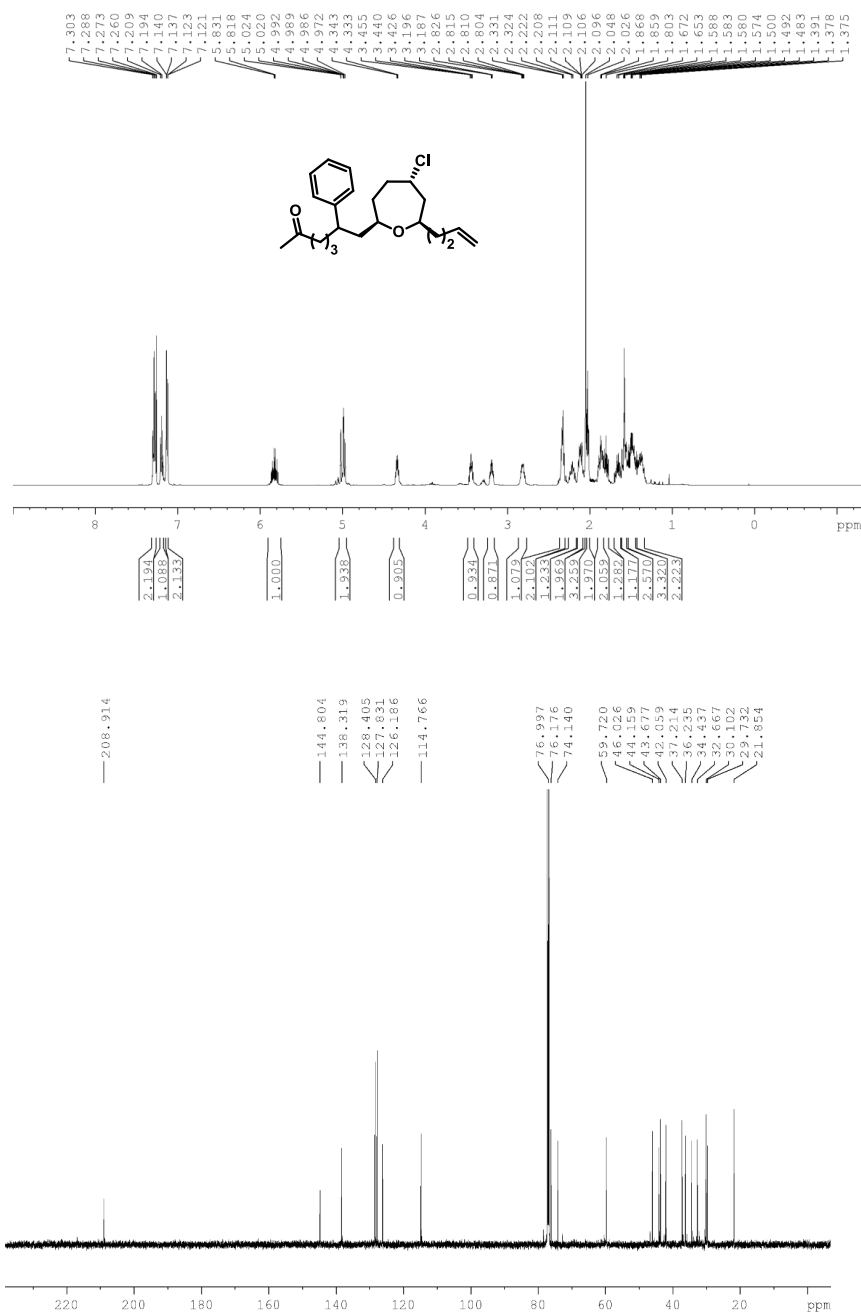


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

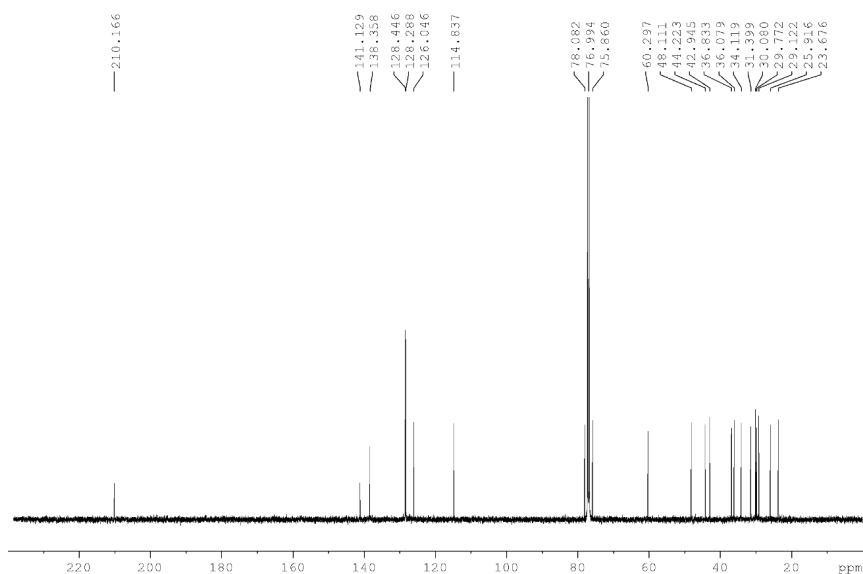
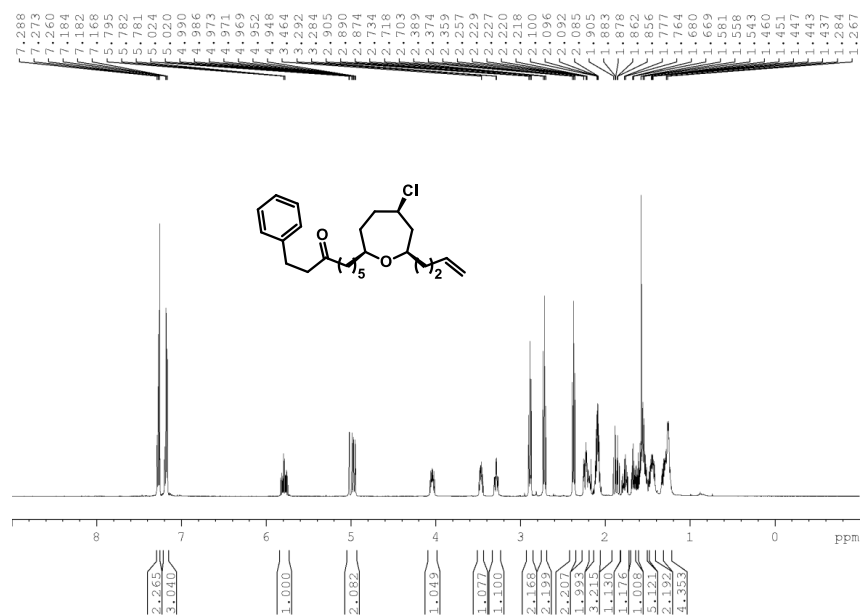
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

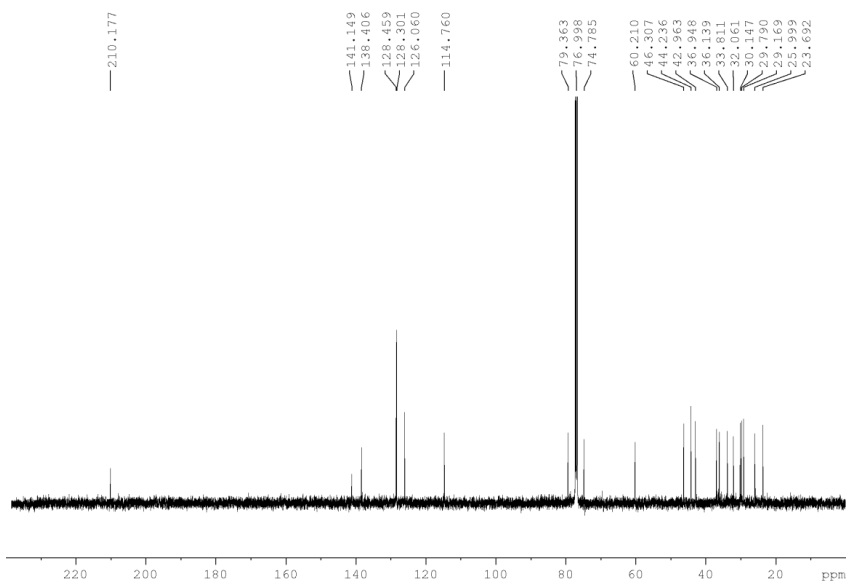
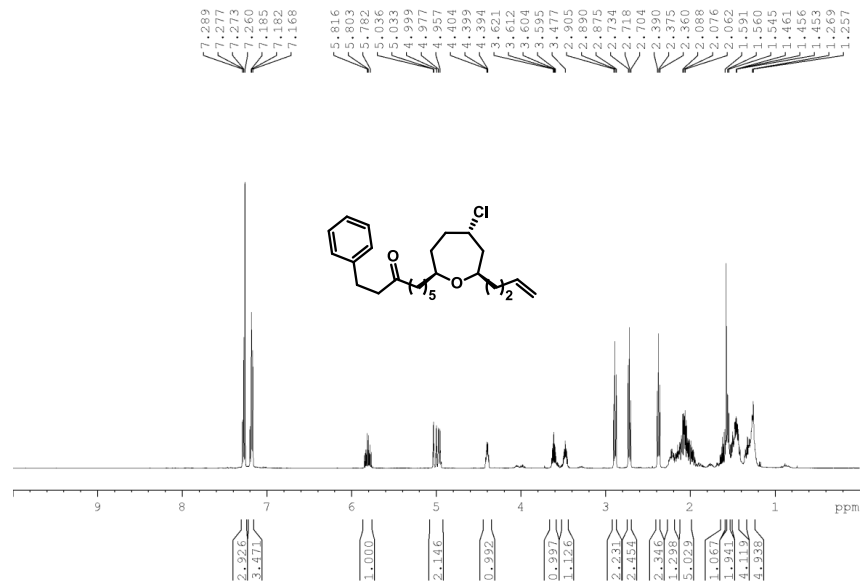


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

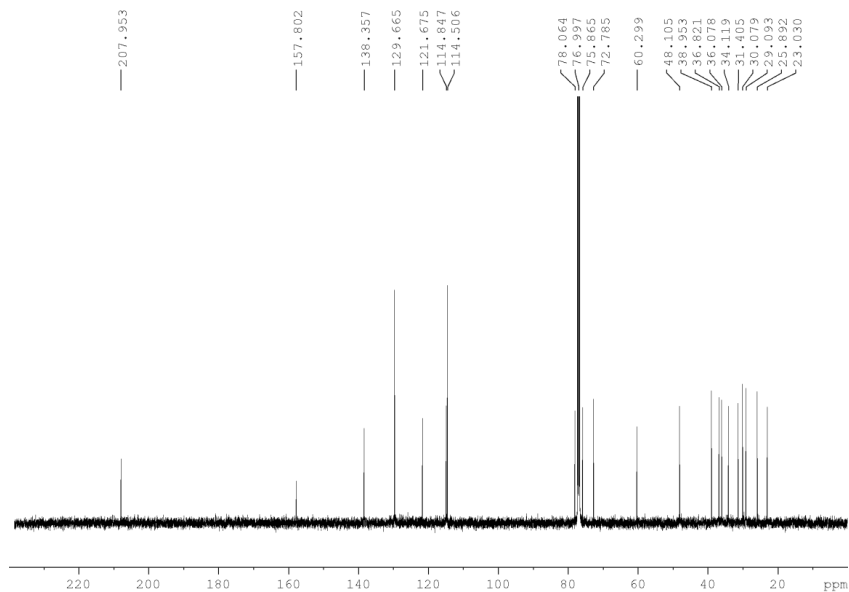
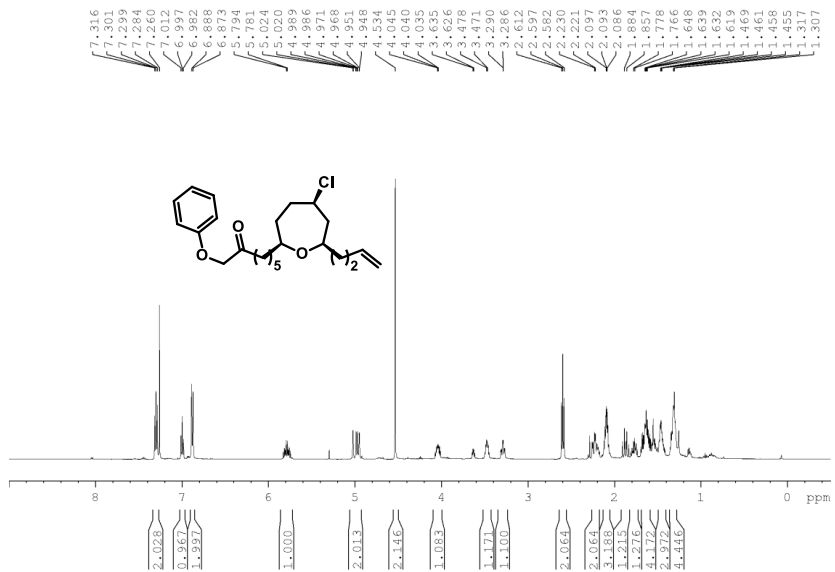
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

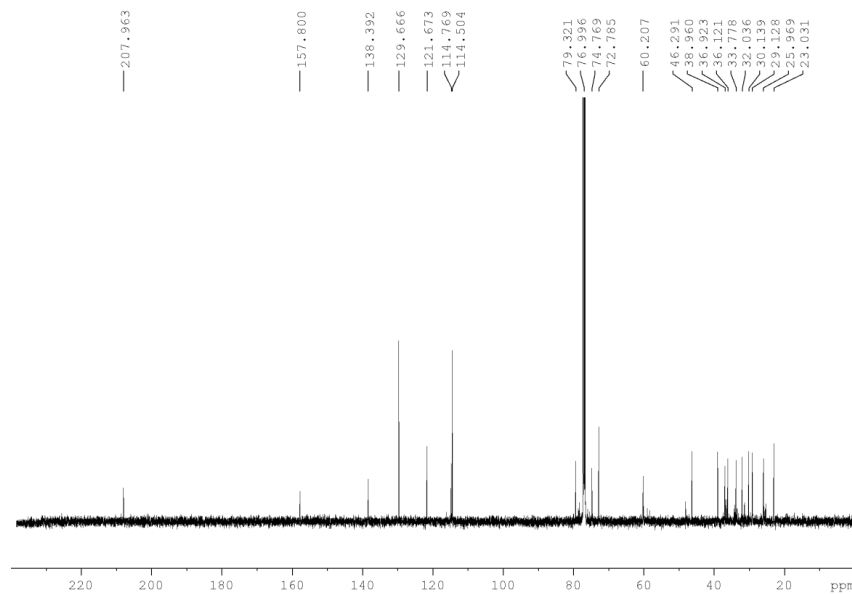
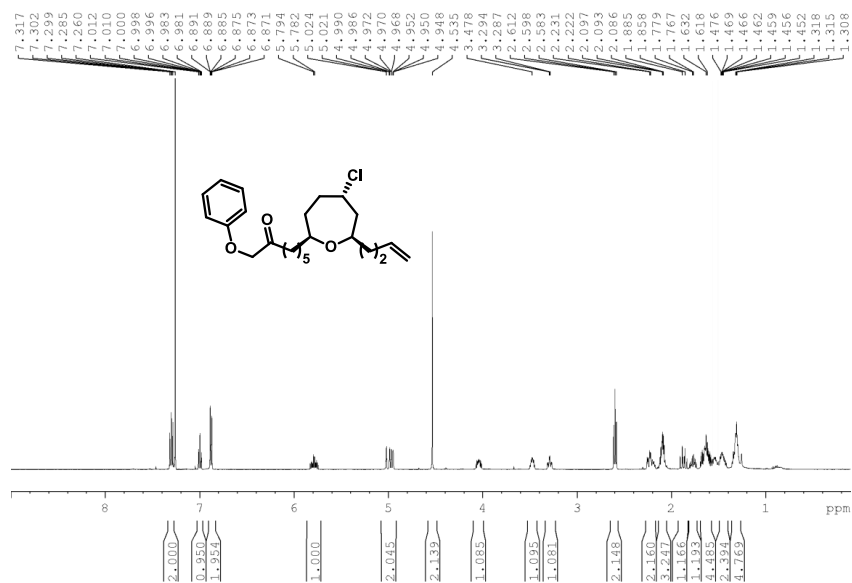


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxx

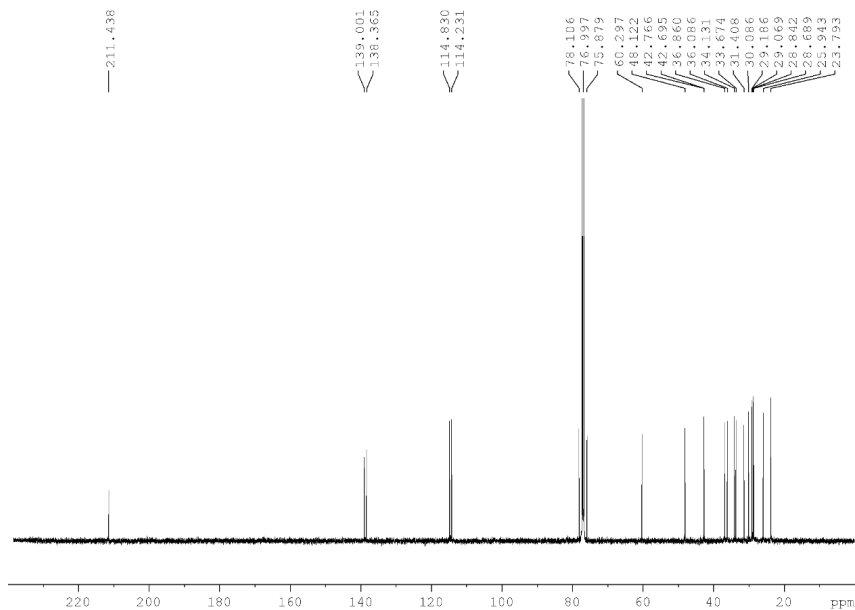
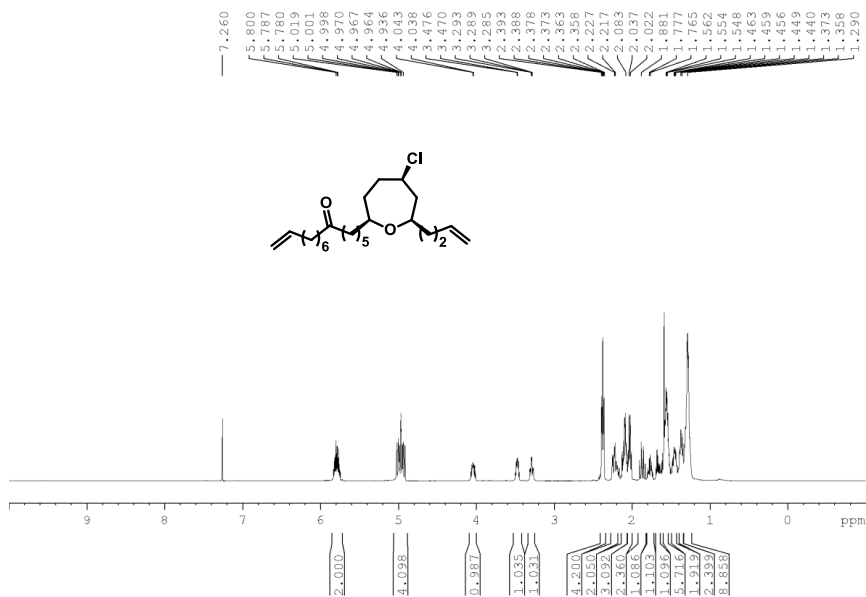
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

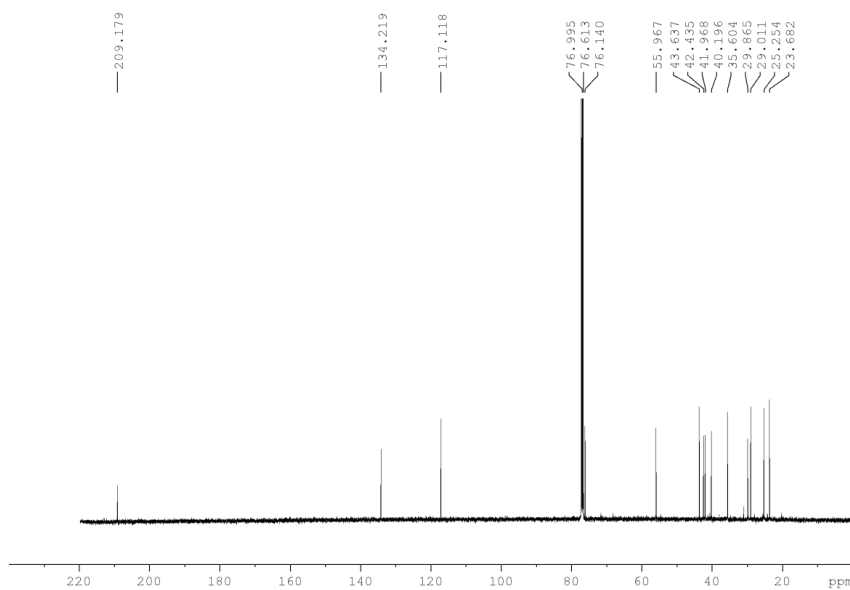
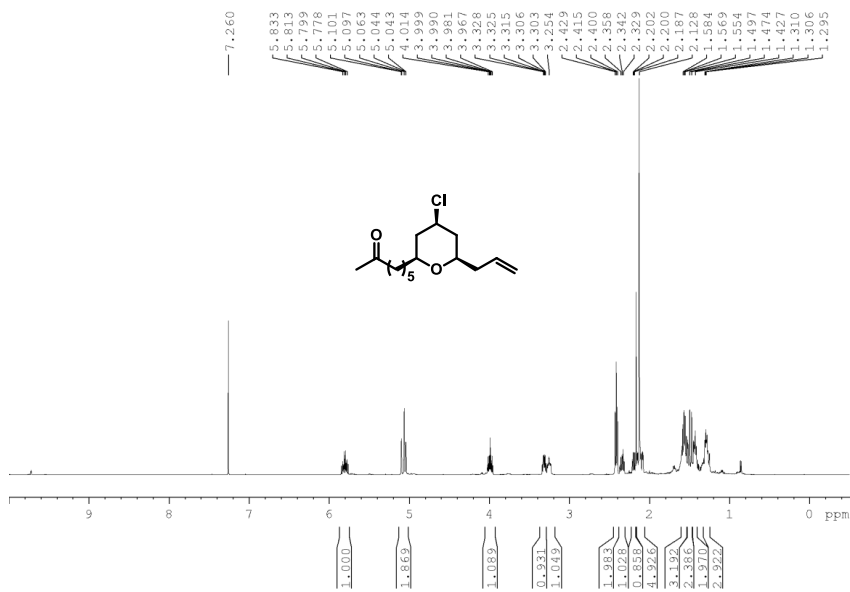


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

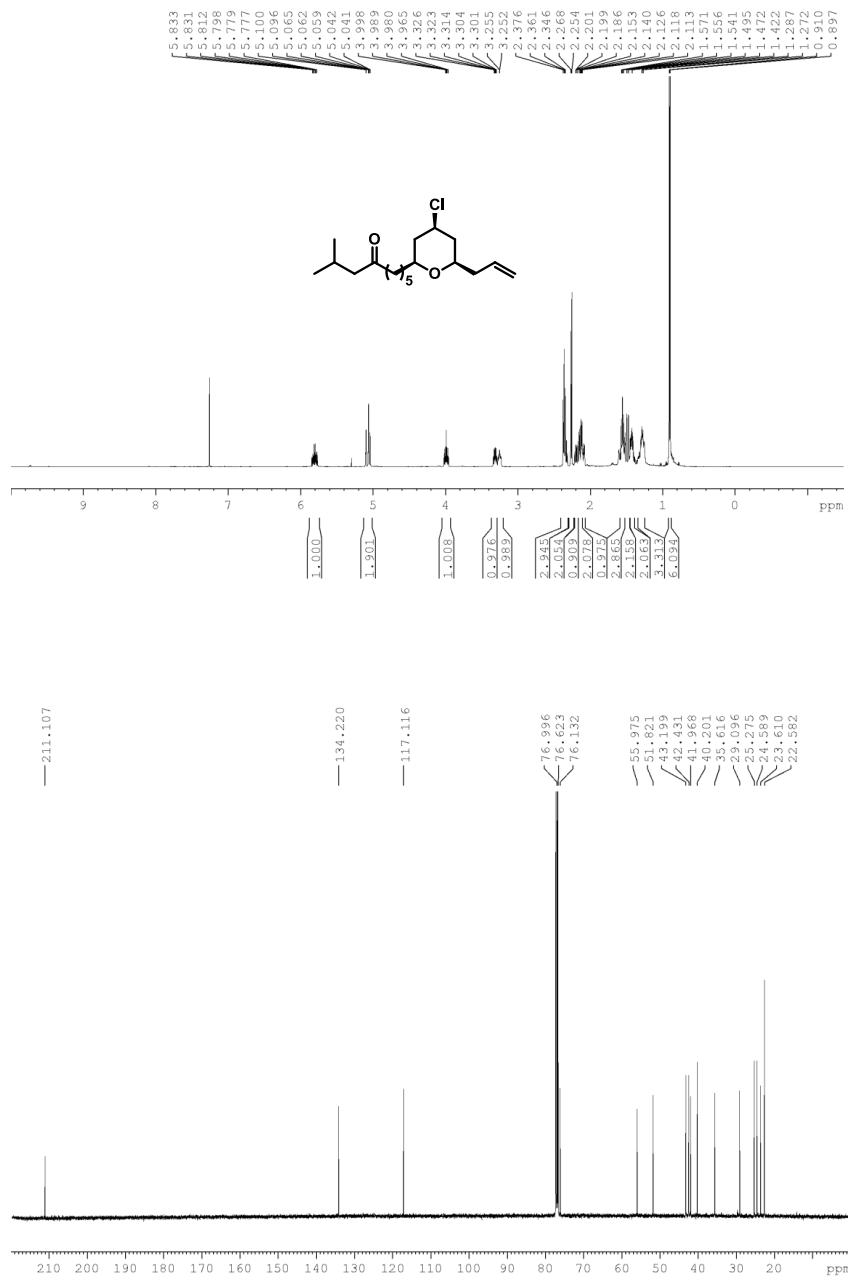
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

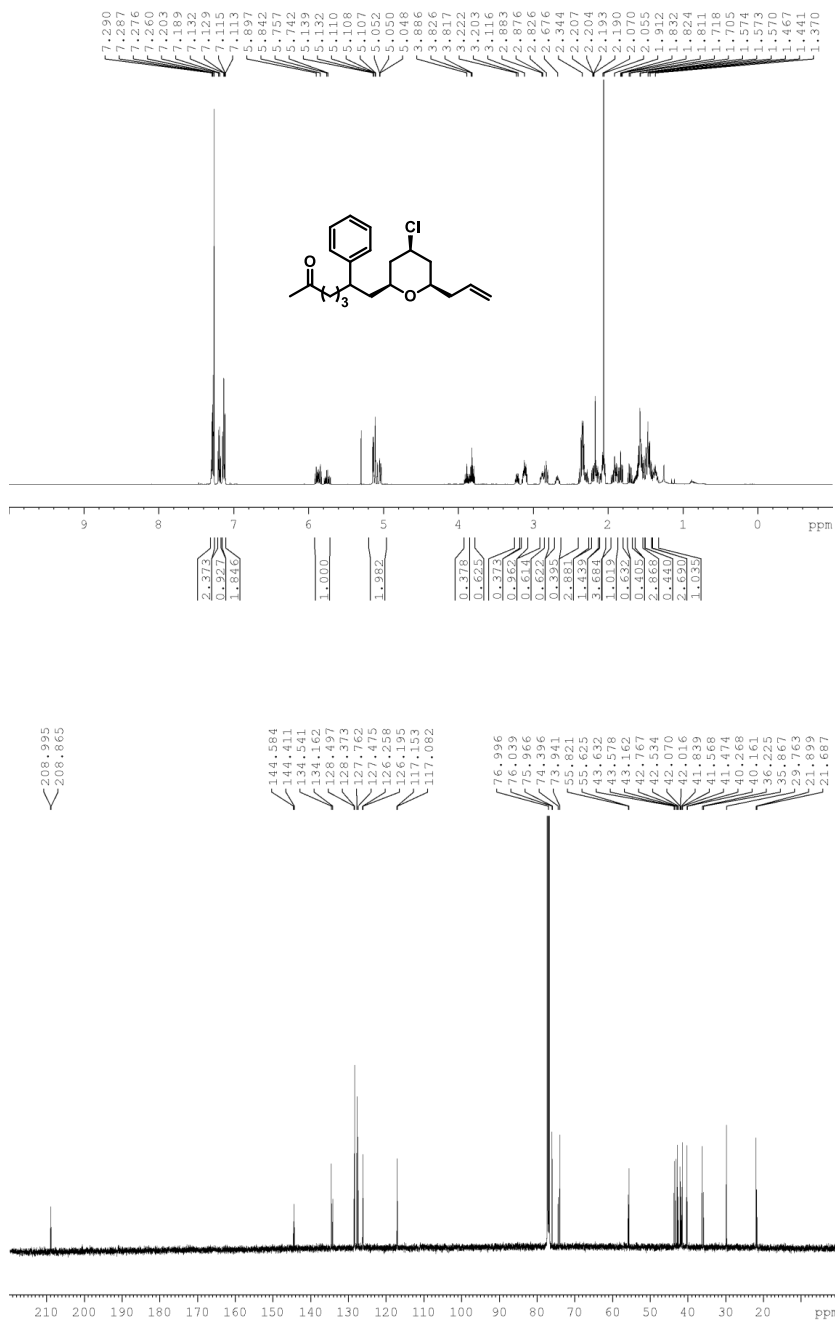
Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

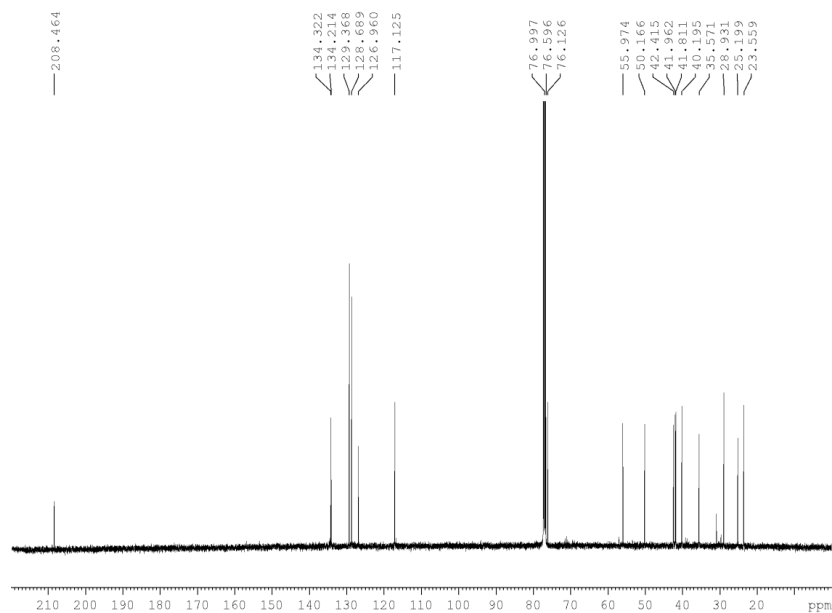
08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Anexo de Publicaciones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148 Código de verificación: NsyhBzxx

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Cite this: RSC Adv., 2015, 5, 6647

Received 10th October 2014
Accepted 16th December 2014

DOI: 10.1039/c4ra12143k

www.rsc.org/advances

A practical, catalytic and selective deprotection of a Boc group in *N,N'*-diprotected amines using iron(III)-catalysis†

Juan M. López-Soria,^a Sixto J. Pérez,^a J. Nicolás Hernández,^a Miguel A. Ramírez,^a Víctor S. Martín^{*a} and Juan I. Padrón^{*ab}

A selective, catalytic and practical method for removing a Boc group from several *N,N'*-diprotected amino acids and amine derivatives using iron(III) salts as sustainable catalysts is described. The process is clean, not needing a purification step. A theoretical study rationalizing the results with several metals is presented.

Iron occupies an important place amongst the biologically relevant metals and there is growing interest in using its salts as sustainable catalysts for organic transformations. A multitude of biological systems and functions rely upon the chemistry of iron-containing enzymes. It is one of the most abundant and inexpensive metals in the earth's crust, being an attractive metal for man-made synthetic transformations as no severe toxicity and side effects exist. Therefore, iron salts fulfil the criteria to be a perfect sustainable catalyst.¹

The *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group is one of the most widely used amino protecting groups. This group is usually used in combination with other orthogonal protecting groups, and its removal should be easy, practical and clean, avoiding waste. The most common methods for its removal use excess of an organic acid such as TFA or mineral acids such as sulphuric acid, hydrochloric acid and phosphoric acid in large scale.² However, the production of waste salt due to the neutralization is inevitable. Despite advances in this area,³ only a few methods can be found to selectively deprotect an alkoxy carbonyl group in *N,N*-dicarbamoyl (or amide)-protected amines,⁴ sometimes using hazardous compounds.⁵ Therefore a catalyst which would lead to simple and clean work-ups is desirable.

During our work directed to the synthesis of unsaturated α -amino acid derivatives to use in the aza-Prins cyclization, we found that iron(III) salts could efficiently catalyse the selective deprotection of *N*-Boc, which meet all requirements for a sustainable and greener chemical process. This promising result prompted us to explore the use of iron(III) salts as sustainable metal catalysts in the *N*-Boc deprotection.

Herein, we report the cleavage of *N*-Boc using catalytic amounts of iron(III) salts. A selective cleavage of the *N*-Boc group even in the presence of an *N*-Cbz group, is possible.

First, we decided to test different iron salts and compare them with other metal salts, in most cases, sustainable metals catalysts (Table 1).^{1b}

We chose the dimethyl ester *N,N*-Boc,Ts-amino acid **1a**, derived from L-aspartic acid, as the substrate to study this selective *N*-Boc deprotection. Very good results with different metal salts, from indium(III) chloride to several iron salts through other transition metals like gold(III), were obtained (Table 1).

Using stoichiometric amounts, several salts of iron, indium, gold and molybdenum afforded quantitative yields of the desired products (Table 1, entries 1, 6, 10, 14, 17 and 24). FeCl₃ led to shorter reaction times (15 min) and a cleaner reaction (Table 1, entry 1). No column chromatography was necessary after work-up. Besides iron(III) salts only a few sustainable metals deprotected the *N*-Boc group, obtaining the best results with MoCl₃ (Table 1, entries 19–26).

The other iron salts (except Fe(OTf)₃) and indium(III) chloride behave similarly but with longer reaction times. The deprotection with Fe(OTf)₃, AuCl₃ and MoCl₃ lead to a waste after the work-up being necessary a further chromatography purification (Table 1, entries 8, 17 and 24 respectively).⁶

To our delight, the removal of *N*-Boc works with sub-stoichiometric amounts of several metals with excellent yields (Table 1, entries 3, 9, 15, and 18). Decreasing the amount of FeCl₃ increased the reaction time but the yields remained almost quantitative except with 0.1 equiv. that lead to 80% in 24 h (Table 1, entry 5). However, the combination of this

^aInstituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González", CIBICAN, Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206, La Laguna, Tenerife, Spain. E-mail: vmartin@ull.es; Fax: +34 922 318 571

^bInstituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206, La Laguna, Tenerife, Spain. E-mail: jipadron@ipna.csic.es; Fax: +34 922260135

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c4ra12143k

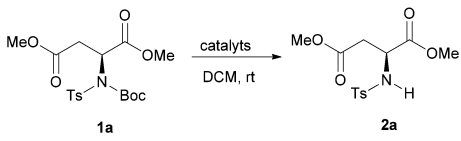
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Table 1 Optimization of *N*-Boc cleavage of *N,N*-Ts, Boc-amines in a sustainable context^a



Entry	Catalyst	mol.	Time	Yield [%]
1	FeCl ₃	1.0	15 min	>99
2	FeCl ₃	0.5	45 min	>99
3	FeCl ₃	0.3	2 h	>99
4	FeCl ₃	0.2	10 h	>99
5	FeCl ₃	0.1	24 h	80
6	FeBr ₂	1.0	24 h	>99
7	FeCl ₂	1.0	24 h	NR ^b
8	Fe(OTf) ₃	1.0	15 min	D ^c
9	Fe(OTf) ₃	0.3	30 min	>99
10	FeCl ₃ ·6H ₂ O	1.0	12 h	>99
11	Fe(acac) ₃	1.0	24 h	NR ^b
12	Fe(acac) ₃ /TMSCl	0.1/1	24 h	>99
13	FeCl ₃ /TMSCl	0.1/1	45 min	>99
14	InCl ₃	1.0	8 h	>99
15	InCl ₃	0.3	12 h	>99
16	RuCl ₃	1.0	24 h	NR ^b
17	AuCl ₃	1.0	45 min	>99
18	AuCl ₃	0.3	12 h	84
19	NiCl ₂	1.0	24 h	NR ^b
20	MnBr ₂	1.0	24 h	NR ^b
21	CuCl ₂	1.0	24 h	NR ^b
22	CuCl	1.0	24 h	NR ^b
23	ZnCl ₂	1.0	12 h	56
24	MoCl ₃	1.0	12 h	>99
25	MoCl ₃	0.3	12 h	35
26	MgCl ₂	1.0	24 h	NR ^b

^a The reaction was conducted with 0.5 mmol of **1a** in 5 mL of DCM at room temperature. No inert atmosphere is necessary. ^b NR = no reaction. ^c D = decomposition.

amount of FeCl₃ with 1 equiv. of trimethylsilyl chloride (TMSCl) increased the yield to 99% and decreased the reaction time to 45 min (Table 1, entry 13). Control experiments confirmed that in the absence of the iron salts no reaction was observed (Table 2, entry 2).

In the first experiments, the reaction was conducted under strict moisture free conditions, dry CH₂Cl₂ at room temperature under inert atmosphere, with excellent yields. The reactions works equally well using FeCl₃ of 99.999% of purity.

In a further step, we obtained the same results without inert atmosphere, showing that moisture is not implicated in the deprotection of *N*-Boc group.

From all metals tested above, we have chosen FeCl₃ as the best catalyst because it is cheap and sustainable, leads to a clean reaction with excellent yield and short reaction time, and it does not require a chromatographic purification. Taking into consideration all this data, we found the best conditions to be FeCl₃ (1 or 0.3 equiv.) or the combination FeCl₃/TMSCl (Table 1,

entries 1, 3 and 13 respectively). With this methodology we have scaled the reaction up to 2 grams.

To explore the scope and limitations of our method, we investigated several α -amino acids with different *N*-protecting groups and functionalities. The deprotection of *N*-Boc is effective when the nitrogen bears other protecting groups (PG¹) such as tosyl, mesyl, nosyl, acetate, Boc and Cbz (Table 2). The possibility to alternate whatever of the three iron salt options lead to the *N*-Boc deprotection with excellent yields. The method works very well with internal double bonds present in the molecule (Table 2, entries 3–5). In this case, the best yield was obtained using 1 equiv. of iron(III) chloride which led to quantitative yields and the double bond was unaffected. No isomerization of the *cis*-double bond was observed. The reaction works really well with amino acids bearing an aromatic group such as phenylalanine derivatives (Table 2, entries 27–29), failing when a free hydroxyl group is present (Table 2, entries 30–32).

In the presence of other functional groups such as esters (glutamic acid derivatives) the *N*-Boc deprotection works well when the other *N*-protecting group is tosyl or mesyl (Table 2, entries 6–11). The same behavior was observed when PG¹ was a nosyl group and aspartic acid derivatives were used as starting materials (Table 2, entries 12–14).

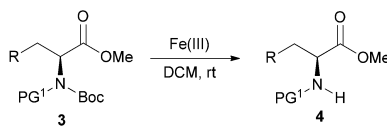
On the other hand, we found that our method selectively deprotected an *N*-Boc group in *N,N*-di-Boc-protected α -amino acids (Table 2, entries 15–17). We found the procedure to be highly general, yielding the corresponding *N*-Boc amino derivatives (Table 2, entries 18–20).⁷

Considering that the metal catalysis works with the *N,N*-di-Boc moiety, we wondered if this methodology could be extended to other situations in which the nitrogen is doubly protected with an additional alkoxycarbonyl group as Cbz. To our surprise, the procedure removes selectively, and with excellent yield, the *N*-Boc group leading the *N*-Cbz monoprotected amino acid derivatives (Table 2, entries 24–26). The complete and selective deprotection of *N*-Boc group was obtained using substoichiometric amounts of iron(III) chloride (Table 2, entries 25 and 26).⁸ With this method we are able to distinguished between two alkoxycarbonyl groups, improving the results of other methods developed in our group.⁹

When the additional protecting group is a carboxylic acyl derivative (e.g. acetate) the cleavage of the *N*-Boc group needed more time but remained as efficient using 1 equiv. of iron(III) chloride (Table 2, entry 21). After 12 h, the reactions with substoichiometric amounts of iron(III) chloride were not complete (Table 2, entries 22 and 23). It should be noted that the *N*-Boc deprotection of α -amino acids occurs without any detectable racemization.¹⁰

Next, we wondered about the relation between *N*-Boc deprotection and the functional groups present in the molecule. We focused on the presence of the ester of the α -amino acid and the other protecting group of the nitrogen (Table 3). The method works equally well when the carboxylic group of the α -amino acid is not present in the molecule. The cleavage of the *N*-Boc group in the amines occurs with very good yield when the nitrogen of the amine bears a tosyl group (Table 3, entries 1–3).

Table 2 Iron(III) salts catalyse *N*-Boc Cleavage^{a,b}



Entry	R	PG ¹	PG ²	FeCl ₃ /TMSCl (equiv.)	Yield [%]
1	CH ₂ COOMe	H	Boc	1/0	NR
2	CH ₂ COOMe	Ts	Boc	0/1	NR
3	CH ₂ (CH=CH)(CH ₂) ₂ CH ₃ -(Z)	Ts	Boc	1/0	>99
4	CH ₂ (CH=CH)(CH ₂) ₂ CH ₃ -(Z)	Ts	Boc	0.1/1	84
5	CH ₂ (CH=CH)(CH ₂) ₂ CH ₃ -(Z)	Ts	Boc	0.3/0	83
6	CH ₂ COOMe	Ms	Boc	1/0	>99
7	CH ₂ COOMe	Ms	Boc	0.1/1	>99
8	CH ₂ COOMe	Ms	Boc	0.3/0	>99
9	CH ₂ COOMe	Ts	Boc	1/0	>99
10	CH ₂ COOMe	Ts	Boc	0.1/1	>99
11	CH ₂ COOMe	Ts	Boc	0.3/0	>99
12	COOMe	Ns	Boc	1/0	>99
13	COOMe	Ns	Boc	0.1/1	94
14	COOMe	Ns	Boc	0.3/0	>99
15	H	Boc	Boc	1/0	70
16	H	Boc	Boc	0.1/1	86
17	H	Boc	Boc	0.3/0	90
18	CH ₂ COOMe	Boc	Boc	1/0	69
19	CH ₂ COOMe	Boc	Boc	0.1/1	92
20	CH ₂ COOMe	Boc	Boc	0.3/0	91
21	COOMe	Ac	Boc	1/0	>99 ^d
22	COOMe	Ac	Boc	0.1/1	59 ^e
23	COOMe	Ac	Boc	0.3/0	76 ^e
24	CH ₂ COOMe	Cbz	Boc	1/0	85
25	CH ₂ COOMe	Cbz	Boc	0.1/1	>99
26	CH ₂ COOMe	Cbz	Boc	0.3/0	>99
27	Ph	Ts	Boc	1/0	95
28	Ph	Ts	Boc	0.1/1	>99
29	Ph	Ts	Boc	0.3/0	80
30	CH ₂ CH ₂ OH	Ts	Boc	1/0	— ^e
31	CH ₂ CH ₂ OH	Ts	Boc	0.1/1	— ^e
32	CH ₂ CH ₂ OH	Ts	Boc	0.3/0	— ^e

^a The reaction was conducted with 0.5 mmol of **1a** in 5 mL of DCM at room temperature. No inert atmosphere is necessary. ^b NR = no reaction. ^c H NMR yield. ^d 12 h of reaction time. ^e Decomposition of the starting material.

However, the cleavage of *N*-Boc protected secondary amines was not successful (Table 3, entries 4–6). No reaction was observed with an *N*-Boc protected primary amine (PG¹ = H) (Table 2, entry 1).

Then, to study the influence of the metal and protecting group of the amine in the *N*-Boc deprotection, we carried out DFT theoretical calculations at the B3LYP/Def2-SVP level. The polarizable continuum model (PCM) implemented in Gaussian 03 was used with methylene chloride as solvent.¹¹ We performed these calculations over the simplified structure of *tert*-butyl *N*-methyl-*N*-sulfonylmethylcarbamate associated with the following Lewis acids; FeCl₃, InCl₃, CuCl₂, MoCl₃, AuCl₃, MgCl₂ and RuCl₃. As a result of this study, previous to the *N*-Boc removal three structures were possible. (1) The structure **I** in which the carbonyl and sulfonyl groups are chelating the metal.

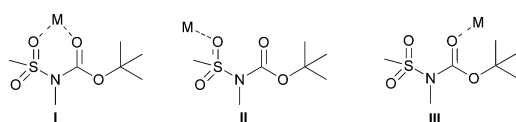
(2) The structure **II** where only the sulfonyl group is coordinated to the metal. (3) The structure **III** where only the carbonyl group is coordinated to the metal (Fig. 1).

Iron(III), indium(III) and ruthenium(III) have two complexes, being the most unstable the most reactive for iron and ruthenium. In the case of FeCl₃ the reactive complex-III is 2.15 kcal mol⁻¹ more unstable than the complex FeCl₃-II. The stability gap between both ruthenium(III) complexes differ in 1.42 kcal mol⁻¹. In the case of indium(III), the complex InCl₃-I is 1.04 kcal mol⁻¹ more stable. Next, we decided to study the influence of the sulfonyl group and the different metals on the O–C(CH₃)₃ bond (Table 4). We studied the bond order of O–C(CH₃)₃ bond using a recent definition of bond order, called the Laplacian bond order (LBO).¹² It should be emphasized that the LBO is a definition of covalent bond order rather than total bond order.¹³

Table 3 Deprotection of *N*-Boc, *N*-substituted aliphatic amines^{a,b}

Entry	Substrate	FeCl ₃ /TMSCl (equiv.)	Product	Yield [%]
1		1/0		94
		0.1/1		81
		0.3/0		89
2		1/0		>99
		0.1/1		95
		0.3/0		97
3		1/0		>99
		0.1/1		98
		0.3/0		>99
4		1/0	—	NR
		0.1/1	—	NR
		0.3/0	—	NR
5		1/0	—	NR
		0.1/1	—	NR
		0.3/0	—	NR
6		1/0	—	NR
		0.1/1	—	NR
		0.3/0	—	NR

^a The reaction was conducted with 0.5 mmol of amide/amine in 5 mL of DCM at room temperature. No inert atmosphere is necessary. ^b NR = no reaction.



M = Fe(III), Cu(II), Mo(III), In(III), Au(III), Mg(II), Ru(III)

Fig. 1 Metal complexes involved in the *N*-Boc deprotection of *tert*-butyl *N*-methyl-*N*-sulfonylmethylcarbamate.

We performed the LBO studies over two simplified models; **A** with *N*-sulfonylmethyl and **B** with *N*-methyl (Table 4). A very good correlation between LBO values and C–O bond lengths (Å) in model **A** was observed (Table 4).¹⁴

The LBO value decreases with all the metals, being the lowest with a protic acid (Table 4, entry 2, model **A**). The presence of the metal produces a weakening of the O–C(CH₃)₃ bond due to an enlargement of this bond, that favor the *N*-Boc deprotection (Table 4, entries 4–7, model **A**). This bond becomes more ionic leading to a greater decarboxylative ability according to the mechanism where the rupture of the O–C(CH₃)₃ bond is assumed to be the rate-controlling process.¹⁵ Also, we have found that the effective limit for the LBO value is around that for MgCl₂ (Table 4, entry 8, model **A**). All the metals with a LBO value >0.125 do not contribute to remove the *N*-Boc group (Table 4, entries 8–13, model **A**). In all the cases, the metals that favor the deprotection present coordination with the carbonyl of the ester group. The process is inhibited when the metal

Table 4 Influence of sulfonyl group and Lewis acid in the bond length of O–C(CH₃)₃ bond^{a,b}

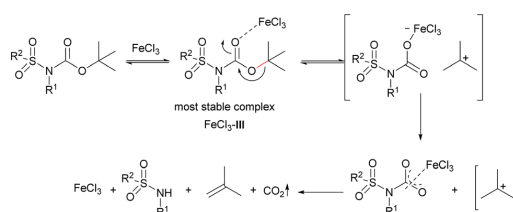
Entry	Lewis acid	C–O bond (Å)		LBO	
		A	A	B	B
1	—	1.480	0.17566	1.467	0.21497
2	H ⁺	1.548	0.05957	1.522	0.09472
3	Mg ²⁺	1.519	0.10053	1.493	0.14376
4	MoCl ₃ -I	1.513	0.11258	1.491	0.14760
5	FeCl ₃ -III	1.507	0.11844	1.493	0.12909
6	AuCl ₃ -I	1.508	0.11913	1.493	0.14595
7	InCl ₃ -I	1.509	0.12015	1.490	0.15513
8	MgCl ₂ -I	1.505	0.12552	1.493	0.16528
9	RuCl ₃ -III	1.501	0.12839	1.488	0.15714
10	CuCl ₂ -I	1.501	0.13535	1.488	0.15922
11	FeCl ₃ -II	1.492	0.15322	—	—
12	InCl ₃ -II	1.490	0.15708	—	—
13	RuCl ₃ -II	1.489	0.16037	—	—

^a **I**, **II** or **III** indicate which type of complex is implicate. ^b In the model **B** the only possible interaction with the metal is through the carbonyl of the Boc group.

coordination is through the sulfonyl group (Table 4, entries 11–13, model **A**).

A simplified mechanism according with the experimental and theoretical results is shown in Scheme 1.

Several factors contribute to facilitate the deprotection of the *N*-Boc group. The presence of an electron withdrawing group attached to the nitrogen, the adequate metal at the Lewis acid and its counteranion. The results of a geometric optimization of model **B** show the importance of the electron withdrawing group to favor the removal of *N*-Boc group. In all the metal cases with this model, the LBO value is higher than 0.125, therefore



Scheme 1 Plausible mechanism of *N*-Boc deprotection catalyzed by iron(III) chloride.

the removal of the Boc group is not favored (Table 4, entries 3–10, model B). Only with protic acid the LBO values is lower than 0.125 justifying the deprotection (Table 4, entry 2, model B).

The nature of the counteranion is another important factor. Sometimes, in the cationic complexes, the counteranion is assumed to be quite separated from the complexed cation. We can observe this effect comparing the results of magnesium salts; MgCl₂ and counteranion-free Mg²⁺ (Table 4, entries 3 and 8 respectively, model A).¹⁶ With chloride as counter anion, the MgCl₂ is unable to produce the removal of *N*-Boc. However, with perchlorate as counteranion the deprotection of *N*-Boc occurs with good yield although with the necessity of increasing the reaction temperature.^{5a} This difference of reactivity is due to a high ionic character of the perchlorate ion with a weak tendency to coordinate metal ions, which enhances the Lewis acid power of the metals counterions.¹⁶ In our case, the iron(III)chloride is a strong enough Lewis acid to produce this deprotection with substoichiometric amounts in a sustainable and green context, not being necessary to modulate the counteranion.

In conclusion, we have developed a catalytic, general and selective method to deprotect *N*-Boc using catalytic amounts of iron(III) chloride as sustainable catalyst. The method is clean, not being necessary further chromatography purification. A DFT study, in combination with LBO method with different metals is presented and supported the importance of the electron withdrawing in the *N*-Boc group deprotection. The iron(III) chloride is active in the unstable complex through weakening the O–C bond of the *tert*-butyl group leading to an easier decarboxylation. With this catalyst we can selective cleave the *N*-Boc group even in the presence of an *N*-Cbz group. Thus, the *N*-Boc deprotection falls into a sustainable and greener context.

Acknowledgements

This research was co-financed by the Spanish MINECO (CTQ2011-28417-C02-01), the European Regional Development Fund (FEDER), the Spanish Ministerio de Educación (Programa Campus de Excelencia Internacional CEI10/00018), and the EU Research Potential (FP7-REGPOT-2012-CT2012-31637-IMBRAIN). S. J. P. thanks the Spanish MINECO for a F. P. U. fellowship.

Notes and references

- (a) S. Enhtaler, K. Junge and M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 3317; (b) W. M. Czaplak, M. Mayer, J. Cvengros and A. J. v. Wangelin, *ChemSusChem*, 2009, **2**, 396; (c) B. Plietker, *Synlett*, 2010, 2049.
- T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 3rd edn, 1999 and references cited therein.
- (a) K. Nadia, B. Malika, K. Nawel, B. M. Yazid, R. Zine and N.-E. Aouf, *J. Heterocycl. Chem.*, 2004, **41**, 57; (b) J. Wang, Y.-L. Liang and J. Qu, *Chem. Commun.*, 2009, 5144; (c) R. Belghiche, Z. Cheraiet, M. Berredjem, M. Abbasi and N.-E. Aouf, *Eur. J. Chem.*, 2012, **3**, 305; (d) G. P. Kumar, D. Rambabu, M. V. Basaveswara and M. Pal, *J. Chem.*, 2013, 916960, 5 pages. (e) D. N. Kommi, D. Kumar and A. K. Chakraborti, *Green Chem.*, 2013, **15**, 756.
- (a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy and K. S. Reddy, *Synlett*, 2002, 468; (b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Srinivasa-Reddy and K. Bhaskar-Reddy, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 1549.
- (a) J. A. Stafford, M. Brackeen, D. S. Karanewsky and N. L. Valvano, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 7873; (b) The National Fire Protection Association ranks magnesium perchlorate as barely hazardous for health and as oxidizing product.
- Fe(OTf)₃ is a strong Lewis acid that produces decomposition of the **1a** using 1 equiv. (Table 1, entry 8). However very good results with substoichiometric amounts were obtained, being necessary a further chromatography (Table 1, entry 9).
- The yields of glutamic derivatives were much better than the shorter alanine derivatives. The reaction crude only shows the final deprotected amine.
- With *N*-Ts,Cbz dimethyl ester of aspartic acid, the deprotection of Cbz group took place in 70% yield. The reaction is slower lasting 12 h and using the combination FeCl₃/TMSCl.
- (a) J. N. Hernández, M. A. Ramírez and V. S. Martín, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 743; (b) J. N. Hernández, F. R. P. Crisóstomo, T. Martín and V. S. Martín, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 5050.
- Comparative analysis of *N*-tosyl-protected α -amino acids and similar materials obtained by the *N*-Boc-*N*-tosyl-diprotection and further *N*-Boc cleavage sequence using the present methodology provided compounds with identical specific rotations.
- M. J. Frisch and G. W. Trucks, *et al.*, *Gaussian 03, Revision E.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004; D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople, *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, 2004.
- T. Lu and F. Chen, *J. Phys. Chem. A*, 2013, **117**, 3100.
- Bond order is an important concept for understanding the nature of a chemical bond.
- The C–O bond length in Armstrong and reported in Table 4 were measured through the Gaussian program.
- I. W. Ashworth, B. G. Cox and B. Meyrick, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 8117.
- (a) K. M. Doxsee, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4712; (b) R. Dalpozzo, G. Bartoli, L. Sambri and P. Melchiorre, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 3501.

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

Hydroamination

Enantiodivergent Synthesis of (+)- and (–)-Pyrrolidine 197B: Synthesis of *trans*-2,5-Disubstituted Pyrrolidines by Intramolecular Hydroamination

Sixto J. Pérez,^[a] Martín A. Purino,^[a] Daniel A. Cruz,^[a] Juan M. López-Soria,^[a, d]
Rubén M. Carballo,^[c] Miguel A. Ramírez,^[a] Israel Fernández,^{*,[b]} Víctor S. Martín,^{*,[a]} and
Juan I. Padrón^{*,[a, d]}

Abstract: A highly efficient, diastereoselective, iron(III)-catalyzed intramolecular hydroamination/cyclization reaction involving α -substituted amino alkenes is described. Thus, enantiopure *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines and *trans*-5-substituted proline derivatives were synthesized by means of a combination of enantiopure starting materials, easily available from L- α -amino acids, with sustainable metal cata-

lysts such as iron(III) salts. The scope of this methodology is highlighted in an enantiodivergent approach to the synthesis of both (+)- and (–)-pyrrolidine 197B alkaloids from L-glutamic acid. In addition, a computational study was carried out to gain insight into the complete diastereoselectivity of the transformation.

Introduction

Five-membered azacycles are common structural units in the fields of organic and medicinal chemistry. Thus, they can be found in a good number of natural products containing the parent pyrrolidine ring, organocatalysts having optically active proline residues or derivatives thereof, and drugs.^[1–3]

Over the last decade, we have been involved in the synthesis of azacycles of several sizes using the Prins cyclization and iron(III) salts as sustainable catalysts.^[4] We have developed new methodologies to generate substituted piperidines and tetra-

hydropyridines, which were applied to the synthesis of different natural products such as coniine (Scheme 1).^[5] On the other hand, the synthesis of 3,5-disubstituted pyrrolidines and pyrroles was accomplished through the aza-Cope/Mannich tandem cyclization, and applied to the synthesis of the male-attracting pheromones from the poison glands of ants *Leptothoracini*.^[6] More recently, Cao et al. have used this aza-Cope/Mannich procedure as the key reaction in the formal synthesis of cycloclavine and the construction of the ACDE ring system of daphenylline (Scheme 1).^[7]

As a continuation of our previous work, we have now focused on the synthesis of *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines and their application towards the synthesis of natural products. However, direct formation of these type of azacycles through an aza-Prins cyclization does not occur, which agrees with a disfavored 5-*endo*-trig cyclization according to Baldwin's rules (Scheme 2).^[8,9]

Therefore, the development of new methodologies allowing efficient and stereocontrolled access to these nitrogen heterocycles is a challenge for synthetic organic chemists. Among these methodologies, the intramolecular hydroamination reaction (IHR) has become nowadays one of the most powerful tools towards the synthesis of azacycles.^[10] This process involves the direct addition of nitrogen and hydrogen atoms to carbon–carbon multiple bonds with atom economy. Moreover, it is well-known that hydroamination of alkenes is more difficult than that of alkynes because of the lower reactivity and electronic density of the C=C bond. Although enantioselective olefin hydroamination is potentially a powerful and efficient approach, the reported procedures so far are typically based on using rare and expensive transition metals and ligands.^[10,11,37e] It would therefore be desirable to overcome this

[a] Dr. S. J. Pérez, Dr. M. A. Purino, D. A. Cruz, J. M. López-Soria, Prof. M. A. Ramírez, Prof. V. S. Martín, Dr. J. I. Padrón
Instituto Universitario de Bio-Organica "Antonio González" (CIBICAN)
"Síntesis Orgánica Sostenible, Unidad Asociada al CSIC"
Departamento de Química Orgánica, Universidad de La Laguna
C/Francisco Sánchez 2, 38206, La Laguna, Tenerife (Spain)
Fax: (+34) 922318571
E-mail: vmartin@ull.es

[b] Dr. I. Fernández
Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid (Spain)
E-mail: israel@quim.ucm.es

[c] Dr. R. M. Carballo
Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química
Universidad Autónoma de Yucatán, C/41, n° 421 x 26 y 28
97150 Mérida, Yucatán (México)

[d] J. M. López-Soria, Dr. J. I. Padrón
Instituto de Productos Naturales y Agrobiología
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
C/Francisco Sánchez 3, 38206, La Laguna, Tenerife (Spain)
Fax: (+34) 922260135
E-mail: jipadron@ipna.csic.es

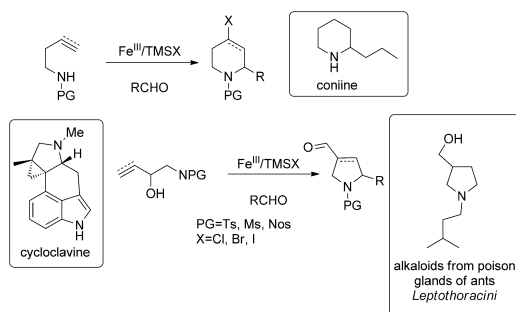
Supporting information for this article is available on the WWW under
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.201602708>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

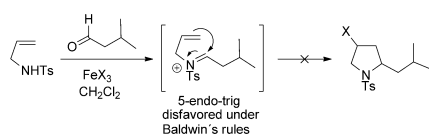
Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59



Scheme 1. Synthesis of five- and six-membered azacycles, developed by us, and its application in natural product synthesis.



Scheme 2. Direct aza-Prins cyclization in the synthesis of substituted pyrrolidines.

shortcoming by using a sustainable strategy that would combine an inexpensive and biorelevant metal with accessible and abundant enantiopure compounds, such as amino acids, respectively.^[12]

To the best of our knowledge, despite the enormous interest in iron catalysis and hydroamination reactions,^[13] only a few examples of iron-catalyzed IHRs involving protected or unprotected amines and unactivated alkenes exist.^[14] In these cases, the process involves primary aliphatic amines and leads to the racemic synthesis of 2-substituted pyrrolidines.^[15] Therefore, a completely diastereoselective iron-catalyzed hydroamination/cyclization reaction involving α -substituted amino alkenes in an enantiomeric context is still missing (Scheme 3).^[14a,16]

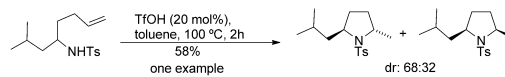
Herein, we describe the first diastereoselective synthesis of enantiopure *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines and *trans*-5-substituted proline derivatives by means of a combination of iron(III) salts, as sustainable metal catalysts, and enantiopure starting materials such as amino acids. Then, we hypothesized that, with this methodology in hand, it could be possible to exploit L-glutamic acid in an enantiodivergent manner that would allow access to both (+)- and (-)-pyrrolidine 197B alkaloids (Scheme 4), which have hemolytic and antibiotic activities.^[17]

Results and Discussion

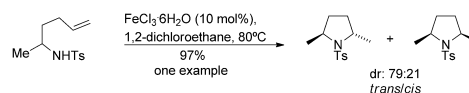
Diastereoselective synthesis of *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines

With the idea to find a fully diastereoselective synthesis of *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines as the basis of the enantiodivergent synthesis, we initiated this study by exploring the IHR involving enantiopure α -substituted aliphatic sulfonamides **1** and iron(III) chloride as catalyst in a sustainable context (Table 1).^[18] The α substituents in **1** come directly from the corresponding initial α -amino acids used in the preparation of the substrate.^[19] This consists of initial reduction of the amino acid to the β -amino alcohol with NaBH₄ and iodine, followed by formation of the corresponding *N*-tosyl aziridines by sequential *O*-tosylation and intramolecular cyclization.^[18a]

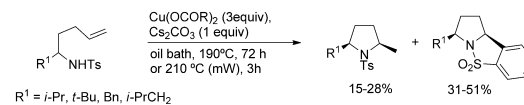
Hartwig 2002



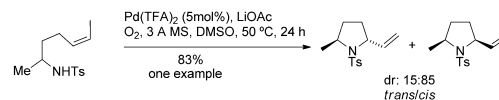
Takaki, Komeyana 2006



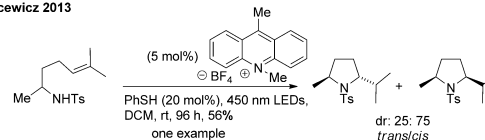
Chemler 2007



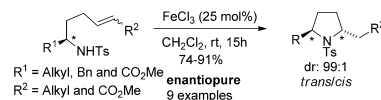
Stahl 2011, 2012



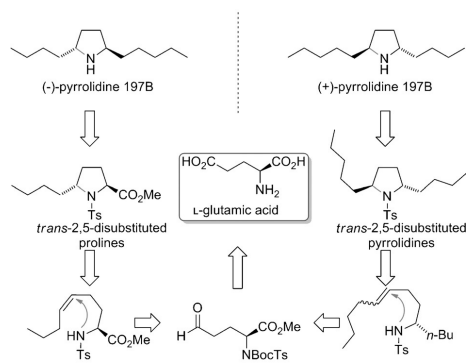
Nicewicz 2013



This work:



Scheme 3. Previous strategies and our work to access *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines.



Scheme 4. Enantiodivergent strategy for the preparation of (+)- and (-)-pyrrolidine 197B.

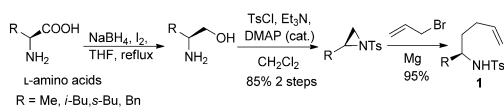
Table 1. Intramolecular hydroamination of α -substituted sulfonyl amine alkenes with iron(III) chloride.^[a]

Product 2	Yield ^[b] [%]			
	100 mol % FeCl ₃	50 mol % FeCl ₃	25 mol % FeCl ₃	10 mol % FeCl ₃
1	> 99	> 99	91	90
2	> 99	97	74	50
3	96	90	82	66
4	84	81	75	61

[a] Reaction conditions: **1** (1.0 mmol), FeCl₃, dry CH₂Cl₂ (0.1 M), RT, 6–15 h, open to air. Ts = *p*-toluenesulfonyl. [b] Yields of isolated products after purification by silica-gel column chromatography.

Finally, regioselective opening of the *N*-tosyl aziridine ring by treatment with allylmagnesium bromide afforded the *N*-tosyl bis-homoallyl amines **1** in very good yields (Scheme 5).

Thus, we began by treating (*S*)-*N*-(hex-5-en-2-yl)-tosylsulfonamide (**1**, R = Me) with an equimolecular amount of FeCl₃ (100 mol%) in dry dichloromethane at room temperature for



Scheme 5. Synthesis of α -alkyl bis-homoallyl tosylamines **1**.

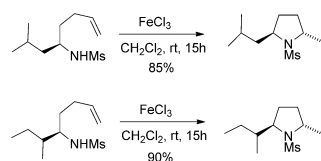
6 h. Under these reaction conditions, (2*S*, 5*S*)-2,5-dimethyl-1-tosylpyrrolidine (**2**) was isolated in quantitative yield (Table 1, entry 1). Cyclization of this α -methyl-substituted tosylaminopentene **1** therefore proceeded with excellent *trans* diastereoselectivity. Indeed, pyrrolidine **2** was isolated exclusively, and no traces of the corresponding *cis*-pyrrolidine isomer were detected in the crude reaction products.^[20] The IHR also works well with different aliphatic α substituents and leads to similar reaction yields (Table 1, entries 2 and 3). Replacement of the α substituent by a benzyl group, coming from phenylalanine as enantiopure starting source, also has no significant effect on the reaction yield (84 %, Table 1, entry 4).^[21] Decreasing the amount of FeCl₃ increased the reaction time but provoked only a slight decrease in the reaction yields, which was more evident when 10 mol% of FeCl₃ was used (see Table 1).^[22] This IHR is thus a stereoselective cyclization reaction that exclusively affords the corresponding *trans*-pyrrolidine derivative regardless of the type of α substituents present in the initial sulfonylamino alkene and/or reaction conditions.

Theoretical calculations on iron(III)-catalyzed alkene IHR

Two different reaction mechanisms can be envisaged for this IHR: 1) a simple acid-catalyzed Markovnikov hydroamination through direct or indirect interaction with the alkene functionality^[16a] and 2) direct participation of the transition metal moiety in the cyclization, which therefore controls the diastereoselectivity of the process. In our reactions, anhydrous FeCl₃ was used at room temperature, and formation of HCl was not expected. Furthermore, when the reactions were carried out in the presence of trimethylsilyl chloride (1 equiv), which could decompose generating HCl, no cyclization was observed. This fact nicely agrees with the observations by Takaki and Komeyama (Scheme 3), which confirm that a simple acid-catalyzed pathway does not contribute to the reaction. Indeed, these authors used FeCl₃·H₂O at 80 °C, which can produce Fe₂O₃ and HCl. In addition, HCl (30 mol%) and other catalysts, such as *p*-toluenesulfonic acid or/and phenylacetic acid, were also tested, with the finding that no reaction took place under similar conditions.^[14a] Therefore, the acid-catalyzed mechanism can be safely ruled out.

On the other hand, and in accordance with the precedents highlighted in Scheme 3, the presence of the tosyl group is not translated into a fully diastereoselective process. Hartwig and Schlummer^[16a] as well as Morimoto, Takaki, and Komeyama^[14a] obtained low diastereoselectivity favoring the *trans*-pyrrolidines by using triflic acid and FeCl₃·H₂O, respectively, whereas Chemler, Stahl, and Nicewicz obtained the *cis*-pyrrolidines as major isomers using other catalysts based on copper, palladium, or an organic iminium salt.^[16c,d]

In accordance with these results, we decided to decrease the size of the *N*-sulfonyl group and study its influence on the course of the IHR catalyzed by iron(III) chloride. The size of this group was reduced by using a *N*-mesyl group instead of a *N*-tosyl group (methanesulfonyl instead of *p*-toluenesulfonyl, Scheme 6). We synthesized the unsaturated *N*-mesyl analogues of **1** by the same synthetic sequence as described above (see



Scheme 6. Synthesis of *trans*-2,5-disubstituted *N*-mesyl pyrrolidines.

Scheme 5). The treatment of the isobutyl and *sec*-butyl bis-homoallyl mesylamines with FeCl₃ (1 equiv) led to the corresponding *trans* *N*-mesyl pyrrolidines in very good yields, that is, the volume of the substituent attached to the sulfonyl group has no direct influence on the diastereoselectivity of the IHR (Scheme 6).

The diastereoselectivity of the reaction was not affected by variation of the reaction temperature (refluxing or cooling), which only modifies the reaction time. Nevertheless, it seems that the tosyl or mesyl group is not a mere spectator in the process, as was confirmed by theoretical calculations. DFT calculations^[23] were carried out to gain more insight into the complete diastereoselectivity of the above-described FeCl₃-catalyzed hydroamination reaction. To this end, we computed the reaction profile involving the tosylamino pentene **1** (R = Me) in the presence of FeCl₃ as catalyst (Figure 1).

From the data in Figure 1, it becomes clear that the intramolecular cyclization reaction exclusively leads to the formation of the *trans*-azacyclic intermediate **INT1-*trans*** through the transition state **TS1-*trans*** ($\Delta E^\ddagger = 14.5 \text{ kcal mol}^{-1}$) in an endo-

thermic reaction ($\Delta E_R = 12.4 \text{ kcal mol}^{-1}$). The complete diastereoselectivity of the process arises under both kinetic and thermodynamic control, in view of the considerably higher activation energy ($\Delta E^\ddagger = 20.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ via **TS1-*cis***) and endothermicity ($\Delta\Delta E_R = 5.1 \text{ kcal mol}^{-1}$) associated with the formation of the alternative **INT1-*cis*** intermediate. Note that our calculations reveal the active effect of the *N*-tosyl group in the process. As shown in the optimized geometries of the transition states depicted in Figure 1, the oxygen atom of the sulfonyl group is strongly coordinated to the FeCl₃ catalyst and thus facilitates the cyclization reaction. This interaction is present along the entire reaction coordinate. In addition, zwitterionic intermediate **INT1-*trans*** (and its *cis* counterpart) is stabilized by an intramolecular NH...ClFe hydrogen bond (computed bond length of 1.885 Å), which weakens the corresponding Fe–Cl bond (the associated computed Wiberg Bond Index for this Fe–Cl bond is 0.40, which is much lower than those of 0.63 and 0.65 computed for the adjacent Fe–Cl bonds). As a result, a molecule of HCl can be easily released with concomitant formation of a new Fe–CH₂ bond in an exothermic process leading to **INT2** ($\Delta E_R = -2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$). The last step of the process involves protonolysis of the Fe–CH₂ bond in **INT2** promoted by HCl through the transition state **TS2** ($\Delta E^\ddagger = 11.8 \text{ kcal mol}^{-1}$), a saddle point associated with Fe–C bond rupture/C–H bond formation). This transformation produces the FeCl₃-coordinated *trans*-pyrrolidine **INT3** in a highly exothermic reaction ($\Delta E_R = -41.7 \text{ kcal mol}^{-1}$). The great exothermicity of this step compensates the endothermicity computed for the initial intramolecular cyclization reaction and drives the entire transformation forward. Finally, the reaction ends with the de-

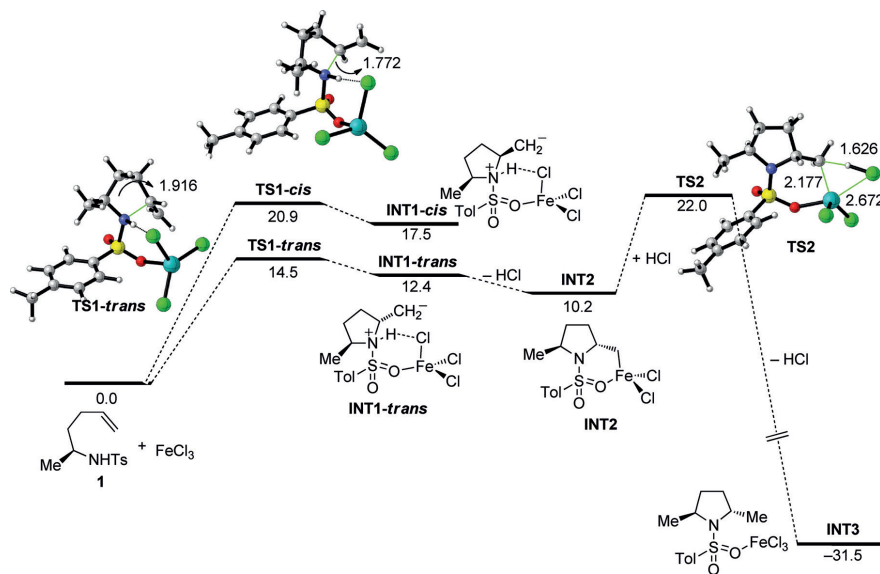
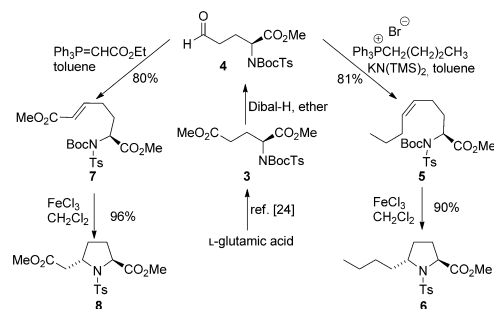


Figure 1. Computed reaction profiles for the reaction of tosylamino pentene **1** in the presence of FeCl₃. Relative electronic energies ΔE [kcal mol⁻¹], including zero-point vibrational energy, and bond lengths [Å] are given. All data were computed at the PCM(CH₂Cl₂)-M06/def2-TZVP//M06/def2-SVP level of theory.

coordination of FeCl_3 in **INT3**, which would enter in a new catalytic cycle and release the experimentally observed *trans*-*N*-tosylpyrrolidine **2**.

Diastereoselective synthesis of *trans*-5-substituted proline derivatives

Next, we focused on the synthesis of enantiopure *trans*-5-substituted proline derivatives, exploring the compatibility of FeCl_3 with tosylamino alkenes having an ester group as α substituent and an internal double bond (Scheme 7).



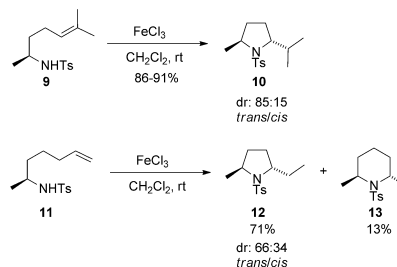
Scheme 7. Diastereoselective intramolecular hydroamination. Synthesis of *trans*-5-substituted proline derivatives. Boc = *tert*-butoxycarbonyl.

The Wittig olefination of aldehyde **4** with unstabilized or stabilized ylides provided the desired unsaturated tosylamines **5** and **7**, respectively (Scheme 7). Subsequent treatment of these tosylamino alkenes with FeCl_3 permitted us to remove the *N*-Boc group with concomitant IHR in a single reaction step with excellent reaction yields.^[25] In both cases, the enantiopure *trans*-5-substituted proline derivatives were obtained regardless of the stereochemistry of the initial double bond (Scheme 7). The access to these *trans*-5-substituted prolines could be achieved in a few steps by means of *N*-detosylation and hydrolysis of the ester functionality.^[26]

This methodology opens a new way to synthesize *trans*-5-substituted prolines with potential applications in organocatalysis and medicinal chemistry.^[27] In six reaction steps, *trans*-5-alkyl proline derivatives such as **6** can be produced by modulating the size of the aliphatic chain by means of the corresponding phosphonium salt (Scheme 7). On the other hand, the synthesis of proline derivatives such as **8** having an additional ester in a distal position allows further modifications as well. Furthermore, our method complements the known syntheses of 5-substituted prolines based, among others, on Strecker-type reaction,^[28] reductive amination,^[29] 5-*endo*-dig cyclization,^[30] addition of Grignard reagents to oxazolindines,^[31] β -decarboxylation/*N*-cyclization,^[32] carbenoid chemistry,^[33] hydroboration/oxidation reaction,^[34] oxidative cleavage of bicyclic skeletons,^[35] and radical cyclization.^[36]

The scope of our methodology was checked next. To this end, we used trisubstituted alkene **9** and tosylamino alkene

11, which may lead to the corresponding piperidine derivative (Scheme 8). Under optimized conditions (Table 1), we treated

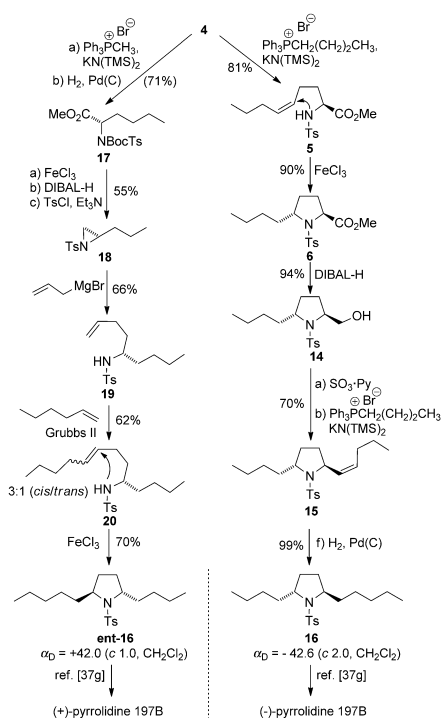


Scheme 8. IHR of tosylamino alkenes with trisubstituted double bond and a longer aliphatic chain.

both compounds with 25 and 100 mol% FeCl_3 . As shown in Scheme 8, substitution of the double bond does not affect the IHR, and the *trans*-2-isopropyl-5-methyl-1-tosylpyrrolidine (**10**) could be obtained in very good yield (Scheme 8). The reaction works well under catalytic or stoichiometric conditions (86% for 25 mol% and 91% for 100 mol% FeCl_3). In the approach to 2,6-disubstituted piperidine, the treatment of *N*-tosyl-2-amino-6-heptene (**11**) with FeCl_3 leads to a mixture of five- and six-membered rings, whereby the 2,5-*trans* pyrrolidine is the preferred reaction product. This behavior is similar to that observed by Takaki, Komeyama, and Morimoto and might be caused by isomerization of the double bond during the process.^[14a] In this particular case, no reaction was observed under catalytic conditions (25 mol% of FeCl_3).

With this methodology for the synthesis of enantiopure *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines and *trans*-5-substituted proline derivatives in hand, we decided to synthesize the alkaloids (+)- and (-)-pyrrolidine 197B by an enantiodivergent strategy.^[37] As depicted in the working plan (Scheme 4), we envisaged L-glutamic acid as the key enantiopure starting material. The synthesis of (-)-pyrrolidine 197B was conducted via the *trans*-5-substituted proline pathway, in which the α -substituent ester group was modified after the intramolecular hydroamination/cyclization reaction. Homologation of aldehyde **4** through Wittig olefination and *N*-Boc deprotection/IHR promoted by iron(III) chloride led to the *trans*-proline derivative **6** previously described above (Scheme 7). Reduction of the ester group was performed with DIBAL-H to provide the primary alcohol **14**, in which the aliphatic chain was then installed (Scheme 9). This linear aliphatic chain was generated in a three-step reaction sequence involving Parikh-Doering oxidation, Wittig reaction with unstabilized ylide, and final hydrogenation of *cis*-olefin **15**. The resulting (2*R*, 5*R*)-2-butyl-5-pentyl-1-tosylpyrrolidine (**16**) constitutes the Davis intermediate to one step away from the (-)-pyrrolidine 197B synthesis.^[37g]

For synthesis of the (+)-enantiomer, the ester at the α position was modified before IHR in the *trans*-2,5 pyrrolidine pathway. Again, we started with a Wittig reaction of aldehyde **4**



Scheme 9. Formal synthesis of (+)- and (-)-pyrrolidine 197B. DIBAL-H = diisobutylaluminum hydride

that permits, after the corresponding hydrogenation reaction, the installation of one of the side chains of (+)-pyrrolidine 197B. This pathway is based on the formation of the tosylaziridine **18**, which was accomplished in three steps from ester **17**. Iron(III)-promoted *N*-Boc deprotection generated the corresponding *N*-tosyl α -amino ester,^[25] which was subsequently reduced to the corresponding *N*-tosyl β -amino alcohol. The synthesis of *N*-tosyl aziridine **18** (*L*-norleucine derivative) was carried out in a single step that involves a sequential *O*-tosylation and a final intramolecular cyclization.^[18a] The regioselective opening of the *N*-tosyl aziridine ring by treatment with allylmagnesium bromide afforded the desired *N*-tosyl bis-homoallyl amine **19**. Next, and prior to the final IHR, the second aliphatic side chain was installed by an alkene-metathesis reaction. Finally, the *trans*-*N*-tosyl pyrrolidine **ent-16** was obtained by the iron(III) chloride-promoted IHR in excellent yield. This again confirmed that the final stereochemistry of **ent-16** does not depend on the stereochemistry of the double bond in **20**. Compared to previous syntheses, our enantiodivergent approach to (+)- and (-)-pyrrolidine 197B is much shorter than the only other enantiodivergent approach, reported by Machinaga and Kibayashi. Our syntheses required nine and seven steps, respectively. In contrast, their syntheses required 16

steps starting from C_2 -symmetric diepoxides derived from *D*-mannitol.^[37a,b] Concerning the synthesis of (+)-pyrrolidine 197B, to the best of our knowledge, our approach with nine steps is at the same level as the best published syntheses, by Takahata, Ohkubo, and Momose (ten steps),^[37c] Mandille et al. (eight steps),^[37d] and Marks et al. (ten steps).^[37e] With respect to the preparation of (-)-pyrrolidine 197B, our approach is the shortest synthesis reported to date, besides those of Lhommet et al. (eight steps) and Davis et al. (seven steps).^[37f,g]

Conclusion

We have established a new method to obtain enantiopure *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidines and *trans*-5-substituted proline derivatives by means of a combination of an iron(III) salt, as a sustainable metal catalyst, and enantiopure α -amino acids. A completely diastereoselective iron-catalyzed intramolecular hydroamination/cyclization reaction involving α -substituted amino alkenes in an enantiomeric context was thus described. According to DFT calculations, the complete diastereoselectivity of the process arises under both kinetic and thermodynamic control during the initial N–C bond formation/cyclization reaction. The interaction between the oxygen atom of the sulfonyl group and iron(III) chloride plays a key role in the final diastereoselectivity of the process. Finally, the utility of our synthesis of *trans*-2,5-disubstituted azacycles was highlighted by an enantiodivergent approach towards the formal synthesis of both (+)- and (-)-pyrrolidine 197B alkaloids from *L*-glutamic acid. The extension of this methodology to the synthesis of 2,6-disubstituted piperidines is under development.

Experimental Section

General methods and computational details are given in the Supporting Information.

General procedure for FeCl₃-catalyzed Prins cyclization

FeCl₃ was added in one portion to a solution of α -alkyl bis-homoallyl tosylamine or α -alkyl bis-homoallyl mesylamine (1.0 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.1 M) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature and monitored by TLC until complete formation of the corresponding heterocycle. The reaction was quenched by addition of water and stirring for 30 min, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried with magnesium sulfate, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. This crude reaction mixture was purified by flash silica-gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc).

Acknowledgements

This research was supported by the Spanish MINECO, co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF) (CTQ2014-56362-C2-1-P, CTQ2013-44303-P). S.J.P. and D.A.C. thanks the Spanish MINECO for an F.P.U. and an F.P.I. fellowship, respectively. J.M.L.-S. thanks the Fundación CajaCanarias-Obra

Social La Caixa for a fellowship. The ORFEO-CINQA network is also acknowledged.

Keywords: alkaloids · cyclization · hydroamination · iron · nitrogen heterocycles

- [1] a) J. R. Lewis, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 57–84; b) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213–7256; c) M. Izumikawa, T. Kawahara, N. Kagaya, H. Yamamura, M. Hayakama, M. Takagi, M. Yoshida, T. Doi, K. Shin-ya, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5333–5336.
- [2] a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; b) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308; c) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730–1734; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1774–1779; d) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jorgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264; e) B. S. Donslund, T. K. Johansen, P. H. Poulsen, K. S. Halskov, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860–13874; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14066–14081.
- [3] a) K. Tanda, A. Toyao, A. Watanabe, M. Sakamoto, T. Yamasaki, *Synlett* **2014**, *25*, 2953–2956; b) R. W. Bürlü, D. McMinn, J. A. Kaizerman, W. Hu, Y. Ge, Q. Pack, V. Jiang, M. Gross, M. Garcia, R. Tanaka, H. E. Moser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1253–1257; c) J. Lehuédé, B. Fauconneau, L. Barrier, M. Qurakow, A. Piriou, J. M. Vierfond, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 991–996.
- [4] a) P. O. Miranda, D. D. Diaz, J. I. Padrón, J. Bermejo, V. S. Martín, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979–1982; b) P. O. Miranda, M. A. Ramírez, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1633–1636; c) P. O. Miranda, L. G. León, V. S. Martín, J. I. Padrón, J. M. Padrón, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3135–3138; d) M. Purino, M. A. Ramírez, A. H. Daranas, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5904–5907; e) S. J. Pérez, P. O. Miranda, D. A. Cruz, I. Fernández, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Synthesis* **2015**, *47*, 1791–1798; f) S. J. Pérez, M. Purino, P. O. Miranda, V. S. Martín, I. Fernández, J. I. Padrón, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15211–15217.
- [5] a) R. M. Carballo, M. A. Ramírez, M. L. Rodríguez, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3837–3840; b) P. O. Miranda, R. M. Carballo, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 357–360; c) R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304–2313.
- [6] R. M. Carballo, M. Purino, M. A. Ramírez, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5334–5337.
- [7] a) W. Wang, J.-T. Lu, H.-L. Zhang, Z.-F. Shi, J. Wen, X.-P. Cao, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 122–127; b) W. Wang, G.-P. Li, S.-F. Wang, Z.-F. Shi, X.-P. Cao, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 377–382.
- [8] a) J. E.; Redford, R. I. McDonald, M. L. Rigsby, J. Wiensch, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1242–1245 Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736; b) I. V. Alabugin, K. Gilmore, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246–11250 and references cited therein.
- [9] All the attempts at the aza-Prins cyclization between N-allyl-4 methylbenzenesulfonamide and isovaleraldehyde catalyzed by iron(III) salts were unsuccessful. See Supporting Information.
- [10] a) R. Severin, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407–1420; b) T. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892; c) J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4972–4985 and references cited therein.
- [11] a) Z. Zhang, L. L. Schafer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4733–4736; b) M. C. Wood, D. C. Leitch, C. S. Yeung, J. A. Kozak, L. L. Schafer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *46*, 354–358; *Angew. Chem.* **2006**, *119*, 358–362; c) X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultsch, *Organometallics* **2010**, *29*, 5871–5877; d) S. Tobiasch, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14974–14986 and references cited therein; e) H. Chiba, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169–9172; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9303–9306.
- [12] a) S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317–3321; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3363–3367; b) W. M. Czaplík, M. Mayer, J. Cvenegros, A. J. von Wangelin, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396–417.
- [13] a) J. Michaux, V. Terrason, S. Marquie, J. Wehbe, D. Prin, J.-M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2601–2603; b) C. D. Zotto, J. Michaux, A. Zarate-Ruiz, E. Gayon, D. Virieux, J.-M. Campagne, V. Terrason, G. Pierters, A. Gaucher, D. Prim, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 296–304; c) A. Baeza, C. Nájera, *Synlett* **2011**, *5*, 631–634; d) M. S. Jung, W. S. Kim, Y. H. Shin, H. J. Jin, Y. S. Kim, E. J. Kang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6262–6265; e) C. B. Huehls, A. Lin, J. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3620–3623; f) D.-F. Lu, G.-S. Liu, C.-L. Zhu, B. Yuan, H. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2912–2915.
- [14] Iron(III) chloride and low-coordinate iron(II) complexes, respectively: a) K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2938–2941; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3004–3007; b) E. Bernoud, P. Oulié, R. Guillor, M. Mellah, J. Hannedouche, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4930–4934; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5030–5034.
- [15] The β,β-dialkyl amines are the typical and most widely used starting materials due to their easy preparation from the corresponding acetonitrile, base, and allyl bromide. P. H. Martínez, K. C. Hultsch, F. Hampel, *Chem. Commun.* **2006**, 2221–2223.
- [16] a) J. F. Hartwig, B. Schlummer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471–1474; b) E. S. Sherman, P. H. Fuller, D. Kasi, S. R. J. Chemler, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3896–3905; c) R. I. McDonald, P. B. White, A. B. Weinstein, C. P. Tam, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2830–2833; d) J. E.; Redford, R. I. McDonald, M. L. Rigsby, J. Wiensch, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1242–1245; e) T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588–9591.
- [17] a) D. J. Pedder, H. M. Fales, T. Jaouni, M. Blum, J. MacConnell, R. M. Crewe, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2275–2279; b) T. H. Jones, M. S. Blum, H. M. Fales, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1949–1958.
- [18] a) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *ARKIVOC (Gainesville, FL, U.S.)* **2007**, *4*, 304–311; b) M. B. Berry, D. Craig, *Synlett* **1992**, 41–45. For further details, see the Supporting Information.
- [19] L-Alanine, L-phenylalanine, L-leucine, and L-isoleucine.
- [20] Takaki and co-workers^{14d} present only one example of racemic 2,5-dimethyl-1-tosylpyrrolidine (**2**) with low diastereoselectivity (3.8:1), by using FeCl₃·6H₂O and heating at 80 °C.
- [21] Reaction time was set to 6 h for 100 mol% of FeCl₃, whereas 15 h was needed when 10 mol% of FeCl₃ was used.
- [22] The cyclization was carried out at room temperature. The reaction performs similarly well with FeCl₃ of 99.999% of purity.
- [23] See computational details in the Supporting Information.
- [24] a) J. N. Hernández, M. A. Ramírez, M. L. Rodríguez, V. S. Martín, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2349–2352; b) G. Kokotos, J. M. Padrón, T. Martín, W. A. Gibbons, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3741–3744.
- [25] Recently, we have described iron(III)-catalyzed N-Boc deprotection: J. M. López-Soria, S. J. Pérez, J. N. Hernández, M. A. Ramírez, V. S. Martín, J. I. Padrón, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 6647–6651.
- [26] a) C. S. Pak, D. S. Lim, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2209–2214; b) S. Sen, G. Prabhu, C. Bathula, S. Hati, *Synthesis* **2014**, *46*, 2099–2121.
- [27] F. Manfré, J. P. Pulicani, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 235–238.
- [28] H. Lubin, J. Pytkowicz, G. Chaume, G. Sizun-Thomé, T. Brigaud, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2700–2708.
- [29] T. L. Ho, B. Gopalan, J. J. Nestor, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2405–2408.
- [30] B. C. J. van Esseveldt, P. W. H. Vervoort, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1791–1795.
- [31] J. Alladoun, S. Roland, E. Vrancken, P. Mangency, C. Kadouri-Puchot, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9771–9774 and references cited therein.
- [32] a) A. R. Mohite, R. G. Bhat, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5423–5428.
- [33] F. A. Davis, T. Frang, R. Goswami, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1599–1602.
- [34] S. Duan, K. D. Moeller, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6407–6415.
- [35] A. A. Ruggiu, R. Lysek, E. Moreno-Clavijo, A. J. Moreno-Vargas, I. Robina, P. Vogel, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7309–7315.
- [36] R. Henning, H. Urbach, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5343–5346.
- [37] Enantiodivergent approach to both enantiomers of pyrrolidine 197B: a) N. Machinaga, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3637–3640; b) N. Machinaga, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1386–1393; Synthesis of pyrrolidine (+)-197B: c) H. Takahata, N. Ohkubo, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 561–566; d) R. Bloch, C. Brillet-Fernandez, B. Mandville, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 745–750; e) V. M. Arredondo, S. Tian, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3633–3639; Synthesis of pyrrolidine (–)-197B: f) C. Celimene, H. Dhimane, G. Lhommet, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10457–10468; g) B. F. A. Davis, M. Song, A. Augustine, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2779–2786.

Received: June 7, 2016
 Published online on September 14, 2016

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

A Robust and General Protocol for the Lewis-Base-Catalysed Reaction of Alcohols and Alkyl Propiolates

David Tejedor,^{*[a]} Sergio J. Álvarez-Méndez,^[b] Juan M. López-Soria,^[b] Víctor S. Martín,^[b] and Fernando García-Tellado^{*[a]}

Keywords: Alkynes / Organocatalysis / Amines / Alcohols / Vinyl ethers

A general and practical protocol for the tertiary-amine-catalysed synthesis of β -alkoxyacrylates from primary, secondary, and tertiary alcohols is described. Of the currently used catalysts, DABCO proved to be the best one for this process. Three factors seem to influence the outcome of the reaction: (1) the nucleophilic strength of the catalyst, (2) the electrophilicity of the intermediate ammonium acrylate, and (3) the pK_a /nucleophilicity of the alcohol/alkoxide nucleophile. Re-

activity tuning enables the transformation of a range of tertiary alcohols into the corresponding β -alkoxyacrylate derivatives. Differences in the reactivity of different types of alcohol allow the selective transformation of diols containing two different hydroxy groups into the corresponding monoprotected derivatives. This protocol will aid other synthetic organic chemists to easily prepare such vinyl ethers under atom-economic, efficient, and bench-friendly reaction conditions.

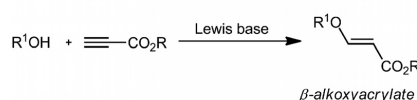
Introduction

The Lewis-base-catalysed conjugate addition of alcohols to the activated triple bond of alkyl propynoates is a known reaction that leads to valuable β -alkoxyacrylates (Figure 1).^[1] These derivatives have been widely used in modern organic chemistry, because they have an excellent reactivity profile for C–C bond-forming reactions by using carbon-centered radicals^[2] (radical ring-closing reactions), or, in the case of propargyl or allyl derivatives, they are excellent substrates for [3,3]-sigmatropic rearrangements (useful, for example, in the synthesis of functionalized allenes).^[3] During the last few years, our research group has frequently prepared such vinyl ethers, but we have almost exclusively started from secondary propargylic alcohols.^[4] With this type of substrate, we, and others,^[5] have sometimes used Et_3N as a catalyst to trigger the reaction and to obtain the desired products in high yields. Interestingly, we have observed in the laboratory and also found in a literature search that other types of alcohols are not efficiently transformed into the corresponding vinyl ethers by using Et_3N

as the catalyst.^[6] *N*-Methylmorpholine (NMM),^[7] 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO),^[8] 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP),^[9] quinuclidine,^[10] Ph_3P ,^[11] Bu_3P ,^[12] and Me_3P ^[13] are other typical Lewis bases that appear in the literature. But we have not found a standard set of reaction conditions (nature and amount of the catalyst, solvent, concentration, and reaction time) with which the reaction outcome with a given alcohol would be predictable. In fact, the literature is full of inconsistencies in the reaction conditions, and this prevents the Lewis-base-catalysed conjugate addition of alcohols to the activated triple bond of alkyl propynoates from being a reliable and predictable methodology.^[14] Probably the most common problem is that each

- [a] Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Departamento de Química Biológica y Biotecnología, Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife, Spain
 E-mail: dtejedor@ipna.csic.es
 fgarcia@ipna.csic.es
<https://www.ipna.csic.es/dept/qbb/qob/>
- [b] Instituto Universitario de Bio-Organica “Antonio González”, Departamento de Química Orgánica, Universidad de La Laguna, Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206 La Laguna, Tenerife, Spain
- Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201301303>.

a) Lewis base catalyzed synthesis



b) Reactivity profile

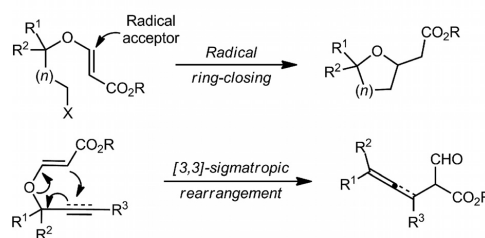


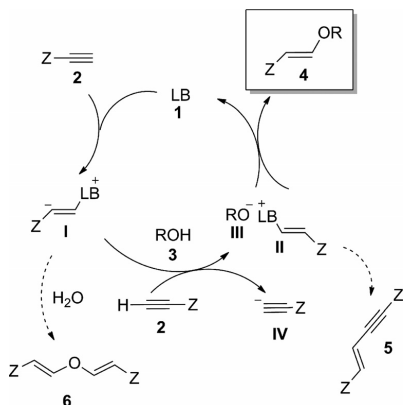
Figure 1. Lewis-base-catalysed synthesis of β -alkoxyacrylates, and their most common transformations.

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

catalyst only works for a limited range of substrates,^[15] and in particular, there are almost no examples in which tertiary alcohols participate in this reaction.^[16] Thus, we decided to carry out a detailed study with the aim of finding standard reaction conditions for different types of alcohols.

Results and Discussion

Full understanding of a chemical process begins with a comprehensive knowledge of its reaction mechanism. Fortunately, experience gained over the years has helped to identify the most accepted mechanistic proposal for the Lewis-base-catalysed synthesis of β -alkoxyacrylates **4** and the two major by-products, **5** and **6** (Scheme 1). In this mechanism, the catalyst adds to the triple bond to form a zwitterion **I**, which is far more basic than the initial catalyst (i.e., the tertiary amine or phosphine). At this stage, trace amounts of water from the solvent or from the reactants will routinely produce trace amounts of compound **6**, so anhydrous reaction conditions are essential. In the presence of an alcohol **3**, an alkoxide **III** or an acetylide **IV** will form, depending on the relative acidities of the alcohol and the starting alkynoate. The outcome of the reaction will be determined by the amounts of alkoxide **III** or acetylide **IV** formed and by the relative reaction rates of their nucleophilic addition to cationic intermediate **II** (typically a β -ammonioacrylate derivative). This explains why it is very rare for tertiary alcohols to undergo this reaction. It should also be pointed out that the stereochemistry of the double bonds formed is predominantly or exclusively (*E*).



Scheme 1. Accepted mechanistic proposal for the synthesis of β -alkoxyacrylates **4**. Dashed arrows represent the established routes to the observed by-products. LB = Lewis base; Z = electron-withdrawing group.

Based on this information, we began our search to find the best set of reaction conditions for each general type of alcohols (primary, secondary, and tertiary).^[17] To make a fair comparative study, three alcohols without any additional functionalities were chosen: 1-octanol, cyclohexanol, and 1-adamantanol. Additionally, five representative

Lewis bases with somewhat different nucleophilic and basic characteristics were studied: DABCO, DMAP, Et₃N, NMM, and Bu₃P. The reactions were carried out in dichloromethane (0.4 M) at room temperature.

Considering 1-octanol, the model for primary alcohols (Table 1), we first compared each catalyst under similar reaction conditions (Table 1, Entries 1–5). After a standardized time of 2 h, and by using 20 mol-% of each catalyst, the reactions with DABCO, Bu₃P, and Et₃N had reached completion, although with Et₃N, poor yields of the desired product were observed due to undesired side-reactions (mainly transesterification).^[6a] With DABCO, the excess methyl propiolate completely dimerized (to give **5**), while in the case of Bu₃P, the excess apparently polymerized into a dark material. DMAP was the least efficient nucleophile. In the case of NMM, when larger amounts of the catalyst (50 mol-%) and/or longer reaction times were used, nearly quantitative yields of **4a** were observed (Table 1, Entries 9 and 10). The most convenient results were obtained with DABCO (10 mol-%) in less than 1 h, and with only a small excess of methyl propiolate (1.1 equiv.; Table 1, Entry 7). The validity of the proposed protocol was confirmed with a wide range of primary alcohols (Figure 2). Different vinyl ethers **4a–4k** were synthesized in excellent yields, and no by-products were detected other than trace amounts of compounds **5** and **6**. The high tolerance for functional groups in the alcohol substrate should be highlighted (i.e., alkynes, alkenes, aromatic rings, halogens, esters or ketones). The double bond was formed as the (*E*) isomer exclusively in all cases except for **4d**, **4h**, and **4i**, where small amounts of the (*Z*) isomers were observed.

Table 1. Reaction of 1-octanol and methyl propiolate.

Entry	Lewis base	[mol-%]	<i>t</i> [h]	2 [equiv.]	Yield of 4a [%] ^[a]
1	DABCO	20	2	1.5	(100)
2	DMAP	20	2	1.5	(26) ^[b]
3	Et ₃ N	20	2	1.5	(38)
4	NMM	20	2	1.5	(85) ^[b]
5	Bu ₃ P	20	2	1.5	(100)
6	DABCO	10	1	1.3	99 (100)
7	DABCO	10	1	1.1	98 (100)
8	NMM	10	4	1.1	(91) ^[b]
9	NMM	10	16	1.1	(96)
10	NMM	50	4	1.3	(97)

[a] Isolated yields without parentheses. NMR yields by using Me₃SiSiMe₃ as internal standard in parentheses. [b] Incomplete reaction (unreacted alcohol remained).

Similarly, considering cyclohexanol as the model for secondary alcohols (Table 2), we again compared each catalyst under similar reaction conditions (Table 2, Entries 1–5). It soon became evident that the reduced acidity of the alcohol or the reduced nucleophilicity of the corresponding alkoxide had an important effect on the reaction outcome. Only DABCO was capable of producing the desired product in high yield after 2 h with a 20 mol-% catalyst loading.

FULL PAPER

D. Tejedor, F. García-Tellado et al.

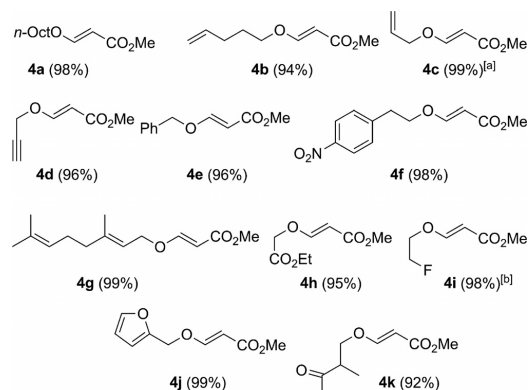


Figure 2. Synthesis of β -alkoxyacrylates **4** from primary alcohols. Yields of isolated products. [a] NMR yield (relatively low boiling point). [b] Includes 7% yield of the (Z) isomer.

As previously reported by Inanaga et al. for a secondary alcohol,^[12a] Bu_3P was no longer an efficient catalyst. NMM gave good yields of **4l** only when it was used in larger amounts (50 mol-%) and with longer reaction times (Table 2, Entries 9 and 10), which is consistent with typical reaction protocols found in the literature. Once again, the most convenient results in our opinion were obtained with DABCO (10 mol-%), which gave the product (i.e., **4l**) in less than 1 h, with only a small excess of methyl propiolate (Table 2, Entry 6). The slightly lower yields obtained with cyclohexanol can be explained by the formation of a higher amount of dimer **5** (acetylide **IV** vs. alkoxide **III**).

Table 2. Reaction of cyclohexanol and methyl propiolate.

Entry	Lewis base	[mol-%]	t [h]	2 [equiv.]	Yield of 4l [%] ^[a]
1	DABCO	20	2	1.5	(90)
2	DMAP	20	2	1.5	(< 5) ^[b]
3	Et_3N	20	2	1.5	(20)
4	NMM	20	2	1.5	(49) ^[b]
5	Bu_3P	20	2	1.5	(27) ^[b]
6	DABCO	10	1	1.3	94 (95)
7	DABCO	10	1	1.1	(92)
8	NMM	10	16	1.1	(78) ^[b]
9	NMM	25	16	1.1	(91)
10	NMM	50	4	1.3	(94)

[a] Isolated yields without parentheses. NMR yields by using $\text{Me}_3\text{SiSiMe}_3$ as internal standard in parentheses. [b] Incomplete reaction (unreacted alcohol remained).

Again, the validity of the protocol was confirmed with a diverse set of secondary alcohols (Figure 3). Thirteen different vinyl ethers **4l–4x** were synthesized in good to excellent yields ranging from 80 to 98%. As expected, the main by-product was compound **5**, but the fact that the yields of the desired products sometimes dropped below a desirable value (<80% for **4m**, **4o**, **4w**, and **4x**) urged us to devise a

small change in the reaction protocol to increase these yields. The slow dropwise addition (over a 25 min period) of the methyl propiolate to a solution containing both the alcohol and the catalyst was sufficient to significantly increase the yields (Method B).

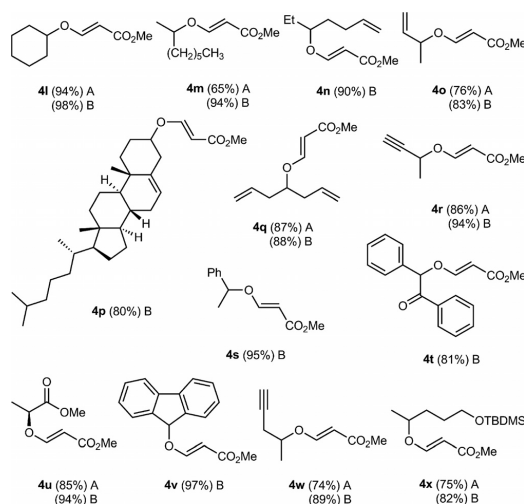


Figure 3. Synthesis of β -alkoxyacrylates **4** from secondary alcohols. Yields of isolated products from Methods A and B.

We decided to test whether a tertiary alcohol such as 1-adamantanol would be able to provide the desired vinyl ether. As expected, we could not find a set of reaction conditions that resulted in the formation of the desired product. Neither the previously screened reaction conditions (Table 3) nor other solvents, different reaction times, or different catalyst loadings were successful. It appears that the acidity of 1-adamantanol and/or the nucleophilicity of the corresponding tertiary alkoxide are not sufficient that vinyl ether formation can compete with the formation of dimer **5** (Scheme 1). Methyl propiolate dimerizes to give **5** at a rate that depends on the catalyst (it polymerizes in the presence of Bu_3P).

Table 3. Reaction of 1-adamantanol and methyl propiolate.

Entry	Lewis base	[mol-%]	t [h]	2 [equiv.]	Yield of 4y [%]
1	DABCO	20	2	1.5	n.o.r. ^[a]
2	DMAP	20	2	1.5	n.o.r.
3	Et_3N	20	2	1.5	n.o.r.
4	NMM	20	2	1.5	n.o.r.
5	Bu_3P	20	2	1.5	n.o.r.

[a] n.o.r. = no observed reaction.

Based on the experience gained with primary and secondary alcohols, and on our previous report,^[16b] our next goal was to find out which functionalities, when appended

to a tertiary alcohol, would allow it to participate in the reaction to form the corresponding vinyl ethers. Since an alkynyl substituent is known to increase the acidity of an alcohol by about 2 p*K*_a units,^[18] propargylic alcohol **3z** was chosen to test whether significantly lowering the p*K*_a would enable the reaction. Gratifyingly, when the reaction was carried out under the reaction conditions shown in Table 3 by using DABCO (10 mol-%), the desired propargyl vinyl ether (*i.e.*, **4z**) was formed in 48% yield (52% unreacted starting alcohol, and quantitative formation of dimer **5** from the remaining methyl propiolate). Again, to increase the effective concentration of alkoxide **III**, while maintaining a lower concentration of acetylide **IV** (and thus decrease the competitive formation of **5**), a change in the protocol was devised so that methyl propiolate could be introduced last by slow dropwise addition (over 25 min). This simple change in the reaction protocol allowed us to obtain **4z** in an excellent 93% yield. All the propargylic alcohols studied followed the same pattern to deliver the corresponding propargyl vinyl ethers in excellent yields (Figure 4). The slow-addition protocol was needed to synthesize **4z** and **4aa** in 93% isolated yield in each case, but propargyl vinyl ethers **4ab** and **4ac** were formed in quantitative yields without changing to the slow-addition protocol. This proves that an additional functionality that is capable of increasing the acidity of the tertiary alcohol aids the formation of the desired products (*i.e.*, **4**) over formation of dimer **5**.

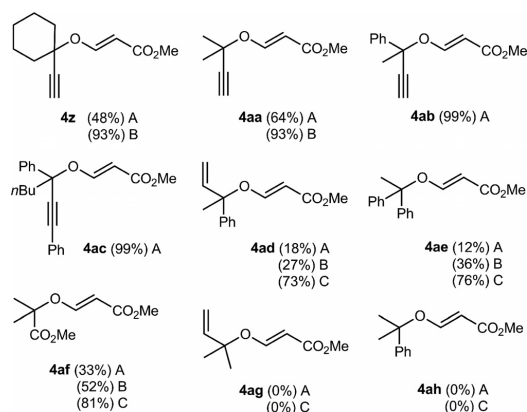


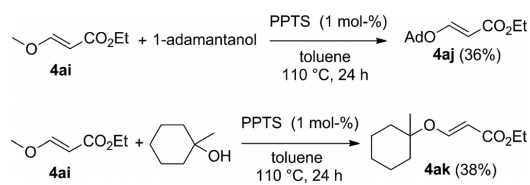
Figure 4. Synthesis of β -alkoxyacrylates **4** from tertiary alcohols. Yields of isolated products from Methods A, B, and C.

Next, we studied other common functionalities that are known to increase the acidity of an alcohol, albeit to a lesser extent (*i.e.*, alkenyl, phenyl, and ester groups). 2-Methylbut-3-en-2-ol (**3ag**) and 2-phenylpropan-2-ol (**3ah**) did not give the desired vinyl ethers under any of the reaction conditions tested, due to their relatively low acidity. On the other hand, 2-phenylbut-3-en-2-ol (**3ad**), 1,1-diphenylethanol (**3ae**) and methyl 2-hydroxy-2-methylpropanoate (**3af**) gave the corresponding products with modest yields, even when the revised protocol (Method B) was used. Importantly, the yield based on alcohol consumed was 100%,

since the only other by-product detected was **5**, and this compound was formed from methyl propiolate and not the alcohol.

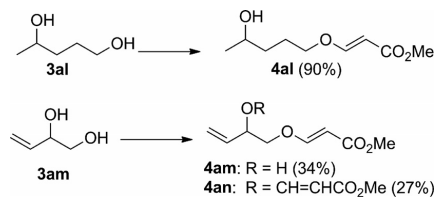
Because acidity and nucleophilicity are solvent-dependent properties, we reasoned that the relative acidities and nucleophilicities of methyl propiolate and the alcohols (and the corresponding alkoxides) studied would vary in different solvents. After a screening of a diverse set of solvents (see Supporting Information, Table S1), we arrived at the conclusion that solvents with a low dielectric constant favoured the formation of the desired products. Thus, we were able to increase the yields of products **4ad**, **4ae**, and **4af** by using a new revised protocol in which methyl propiolate (2 equiv.) was added slowly to a solution of the selected alcohol and DABCO in hexane (Method C). It should be noted that the positive effect resulting from the use of hexane as solvent did not extend to allow effective formation of products **4ag** and **4ah** from less acidic alcohols.

In view of the fact that we were not able to prepare the enol ether from 1-adamantanol and methyl propiolate, we attempted the acid-catalysed transesterification conditions reported by Kozmin *et al.*^[19] from a secondary alcohol and ethyl (*E*)-3-methoxyacrylate (**4ai**; Scheme 2). Under these conditions, products **4aj** and **4ak** could be synthesized from the corresponding alcohols, albeit in modest yields (the reactions were not optimized). In both cases, the reaction products were isolated along with the unreacted tertiary alcohols.



Scheme 2. Acid-catalysed transesterification of tertiary alcohols with ethyl (*E*)-3-methoxyacrylate (**4ai**).^[19]

Finally, we were interested in finding out what kind of selectivity we could obtain from the reaction of diols containing two different hydroxy groups (Scheme 3). Not surprisingly, diol **3al**, bearing a primary and a secondary hydroxy group and without any additional functionalities, was converted almost exclusively into monovinyl ether **4al** in 90% yield. On the other hand, diol **3am**, which contains



Scheme 3. Selective protection of diols. Reaction conditions: diol (2.0 mmol), methyl propiolate (2.2 mmol), DABCO (0.2 mmol), CH₂Cl₂, room temp., 1 h.

FULL PAPER

D. Tejedor, F. García-Tellado et al.

a primary hydroxy group and a secondary allylic hydroxy group, gave a mixture of the monoprotected **4am** (34%) and diprotected **4an** (27%).

Conclusions

We have identified efficient, atom-economical, and practical reaction conditions for the synthesis of β -alkoxyacrylates **4** from primary, secondary, and tertiary alcohols. In all cases, DABCO (10 mol-%) is the best catalyst for the process; other nucleophiles do not offer significant advantages over the reaction conditions reported in this manuscript. Additionally, despite being reported in some cases in the literature, aqueous quenching of the reactions or time-consuming workup procedures are not necessary (see Experimental Section). Finally, we have identified the three factors that seem to influence the outcome of the reaction: (1) nucleophilic strength of the catalyst, (2) electrophilicity of the ammonioacrylate **II**, and (3) pK_a or nucleophilicity of the alcohol or alkoxide. Our understanding of the process has allowed us to identify tertiary alcohols that react to form the desired β -alkoxyacrylate products, and to explain the outcome of the reaction of diols containing two different hydroxy groups. We hope that our results will aid other synthetic organic chemists to easily prepare such vinyl ethers under economic and bench-friendly reaction conditions.^[20]

Experimental Section

Compounds **4a**,^[21] **4c**,^[22] **4d**,^[23] **4e**,^[21] **4l**,^[24] **4p**,^[12a] **4q**,^[19] **4r**,^[4a] and **4s**^[21] have been reported previously, and all data were consistent with those published in the literature.

Representative Procedure for the Synthesis of Vinyl Ethers 4a–4k from Primary Alcohols: See Figure 2. DABCO (0.20 mmol) was added to a solution of 1-octanol (**3a**; 2.0 mmol) and methyl propiolate (**2**; 2.2 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h or less (TLC control). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; *n*-hexane/EtOAc, 90:10) to give **4a** (98%).

Methyl (E)-3-(Pent-4-en-1-yloxy)acrylate (4b): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.79 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 5.02 (m, 2 H), 5.19 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 7.58 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.9, 29.7, 50.9, 70.3, 96.1, 115.6, 137.1, 162.6, 168.2 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 170 (7) [M]⁺, 139 (38), 84 (100), 69 (81), 68 (52). HRMS: calcd. for $C_9H_{14}O_3$ 170.0943; found 170.0942.

Methyl (E)-3-[2-(4-Nitrophenyl)ethoxy]acrylate (4f): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.11 (t, ³ $J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 4.08 (t, ³ $J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 2 H), 5.20 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H), 7.38 (d, ³ $J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 2 H), 7.54 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, ³ $J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 35.1, 51.1, 70.3, 96.9, 123.8 (2 C), 129.8 (2 C), 145.1, 161.7, 167.8 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 251 (2) [M]⁺, 150 (100), 104 (39), 92 (22). HRMS: calcd. for $C_{12}H_{13}NO_5$ 251.0794; found 251.0789.

Methyl (E)-3-[(E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yloxy]acrylate (4g): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.58 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 2.09 (m, 4 H), 3.68 (s, 3 H), 4.38 (m, 2 H), 5.05 (m, 1 H), 5.20 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H), 5.36 (m, 1 H), 7.59 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.6, 17.7, 25.6, 26.2, 39.5, 51.0, 67.7, 96.4, 117.9, 123.6, 131.9, 143.1, 162.4, 168.3 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 238 (1) [M]⁺, 137 (45), 81 (35), 69 (100), 68 (11). HRMS: calcd. for $C_{14}H_{22}O_3$ 238.1569; found 238.1566.

Methyl (E)-3-(2-Ethoxy-2-oxoethoxy)acrylate (4h): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (t, ³ $J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 4.25 (q, ³ $J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 5.24 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.1, 51.2, 61.7, 67.2, 98.1, 161.2, 167.2, 167.4 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 188 (8) [M]⁺, 157 (100), 115 (77), 84 (52), 71 (53), 59 (82), 55 (52). HRMS: calcd. for $C_8H_{12}O_5$ 188.0657; found 188.0681.

Methyl (E)-3-(2-Fluoroethoxy)acrylate (4i): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.69 (d, ³ $J_{H,H}$ = 14 Hz, 3 H), 4.03 (m, 1 H), 4.1 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 5.25 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.1, 69.8 (d, ² $J_{F,C}$ = 20 Hz), 81.2, (d, ¹ $J_{F,C}$ = 171 Hz), 97.2, 161.9, 167.7 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 148 (18) [M]⁺, 117 (100), 71 (96), 58 (17). HRMS: calcd. for $C_6H_9O_3F$ 148.0536; found 148.0540.

Methyl (E)-3-(Furan-2-ylmethoxy)acrylate (4j): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.69 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 5.33 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H), 6.37 (m, 1 H), 6.43 (m, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.62 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.1, 64.9, 97.5, 110.6, 110.9, 143.7, 148.7, 161.6, 167.9 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 182 (2) [M]⁺, 161 (24), 81 (100), 53 (79). HRMS: calcd. for $C_9H_{10}O_4$ 182.0579; found 182.0583.

Methyl (E)-3-(2-Methyl-3-oxobutoxy)acrylate (4k): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.16 (d, ³ $J_{H,H}$ = 7.2 Hz, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.93 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 4.03 (m, 1 H), 5.21 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.3, 28.8, 46.1, 51.1, 71.9, 96.8, 162.0, 167.9, 208.9 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 186 (2) [M]⁺, 155 (20), 102 (63), 85 (100), 71 (62). HRMS: calcd. for $C_9H_{14}O_4$ 186.0919; found 186.0917.

Representative Procedure for the Synthesis of Vinyl Ethers 4l–4x from Secondary Alcohols: See Figure 3, Method B. Methyl propiolate (**2**; 2.6 mmol) was added portionwise (in six portions, one portion every 5 min) to a solution of cyclohexanol (**3l**; 2.0 mmol) and DABCO (0.20 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h or less (TLC control). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; *n*-hexane/EtOAc, 90:10) to give **4l** (94%).

Methyl (E)-3-(Oct-2-yloxy)acrylate (4m): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (t, ³ $J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 3 H), 1.20–1.42 (m, 11 H), 1.45–1.69 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.98–4.07 (m, 1 H), 5.22 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.4 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.0, 20.0, 22.5, 25.2, 29.1, 31.7, 36.2, 50.9, 79.9, 96.6, 162.2, 168.6 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 214 (1.4) [M]⁺, 183 (4.0), 112 (24), 103 (84), 83 (17), 71 (76), 70 (27), 57 (100). HRMS: calcd. for $C_{12}H_{22}O_3$ 214.1569; found 214.1575.

Methyl (E)-3-(Hept-6-en-3-yloxy)acrylate (4n): ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (t, ³ $J_{H,H}$ = 7.5 Hz, 3 H), 1.55–1.75 (m, 4 H), 1.99–2.18 (m, 4 H), 3.66 (s, 3 H), 3.77–3.87 (m, 1 H), 4.93–5.04 (m, 2 H), 5.22 (d, ³ $J_{H,H}$ = 12.4 Hz, 1 H), 5.68–5.81 (m,

Lewis-Base-Catalysed Reaction of Alcohols and Alkyl Propiolates

1 H), 7.50 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.4$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.3, 27.2, 29.3, 32.9, 50.9, 84.8, 96.5, 115.4, 137.4, 162.9, 168.6$ ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 198 (0.1) $[\text{M}]^+$, 121 (2.5), 97 (11), 81 (12), 71 (15), 55 (100). HRMS: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 198.1256; found 198.1247.

Methyl (E)-3-(But-3-en-2-yloxy)acrylate (4o): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.43–4.51 (m, 1 H), 5.20–5.28 (m, 3 H), 5.75–5.85 (m, 1 H), 7.50 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.6, 50.9, 79.6, 97.6, 117.1, 137.5, 161.3, 168.3$ ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 156 (5.6) $[\text{M}]^+$, 127 (5.9), 102 (14), 84 (9.3), 71 (21), 55 (100). HRMS: calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ 156.0786; found 156.0786.

Methyl (E)-3-((8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-Dimethyl-17-((R)-6-methylhept-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)oxy)acrylate (4p): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.67$ (s, 3 H), 0.85 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 6 H), 0.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H), 0.92–2.06 (m, 29 H), 2.31–2.42 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.73–3.83 (m, 1 H), 5.25 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.4$ Hz, 1 H), 5.36–5.40 (m, 1 H), 7.54 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.4$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.9, 18.7, 19.3, 21.1, 22.6, 22.8, 23.8, 24.3, 28.0, 28.15, 28.21, 31.8, 31.9, 35.8, 36.2, 36.6, 36.9, 38.5, 39.5, 39.7, 42.3, 50.1, 51.0, 56.2, 56.7, 82.3, 97.0, 123.0, 139.3, 161.6, 168.5$ ppm.

Methyl (E)-3-(2-Oxo-1,2-diphenylethoxy)acrylate (4t): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.63$ (s, 3 H), 5.33 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 7.29–7.55 (m, 8 H), 7.63 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.2, 84.5, 99.0, 127.8$ (2 C), 128.8 (2 C), 129.0 (2 C), 129.2 (2 C), 129.5, 133.7, 133.9, 134.1, 160.4, 167.6, 193.5 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 380 (1.4) $[\text{M}]^+$, 195 (19), 191 (52), 167 (30), 165 (56), 131 (19), 105 (100), 77 (25). HRMS: calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 296.1049; found 296.1053.

Methyl (S,E)-3-[(1-Methoxy-1-oxoprop-2-yl)oxy]acrylate (4u): $[\alpha]_D^{25} = -77.3$ (c = 1.0, acetone). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.44–4.53 (m, 1 H), 5.22 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.8, 51.1, 52.5, 75.4, 98.2, 160.7, 167.6, 170.7$ ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 188 (17) $[\text{M}]^+$, 157 (41), 156 (40), 129 (80), 87 (54), 85 (43), 71 (52), 69 (29), 59 (100). HRMS: calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5$ 188.0685; found 188.0685.

Methyl (E)-3-[(9H-Fluoren-9-yl)oxy]acrylate (4v): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.64$ (s, 3 H), 5.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.3$ Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 7.28–7.35 (m, 2 H), 7.40–7.47 (m, 3 H), 7.55 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.1, 82.7, 99.4, 120.3$ (2 C), 125.5 (2 C), 128.1 (2 C), 130.0 (2 C), 140.9 (2 C), 141.1 (2 C), 160.8, 168.0 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 266 (1.2) $[\text{M}]^+$, 166 (30), 165 (100), 163 (11), 139 (5.1), 115 (2.9). HRMS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 266.0943; found 266.0942.

Methyl (E)-3-(Pent-4-yn-2-yloxy)acrylate (4w): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 3 H), 2.04 (s, 1 H), 2.39–2.57 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 4.14–4.23 (m, 1 H), 5.26 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.3, 26.0, 51.1, 71.1, 77.2, 79.2, 97.6, 161.3, 168.2$ ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 167 (19) $[\text{M}]^+$, 139 (24), 137 (40), 129 (24), 124 (22), 109 (37), 103 (28), 102 (35), 71 (100), 67 (89), 66 (57), 65 (50). HRMS: calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3$ 167.0708; found 167.0705.

Methyl (E)-3-[(5-((tert-Butyldimethylsilyloxy)pent-2-yl)oxy)acrylate (4x): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 1.25 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 3 H), 1.45–1.71 (m, 4 H), 3.59 (t,

$^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.02–4.11 (m, 1 H), 5.21 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.4, 18.3, 20.0, 25.9, 28.4, 32.7, 50.9, 62.6, 79.6, 96.8, 162.1, 168.5$ ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 245 (5.8) $[\text{M} - 57]^+$, 201 (5.9), 160 (12), 159 (100), 143 (10), 89 (27), 75 (33), 69 (53). HRMS: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Si}$ 245.1209; found 245.1204.

Representative Procedure for the Synthesis of Vinyl Ethers 4z–4af from Tertiary Alcohols: See Figure 4, Method C. Methyl propiolate (**2**; 4.0 mmol) was added portionwise (in six portions, one portion every 5 min) to a solution of 2-phenylbut-3-en-2-ol (**3ad**; 2.0 mmol) and DABCO (0.20 mmol) in dry hexanes (5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h or less (TLC control). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; *n*-hexane/EtOAc, 90:10) to give **4ad** (73%).

Methyl (E)-3-(1-Ethynylcyclohexyloxy)acrylate (4z): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ –1.35 (m, 1 H), 1.48–1.59 (m, 3 H), 1.62–1.74 (m, 4 H), 1.90–1.95 (m, 2 H), 2.65 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 5.38 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.3$ (2 C), 24.7, 37.5 (2 C), 50.9, 76.4, 78.2, 82.9, 99.5, 158.1, 168.2 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 208 (1.3) $[\text{M}]^+$, 179 (2.8), 149 (7.4), 107 (56), 106 (35), 91 (61), 79 (100), 67 (44). HRMS: calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 208.1099; found 208.1102.

Methyl (E)-3-(2-Methylbut-3-yn-2-yloxy)acrylate (4aa): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.55$ (s, 6 H), 2.61 (s, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 5.35 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.1$ (2 C), 50.9, 74.8, 75.0, 83.6, 99.7, 158.2, 168.0 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 168 (2.0) $[\text{M}]^+$, 109 (23), 71 (35), 67 (100), 65 (27). HRMS: calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ 168.0786; found 168.0783.

Methyl (E)-3-(2-Phenylbut-3-yn-2-yloxy)acrylate (4ab): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.86$ (s, 3 H), 2.87 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 5.43 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.2$ Hz, 1 H), 7.30–7.40 (m, 3 H), 7.52–7.55 (m, 2 H), 7.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.2$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.2, 51.0, 77.4, 79.5, 82.4, 100.4, 125.8$ (2 C), 128.6, 128.7 (2 C), 141.1, 158.8, 167.9 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 230 (1.3) $[\text{M}]^+$, 129 (100), 128 (45), 127 (18), 51 (13). HRMS: calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ 230.0943; found 230.0953.

Methyl (E)-3-(1,3-Diphenylhept-1-yn-3-yloxy)acrylate (4ac): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H), 1.28–1.35 (m, 3 H), 1.50–1.62 (m, 1 H), 1.99–2.06 (m, 1 H), 2.17–2.23 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 5.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H), 7.33–7.41 (m, 6 H), 7.53–7.57 (m, 4 H), 7.72 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9, 22.5, 26.7, 44.5, 50.9, 84.1, 86.9, 90.2, 100.0, 121.8, 126.4$ (2 C), 128.40 (2 C), 128.43, 128.52 (2 C), 129.1, 132.0 (2 C), 141.1, 159.4, 168.0 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 348 (2.6) $[\text{M}]^+$, 291 (100), 273 (25), 247 (53), 231 (17), 217 (29), 202 (34), 191 (35), 115 (25), 91 (34). HRMS: calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3$ 348.1725; found 348.1713.

Methyl (E)-3-(2-Phenylbut-3-en-2-yloxy)acrylate (4ad): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.74$ (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 5.33–5.38 (m, 2 H), 5.46 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H), 6.08 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 17.2$ and 10.9 Hz, 1 H), 7.27–7.32 (m, 1 H), 7.33–7.39 (m, 4 H), 7.50 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.1, 50.9, 84.6, 99.3, 116.6, 126.0$ (2 C), 127.9, 128.5 (2 C), 140.6, 142.4, 158.7, 168.2 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 232 (7.1) $[\text{M}]^+$, 131 (100), 129 (56), 118 (53), 115 (48), 105 (59), 91 (42), 77 (46). HRMS: calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 232.1099; found 232.1105.

Methyl (E)-3-(1,1-Diphenylethoxy)acrylate (4ae): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.02$ (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 5.53 (d, $^3J_{\text{H,H}}$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/07/2020 12:01:04

Víctor Sotero Martín García
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 12:03:48

Juan Ignacio Padrón Peña
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/07/2020 13:38:36

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

20/07/2020 14:31:59

FULL PAPER

D. Tejedor, F. García-Tellado et al.

= 12.1 Hz, 1 H), 7.26–7.36 (m, 10 H), 7.42 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.7, 50.9, 86.1, 99.9, 126.6$ (4 C), 127.9 (2 C), 128.3, 128.4 (4 C), 144.2, 158.5, 168.1 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 282 (0.04) $[\text{M}]^+$, 182 (20), 181 (100), 166 (18), 165 (31), 103 (33), 77 (16). HRMS: calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 282.1256; found 282.1262.

Methyl (E)-3-(1-Methoxy-2-methyl-1-oxoprop-2-yloxy)acrylate (4af): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.55$ (s, 6 H), 3.66 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.37 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.0$ (2 C), 51.0, 52.7, 81.1, 99.8, 158.1, 168.0, 172.8 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 202 (14) $[\text{M}]^+$, 171 (9.1), 143 (41), 101 (100), 73 (36), 69 (18). HRMS: calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ 202.0841; found 202.0846.

Ethyl (E)-3-(1-Adamantylloxy)acrylate (4aj): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3 H), 1.59–1.69 (m, 6 H), 1.85 (s, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 4.12 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 H), 5.30 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4, 30.7, 35.9, 41.8, 59.5, 79.0, 98.5, 156.9, 168.4$ ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 250 (1.3) $[\text{M}]^+$, 135 (100), 95 (32), 93 (18).

Ethyl (E)-3-(1-Methylcyclohexyloxy)acrylate (4ak): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.21–1.29 (m, 1 H), 1.38–1.57 (m, 7 H), 1.77–1.82 (m, 2 H), 4.12 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 H), 5.30 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.1$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4, 21.7$ (2 C), 25.1, 25.9, 36.8 (2 C), 59.4, 80.6, 98.7, 157.6, 165.4 ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 212 (0.5) $[\text{M}]^+$, 167 (4.5), 117 (14), 97 (100), 81 (10), 55 (75). HRMS: calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 212.1412; found 212.1418.

Representative Procedure for the Synthesis of Vinyl Ethers 4al–4an from Diols: See Scheme 3. DABCO (0.20 mmol) was added to a solution of pentane-1,4-diol (**3al**; 2.0 mmol) and methyl propiolate (**2**; 2.2 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h or less (TLC control). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; *n*-hexane/EtOAc, 90:10) to give **4al** (90%).

Methyl (E)-3-(4-Hydroxypentyloxy)acrylate (4al): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, 3 H), 1.45–1.58 (m, 2 H), 1.65–1.87 (m, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.78–3.86 (m, 3 H), 5.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.6, 25.2, 35.2, 51.0, 67.5, 71.1, 96.2, 162.5, 168.3$ ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 188 (0.1) $[\text{M}]^+$, 103 (12), 102 (14), 87 (51), 71 (35), 69 (100). HRMS: calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$ 188.1049; found 188.1042.

Methyl (E)-3-(2-Hydroxybut-3-enyloxy)acrylate (4am): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.63$ (br. s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.72–3.77 (m, 1 H), 3.83–3.87 (m, 1 H), 4.39–4.43 (m, 1 H), 5.19–5.24 (m, 2 H), 5.38 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H), 5.79–5.87 (m, 1 H), 7.57 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.1, 70.7, 74.4, 96.9, 117.4, 135.6, 162.3, 168.0$ ppm. MS (70 eV): m/z (%) = 172 (0.5) $[\text{M}]^+$, 116 (13), 102 (35), 87 (100), 71 (82), 57 (60). HRMS: calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ 172.0736; found 172.0738.

Methyl (E)-3-{2-[(E)-3-methoxy-3-oxo-prop-1-enoxy]but-3-enoxy}acrylate (4an): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.66$ (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, 2 H), 4.58–4.62 (m, 1 H), 5.21 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H), 5.30 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H), 5.38–5.43 (m, 2 H), 5.71–5.80 (m, 1 H), 7.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.11$ (2 C), 72.2, 81.0, 97.4, 98.8, 120.6, 131.5, 160.8, 161.7, 167.6, 167.8 ppm.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Copies of the ^1H and ^{13}C NMR spectra of all new compounds, a comparative study of the effect of the solvent on the DABCO-catalysed reaction of 1-ethynylcyclohexanol and methyl propiolate (Table S1).

Acknowledgments

This research was supported by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (MICINN) and the European Regional Development Fund (CTQ2011-28417-C01-01 and CTQ2011-28417-C02-02). S. J. A.-M. thanks the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) for an FPU grant.

- [1] For the first known report, see: E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1952–1958.
- [2] For pioneering works, see: a) E. Lee, J. S. Tae, C. Lee, C. M. Park, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4831–4834; b) E. Lee, J. S. Tae, Y. H. Chong, Y. C. Park, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 129–132; c) N. Hori, G. Matsuo, H. Matsukura, T. Nakata, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1853–1864, and references cited therein; d) for selected reviews on the use of these ring-closing reactions in natural product Synthesis see: D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3403; e) G. S. Srikanth, S. L. Castle, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10377–10441; f) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276–7301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140–7165.
- [3] D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem. Rev.* **2013**, *42*, 458–471.
- [4] a) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 428–431; b) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6582–6587; c) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, M. A. Ramirez, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3318–3321; d) D. Tejedor, A. Santos-Expósito, G. Méndez-Abt, C. Ruiz-Pérez, F. García-Tellado, *Synlett* **2009**, 1223–1226; e) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3468–3472.
- [5] a) E. Matoušová, A. Růžička, J. Kuněš, J. Králová, M. Pour, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9390–9392; b) H. Wei, Y. Wang, B. Yue, P.-F. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2450–2454; c) S. Inuki, F. Shinya, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5239–5242; d) B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978–15979.
- [6] a) P. Kapitan, T. Bach, *Synthesis* **2008**, 1559–1564; for the use of stoichiometric amounts of Et_3N and excess propiolate with slow addition of the alcohol, see: b) R. Fernández de la Pradilla, C. Montero, M. Tortosa, A. Viso, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 697–709; c) P. Wipf, D. L. Waller, J. T. Reeves, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8096–8102; d) R. E. Ireland, P. Wipf, J. N. Xiang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572–3582; e) D. J. Hart, C. E. Bennett, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1499–1502; f) R. Fernández de la Pradilla, C. Montero, M. Tortosa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2373–2376; g) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, R. Rodríguez-Acebes, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 749–758; h) B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2346–2351.
- [7] a) S. J. Gharpure, P. Niranjana, S. K. Suheel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5476–5479; b) J. S. Clark, R. Berger, S. T. Hayes, H. M. Senn, L. J. Farrugia, L. H. Thomas, A. J. Morrison, L. Gobbi, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 673–696; c) H. Kim, C. Lee, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2050–2053; d) D. Garayalde, E. Gómez-Bengoa, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720–4730; e) T. Saito, T. Nakata, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 113–116; f) M. S. Kwon, S. K. Woo, S. W. Na, E. Lee, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1757–1759; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1733–1735; g) M. Ebine, H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2275–2278; h) S. Berlin, C. Ericsson, L. Engman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8386–8396; i) C. D. Donner, *Synthesis* **2010**, 415–420;

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxxk

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59

- j) O. O. Fadeyi, C. W. Lindsley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3950–3952; k) J. Park, B. Kim, H. Kim, S. Kim, D. Kim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4810–4812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4726–4728.
- [8] a) W. Chung, P. Lindovska, J. E. Camp, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6785–6787; b) M.-J. Fan, G.-Q. Li, Y.-M. Liang, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6782–6791; c) S. J. Gharpure, L. N. Nanda, M. K. Shukla, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6632–6635; d) T. Nishimura, A. Kasai, M. Nagaosa, T. Hayasi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10488–10490; e) J. P. Tellam, D. R. Carbery, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6027–6029.
- [9] a) G. Sabitha, R. D. Vasudeva, R. A. Senkara, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4195–4198; b) X. Ariza, A. M. Costa, M. Faja, O. Pineda, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2809–2811.
- [10] a) P. T. Seden, J. P. H. Charmant, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1637–1640; b) C. S. Barry, J. D. Elsworth, P. T. Seden, N. Bushby, J. R. Harding, R. W. Alder, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3319–3322.
- [11] a) Y. C. Fan, O. Kwon, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3264–3267; b) see ref.^[12a]
- [12] a) For the first known report, see: J. Inanaga, Y. Baba, T. Hanamoto, *Chem. Lett.* **1993**, 241–244; for recent examples, see: b) M. R. Wilson, R. E. Taylor, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3408–3411; c) T. Harschneck, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2145–2156; d) J. Parra, J. V. Mercader, C. Agullo, A. Abad-Fuentes, A. Abad-Somovilla, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 624–635; e) R. Carrillo, L. G. León, T. Martín, V. S. Martín, J. M. Padrón, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 780–783; f) N. J. Kerrigan, T. Upadhyay, D. J. Procter, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9087–9090; g) C. Jin, H. K. Jacobs, A. S. Gopalan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9753–9757.
- [13] a) K. A. Davies, J. E. Wulff, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5552–5555; b) K. Sato, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2441–2444; c) see ref.^[10a]
- [14] Typical reaction conditions found in the literature may include 0.5–8 equiv. of NMM, up to 10 equiv. of methyl propiolate, reaction times ranging from 4 to 48 h, unnecessary workup procedures, and the use of a syringe pump; see, for example, ref.^[7c–7f,7j]
- [15] For example, reactions with secondary alcohols by using NMM as catalyst are much slower. Additionally, as reported by Inanaga,^[12a] Bu₃P is not a suitable catalyst for simple secondary alcohols.
- [16] a) See ref.^[6b,6g,6h,13b]; b) D. Tejedor, L. Cotos, F. García-Tellado, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4422–4425.
- [17] Phenols have already been reported to give the corresponding vinyl ethers efficiently; see, for example: M.-J. Fan, G.-Q. Li, L.-H. Li, S.-D. Yang, Y.-M. Liang, *Synthesis* **2006**, 2286–2292.
- [18] This effect was seen when we calculated the pK_a for a set of differently substituted tertiary alcohols using the program ACD pK_a dB 8.0 (Advanced Chemistry Development, 90 Adelaide St. W. Suite 600, Toronto, ON M5H 3 V9, Canada); an approximate decrease of 2 pK_a units was observed when one alkyl group of *tert*-butyl alcohol was replaced by an ethynyl group, of 0.82 units when replaced by a vinyl group, and of 0.89 units when replaced by a phenyl group.
- [19] O. A. Ulanovskaya, J. Janjic, M. Suzuki, S. S. Sabharwal, P. T. Schumacker, S. J. Kron, S. A. Kozmin, *Nature Chem. Biol.* **2008**, *4*, 418–424.
- [20] During the preparation of this manuscript, a broad study of the nucleophile-catalysed addition of various nitrogen-containing compounds to activated triple bonds appeared: L. Mola, J. Font, L. Bosch, J. Caner, A. M. Costa, G. Etxebarria-Jardi, O. Pineda, D. de Vicente, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5832–5842.
- [21] M. Wende, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5861–5872.
- [22] J. P. Tellam, G. Kociok-Kohn, D. R. Carbery, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5199–5202.
- [23] A. Ramazani, P. Pakravan, M. Bandpey, N. Noshiranzadeh, A. Souldozi, A. Sedrpoushan, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 1633–1640.
- [24] N. W. G. Fairhurst, M. F. Mahon, R. H. Munday, D. R. Carbery, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 756–759.

Received: August 28, 2013

Published Online: October 31, 2013

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2625148

Código de verificación: NsyhBzxc

Firmado por: Juan Miguel López Soria UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/07/2020 12:01:04
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 12:03:48
Juan Ignacio Padrón Peña UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/07/2020 13:38:36
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	20/07/2020 14:31:59