

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**UNIVERSIDAD DE CÁDIZ**



---

**DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE  
FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H CATALIZADOS  
POR COBRE ORIENTADOS A LA SÍNTESIS DE  
MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

---

**ANA LETICIA GARCÍA CABEZA**

Puerto Real, julio de 2016.



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD DE CÁDIZ



**DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE  
FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H CATALIZADOS  
POR COBRE ORIENTADOS A LA SÍNTESIS DE  
MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

---

Memoria que presenta la Lcda.:

**D<sup>a</sup>. Ana Leticia García Cabeza**

Para optar al grado de Doctor en Ciencias.

Puerto Real, julio de 2016.





**FRANCISCO MIGUEL GUERRA MARTÍNEZ**, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ, Y **MARÍA JESÚS ORTEGA AGÜERA**, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

**INFORMAN:** Que el presente trabajo de investigación, titulado **DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H CATALIZADOS POR COBRE ORIENTADOS A LA SÍNTESIS DE MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA**, constituye la Memoria que presenta D<sup>a</sup>. Ana Leticia García Cabeza para aspirar al grado de Doctor en Ciencias, y ha sido realizado íntegramente en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica de esta Universidad bajo nuestra dirección. Ha sido supervisada por ambos y consideramos que reúne los requisitos legales vigentes para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, expedimos y firmamos el presente informe en Puerto Real, a julio de 2016.

Fdo.: Francisco M. Guerra Martínez

Fdo.: María Jesús Ortega Agüera



**JOSÉ MANUEL IGARTUBURU CHINCHILLA**, PROFESOR TITULAR DE UNIVERSIDAD Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

**INFORMA:** Que el presente trabajo de investigación, titulado **DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H CATALIZADOS POR COBRE ORIENTADOS A LA SÍNTESIS DE MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA**, constituye la Memoria que presenta D<sup>a</sup>. Ana Leticia García Cabeza para aspirar al grado de Doctor en Ciencias, y ha sido realizado íntegramente en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica de esta Universidad bajo la dirección de los profesores D. Francisco Miguel Guerra Martínez y D<sup>a</sup>. María Jesús Ortega Agüera.

Y para que conste, expido y firmo el presente informe en Puerto Real, a julio de 2016.

Fdo.: José Manuel Igartuburu Chinchilla



A mis padres.  
A Arturo, José María y Cayetana.



“Como no estás experimentado en las cosas del mundo,  
todas las cosas que tienen algo de dificultad te parecen imposibles.  
Confía en el tiempo, que suele dar dulces salidas a muchas amargas dificultades.”

Miguel de Cervantes Saavedra (*El ingenioso hidalgo Don Quijote de la Mancha*)





Mi más sincero agradecimiento:

A mis directores de tesis, el Dr. Francisco M. Guerra y la Dra. María Jesús Ortega. También al Dr. F. Javier Moreno. Gracias por vuestra dedicación y criterio. Por la ayuda prestada y la confianza depositada en mí para sacar adelante esta investigación.

Al Dr. Guillermo M. Massanet y al Dr. Zacarías J. Estévez, por concederme la posibilidad de incorporarme al grupo y por vuestra disposición cuando lo he necesitado.

Al Dr. José M. Gatica y al Dr. Hilario Vidal, del Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica y Química Inorgánica, por vuestra inestimable colaboración.

Al Dr. Jeffrey W. Bode, por permitirme realizar una estancia predoctoral en su grupo de investigación en el ETH-Zürich.

A la Universidad de Cádiz y al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, por la financiación concedida a través de los Programas de Formación de Personal Investigador (FPI) y Formación de Profesorado Universitario (FPU). Al Ministerio de Economía y Competitividad (proyecto AGL2013-42238-R) y a la Junta de Andalucía (FQM-169) por su financiación.

A los Servicios Centrales de Investigación Científica y Tecnológica (SC-ICYT), especialmente al personal técnico por contribuir con vuestro trabajo diario.

A José Mari, por tu talante accesible. Por momentos tan agradables en un periodo de tantos altibajos.

Al Dr. Rubén Marín, por tu ayuda y tu estímulo perseverantes. Por permitirme reírme tanto. Por ese tándem.

Al Dr. Redouan Azarken y al Dr. Enrique Ruiz. Dejasteis huella y mucho aprendizaje.

A Toñi, por dejarme siempre abiertas las puertas de tu despacho. Por tus consejos y el cariño que me has mostrado.

A los compañeros y amigos del Departamento de Química Orgánica, que dentro y fuera del laboratorio habéis hecho de esta aventura un algo diferente.

A toda mi familia y amigos, por animarme con vuestro cariño. Gracias a mis padres, mi motor, porque sin vuestro empuje incondicional no hubiera habido manera. Y a mis hermanos, por todo lo que os preocupáis por mí.

A Narci, por tu apoyo y tus ánimos incansables durante estos años. Por disfrutar mis alegrías y sujetar mis decepciones. Por convertirte en el perfecto químico consorte. Por creer en mí.

# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN

---

<b>1 RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>3</b>
<b>3 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1. FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H</b> .....	<b>5</b>
3.1.1. Consideraciones generales .....	5
3.1.2. Principales retos asociados a la funcionalización C-H .....	6
3.1.3. Consideraciones mecanísticas .....	7
3.1.4. Formación de enlaces C-O .....	10
3.1.5. Formación de enlaces C-N .....	14
3.1.6. Formación de enlaces carbono-halógeno (C-X) .....	19
<b>3.2. ÓXIDOS MIXTOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA</b> .....	<b>21</b>
3.2.1. Consideraciones generales .....	21
3.2.2. Aplicación de óxidos mixtos a la síntesis orgánica .....	24
<b>3.3. EL DISEÑO DE EXPERIMENTOS COMO HERRAMIENTA PARA LA OPTIMIZACIÓN</b> .....	<b>30</b>
3.3.1. La necesidad de planificar la experimentación .....	30
3.3.2. La síntesis orgánica: un campo de aplicación para el Diseño de Experimentos .....	31
3.3.3. El DoE frente a la optimización univariante .....	32
3.3.4. Conceptos clave .....	34
3.3.5. Etapas del Diseño de Experimentos .....	35

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

---

<b>4 HIDROXILACIÓN ALÍLICA DE ENONAS CATALIZADA POR UN ÓXIDO MIXTO DE COBRE Y ALUMINIO</b> .....	<b>41</b>
<b>4.1. PRECEDENTES. <math>\gamma</math>-HIDROXILACIÓN DE ENONAS</b> .....	<b>41</b>
<b>4.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	<b>51</b>
4.2.1. Estudio de la influencia de bases, disolventes y oxidantes en la reacción .....	51
4.2.2. Optimización de la reacción de $\epsilon$ -hidroxilación de la $\beta$ -ionona <b>84</b> mediante Diseño de Experimentos .....	54
4.2.3. Actividad catalítica del Cu-Al Ox, un óxido mixto de cobre y aluminio .....	58
4.2.4. Aplicación de la reacción. Optimización mediante Diseño de Experimentos de la reacción de $\gamma$ -hidroxilación de enonas usando Cu-Al Ox como catalizador .....	63
4.2.5. Consideraciones mecanísticas .....	68

4.3. RESUMEN .....	71
<b>5 OXIDACIÓN ALÍLICA DE ALQUENOS CATALIZADA POR UN ÓXIDO MIXTO DE COBRE Y ALUMINIO .....</b>	<b>73</b>
5.1. PRECEDENTES. OXIDACIÓN ALÍLICA DE ALQUENOS.....	73
5.1.1. Oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky. ....	79
5.1.2. Versiones heterogéneas con cobre. ....	84
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	89
5.2.1. Ensayos exploratorios para la oxidación de ciclohexeno <b>110</b> . ....	89
5.2.2. Aplicación de la reacción de oxidación a cicloalquenos simples. ....	90
5.2.3. Aplicación de la reacción de oxidación a alquenos más complejos. ....	92
5.2.4. Consideraciones mecanísticas.....	94
5.2.5. Oxidación de alquenos en presencia de L-prolina <b>124g</b> . ....	95
5.2.6. Aplicación de la reacción de oxidación a esteroides. ....	102
5.3. RESUMEN .....	107
<b>6 OXIDACIÓN DE KHARASCH-SOSNOVSKY DE CICLOHEXENO MEDIANTE MONOLITOS <i>HONEYCOMB</i> DE CARBÓN COMO SOPORTE DE CATALIZADORES DE COBRE .....</b>	<b>109</b>
6.1. PRECEDENTES. MONOLITOS <i>HONEYCOMB</i> DE CARBÓN COMO SOPORTE DE CATALIZADORES DE COBRE.....	109
6.1.1. Aplicación a la oxidación de Kharasch-Sosnovsky del ciclohexeno <b>110</b> . ....	111
6.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	113
6.2.1. Monolitos <i>honeycomb</i> de carbón como soporte de catalizadores de cobre: Cu/C-c y Cu/C-m .....	113
6.2.2. Caracterización inicial de los monolitos Cu/C-c y Cu/C-m y su influencia sobre el desarrollo de la reacción. ....	114
6.2.3. Oxidación alílica de ciclohexeno <b>110</b> empleando los catalizadores Cu/C-c y Cu/C-m. ....	119
6.2.4. Estudio XPS de los monolitos Cu/C-c y Cu/C-m.....	122
6.3. RESUMEN. ....	125
<b>7 ACILOXILACIÓN DE 1,4-DIOXANOS Y 1,4-DITIANOS CATALIZADA POR UN ÓXIDO MIXTO DE COBRE Y HIERRO .....</b>	<b>127</b>
7.1. PRECEDENTES. $\alpha$ -ACILOXILACIÓN DE ÉTERES Y TIOÉTERES. ....	127
7.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	135
7.2.1. Un óxido mixto de cobre y hierro como catalizador de la $\alpha$ -aciloxilación de éteres y tioéteres.....	135
7.2.2. Desarrollo de una metodología para la $\alpha$ -aciloxilación de éteres y tioéteres catalizada por CuFeOx.....	138
7.2.3. Consideraciones mecanísticas.....	146
7.3. RESUMEN .....	149
<b>8 OPTIMIZACIÓN MEDIANTE LA METODOLOGÍA DE SUPERFICIE DE RESPUESTA DE LA OXIDACIÓN DE KHARASCH-SOSNOVSKY DEL VALENCENO.....</b>	<b>151</b>

<b>8.1. PRECEDENTES. EL INTERÉS DEL VALENCENO COMO MODELO EN LA SÍNTESIS DE TERPENOS.....</b>	<b>151</b>
<b>8.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>155</b>
8.2.1. Definición del sistema y de la variable respuesta. ....	155
8.2.2. Selección de las variables. Diseño de <i>screening</i> .....	156
8.2.3. Definición del dominio experimental y selección del diseño. ....	159
8.2.4. Generación de la matriz de experimentos y realización de los mismos. ....	160
8.2.5. Tratamiento estadístico de los datos y ajuste a un modelo. ....	161
8.2.6. Búsqueda del óptimo.....	164
<b>8.3. RESUMEN .....</b>	<b>167</b>
<b>9 CONCLUSIONES GENERALES .....</b>	<b>169</b>

## PARTE EXPERIMENTAL

---

<b>10 PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>173</b>
<b>10.1. MATERIALES Y MÉTODOS. ....</b>	<b>173</b>
10.1.1. Técnicas instrumentales para la caracterización de los productos. ....	173
10.1.2. Técnicas instrumentales para la caracterización de los óxidos mixtos y de los monolitos de carbón. ....	175
10.1.3. Técnicas cromatográficas. ....	177
10.1.4. Disolventes y reactivos.....	178
10.1.5. Determinación de los rendimientos por cromatografía de gases. Cálculo de los factores de respuesta ( $F_R$ ).....	178
10.1.6. Determinación de los rendimientos por resonancia magnética nuclear. ....	179
10.1.7. <i>Software</i> para el Diseño de Experimentos.....	180
<b>10.2. DESCRIPCIÓN DE REACCIONES Y PRODUCTOS. ....</b>	<b>180</b>
10.2.1. Preparación del Cu-Al Ox.....	180
10.2.2. Síntesis de la 4-nor-metil-7- <i>epi</i> -ciperona <b>95</b> . ....	181
10.2.3. Síntesis de la 10R-4,10-dimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidronaftalen-3-ona <b>97</b> . ....	181
10.2.4. Síntesis de la 7- <i>epi</i> -ciperona <b>89</b> .....	182
10.2.5. Procedimiento general para la $\gamma$ - o $\varepsilon$ -hidroxilación de enonas.....	183
10.2.6. Estudio de la influencia de bases y disolventes en la $\varepsilon$ -hidroxilación de la $\beta$ -ionona <b>84</b> .....	183
10.2.7. Estudio de la influencia de oxidantes en la $\varepsilon$ -hidroxilación de la $\beta$ -ionona <b>84</b> . ....	184
10.2.8. Diseño Factorial Completo $3^2$ para la $\varepsilon$ -hidroxilación de la $\beta$ -ionona <b>84</b> .....	184
10.2.9. Experimentos adicionales fuera del dominio experimental establecido para la oxidación de la $\beta$ -ionona <b>84</b> . ....	185
10.2.10. Diseño Factorial Completo $3^3$ para la $\gamma$ -hidroxilación de la (R)-carvona <b>77</b> .....	185
10.2.11. Descripción de los productos de $\gamma$ - y $\varepsilon$ -hidroxilación de enonas.....	186
10.2.12. Procedimiento general para la síntesis de ésteres alílicos. ....	189
10.2.13. Procedimiento general para la síntesis de alcoholes y cetonas alílicas para el ciclohexeno <b>110</b> , el $\beta$ -pineno <b>141</b> , el (+)-valenceno <b>142</b> y el indano <b>143</b> .....	189
10.2.14. Ensayos exploratorios para la oxidación de ciclohexeno <b>110</b> . ....	190
10.2.15. Diseño Factorial Completo $3^2$ para la síntesis del ciclohexenol <b>122</b> . ....	190
10.2.16. Diseño Factorial Completo $3^2$ para la síntesis de la nootkatona <b>161</b> . ....	191

10.2.17. Evaluación de aminoácidos y aminas para la oxidación alílica del ciclohexeno <b>110</b> .....	192
10.2.18. Procedimiento general para la síntesis de cetonas alílicas en esteroides. ....	193
10.2.19. Síntesis del acetato de colesiterilo <b>164</b> .....	193
10.2.20. Síntesis del acetato de estigmasterilo <b>166</b> .....	194
10.2.21. Síntesis del tosilato de colesiterilo <b>168</b> .....	195
10.2.22. Síntesis del tosilato de estigmasterilo <b>170</b> .....	196
10.2.23. Síntesis del cloruro de colesiterilo <b>172</b> .....	196
10.2.24. Síntesis del cloruro de estigmasterilo <b>174</b> .....	197
10.2.25. Experimentos exploratorios para la oxidación alílica del acetato de colesiterilo <b>164</b> .....	198
10.2.26. Estudio de la influencia de bases en la oxidación alílica del acetato de colesiterilo <b>164</b> .....	198
10.2.27. Descripción de los productos de oxidación alílica de cicloalquenos simples y alquenos más complejos.....	199
10.2.28. Descripción de los productos de oxidación alílica de alquenos y esteroides en presencia de L-prolina <b>124g</b> .....	211
10.2.29. Procedimiento general para la oxidación alílica de ciclohexeno <b>110</b> empleando muestras trituradas de monolitos de carbón Cu/C-c y Cu/C-m. ....	218
10.2.30. Procedimiento general para la oxidación alílica de ciclohexeno <b>110</b> empleando los catalizadores de monolitos de carbón Cu/C-c y Cu/C-m. ....	218
10.2.31. Preparación del CuFeOx.....	219
10.2.32. Ensayos preliminares I y II para la síntesis del benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo <b>178</b> .....	220
10.2.33. Experimentos para la síntesis del benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo <b>178</b> con diferentes catalizadores. ....	221
10.2.34. Procedimiento general para la preparación de peroxiésteres. ....	222
10.2.35. Procedimiento general para la $\alpha$ -aciloxilación de éteres y 1,4-oxatiano <b>208</b> . ....	222
10.2.36. Procedimiento general para la $\alpha$ -aciloxilación de tioéteres. ....	223
10.2.37. Descripción de los peroxiésteres sintetizados por primera vez. ....	223
10.2.38. Descripción de los productos de $\alpha$ -aciloxilación de éteres, tioéteres y 1,4-oxatiano <b>208</b> .....	224
10.2.39. Ensayos de oxidación del valenceno <b>142</b> con SeO <sub>2</sub> .....	233
10.2.40. Diseño Factorial Fraccionado 2 <sup>5-1</sup> para la síntesis del 2-benzoiloxivalenceno <b>150</b> .....	234
10.2.41. Diseño Factorial Completo 3 <sup>2</sup> para la síntesis del 2-benzoiloxivalenceno <b>150</b> . .	235
10.2.42. Procedimiento optimizado para la oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky del valenceno <b>142</b> .....	235

**ANEXO DE DISEÑO DE EXPERIMENTOS..... 237**

**ANEXO DE ESPECTROS..... 247**

# RELACIÓN DE ABREVIATURAS

---

$\Delta$	Calor
Ac	Acetato
acac	Acetilacetato
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AEDT	Ácido Etilendiaminotetraacético
AIBN	2,2-azobisisobutironitrilo
AMCPB	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
ANOVA	Análisis de la varianza
APGC	<i>Atmospheric Pressure Gas Chromatography</i>
atm	Atmósfera
BET	<i>Brunauer-Emmet-Teller</i>
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilfenol
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BQ	Benzoquinona
Bz	Benzoilo
Cat.	Catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
CG	Cromatografía de gases
CMPS	Poliestireno clorometilado
col.	Colaboradores
cyclam	1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DCE	Dicloroetano
DRX	Difracción de Rayos X
DHP	2,3-dihidropirano
DIB	Diacetoxiidobenceno
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DoE	Diseño de Experimentos ( <i>Design of Experiments</i> )
DTBP	Peróxido de di- <i>tert</i> -butilo
Ec.	Ecuación

EDS	Espectroscopía de Energía Dispersiva por Rayos X
ee	Exceso enantiomérico
ej.	Ejemplo
EM	Espectrometría de Masas
equiv	Equivalente
ESI	<i>Electrospray Ionization</i>
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtOH	Etanol
FAT	<i>Fixed Analyser Transmission</i>
F <sub>c</sub>	Valor F crítico
F <sub>R</sub>	Factor de respuesta
FRX	Fluorescencia de Rayos X
FTIR	Espectroscopía Infrarroja
gCOSY	<i>Gradient Correlation Spectroscopy</i>
gHMBC	<i>Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
gHSQC	<i>Gradient Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hex	Mezcla de hexanos
HPLC	<i>High Performace Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hz	Hertzio
ICDD	<i>International Centre for Diffraction Data</i>
ICP-MS	Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente
INCAR	Instituto Nacional del Carbón
IR	Espectroscopía Infrarroja
JCPDS	<i>Joint Committee on Powder Diffraction Standards</i>
KHDMS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
M	Molar
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MeOK	Metóxido potásico
MeONa	Metóxido sódico
MS	Tamiz molecular ( <i>molecular sieves</i> )
N.a.	No aplicable
N.d.	No detectado
N.r.	No reacciona
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida



NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
nOe	<i>Nuclear Overhauser Enhancement</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
PCC	Clorocromato de piridinio
PDF	<i>Powder Diffraction File</i>
P.f.	Punto de fusión
PhH	Benceno
PhMe	Tolueno
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
py	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RSM	Metodología de Superficie de Respuesta
Rto.	Rendimiento
salen	<i>N,N'</i> -bis(salicylidene)ethylenediamine
SAR	<i>Structure-activity relationship</i>
S <sub>BET</sub>	Superficie específica
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	Ioduro de tetrabutilamonio
TBHP	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
TBPB	Peroxibenzoato de <i>tert</i> -butilo
<i>t</i> -Bu / <sup>t</sup> Bu	<i>Terc</i> -butilo
<i>t</i> -BuOH	<i>Terc</i> -butanol
Temp.	Temperatura
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
THF	Tetrahidrofurano
TMSCI	Cloruro de trimetilsililo
TPP	Tetrafenilporfirina
Ts	Tosilo
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
UV	Ultravioleta
VO(acac)	Acetilacetato de vanadilo
Vol.	Volumen
XPS	Espectroscopía de Fotoelectrones emitidos por Rayos X



# INTRODUCCIÓN

*“La vida es breve, la ciencia extensa.”*

Hipócrates



# 1

## RESUMEN

---

La funcionalización directa de enlaces C-H supone una de las áreas de investigación más dinámicas y activas en la síntesis orgánica actual. Este tipo de transformación se perfila como una herramienta de gran utilidad para la preparación más rápida y efectiva de productos naturales y fármacos. La modificación directa del enlace C-H en compuestos orgánicos simples sin activación previa está en consonancia con el principio de economía atómica, permitiendo la simplificación de las rutas actuales de síntesis. En definitiva, la idea de considerar el enlace C-H como cualquier otro grupo funcional facilita el desarrollo de nuevas aproximaciones sintéticas.

Sin embargo, aunque los avances en esta área han sido importantes, aún es poco frecuente la aplicación de metodologías eficientes a la síntesis de moléculas complejas. Uno de los retos principales es la selectividad de la reacción debido a la naturaleza de los enlaces C-H, que además de ser omnipresentes en todos los compuestos orgánicos, suelen presentar valores similares de energía de enlace.

Por otro lado, el desarrollo de reacciones de oxidación directa de enlaces C-H se ha basado fundamentalmente en el uso de la catálisis homogénea. No obstante, la preparación de nuevos materiales como potenciales catalizadores heterogéneos

permitiría grandes ventajas tales como la simplificación del proceso de aislamiento del producto o la posibilidad de reciclar el catalizador.

Adicionalmente, la formación clásica del químico sintético influye en la tendencia a optimizar las nuevas reacciones de forma univariante, modificando solo una variable cada vez. Sin métodos robustos, el proceso de optimización se puede hacer tedioso, e incluso ineficaz. Una alternativa a considerar es el empleo de técnicas estadísticas para la optimización multivariante de los rendimientos, que permita reducir el tiempo de la experimentación y asegurar la obtención de los rendimientos óptimos.

El trabajo de investigación de la presente tesis doctoral se ha dirigido hacia el estudio, el desarrollo y la optimización de tres tipos diferentes de oxidaciones de enlaces C-H, fundamentándose en el empleo de nuevos materiales como potenciales catalizadores heterogéneos, y con la ayuda de métodos estadísticos de optimización.

Con este fin, la presente memoria se ha estructurado en tres bloques:

La primera parte es una introducción que comprende los capítulos del 1 al 3. En esta sección se presenta una perspectiva general de la investigación realizada, se plantean los objetivos iniciales y se revisan los precedentes.

La segunda parte de la memoria, que abarca los capítulos del 4 al 9, aborda la discusión de los resultados obtenidos en el estudio de tres reacciones de oxidación de enlaces C-H: la  $\gamma$ - o  $\varepsilon$ -hidroxilación de enonas, la oxidación alílica de alquenos y la aciloxilación en posición  $\alpha$  a heteroátomos en éteres y tioéteres. La aplicación del Diseño de Experimentos (*DoE*) como técnica estadística de optimización y el empleo de óxidos mixtos y de monolitos de carbón como catalizadores heterogéneos son los aspectos clave de la discusión.

Por último, la parte experimental (capítulo 10) recoge las técnicas instrumentales, los procedimientos experimentales y la caracterización de los productos obtenidos, seguida de un anexo de espectros de RMN y otro de Diseño de Experimentos.

# 2

## OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GENERAL.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

### 2.1. OBJETIVO GENERAL.

El objetivo principal de la presente tesis doctoral consiste en el estudio, el desarrollo y la optimización de nuevos métodos de funcionalización de enlaces C-H, empleando el Diseño de Experimentos como aproximación estadística para la optimización, así como el descubrimiento de nuevos materiales como potenciales catalizadores en fase heterogénea.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Para la consecución del objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. La preparación de nuevos óxidos mixtos y su evaluación como catalizadores en el desarrollo de nuevas metodologías eficientes de oxidación de enlaces C-H.
2. El desarrollo y la optimización de condiciones de reacción para la  $\gamma$ - o  $\epsilon$ -hidroxilación de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$  o  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados (enonas) y

el estudio de la aplicación de la reacción a sustratos de diferente complejidad estructural.

3. El estudio y la optimización de condiciones de reacción para la oxidación alílica de alquenos mediante la reacción de Kharasch-Sosnovsky, aplicables a sustratos tales como alquenos simples, terpenos o esteroides.

4. El desarrollo de una metodología sintética para llevar a cabo la aciloxilación en posición  $\alpha$  a heteroátomos en éteres y tioéteres.

5. La optimización mediante la Metodología de Superficie de Respuesta de la oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky de un terpeno modelo, el valenceno, y el desarrollo de una guía de optimización y de análisis estadístico para reacciones en síntesis orgánica.



# 3

## INTRODUCCIÓN

3.1. FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H.

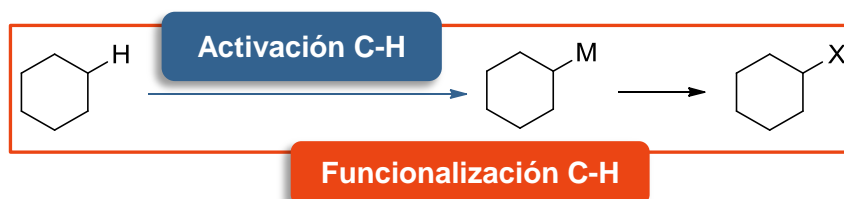
3.2. ÓXIDOS MIXTOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA.

3.3. EL DISEÑO DE EXPERIMENTOS COMO HERRAMIENTA PARA LA OPTIMIZACIÓN.

### 3.1. FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H.

#### 3.1.1. Consideraciones generales.

La activación C-H implica el reemplazo de un enlace C-H por un enlace C-M, donde M es un metal de transición. La activación C-H seguida por una reacción desde C-M a C-X, siendo X un grupo funcional útil, da lugar a lo que se conoce como funcionalización C-H (Figura 3.1). Considerando que el reemplazo de un enlace C-H por un enlace C-X implica que X es más electronegativo que H, también suele denominarse oxidación C-H a la funcionalización de enlaces C-H.



**Figura 3.1.** Funcionalización de enlaces C-H.

El desarrollo de métodos suaves y selectivos para la funcionalización de enlaces C-H supone uno de los retos más importantes en la química orgánica actual. Estas transformaciones tienen el potencial de cambiar los enfoques retrosintéticos en la síntesis de moléculas complejas. Además, la funcionalización de enlaces C-H puede servir como herramienta en la síntesis rápida y directa de múltiples productos empleados en estudios de relación estructura-actividad (SAR) en química médica. A esto cabe añadir que los materiales de partida que se emplean para las reacciones de funcionalización C-H suelen ser más fácilmente accesibles desde el punto de vista del coste económico y que las reacciones son fieles al principio “verde” de economía atómica.

### 3.1.2. Principales retos asociados a la funcionalización C-H.

Los cuatro retos principales asociados a la funcionalización de enlaces C-H dentro del contexto de la síntesis de moléculas complejas son la reactividad, la quimioselectividad, la regioselectividad y la estereoselectividad.<sup>1</sup>

➤ *Reactividad.* La mayoría de los enlaces C-H presentan una energía de enlace superior a los correspondientes enlaces C-X, de ahí que la funcionalización de enlaces C-H no esté favorecida. El empleo de catalizadores basados en metales de transición puede disminuir la barrera de activación necesaria para que la reacción tenga lugar (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Energías de enlace de enlaces C-H y C-X.<sup>2</sup>

Enlace C-H	Energía de enlace (kcal/mol)	Enlace C-X	Energía de enlace (kcal/mol)
C <sub>metilo</sub> -H	105	C-C (en etano)	90
C <sub>isopropilo</sub> -H	99	C-O (en MeOH)	92
C <sub>tercbutilo</sub> -H	97	C-N (en MeNH <sub>2</sub> )	85
C <sub>alilo</sub> -H	89	C-F (MeF)	115
C <sub>fenilo</sub> -H	113	C-Cl (MeCl)	84
HCC-H (etino)	133	C-Br (MeBr)	72
		C-I (MeI)	58

<sup>1</sup> Dick, A. R.; Sanford, M. S. Transition Metal Catalyzed Oxidative Functionalization of Carbon-Hydrogen Bonds. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463.

<sup>2</sup> Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. Bond Dissociation Energies of Organic Molecules. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.

➤ *Quimioselectividad.* Uno de los problemas más importantes en la funcionalización de enlaces C-H consiste en detener el proceso oxidativo en el estado de oxidación requerido, ya que las reacciones de sobreoxidación de los productos funcionalizados están favorecidas debido a la menor energía de enlace del enlace C-X en comparación con la del enlace C-H reemplazado. Algunas de las estrategias más empleadas para superar este aspecto implican el empleo de un exceso de sustrato con respecto al oxidante, la funcionalización C-H intramolecular frente a las intermoleculares, el empleo de grupos funcionales desactivantes y el uso de catalizadores.

➤ *Regioselectividad.* La mayoría de las moléculas orgánicas contienen tipos diferentes de enlaces C-H, por lo que el acceso de forma regioselectiva a un enlace C-H concreto dentro de una estructura compleja supone el tercer reto de la activación C-H. Algunas de las aproximaciones que se han llevado a cabo para abordar este problema son: el uso de sustratos con enlaces C-H activados en posición alílica o en posición bencílica, el empleo de grupos directores, el empleo de técnicas propias de la química supramolecular para posicionar un enlace C-H específico cerca del sitio activo del catalizador o el uso de catalizadores y ligandos basados en metales de transición para controlar la selectividad.

➤ *Estereoselectividad.* La conversión de un enlace C-H en un enlace C-X puede crear nuevos centros estereogénicos. En este caso, la preparación selectiva del estereoisómero deseado implicaría el cuarto gran reto de la funcionalización de enlaces C-H. Para ello, el empleo de sustratos que contengan auxiliares quirales o el uso de complejos quirales como catalizadores son algunas de las alternativas más eficaces para controlar la enantioselectión de la funcionalización.

### 3.1.3. Consideraciones mecanísticas.

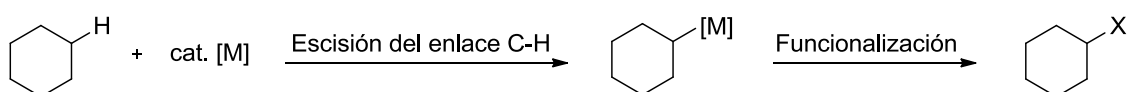
De una manera general, los mecanismos de activación C-H catalizados mediante metales de transición se dividen en dos tipos: los organometálicos o de esfera interna y los de coordinación o de esfera externa. Las diferencias radican en la manera en la que el catalizador metálico interacciona con el enlace C-H para ser activado. Estos mecanismos solo tratan los aspectos relacionados con la activación C-H.<sup>3</sup> Los pasos posteriores que llevan a la funcionalización C-H pueden ser muy

---

<sup>3</sup> Crabtree, R. H. Alkane C-H Activation and Functionalization with Homogeneous Transition Metal Catalysts; A Century of Progress - A New Millennium in Prospect. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 17, 2437–2450.

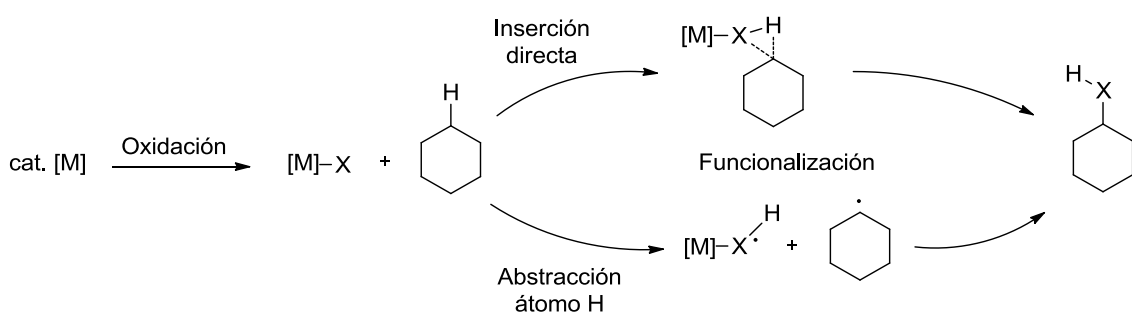
diferentes y variados y no dependen necesariamente de la vía de activación C-H que se haya tomado.

➤ *Mecanismo organometálico.* Implica una primera escisión del enlace C-H para dar lugar a una especie alquilo o arilo metálica (C-M). En segundo lugar, este intermedio sufre una funcionalización hacia C-X (Figura 3.2). La formación de especies organometálicas C-M es el factor clave de este tipo de mecanismos, dado que estas especies son las que gobiernan el desarrollo de la reacción con respecto a la regioselectividad y a la estereoselectividad. Generalmente, este tipo de mecanismos tienen lugar preferentemente con enlaces C-H poco impedidos, ya que no suelen implicar pasos radicalarios o electrofílicos.



**Figura 3.2.** Mecanismo organometálico.

➤ *Mecanismo de coordinación.* En primer lugar, ocurre la formación de un complejo metálico con el ligando X, que adquiere un estado de oxidación elevado. A continuación, este complejo M-X da lugar a una reacción con el enlace C-H a funcionalizar. Esta reacción puede ocurrir a través de un mecanismo de inserción directa o por abstracción de un H por vía radicalaria (Figura 3.3). A diferencia del mecanismo organometálico, no tienen por qué estar presentes diferentes especies organometálicas y no existe una interacción directa del catalizador metálico en el paso de funcionalización.



**Figura 3.3.** Mecanismo de coordinación.

Es importante mencionar que existe un amplio número de reacciones para la funcionalización C-H no catalizadas por metales de transición.<sup>4</sup> Estas incluyen la

<sup>4</sup> (a) Schreiner, P. R.; Fokin, A. A. Selective Alkane C-H-Bond Functionalizations Utilizing Oxidative Single-Electron Transfer and Organocatalysis. *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 247–257. (b) Fokin, A. A.; Schreiner, P. R. Selective Alkane Transformations via Radicals and Radical

sustitución aromática electrofílica, la *orto*-litiación/adición electrofílica dirigida,<sup>5</sup> las reacciones de dioxiranos,<sup>6</sup> la halogenación, la hidroxilación y/o la aminación por medio de radicales libres.<sup>4a,b</sup> Muchas de estas reacciones son muy empleadas en química orgánica sintética y a menudo presentan una reactividad, una tolerancia de los grupos funcionales y una selectividad parecidas a las que presentan las reacciones catalizadas por metales de transición.

---

Cations: Insights into the Activation Step from Experiment and Theory. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1551–1593. (c) Adam, W.; Saha-Moeller, C. R.; Ganeshpure, P. A. Synthetic Applications of Nonmetal Catalysts for Homogeneous Oxidations. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499–3548.

<sup>5</sup> Snieckus, V. Directed Ortho Metalation. Tertiary Amide and O-Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.

<sup>6</sup> (a) Wender, P. A.; Hilinski, M. K.; Mayweg, A. V. W. Late-Stage Intermolecular CH Activation for Lead Diversification: A Highly Chemoselective Oxyfunctionalization of the C-9 Position of Potent Bryostatins Analogues. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 79–82. (b) Wong, M.-K.; Chung, N.-W.; He, L.; Wang, X.-C.; Yan, Z.; Tang, Y.-C.; Yang, D. Investigation on the Regioselectivities of Intramolecular Oxidation of Unactivated C-H Bonds by Dioxiranes Generated in Situ. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6321–6328. (c) Wong, M.-K.; Chung, N.-W.; He, L.; Yang, D. Substituent Effects on Regioselective Intramolecular Oxidation of Unactivated C-H Bonds: Stereoselective Synthesis of Substituted Tetrahydropyrans. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 158–162.

La mayoría de las reacciones de funcionalización de enlaces C-H en moléculas complejas se ha centrado en la transformación de los enlaces C-H en enlaces carbono-carbono.<sup>7</sup> Estas metodologías han encontrado en los últimos años aplicaciones importantes en la síntesis de una amplia variedad de moléculas biológicamente activas.<sup>8</sup> Por el contrario, existen menos revisiones en la literatura de las oxidaciones de enlaces C-H que permiten la incorporación selectiva de grupos funcionales valiosos como carbono-oxígeno, carbono-nitrógeno o carbono-halógeno. Debido a ello, y dado que la investigación desarrollada en la presente tesis doctoral se centra en la funcionalización C-H por formación de enlaces C-O, a continuación se presentan algunas de las aproximaciones sintéticas más frecuentes para estas últimas transformaciones.

### 3.1.4. Formación de enlaces C-O.

La oxigenación directa de enlaces C-H representa una de las alternativas para la formación de alcoholes, que encuentran una amplia aplicación como intermedios sintéticos y como productos en las industrias química y farmacéutica. Como se

---

<sup>7</sup> (a) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. The Potential of Palladacycles: More Than Just Precatalysts. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527–2571. (b) Goj, L. A.; Gunnoe, T. B. Developments in Catalytic Aromatic C-H Transformations. Promising Tools for Organic Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 671–685. (c) Davies, H. M. L.; Loe, O. Intermolecular C-H Insertions of Donor/acceptor-Substituted Rhodium Carbenoids: A Practical Solution for Catalytic Enantioselective C-H Activation. *Synthesis.* **2004**, *16*, 2595–2608. (d) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. Catalytic Enantioselective C-H Activation by Means of Metal-Carbenoid-Induced C-H Insertion. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2903. (e) Kakiuchi, F.; Chatani, N. Catalytic Methods for C-H Bond Functionalization: Application in Organic Synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077–1101. (f) Rittleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. Ru-, Rh-, and Pd-Catalyzed C-C Bond Formation Involving C-H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1769.

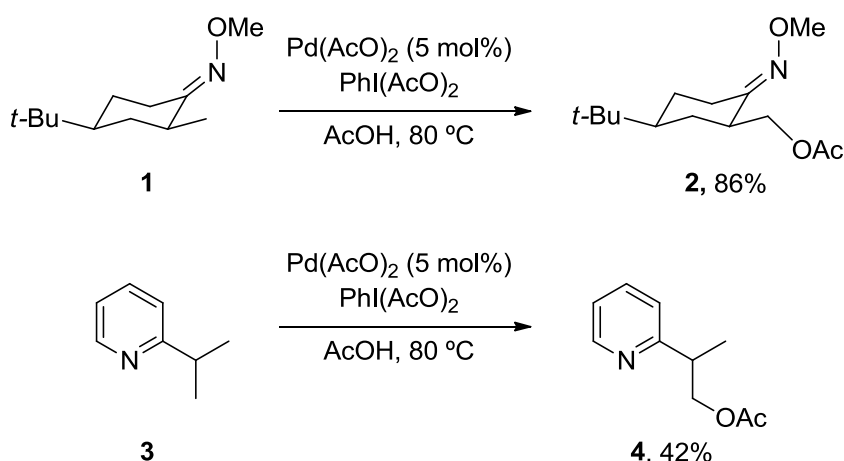
<sup>8</sup> (a) Davies, H. M. L.; Walji, A. M. Direct Synthesis of (+)-Erogorgiaene through a Kinetic Enantiodifferentiating Step. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1733–1735. (b) Leblanc, M.; Fagnou, K. Allocolchicinoid Synthesis via Direct Arylation. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849–2852. (c) O'Malley, S. J.; Tan, K. L.; Watzke, A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. Total Synthesis of (+)-Lithospermic Acid by Asymmetric Intramolecular Alkylation via Catalytic C-H Bond Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13496–13497. (d) Lafrance, M.; Blaquiere, N.; Fagnou, K. Direct Intramolecular Arylation of Unactivated Arenes: Application to the Synthesis of Aporphine Alkaloids. *Chem. Commun.* **2004**, 2874–2875. (e) Ahrendt, K. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. Synthesis of a Tricyclic Mescaline Analogue by Catalytic C-H Bond Activation. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1301–1303. (f) Davies, H. M. L.; Jin, Q. Intermolecular C-H Activation at Benzylic Positions: Synthesis of (+)-Imperanene and (-)- $\alpha$ -Conidendrin. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 941–949. (g) Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. C-C Bond Formation via C-H Bond Activation: Synthesis of the Core of Teleocidin B4. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856–11857. (h) Davies, H. M. L.; Gregg, T. M. Asymmetric Synthesis of (+)-Indatraline Using Rhodium-Catalyzed C-H Activation. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4951–4953. (i) Taber, D. F.; Song, Y. Specific C-C Bond Construction by Remote C-H Activation: Synthesis of (-)-Trans-Cembranolide. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6603–6607.

muestra a continuación, en los últimos años se han llevado a cabo esfuerzos importantes para desarrollar nuevos métodos para la oxigenación de enlaces C-H.

❖ Formación de enlaces C-O con la ayuda de un grupo director.

Ciertos grupos directores que contienen nitrógeno tales como piridinas, amidas y oximas, pueden controlar la regioselectividad de una manera predecible en la oxigenación directa de enlaces C-H.

En 2004, Sanford y col. publicaron una metodología para la oxigenación regio- y quimioselectiva de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H en sustratos de tipo oxima y piridina catalizada por Pd(II), empleando una cantidad estequiométrica de PhI(AcO)<sub>2</sub> como oxidante (Figura 3.4).<sup>9</sup> La reactividad y la selectividad observadas en estas transformaciones son resultado del uso de sustratos que contienen grupos funcionales quelatantes que dirigen y aceleran la activación del enlace C(sp<sup>3</sup>)-H y de la elevada sensibilidad de la activación C-H a las propiedades estéricas y electrónicas del sustrato.



**Figura 3.4.** Oxigenación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H de oximas y piridinas catalizadas por Pd(II).

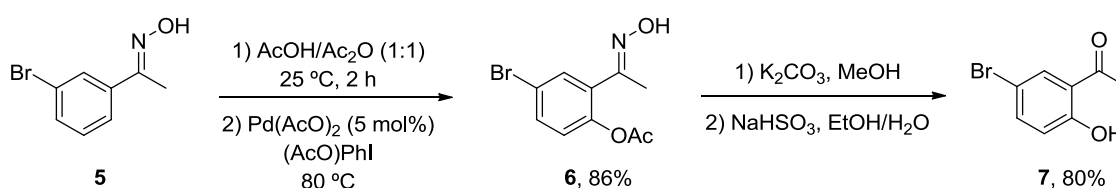
A pesar de la utilidad sintética de la funcionalización de enlaces C-H catalizada por paladio que emplea ligandos directores, esta metodología está limitada a ciertos grupos funcionales (heterociclos que contienen nitrógeno) que no pueden transformarse o eliminarse fácilmente.<sup>10</sup> Sin embargo, el ligando director ideal debe ser

<sup>9</sup> Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Oxygenation of Unactivated sp<sup>3</sup> C-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542–9543.

<sup>10</sup> (a) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Pham, Q.-N.; Lazareva, A. Regioselective Functionalization of Unreactive Carbon-Hydrogen Bonds. *Synlett* **2006**, 3382–3388. (b) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238. (c) Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. Recent

lo suficientemente robusto para que, además de tolerar las condiciones de funcionalización C-H, pueda ser convertido posteriormente en otros grupos funcionales. En este sentido, aunque las cetonas, por ejemplo, son intermedios sintéticos muy versátiles,<sup>11</sup> generalmente actúan de manera ineficiente como grupos directores en la funcionalización de enlaces C-H.<sup>12</sup>

Con el fin de superar estas limitaciones, el grupo de Sanford ha descrito una aproximación que permite enmascarar una cetona como un derivado de imina u oxima (mejor coordinante) durante la etapa de funcionalización C-H, para eliminar a continuación este grupo funcional dando lugar a la cetona convenientemente oxidada (Figura 3.5).<sup>13</sup>



**Figura 3.5.** Oximas *o*-acetiladas como grupos directores versátiles para la funcionalización de enlaces C-H catalizada por Pd(II).

#### ❖ Formación de enlaces C-O en posición alílica.

En la formación de enlaces C-O en posición alílica, son referentes los trabajos del grupo de White. En 2004, White y col. describieron que la adición de dimetilsulfóxido (DMSO) al sistema catalítico Pd(AcO)<sub>2</sub>/benzoquinona constituye un método general de oxidación C-H para convertir olefinas monosustituidas en acetatos alílicos lineales con elevadas regio- y estereoselectividades, obteniéndose rendimientos moderados.<sup>14</sup> El éxito de esta metodología se debe a la formación de un

---

Advances in Direct Arylation via Palladium-Catalyzed Aromatic C-H Activation. *Synlett* **2008**, 949–957. (d) Deprez, N. R.; Sanford, M. S. Reactions of Hypervalent Iodine Reagents with Palladium: Mechanisms and Applications in Organic Synthesis. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1924–1935. (e) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115.

<sup>11</sup> Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*. John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1999; pp 1197-1620.

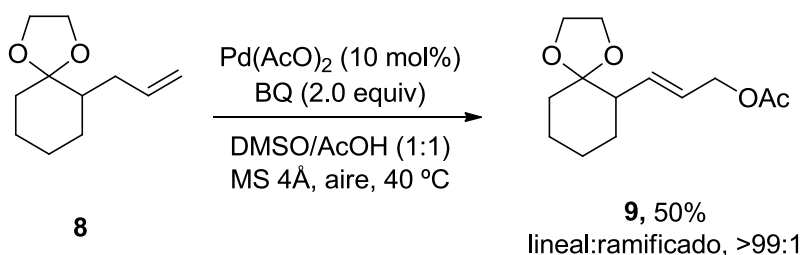
<sup>12</sup> Terao, Y.; Kametani, Y.; Wakui, H.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. Multiple Arylation of Alkyl Aryl Ketones and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds via Palladium Catalysis. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5967–5974.

<sup>13</sup> Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. O-Acetyl Oximes as Transformable Directing Groups for Pd-Catalyzed C-H Bond Functionalization. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 532–535.

<sup>14</sup> Chen, M. S.; White, M. C. A Sulfoxide-Promoted, Catalytic Method for the Regioselective Synthesis of Allylic Acetates from Monosubstituted Olefins via C-H Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347.

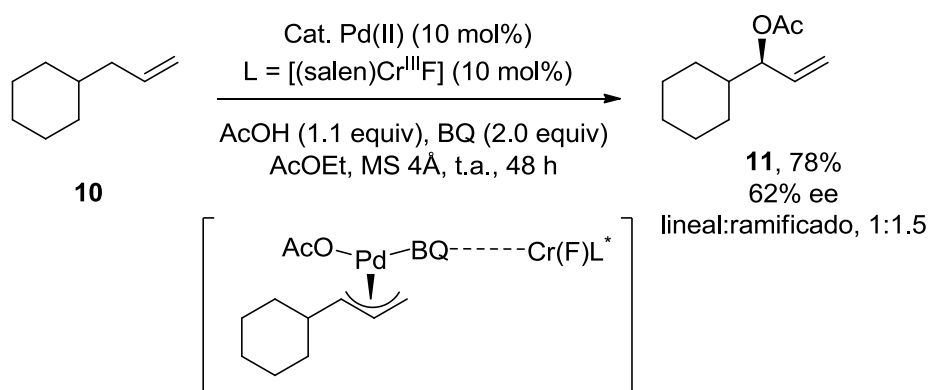


complejo entre el sulfóxido y el Pd(II), que cataliza de forma efectiva la oxidación alílica en olefinas monosustituidas (Figura 3.6).



**Figura 3.6.** Síntesis de acetatos alílicos de olefinas monosustituidas catalizada por Pd(II).

Posteriormente, este mismo grupo también ha desarrollado una versión enantioselectiva para la oxidación alílica de olefinas mediante la combinación de un catalizador de paladio y un ácido quiral de Lewis, [(salen)Cr<sup>III</sup>F].<sup>15</sup> En esta aproximación, el ácido quiral de Lewis interacciona selectivamente con el intermedio de organopaladio para acelerar e inducir asimetría en el paso de formación del enlace C-O (Figura 3.7).



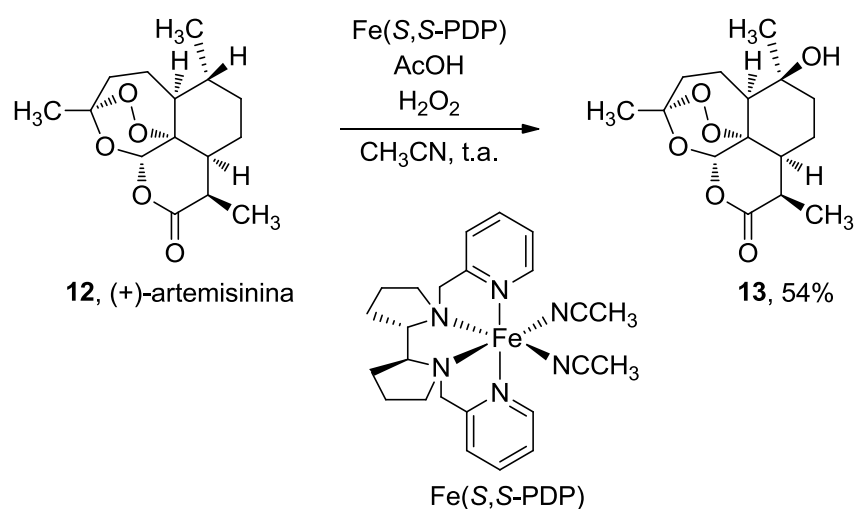
**Figura 3.7.** Oxidación alílica enantioselectiva basada en un ácido de Lewis quiral.

❖ Formación de enlaces C-O con catalizadores de Fe y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

El sistema Fe/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, típico de las oxidaciones de Fenton, es otra de las alternativas sintéticas para la oxigenación directa de enlaces C-H. En 2007, White y Chen publicaron que el empleo del catalizador Fe(S,S-PDP) junto con peróxido de hidrógeno convierte de forma selectiva un determinado enlace C-H en un grupo C-O

<sup>15</sup> Covell, D. J.; White, M. C. A Chiral Lewis Acid Strategy for Enantioselective Allylic C-H Oxidation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448–6451.

en el compuesto antimalárico artemisinina **12**, una lactona sesquiterpénica con numerosos enlaces C-H, además de un grupo endoperóxido lábil (Figura 3.8).<sup>16</sup>



**Figura 3.8.** Formación de un enlace C-O en la artemisinina **12** mediante el empleo de un catalizador de Fe.

### 3.1.5. Formación de enlaces C-N.

Las aminas son grupos funcionales muy presentes en síntesis orgánica y suelen ser determinantes en la actividad biológica de muchas moléculas. Los métodos clásicos para la introducción de grupos amino implican un desplazamiento nucleofílico, la aminación catalítica de haluros de arilo o haluros vinílicos<sup>17</sup> o la nitración de un grupo aromático con una reducción posterior. Estos métodos tienen la desventaja de que requieren una incorporación previa de grupos funcionales reactivos y a menudo tienen lugar bajo condiciones relativamente agresivas. No obstante, las metodologías que permiten la formación regioselectiva de enlaces C-N directamente desde enlaces C-H poseen un gran potencial sintético.

#### ❖ Formación de enlaces C-N a través de la inserción en enlaces C-H.

Los avances sintéticamente más útiles que se han conseguido en los últimos años para la aminación de enlaces C-H implican reacciones de inserción intramoleculares e intermoleculares en enlaces C-H. La inserción tiene lugar cuando

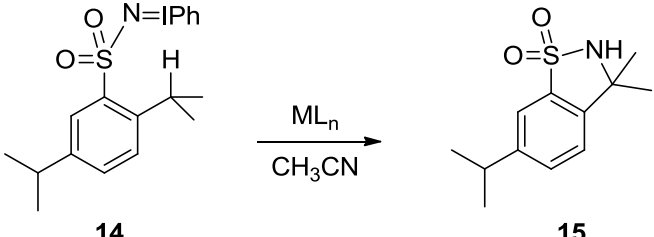
<sup>16</sup> Chen, M. S.; White, M. C. A Predictably Selective Aliphatic C-H Oxidation Reaction for Complex Molecule Synthesis. *Science* **2007**, *318*, 783–787.

<sup>17</sup> Yang, B. H.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides and Sulfonates. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125–146.

un nitreno o su correspondiente nitrenoide metálico (especies electrónicamente deficientes) se inserta entre el carbono y el hidrógeno de un enlace C-H.

Al principio de la década de los años 80, Gellman y Breslow estudiaron la aminación intramolecular por inserción en C-H de nitrenos por medio de complejos de metales de transición como análogos nitrogenados del citocromo P-450. Entre todos los catalizadores metálicos estudiados, el  $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$  mostró el mejor rendimiento (Tabla 3.2).<sup>18</sup>

**Tabla 3.2.** Aminación intramolecular por inserción en C-H catalizada por Rh(II).



$\text{ML}_n$	Rto. (%)
Mn(TPP)Cl	16
Fe(TPP)Cl	77
[Fe(cyclam)Cl <sub>2</sub> ]Cl	42
FeCl <sub>3</sub>	16
Rh <sub>2</sub> (AcO) <sub>4</sub>	86

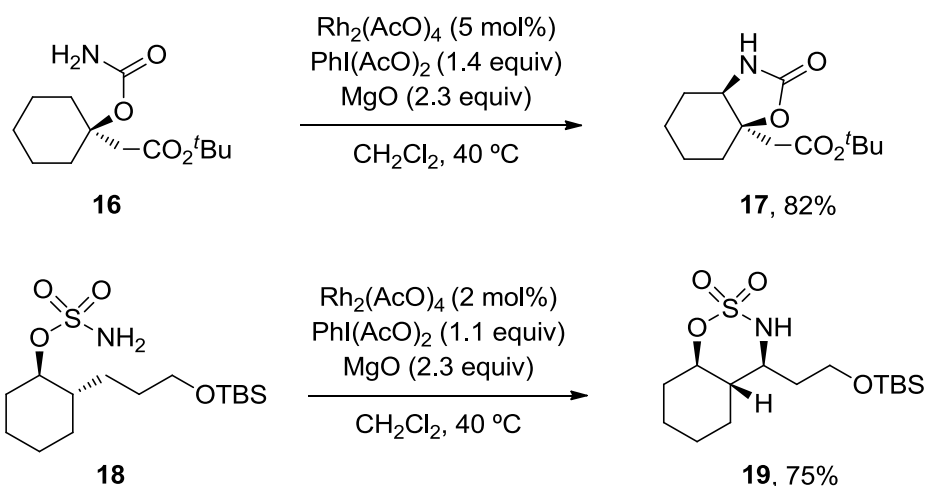
Más recientemente, Du Bois y Espino han publicado la aminación intramolecular en C-H para formar anillos de 5 y 6 miembros,<sup>19</sup> que pueden transformarse posteriormente en 1,2- y 1,3-aminoalcoholes, unidades estructurales muy comunes en los productos naturales y en compuestos farmacéuticos de interés.<sup>20</sup> Además, estos grupos también aparecen como auxiliares en síntesis asimétrica y en

<sup>18</sup> Breslow, R.; Gellman, S. H. Intramolecular Nitrene Carbon-Hydrogen Insertions Mediated by Transition-Metal Complexes as Nitrogen Analogs of Cytochrome P-450 Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728–6729.

<sup>19</sup> (a) Espino, C. G.; Du Bois, J. A Rh-Catalyzed C-H Insertion Reaction for the Oxidative Conversion of Carbamates to Oxazolidinones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 598–600. (b) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. Synthesis of 1,3-Difunctionalized Amine Derivatives through Selective C-H Bond Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (28), 6935–6936.

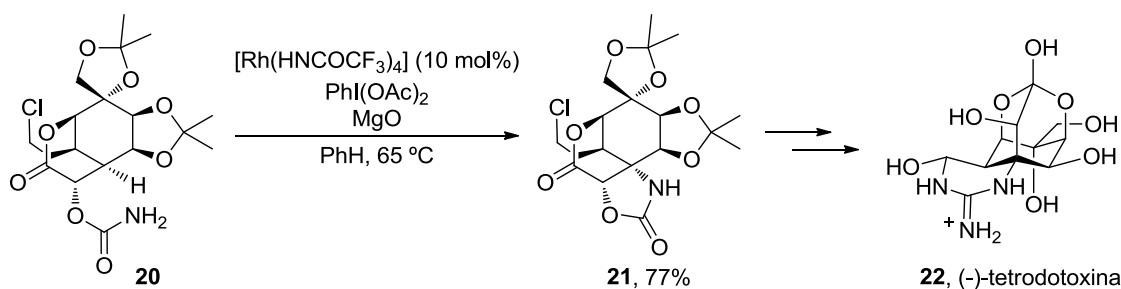
<sup>20</sup> (a) Babine, R. E.; Bender, S. L. Molecular Recognition of Protein-Ligand Complexes: Applications to Drug Design. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1359–1472. (b) Moloney, M. G. Excitatory Amino Acids. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 485–498. (c) Faulkner, D. J. Marine Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 7–55.

ligandos para catalizadores metálicos.<sup>21</sup> El empleo de ésteres de carbamato y de ésteres de sulfamato como precursores de nitrenos para la inserción en enlaces C-H (en vez de los derivados de (iodoimida)benceno empleados por Breslow) permitió simplificar este tipo de protocolos (Figura 3.9).



**Figura 3.9.** Síntesis de ciclos de 5 y 6 miembros mediante aminación intramolecular en C-H catalizada por Rh(II).

Este tipo de funcionalización C-H se ha utilizado para la síntesis total de productos naturales como la tetrodotoxina **22** (Figura 3.10).<sup>22</sup>



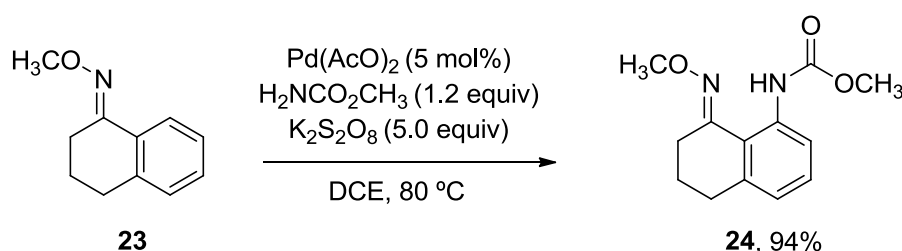
**Figura 3.10.** Aplicación de la inserción en C-H mediante nitrenos de Rh a la síntesis estereoselectiva de la (-)-tetrodotoxina **22**.

<sup>21</sup> (a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835–875. (b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Carboxylic Acids, Alcohols, Aldehydes, and Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496–6511. (c) Ghosh, A. K.; Fidanze, S.; Senanayake, C. H. Cis-1-Aminoindan-2-Ol in Asymmetric Syntheses. *Synthesis* **1998**, 7, 937–961. (d) Soai, K.; Niwa, S. Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833–856. (e) Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. Coordination Chemistry of Oxazoline Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193-195, 769–835.

<sup>22</sup> Hinman, A.; Du Bois, J. A Stereoselective Synthesis of (-)-Tetrodotoxin. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11510–11511.

En el caso de las aminaciones C-H intermoleculares catalizadas por metales de transición, se ha desarrollado una amplia variedad de catalizadores, que incluyen metales tales como rodio,<sup>23</sup> manganeso,<sup>24</sup> cobre<sup>25</sup> y rutenio.<sup>26</sup>

Las aminaciones intermoleculares suponen un reto aún mayor, al ser necesario un control de la regioselectividad entre muchos más enlaces C-H. El empleo de grupos directores puede ser una solución efectiva. Un ejemplo de ello es el trabajo publicado por Che y col. para la amidación intermolecular de enlaces C(sp<sup>2</sup>)-H y C(sp<sup>3</sup>)-H por medio de la activación C-H a través de la inserción de nitrenos catalizada por Pd(II) (Figura 3.11), protocolo que permite obtener elevadas regio- y quimioselectividades.<sup>27</sup>



**Figura 3.11.** Amidación C-H intermolecular por inserción en C-H de nitrenos de Pd.

<sup>23</sup> (a) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. Rhodium(II,II) Dimer as an Efficient Catalyst for Aziridination of Sulfonamides and Amidation of Steroids. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4507–4510. (b) Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. Dirhodium(II) tetrakis[N-Tetrachlorophthaloyl-(S)-*tert*-Leucinate]: A New Chiral Rh(II) Catalyst for Enantioselective Amidation of C-H Bonds. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561–9564.

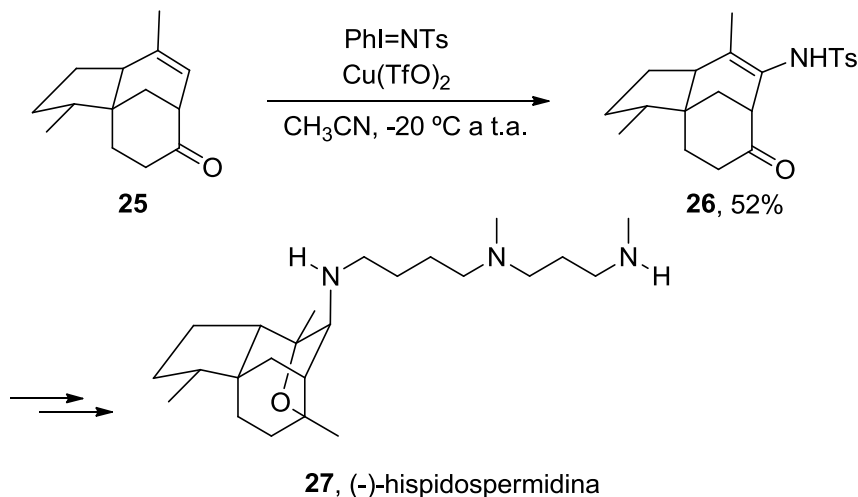
<sup>24</sup> (a) Liang, J.-L.; Huang, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhu, N.; Che, C.-M. Metalloporphyrin-Mediated Asymmetric Nitrogen-Atom Transfer to Hydrocarbons: Aziridination of Alkenes and Amidation of Saturated C-H Bonds Catalyzed by Chiral Ruthenium and Manganese Porphyrins. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563–1572. (b) Zhou, X.-G.; Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. Asymmetric Amidation of Saturated C-H Bonds Catalyzed by Chiral Ruthenium and Manganese Porphyrins. *Chem. Commun.* **1999**, 2377–2378. (c) Kohmura, Y.; Katsuki, T. Mn(salen)-Catalyzed Enantioselective C-H Amination. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3339–3342. (d) Yang, J.; Weinberg, R.; Breslow, R. The Hydroxylation and Amidation of Equilenin Acetate Catalyzed by chloro[5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrinato]manganese(III). *Chem. Commun.* **2000**, 531–532. (e) Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. Amidation of Saturated C-H Bonds Catalyzed by Electron-Deficient Ruthenium and Manganese Porphyrins. A Highly Catalytic Nitrogen Atom Transfer Process. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233–2236.

<sup>25</sup> (a) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Taylor, P. C.; Challenger, S.; Derrick, A. M. A Simple Copper Catalyst for Both Aziridination of Alkenes and Amination of Activated Hydrocarbons with Chloramine-T Trihydrate. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569–9571. (b) Hamilton, C. W.; Laitar, D. S.; Sadighi, J. P. Oxidation-Resistant, Sterically Demanding Phenanthrolines as Supporting Ligands for copper(I) Nitrene Transfer Catalysts. *Chem. Commun.* **2004**, 1628–1629. (c) Kohmura, Y.; Kawasaki, K. I.; Katsuki, T. Benzylic and Allylic Amination. *Synlett* **1997**, 1456–1458.

<sup>26</sup> (a) Au, S.-M.; Zhang, S.-B.; Fung, W.-H.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M.; Cheung, K.-K. Ruthenium-Mediated Amidation of Saturated C-H Bonds and Crystal Structure of a bis(tosylamido)ruthenium(III) Complex of 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-Triazacyclononane. *Chem. Commun.* **1998**, 2677–2678. (b) He, L.; Chan, P. W. H.; Tsui, W.-M.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. Ruthenium(II) Porphyrin-Catalyzed Amidation of Aromatic Heterocycles. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2405–2408.

<sup>27</sup> Thu, H.-Y.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. Intermolecular Amidation of Unactivated sp<sup>2</sup> and sp<sup>3</sup> C-H Bonds via Palladium-Catalyzed Cascade C-H Activation/Nitrene Insertion. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048–9049.

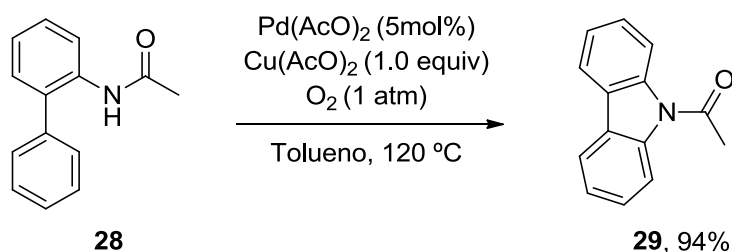
Debido a la dificultad inherente a la aminación C-H intermolecular, son escasos los ejemplos de su aplicación a la síntesis total de productos naturales. Un caso interesante es la síntesis de la hispidospermidina **27**, donde la aminación C-H del intermedio **25** da lugar al producto **26** en un 52%, empleando PhI=NTs y Cu(TfO)<sub>2</sub> en acetonitrilo (Figura 3.12).<sup>28</sup>



**Figura 3.12.** Aplicación de la aminación C-H intermolecular a la síntesis de la (-)-hispidospermidina **27**.

❖ Formación de enlaces C-N por aminación oxidativa.

La aminación oxidativa supone otra alternativa para la formación de enlaces C-N, donde destaca el empleo de catalizadores de paladio y de cobre. Buchwald y col. publicaron una metodología de aminación oxidativa intramolecular para formar carbazoles.<sup>29</sup> El grupo acetilo sobre el átomo de nitrógeno fue determinante para obtener los productos deseados en rendimientos elevados (Figura 3.13).

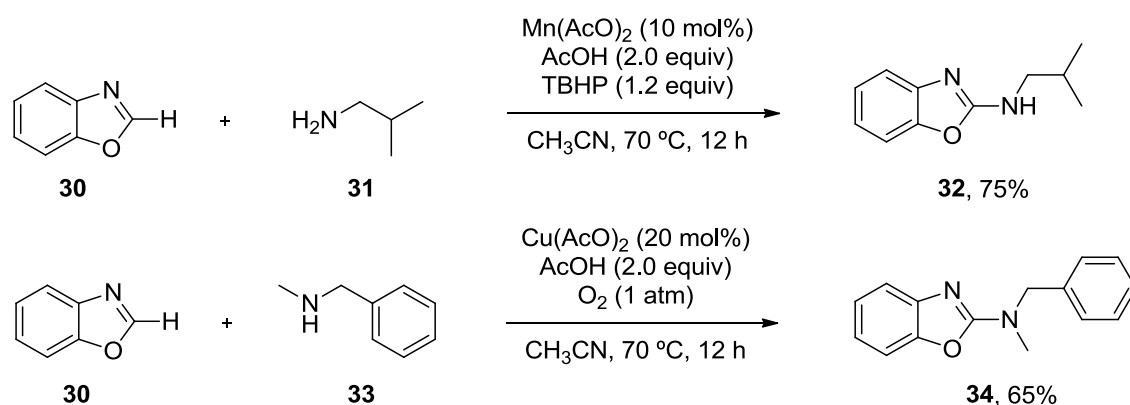


**Figura 3.13.** Amidación oxidativa intramolecular para la formación de carbazoles.

<sup>28</sup> Overman, L. E.; Tomasi, A. L. Enantioselective Total Synthesis of Hispidospermidin. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4039–4040.

<sup>29</sup> Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. Combined C-H functionalization/C-N Bond Formation Route to Carbazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560–14561.

Con respecto a la aminación oxidativa intermolecular, destacan las metodologías desarrolladas por los grupos de Chang<sup>30</sup> y de Duan<sup>31</sup> para la aminación directa de azoles catalizada por manganeso y la aminación directa C-H de benzoxazoles con formamidas o aminas secundarias catalizada por cobre, respectivamente (Figura 3.14). Para llevar a cabo esta transformación, se pueden utilizar amidas, anilinas secundarias, aminas alifáticas secundarias y aminas primarias.



**Figura 3.14.** Aminación oxidativa C-H del benzoxazol **30** catalizada por Mn(II) o por Cu(II).

### 3.1.6. Formación de enlaces carbono-halógeno (C-X).

Los compuestos orgánicos halogenados son sintones de gran versatilidad en la preparación de reactivos químicos. Tradicionalmente, este tipo de sustratos ha sido empleado para reacciones de sustitución nucleofílica<sup>32</sup> y como precursores de una gran variedad de reactivos organometálicos, incluyendo los reactivos de Grignard<sup>33</sup> y los compuestos de organolitio.<sup>34</sup> Desde la aparición de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, se han convertido en una buena alternativa para la formación de nuevos enlaces C-C.<sup>35</sup> Además, múltiples productos

<sup>30</sup> Kim, J. Y.; Cho, S. H.; Joseph, J.; Chang, S. Cobalt- and Manganese-Catalyzed Direct Amination of Azoles under Mild Reaction Conditions and the Mechanistic Details. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9899–9903.

<sup>31</sup> Li, Y.; Xie, Y.; Zhang, R.; Jin, K.; Wang, X.; Duan, C. Copper-Catalyzed Direct Oxidative C-H Amination of Benzoxazoles with Formamides or Secondary Amines under Mild Conditions. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5444–5449.

<sup>32</sup> Crampton, M. R. *Organic Reaction Mechanisms*. Wiley: New York, 2003; pp 275–286.

<sup>33</sup> Silverman, G.S., Rakita, P.E., Eds *Handbook of Grignard Reagents*; Dekker: New York, 1996.

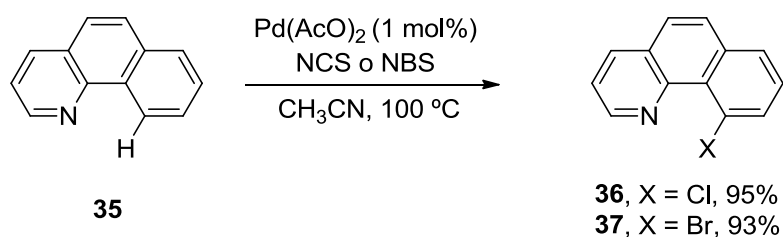
<sup>34</sup> Sotomayor, N.; Lete, E. Aryl and Heteroaryl Lithium Compounds by Metal-Halogen Exchange. *Synthesis of Carbocyclic and Heterocyclic Systems. Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 275–300.

<sup>35</sup> (a) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469. (b) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. Modern Strategies for Constructing Biaryl Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *102*, 1006–1019.

naturales y productos farmacéuticos contienen átomos de halógeno en posiciones que son críticas para que presenten actividad biológica.

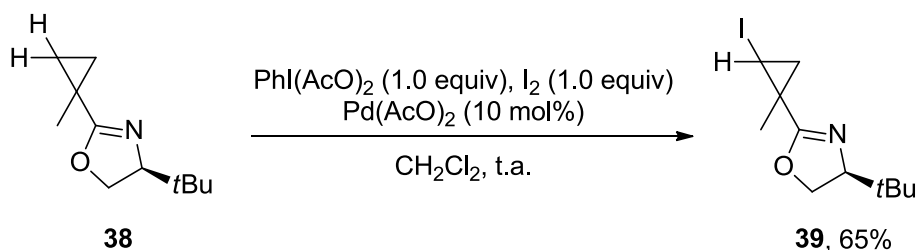
La preparación de enlaces carbono-halógeno desde enlaces C-H ha estado siempre limitada a las reacciones orgánicas clásicas que implican especies electrofílicas ( $X^+$ ) o radicales libres ( $X^\cdot$ ). Por el contrario, los sistemas catalíticos basados en metales que permiten la transformación directa de enlaces C-H en enlaces C-X a través de mecanismos organometálicos son poco frecuentes.

Por ejemplo, Sanford y col. describieron en 2004 la posibilidad de llevar a cabo la halogenación C-H regioselectiva catalizada por Pd(II) en moléculas orgánicas de cierta complejidad, siempre y cuando se emplearan los grupos quelatantes directores apropiados. El  $Pd(AcO)_2$  puede ser empleado como catalizador eficiente para la cloración o la bromación de benzoquinolina **35**, empleando *N*-cloro o *N*-bromosuccinimida como oxidante estequiométrico (Figura 3.15).<sup>36</sup>



**Figura 3.15.** Cloración y bromación C-H de benzoquinolina **35** catalizada por Pd.

En 2005, Yu y col. propusieron una versión catalítica para la iodación C-H regioselectiva de derivados de oxazolina (buenos grupos directores) con rendimientos elevados. Describieron que el uso de  $PhI(AcO)_2$  y  $I_2$  permite regenerar una cantidad catalítica de  $Pd(AcO)_2$  durante varios ciclos de reacción consecutivos (Figura 3.16).<sup>37</sup>



**Figura 3.16.** Iodación C-H de un derivado de oxazolina catalizada por Pd.

<sup>36</sup> Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. A Highly Selective Catalytic Method for the Oxidative Functionalization of C-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300–2301.

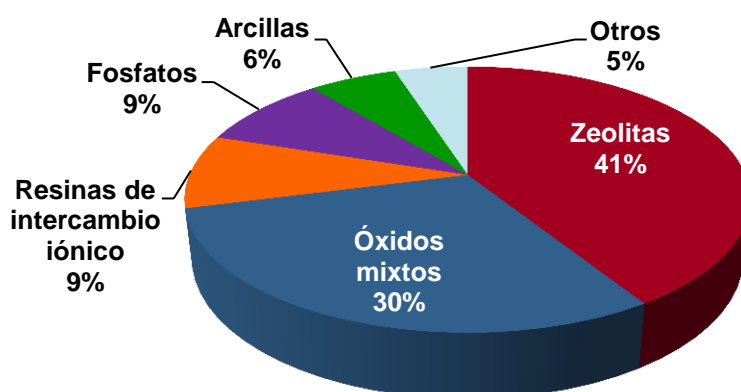
<sup>37</sup> Giri, R.; Chen, X.; Yu, J.-Q. Palladium-Catalyzed Asymmetric Iodination of Unactivated C-H Bonds under Mild Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115.



### 3.2. ÓXIDOS MIXTOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA.

#### 3.2.1. Consideraciones generales.

Los óxidos mixtos representan una de las categorías más amplias de materiales empleados dentro de la catálisis heterogénea (Figura 3.17).<sup>38</sup> Los últimos años han supuesto un avance y un desarrollo importantes en la preparación y en la caracterización de óxidos mixtos, así como en sus versátiles aplicaciones en este campo. Además, las ventajas frente a la catálisis homogénea, como pueden ser su fácil separación y la posibilidad de reutilización, así como la simplificación que aportan al montaje de los sistemas,<sup>39</sup> los convierten en materiales cada vez más necesarios e imprescindibles para las reacciones de síntesis orgánica, fundamentalmente en las industrias química y farmacéutica, pero también en el ámbito académico.<sup>40</sup>



**Figura 3.17.** Catalizadores empleados en catálisis heterogénea.

Los óxidos mixtos metálicos son óxidos que contienen dos o más tipos diferentes de cationes metálicos. En función del número de cationes metálicos presentes en su estructura, pueden clasificarse en óxidos mixtos binarios, ternarios o cuaternarios. También pueden ser clasificados según su morfología, cristalina o

<sup>38</sup> (a) Kung, H. H. *Transition Metal Oxides: Surface Chemistry and Catalysis*; *Stu. Surf. Sci. Catal.*, Elsevier: Amsterdam, 1989; Vol. 45, pp 1-277. (b) Henrich, V. E.; Cox, P. A. *The Surface Science of Metal Oxides*. Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1994; (c) Noguera, C. *Physics and Chemistry at Oxide Surface*. Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1996. (d) Sonavane, S. U.; Gawande, M. B.; Deshpande, S. S.; Venkataraman, A.; Jayaram, R. V. Chemoselective Transfer Hydrogenation Reactions over Nanosized  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Catalyst Prepared by Novel Combustion Route. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1803–1806.

<sup>39</sup> Ali, M. E.; Rahman, M. M.; Sarkar, S. M.; Abd Hamid, S. B. Heterogeneous Metal Catalysts for Oxidation Reactions. *J. Nanomater.* **2014**, 2014, 192038/1–192038/23.

<sup>40</sup> Gawande, M. B.; Pandey, R. K.; Jayaram, R. V. Role of Mixed Metal Oxides in Catalysis Science-Versatile Applications in Organic Synthesis. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 1113–1125.

amorfa. Si los óxidos son cristalinos, su composición puede determinarse por la estructura del cristal. Por ejemplo, las perovskitas tienen una fórmula general  $ABO_3$ , las espinelas presentan una fórmula  $AB_2O_4$  y las esquelitas,  $ABO_4$ .

La forma en la que los cationes metálicos se agrupan depende de la forma en la que se ordenan y de la naturaleza de los cationes vecinales. Esto condiciona el tipo de enlace existente entre los cationes. Un entorno diferente del catión que constituye el centro activo podría dar lugar a una reactividad distinta con respecto a una misma molécula o sistema de reacción, aspecto que en muchas ocasiones es difícil de clarificar.

Los óxidos mixtos suelen presentar una actividad catalítica mayor a la de los precursores de los que han sido preparados.<sup>41</sup> Esto podría explicarse debido al aumento de las posiciones ácidas o básicas, a sus propiedades redox y al aumento del área de la superficie, lo que reduce el tiempo de reacción y permite aumentar los rendimientos de la reacción o las conversiones de los reactivos.

En cuanto a su preparación, existen varios métodos para la síntesis de óxidos mixtos metálicos, tales como los procedimientos sol-gel,<sup>42</sup> la impregnación en húmedo,<sup>43</sup> la síntesis mecanoquímica,<sup>44</sup> el método hidrotermal,<sup>45</sup> el método de co-precipitación<sup>46</sup> y la irradiación por microondas.<sup>47</sup>

---

<sup>41</sup> (a) Singh, S. J.; Jayaram, R. V. Chemoselective O-*tert*-Butoxycarbonylation of Hydroxy Compounds Using  $NaLaTiO_4$  as a Heterogeneous and Reusable Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4249–4251. (b) Gawande, M. B.; Jayaram, R. V. A Novel Catalyst for the Knoevenagel Condensation of Aldehydes with Malononitrile and Ethyl Cyanoacetate under Solvent Free Conditions. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 931–935.

<sup>42</sup> (a) Cui, H.; Zayat, M.; Levy, D. Sol-Gel Synthesis of Nanoscaled Spinel Using Propylene Oxide as a Gelation Agent. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2005**, *35*, 175–181. (b) Elia, A.; Aispuro, P. M.; Quaranta, N.; Martín-Martínez, J. M.; Vázquez, P. Synthesis and Characterization of New Silica-Titania Mixed Oxides Obtained by Sol-Gel Technique. *Macromol. Symp.* **2011**, *301*, 136–145. (c) Kim, Y. J.; Rawal, S. B.; Sung, S. Do; Lee, W. I. Low-Temperature Synthesis of Highly Crystalline  $Ba_xSr_{1-x}TiO_3$  Nanoparticles in Aqueous Medium. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 141–144. (d) Fulvio, P. F.; Pikus, S.; Jaroniec, M. SBA-15-Supported Mixed-Metal Oxides: Partial Hydrolytic Sol-Gel Synthesis, Adsorption, and Structural Properties. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2010**, *2*, 134–142.

<sup>43</sup> (a) Reddy, B. M.; Chowdhury, B.; Smirniotis, P. G. An XPS Study of the Dispersion of  $MoO_3$  on  $TiO_2$ - $ZrO_2$ ,  $TiO_2$ - $SiO_2$ ,  $TiO_2$ - $Al_2O_3$ ,  $SiO_2$ - $ZrO_2$ , and  $SiO_2$ - $TiO_2$ - $ZrO_2$  Mixed Oxides. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *211*, 19–30. (b) Sankar, G.; Rao, C. N. R.; Rayment, T. Promotion of the Metal-Oxide Support Interaction in the Nickel/titania Catalyst: Crucial Role of the Method of Preparation, the Structure of Titania and the Nickel Titanate ( $NiTiO_3$ ) Intermediate. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 299–300.

<sup>44</sup> (a) Zyryanov, V. V. Mechanochemical Synthesis and Thermal Behavior of Metastable Mixed Oxides in the  $CaO$ - $Sb_2O_3$ - $Bi_2O_3$  System. *Inorg. Mater.* **2003**, *39*, 1163–1171. (b) Zyryanov, V. V. Ultrafast Mechanochemical Synthesis of Mixed Oxides. *Inorg. Mater.* **2005**, *41*, 378–392.

<sup>45</sup> (a) Ajaikumar, S.; Pandurangan, A. Efficient Synthesis of Quinoxaline Derivatives over  $ZrO_2/M_xO_y$  ( $M=Al, Ga, In$  and  $La$ ) Mixed Metal Oxides Supported on MCM-41 Mesoporous Molecular Sieves. *Appl. Catal. A Gen.* **2009**, *357*, 184–192. (b) Sheets, W. C.; Stamper, E. S.; Kabbour, H.; Bertoni, M. I.; Cario, L.; Mason, T. O.; Marks, T. J.; Poepelmeier, K. R. Facile Synthesis of  $BiCuOS$  by Hydrothermal Methods. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 10741–10748.

<sup>46</sup> (a) Jiang, D.; Su, L.; Ma, L.; Yao, N.; Xu, X.; Tang, H.; Li, X. Cu-Zn-Al Mixed Metal Oxides Derived from Hydroxycarbonate Precursors for  $H_2S$  Removal at Low Temperature. *Appl. Surf.*

Merecen especial atención las hidrotalcitas,<sup>48</sup> ya que muchos óxidos mixtos se preparan por medio de la calcinación de estos materiales. A su vez, éstas pueden prepararse por diferentes métodos, entre los que destacan la co-precipitación o precipitación a pH constante.<sup>49</sup> En la co-precipitación se trabaja con dos disoluciones: A (disolución de los precursores de los cationes) y B (disolución precipitante). En este procedimiento, se adiciona la disolución precipitante sobre la disolución de los precursores durante un intervalo de tiempo. La co-precipitación debe llevarse a cabo bajo condiciones de baja o de elevada sobresaturación, siendo las primeras aquellas en las que se basa el método más comúnmente utilizado, y que requiere condiciones experimentales controladas. Las condiciones más utilizadas son pH 8-10, temperatura de 60-80 °C, bajas concentraciones de los reactivos, flujos lentos de los reactivos, un lavado con agua caliente y un secado a temperaturas relativamente bajas (alrededor de los 120 °C).

En cuanto a su caracterización, los óxidos mixtos deben ser caracterizados de la manera más completa posible, para tener un soporte con el que entender y justificar posteriormente su actividad en el sistema estudiado. Entre las técnicas más empleadas, destacan las técnicas espectroscópicas y de análisis como la Difracción de Rayos X (DRX), la espectroscopía infrarroja (FTIR), los análisis SEM (Microscopía Electrónica de Barrido) y EDS (Espectroscopía de Energía Dispersiva por Rayos X), las técnicas XPS (Espectroscopía de Fotoelectrones emitidos por Rayos X) y la espectroscopía Raman. Este estudio suele complementarse mediante análisis elemental por ICP-MS (Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente) y análisis de tamaño de partícula y de tamaño de poro, entre otros.

---

*Sci.* **2010**, 256, 3216–3223. (b) Reddy, B. M.; Ganesh, I. Characterization of La<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-TiO<sub>2</sub> and V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/La<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-TiO<sub>2</sub> Catalysts and Their Activity for Synthesis of 2,6-Dimethylphenol. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2001**, 169, 207–223.

<sup>47</sup> Kulkarni, A. S.; Jayaram, R. V. Liquid Phase Catalytic Transfer Hydrogenation of Aromatic Nitro Compounds on La<sub>1-x</sub>Sr<sub>x</sub>FeO<sub>3</sub> Perovskites Prepared by Microwave Irradiation. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2004**, 223, 107–110.

<sup>48</sup> Las hidrotalcitas son hidróxidos dobles laminares que, como mínimo, poseen un catión metálico divalente y otro trivalente. Estos materiales tienen estructura de tipo brucita, Mg(OH)<sub>2</sub>, donde los octaedros del catión divalente se unen por las aristas para formar capas. Estas capas se empaquetan unas encima de otras quedando unidas por enlaces de puentes de hidrógeno. Cuando una fracción de los iones divalentes es sustituida por un ion metálico trivalente de radio semejante (Al en la mayoría de las hidrotalcitas), se genera una carga positiva en la capa de hidróxidos. Esta carga positiva neta se compensa por el anión CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> localizado en la región situada entre las dos capas de brucita.

<sup>49</sup> (a) Chmielarz, L.; Jablonska, M.; Wegrzyn, A.; Gora-Marek, K.; Piwowska, Z.; Witkowski, S.; Wach, A.; Kustrowski, P.; Majda, D.; Bidzinska, E. Hydrotalcite Derived (Cu, Mn)-Mg-Al Metal Oxide Systems Doped with Palladium as Catalysts for Low-Temperature Methanol Incineration. *Appl. Clay Sci.* **2015**, 114, 273–282. (b) Wiyantoko, B.; Kurniawati, P.; Purbaningtyas, T. E.; Fatimah, I. Synthesis and Characterization of Hydrotalcite at Different Mg/Al Molar Ratios. *Procedia Chem.* **2015**, 17, 21–26.

### 3.2.2. Aplicación de óxidos mixtos a la síntesis orgánica.

La preparación de compuestos orgánicos basada en el empleo de óxidos mixtos está en pleno crecimiento. Debido a las ventajas que presentan como catalizadores heterogéneos, su rango de aplicación en síntesis orgánica es cada vez más amplio.

Como ya se ha mencionado, uno de los objetivos claves de la presente tesis doctoral es la preparación de nuevos óxidos mixtos para su aplicación en el desarrollo de metodologías eficientes de oxidación de enlaces C-H. Debido a ello, en este apartado se presentan, a modo de ejemplo, algunos de los avances conseguidos en la última década con respecto al empleo de óxidos mixtos en reacciones de síntesis orgánica.

#### ❖ Óxidos mixtos de magnesio.

El magnesio es uno de los metales más empleados como catión divalente en la preparación de óxidos mixtos en reacciones de síntesis orgánica.<sup>50,51</sup> A continuación se destacan algunos ejemplos:

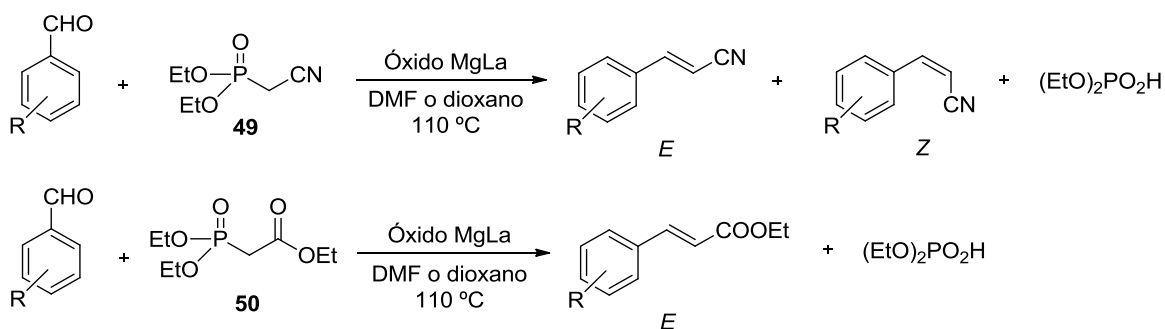
Figueras y col. han publicado una versión de la reacción de Wadsworth-Emmons catalizada por un óxido mixto de Mg y La. El óxido mixto fue preparado mediante el método de co-precipitación, empleando los nitratos de Mg y La y calcinando a 650 °C. El catalizador sólido es eficaz para la síntesis selectiva de ésteres y nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados, obteniéndose rendimientos superiores al 80% en todos los casos (Figura 3.19).<sup>52</sup>

---

<sup>50</sup> Yamaguchi, K.; Ebitani, K.; Yoshida, T.; Yoshida, H.; Kaneda, K. Mg-Al Mixed Oxides as Highly Active Acid-Base Catalysts for Cycloaddition of Carbon Dioxide to Epoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4526–4527.

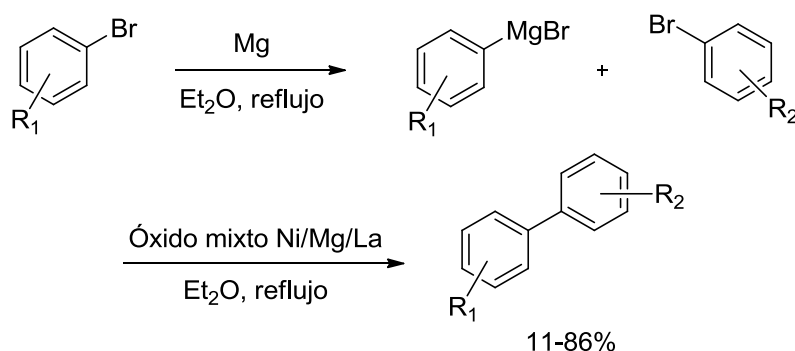
<sup>51</sup> Babu, N. S.; Pasha, N.; Rao, K. T. V.; Prasad, P. S. S.; Lingaiah, N. A Heterogeneous Strong Basic Mg/La Mixed Oxide Catalyst for Efficient Synthesis of Polyfunctionalized Pyrans. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2730–2733.

<sup>52</sup> Kantam, M. L.; Kochkar, H.; Clacens, J.-M.; Veldurthy, B.; García-Ruiz, A.; Figueras, F. MgLa Mixed Oxides as Highly Active and Selective Heterogeneous Catalysts for Wadsworth-Emmons Reactions. *Appl. Catal. B Environ.* **2005**, *55*, 177–183.



**Figura 3.19.** Reacciones de Wadsworth-Emmons de aldehídos con fosfonatos catalizadas por un óxido mixto de Mg y La.

En 2010, Hell y col. han publicado la preparación de un óxido mixto ternario de Ni, Mg y La, que se ha usado en la reacción de acoplamiento de Kumada de haluros de arilo. Los rendimientos son especialmente satisfactorios cuando se emplean bromuros de arilo como sustratos de partida (Figura 3.20).<sup>53</sup> Cabe destacar que el catalizador puede separarse fácilmente del medio de reacción.



**Figura 3.20.** Acoplamiento de Kumada catalizado por un óxido mixto de Ni, Mg y La.

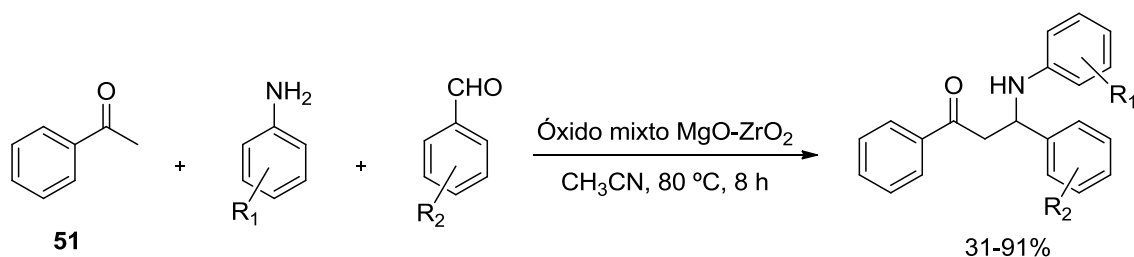
En los últimos años, se han llevado a cabo varias transformaciones orgánicas sintéticas importantes a nivel industrial mediante el empleo de óxidos mixtos como catalizadores en fase heterogénea.

Un claro ejemplo es la reacción de Mannich, un método clásico para la preparación de compuestos  $\beta$ -amino carbonílicos, que supone un paso de reacción clave en la síntesis de numerosos productos farmacéuticos y productos naturales.<sup>54</sup> Los químicos orgánicos sintéticos están cada vez más interesados en desarrollar

<sup>53</sup> Kiss, A.; Hell, Z.; Balint, M. Nickel/magnesium-Lanthanum Mixed Oxide Catalyst in the Kumada-Coupling. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 331–335.

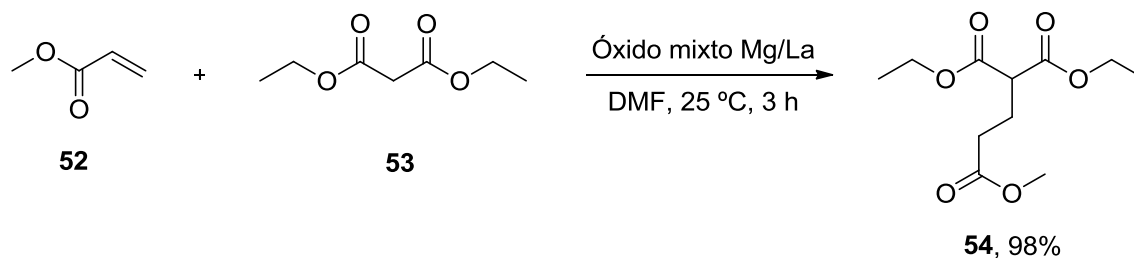
<sup>54</sup> (a) Cordova, A. The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112. (b) Cordova, A. The Direct Catalytic Asymmetric Cross-Mannich Reaction: A Highly Enantioselective Route to 3-Amino Alcohols and  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives. *Chem. -Eur. J.* **2004**, *10*, 1987–1997.

alternativas para la reacción de Mannich respetuosas con el medio ambiente, que respete la economía atómica mediante el empleo de carbonilos donadores, aminas y aldehídos aceptores.<sup>55</sup> Siguiendo esta idea, Gawande y col. han publicado recientemente la reacción de Mannich multicomponente en un paso, empleando aldehídos, aminas y cetonas, y catalizada por un óxido mixto MgO/ZrO<sub>2</sub> a 80 °C en acetonitrilo, obteniéndose rendimientos entre moderados y excelentes (Figura 3.21).<sup>56</sup>



**Figura 3.21.** Síntesis de compuestos  $\beta$ -amino carbonílicos mediante la reacción de Mannich catalizada por un óxido mixto MgO-ZrO<sub>2</sub>.

Por su parte, la adición de Michael fue estudiada por Figueras y col. a temperatura ambiente, con una amplia variedad de aceptores y donadores, empleando un óxido mixto de Mg y La. En todos los casos se obtuvieron buenos rendimientos.<sup>57</sup> En la Figura 3.22 se muestra la reacción del acrilato de metilo **52** con el malonato de dietilo **53**, con un rendimiento prácticamente cuantitativo.



**Figura 3.22.** Adición de Michael catalizada por un óxido mixto de Mg y La.

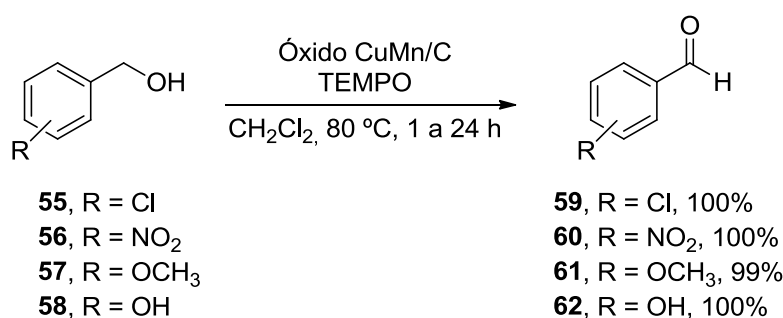
<sup>55</sup> (a) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. Modern Variants of the Mannich Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1045–1070. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. Catalytic Enantioselective Addition to Imines. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094.

<sup>56</sup> Nagrik, D. M.; Ambhore, D. M.; Gawande, M. B. One-Pot Preparation of  $\beta$ -Amino Carbonyl Compounds by Mannich Reaction Using MgO/ZrO<sub>2</sub> as Effective and Reusable Catalyst. *Int. J. Chem.* **2010**, *2*, 98–101.

<sup>57</sup> Veldurthy, B.; Clacens, J. M.; Figueras, F. Magnesium-Lanthanum Mixed Metal Oxide: A Strong Solid Base for the Michael Addition Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 767–771.

❖ Óxidos mixtos de cobre.

Song y col. han publicado la preparación de un óxido mixto de Cu y Mn soportado en carbón mediante el método de impregnación en húmedo descrito previamente en la literatura.<sup>58</sup> Se ha empleado el catalizador junto con TEMPO en la oxidación selectiva de alcoholes a sus correspondientes aldehídos o cetonas (Figura 3.23). El óxido mixto sintetizado ofrece buena selectividad, pudiéndose reutilizar y separar fácilmente del medio de reacción.<sup>59</sup>



**Figura 3.23.** Oxidación de alcoholes a sus correspondientes aldehídos o cetonas empleando un óxido mixto de Cu y Mn sobre carbón.

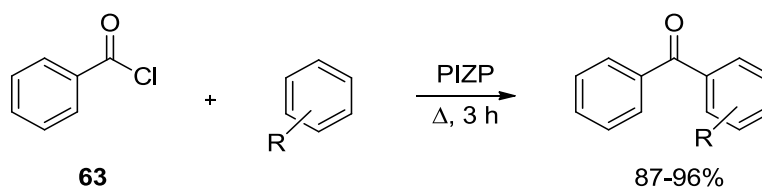
❖ Óxidos mixtos de circonio.

En 2005, Gawande y col. publicaron la preparación de un fosfato de potasio, hierro y circonio, [PIZP-K<sub>2</sub>FeZrP<sub>3</sub>O<sub>12</sub>], mediante el método sol-gel.<sup>60</sup> La actividad catalítica del catalizador PIZP fue probada para la benzoilación de diferentes arenos empleando cloruro de benzoilo **63** (Figura 3.24). Se llevó a cabo la reacción usando distintas cantidades del catalizador a diferentes temperaturas. La ventaja que ofrece el PIZP es que, además de que se puede preparar muy fácilmente, no pierde actividad catalítica incluso después de varios ciclos de reacción. De esta forma, se obtuvieron los derivados de benzofenona en rendimientos excelentes (87-96%).

<sup>58</sup> (a) Wang, F.; Yang, G.; Zhang, W.; Wu, W.; Xu, J. Copper and Manganese: Two Concordant Partners in the Catalytic Oxidation of *p*-Cresol to *p*-Hydroxybenzaldehyde. *Chem. Commun.* **2003**, 1172–1173. (b) Wang, F.; Yang, G.; Zhang, W.; Wu, W.; Xu, J. Oxidation of *p*-Cresol to *p*-Hydroxybenzaldehyde with Molecular Oxygen in the Presence of CuMn-Oxide Heterogeneous Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 633–638.

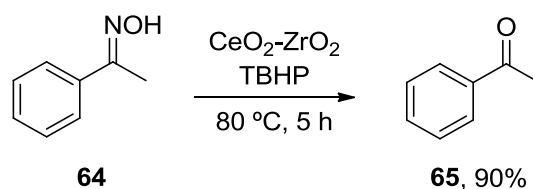
<sup>59</sup> Yang, G.; Zhu, W.; Zhang, P.; Xue, H.; Wang, W.; Tian, J.; Song, M. Recyclable Carbon Supported Copper-Manganese Oxide for Selective Aerobic Oxidation of Alcohols in Combination with 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-1-Oxyl under Neutral Condition. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 542–546.

<sup>60</sup> Gawande, M. B.; Deshpande, S. S.; Sonavane, S. U.; Jayaram, R. V. A Novel Sol-Gel Synthesized Catalyst for Friedel-Crafts Benzoylation Reaction under Solvent-Free Conditions. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2005**, *241*, 151–155.



**Figura 3.24.** Benzoilación de Friedel-Craft de arenos con cloruro de benzoilo **63**.

En 2008, el grupo de Jayaram publicó un método sencillo para la desprotección de oximas sobre óxidos mixtos de Ce y Zr, en condiciones libres de disolvente (Figura 3.25). Se preparó el óxido mixto  $\text{CeO}_2\text{-ZrO}_2$  por el método de co-precipitación a partir de  $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{ZrOCl}_2\cdot 8\text{H}_2\text{O}$  y se probaron sus propiedades catalíticas en la desprotección de oximas de cetonas y aldehídos, empleando TBHP como oxidante. En todos los casos, se obtuvieron los productos deseados con rendimientos entre moderados y elevados (30-94%).<sup>61</sup>



**Figura 3.25.** Desprotección de oximas catalizada por un óxido mixto de Ce y Zr.

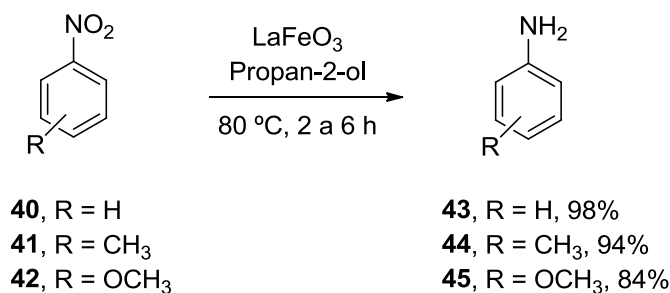
❖ Perovskitas de lantano.

En 2003, Jayaram y Kulkarni describieron la preparación de una serie de perovskitas del tipo  $\text{LaMO}_3$  ( $\text{M} = \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Cr}, \text{Al}$ ) mediante irradiación por microondas, un método de preparación sencillo y que no implica calcinaciones a temperaturas elevadas. Estos materiales se emplearon como catalizadores para la reducción de compuestos nitro aromáticos con propan-2-ol y KOH. La perovskita de La y Fe,  $\text{LaFeO}_3$ , ofreció los mejores resultados, dando lugar a los derivados de anilina con buenos rendimientos (84-98%) (Figura 3.18).<sup>62</sup>

<sup>61</sup> Deshpande, S. S.; Sonavane, S. U.; Jayaram, R. V. A Facile Deprotection of Oximes over Mixed Metal Oxides under Solvent-Free Conditions. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 639–644.

<sup>62</sup> Kulkarni, A. S.; Jayaram, R. V. Liquid Phase Catalytic Transfer Hydrogenation of Aromatic Nitro Compounds on Perovskites Prepared by Microwave Irradiation. *Appl. Catal. A Gen.* **2003**, *252*, 225–230.

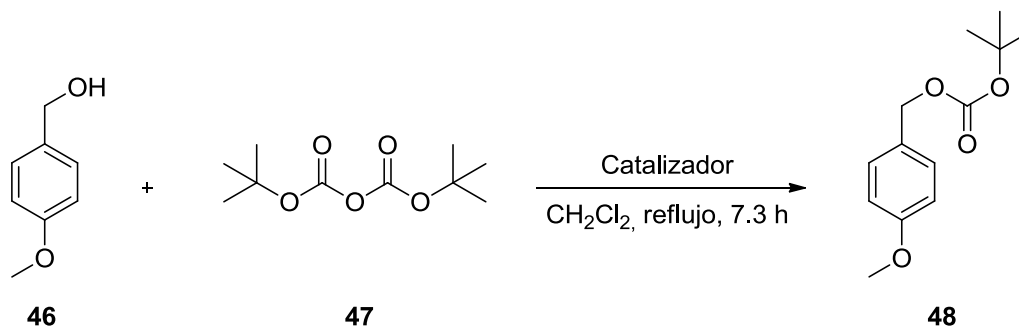




**Figura 3.18.** Reducción de compuestos nitro aromáticos mediante la perovskita  $\text{LaFeO}_3$ .

En 2008, Jayaram y Singh publicaron la preparación de los catalizadores heterogéneos  $\text{NaLaTiO}_4$  y  $\text{HLaTiO}_4$  para la *O-tert*-butoxicarbonilación de varios compuestos hidroxilados bajo condiciones suaves. Para la reacción modelo con 4-metoxifenil metanol **46**, se hizo un estudio comparativo de los rendimientos obtenidos con las perovskitas de lantano y los precursores empleados para su preparación. Los óxidos metálicos simples dieron lugar a rendimientos más bajos que las perovskitas sintetizadas, indicando que la actividad catalítica residía en las propiedades ácido-básicas y en las características estructurales de los óxidos mixtos preparados (Tabla 3.3).<sup>41a</sup>

**Tabla 3.3.** Influencia del catalizador en la reacción de *O-tert*-butoxicarbonilación del 4-metoxifenil metanol **46**.



Entrada <sup>a</sup>	Catalizador	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	-	N.r.
2	$\text{LaNaTiO}_4$	92
3	$\text{HLaTiO}_4$	90
4	$\text{TiO}_2$	37
5	$\text{La}_2\text{O}_3$	20

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 4-metoxifenil metanol **46** (1.00 mmol),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.10 mmol), el catalizador (0.10 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL), a reflujo, 7.3 h. <sup>b</sup>Determinado por CG.

### 3.3. EL DISEÑO DE EXPERIMENTOS COMO HERRAMIENTA PARA LA OPTIMIZACIÓN<sup>63</sup>

#### 3.3.1. La necesidad de planificar la experimentación.<sup>64,65</sup>

La experimentación desempeña un papel fundamental en todos los campos de la investigación y el desarrollo. El objetivo de la experimentación es obtener información de calidad, que en el caso de la síntesis química, permite desarrollar nuevas moléculas, productos y procesos de síntesis, comprender mejor un sistema de reacción y tomar decisiones sobre su optimización. La experimentación se debe diseñar cuidadosamente para que proporcione la información buscada. Dicho diseño debe considerar dos aspectos importantes relacionados con la experimentación de cualquier área:

➤ La experimentación está limitada por el coste en tiempo y en recursos tales como el personal investigador disponible, los equipos y los materiales que se necesiten. Por tanto, una organización óptima de la experimentación deberá implicar el menor número de experimentos que permita obtener la mayor información posible.

➤ El resultado observado de un experimento ( $y$ ) tiene una incertidumbre ( $y = \eta + e$ ) donde  $\eta$  es el resultado “verdadero” (desconocido) del experimento y  $e$  es una contribución aleatoria, que varía cada vez que se repite el experimento. Por ello, los métodos quimiométricos juegan un papel fundamental en el diseño de los experimentos y en la interpretación de los resultados.

El análisis de los resultados experimentales permite obtener conclusiones sobre el sistema en estudio y decidir cuáles son los siguientes pasos a seguir. Debido a la importancia de las decisiones que se puedan tomar, así como el coste elevado de la experimentación, no parece adecuado dejar la elección de los experimentos solo a la mera intuición del investigador. Parece razonable utilizar una metodología estadística y matemática como herramienta de apoyo que ayude a organizar/planificar/diseñar la secuencia de experimentos de una manera óptima, de

---

<sup>63</sup> (a) Antony, J. *Design of Experiments for Engineers and Scientists*. Elsevier: Amsterdam, 2003. (b) Carlson, R.; Carlson, J. E. *Design and optimization in Organic Synthesis*. Elsevier: Amsterdam, 2005.

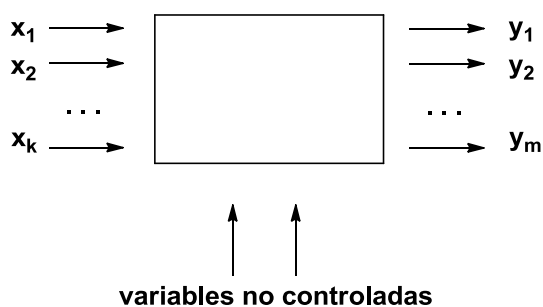
<sup>64</sup> Ferré, J.; Rius X. *Introducción al diseño estadístico de experimentos*. <http://www.quimica.urv.es/quimio/general/dis.pdf>

<sup>65</sup> (a) Box, G. E. P.; Hunter, J. S.; Hunter, W. G. *Estadística para investigadores: Diseño, Innovación y Descubrimiento*. Ed. Reverté S. A.: Barcelona, 1989. (b) Eriksson, L.; Johansson, E.; Kettaneh-Wold, N.; Wikström, C.; Wold, S. *Design of Experiments*. Principles and Applications. Umetrics AB: Suecia, 2008. (c) Massart, D. L.; Vandeginste, B. G. M.; Buydens, L. M. C.; De Jong, S.; Lewi, P. J.; Smeyers-Verbeke, J. *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics: Part A*. Elsevier: Amsterdam, 1997.

modo que se minimice tanto el coste de la experimentación como la influencia del error experimental sobre la información buscada. Dicha planificación y análisis es el principal objetivo del Diseño de Experimentos.

### 3.3.2. La síntesis orgánica: un campo de aplicación para el Diseño de Experimentos.<sup>64,66</sup>

Las áreas a las que se puede aplicar el Diseño de Experimentos son muy numerosas. De forma general, se aplica a sistemas como el observado en la Figura 3.26, en los cuales se muestran una o varias variables experimentales dependientes o respuestas ( $y$ ) cuyo valor depende de una o más variables independientes controlables llamadas factores ( $x$ ). Las respuestas, además, pueden estar influidas por otras variables que no son controladas por el experimentador. La relación entre  $x$  e  $y$  no tiene por qué ser conocida.



**Figura 3.26.** Representación de un sistema en estudio en el Diseño de Experimentos: factores ( $x$ ), respuestas ( $y$ ).

Los sistemas a los que se puede aplicar un Diseño de Experimentos son muy diferentes. En la literatura se pueden encontrar múltiples referencias del Diseño de Experimentos aplicados a áreas como la química analítica, la física, la biología y la ingeniería.<sup>67</sup>

<sup>66</sup> Weissman, S. A.; Anderson, N. G. Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1605–1633.

<sup>67</sup> (a) Aouarram, A.; Galindo-Riaño, M. D.; García-Vargas, M.; Stitou, M.; El Yousfi, F.; Espada-Bellido, E. An Efficient Approach to Designing and Optimizing the Analysis of Ni(II) by AdCSV in Seawater. *Talanta* **2010**, *82*, 1749–1756. (b) Subra, P.; Jestin, P. Screening Design of Experiment (DOE) Applied to Supercritical Antisolvent Process. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 4178–4184. (c) Danh, L. T.; Mammucari, R.; Truong, P.; Foster, N. Response Surface Method Applied to Supercritical Carbon Dioxide Extraction of Vetiveria Zizanioides Essential Oil. *Chem. Eng. J.* **2009**, *155*, 617–626.

Sin embargo, el Diseño de Experimentos está muy poco extendido en síntesis orgánica.<sup>68</sup> El desconocimiento de esta herramienta y la forma tradicional de trabajo hacen que se prefiera el método clásico de experimentación, que emplea una optimización univariante, en vez de la planificación y robustez que proporciona un Diseño de Experimentos basado en la optimización multivariante. Pese a la tendencia generalizada, una reacción química es un buen escenario para aplicar un Diseño de Experimentos, en tanto que el rendimiento de la reacción ( $y$ ) puede ser función, entre otros factores, del tiempo de reacción ( $x_1$ ), la temperatura ( $x_2$ ) y el tipo de catalizador utilizado ( $x_3$ ).<sup>69</sup>

### 3.3.3. El DoE frente a la optimización univariante.<sup>64,70</sup>

El Diseño de Experimentos o DoE (*Design of Experiments*) permite explorar un sistema, un proceso o un producto en el que se quiere conocer la influencia de una serie de variables sobre una función respuesta cuyo valor se quiere optimizar. Para poder desarrollar un protocolo robusto y fiable, se fundamenta en criterios estadísticos.

El método clásico de optimización consiste en variar un factor cada vez. A partir de unas condiciones iniciales, se realizan experimentos en los que todos los factores se mantienen constantes, excepto el que se está estudiando. De este modo, la variación de la respuesta se puede atribuir a la variación del factor, y por lo tanto, revela el efecto de ese factor. De la misma forma, este procedimiento se lleva a cabo para los demás factores. El razonamiento que soporta esta manera de trabajar es que, si variaran dos o más factores entre dos experimentos consecutivos, no sería posible

<sup>68</sup> (a) Kindahl, T.; Chorell, E.; Chorell, E. Development and Optimization of Simple One-Step Methods for the Synthesis of 4-Amino-Substituted 1,8-Naphthalimides. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6175–6182. (b) Rosenthal, I.; Wolfram, E.; Peter, S.; Meier, B. Validated Method for the Analysis of Frangulins A and B and Glucofrangulins A and B Using HPLC and UHPLC. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 489–496. (c) Fan, J.; Yi, C.; Lan, X.; Yang, B. Optimization of Synthetic Strategy of 4'4''(5'')-Di-*tert*-Butyldibenzo-18-Crown-6 Using Response Surface Methodology. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 368–374. (d) Tang, H.; Xiao, Q.; Xu, H.; Zhang, Y. Optimization of Reaction Parameters for the Synthesis of Chromium Methionine Complex Using Response Surface Methodology. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 632–640. (e) Gooding, O. W.; Vo, L.; Bhattacharyya, S.; Labadie, J. W. Use of Statistical Design of Experiments in the Optimization of Amide Synthesis Utilizing Polystyrene-Supported N-Hydroxybenzotriazole Resin. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 576–583. (f) Evans, M. D.; Ring, J.; Schoen, A.; Bell, A.; Edwards, P.; Berthelot, D.; Nicewonger, R.; Baldino, C. M. The Accelerated Development of an Optimized Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles: Application of Microwave Irradiation and Statistical Design of Experiments. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9337–9341. (g) McLean, N. J.; Tye, H.; Whittaker, M. Microwave Assisted Pétasis Boronic-Mannich Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 993–995. (h) Tye, H.; Whittaker, M. Use of a Design of Experiments Approach for the Optimisation of a Microwave Assisted Ugi Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 813–815.

<sup>69</sup> Murray, P. M.; Tyler, S. N. G.; Moseley, J. D. Beyond the Numbers: Charting Chemical Reaction Space. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 40–46.

<sup>70</sup> Leardi, R. Experimental Design in Chemistry: A Tutorial. *Anal. Chim. Acta* **2009**, *652*, 161–172.

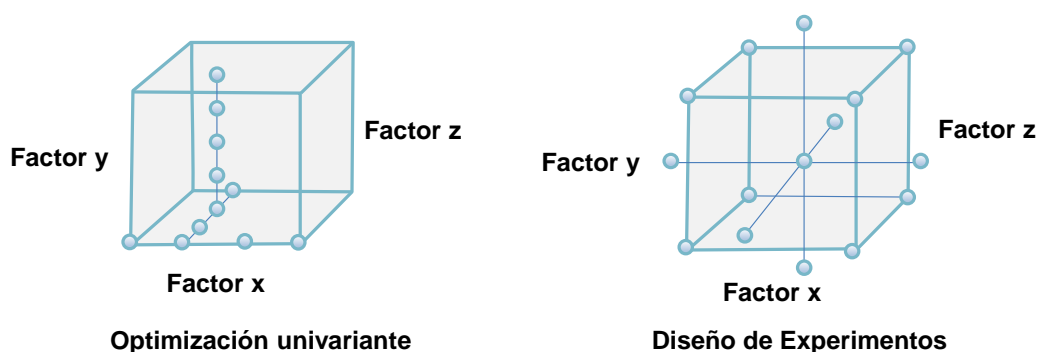
conocer si el cambio en la respuesta es debido al cambio de un factor, al del otro, o al de todos a la vez.

La estrategia de la optimización univariante presenta inconvenientes importantes cuando existe interacción entre los factores, que se evidencia cuando el efecto de un determinado factor depende del valor que tomen el resto de los factores. Esta situación es muy frecuente en síntesis orgánica, de tal manera que cuando existen interacciones, el método de optimización univariante:

- No informa sobre cómo un factor interactúa con los otros factores o cómo estas interacciones afectan a la respuesta, con lo que solo se obtiene una comprensión limitada de los efectos de los factores.

- No proporciona la posición del óptimo. El experimentador percibe que se ha llegado al óptimo porque cambiando un factor cada vez la respuesta no mejora, pudiéndose encontrar lejos del óptimo real. Aunque se puede reiniciar la experimentación partiendo del óptimo encontrado, esta solución es ineficiente cuando hay que estudiar muchos factores a muchos valores distintos. En este caso, la optimización clásica requeriría demasiados experimentos y combinaciones de condiciones, además de un tiempo excesivo.

Por tanto, la solución consiste en variar más de un factor simultáneamente al realizar un nuevo experimento (Figura 3.27). Ello permite mejorar la eficiencia del esfuerzo del experimentador y obtener información sobre las interacciones. La dificultad estriba en diseñar una experimentación reducida, donde estos cambios simultáneos se complementen entre sí y permitan obtener la información buscada al combinar los resultados de todos los experimentos.



**Figura 3.27.** Optimización univariante vs. Diseño de Experimentos (ej. Diseño Central Compuesto).

En este sentido, el Diseño de Experimentos proporciona el marco matemático y la herramienta estadística de apoyo necesaria para cambiar todos los factores

simultáneamente y obtener la información buscada con un número reducido de experimentos, minimizando así el error experimental y asegurando la reproducibilidad de las condiciones halladas.

#### 3.3.4. Conceptos clave.<sup>71</sup>

A continuación se introducen y definen algunos de los términos clave relacionados con el Diseño de Experimentos:

➤ *Dominio experimental.* Campo experimental que va a ser estudiado. Se define por los límites máximo y mínimo o superior e inferior de las variables experimentales estudiadas.

➤ *Diseño experimental.* Conjunto específico de experimentos definidos por una matriz compuesta por las distintas combinaciones de los niveles de las variables estudiadas.

➤ *Variable respuesta.* Variable en estudio o variable dependiente. Es aquella cuyos cambios se desean estudiar. En síntesis orgánica, suele ser el rendimiento de la reacción.

➤ *Factor.* Variable independiente. Variable que manipula el investigador para estudiar sus efectos sobre la variable dependiente.

➤ *Nivel del factor.* Cada una de las categorías, valores o formas específicas del factor. Existen factores cualitativos y factores cuantitativos, en cuyo caso, sus niveles son cantidades numéricas en una determinada escala.

➤ *Optimización.* Búsqueda de la mejor respuesta de un sistema, proceso o producto. Se establece un modelo o ecuación matemática que describa el comportamiento de los datos para poder hacer una predicción del óptimo, buscándolo como un punto máximo o mínimo de dicha función.

➤ *Metodología de Superficie de Respuesta.* Conjunto de técnicas matemáticas y estadísticas que permiten ajustar los datos experimentales a modelos lineales o cuadráticos que permitan explorar, mediante el desplazamiento en la superficie de respuesta estimada, las condiciones experimentales hasta la optimización.

---

<sup>71</sup> Bezerra, M. A.; Santelli, R. E.; Oliveira, E. P.; Villar, L. S.; Escaleira, L. A. Response Surface Methodology (RSM) as a Tool for Optimization in Analytical Chemistry. *Talanta* **2008**, 76, 965–977.

### 3.3.5. Etapas del Diseño de Experimentos.<sup>71</sup>

En el estudio de un sistema mediante Diseño de Experimentos, se suceden las siguientes etapas:

#### 1) Selección de las variables.

Una vez definido el sistema a estudiar y la variable respuesta (o conjunto de ellas) que se quiere optimizar, como puede ser el rendimiento de una reacción química, se identifican todas las variables independientes que pudieran afectar a la respuesta del sistema. Inicialmente este número de variables suele ser elevado. Para seleccionar aquellas variables que proporcionan los efectos más significativos y descartar las de menos influencia sobre la variable respuesta, se suelen realizar diseños de cribado o *screening*. Estos diseños exploratorios iniciales se denominan Diseños Factoriales Reducidos, siendo los más empleados los Diseños Factoriales Fraccionados. Con ellos se realiza solo una fracción del total de combinaciones experimentales posibles con ciertos valores para cada variable. Un caso particular es el Diseño Plackett-Burman, donde el número de experimentos es todavía inferior y están recogidos en una matriz previamente diseñada.

#### 2) Definición del dominio experimental y selección el diseño.

Una vez descartadas las variables cuya influencia no es significativa, se selecciona un diseño de experimentos concreto, de acuerdo al número de variables conservadas tras el primer paso y a los niveles que se les vaya a asignar. Por tanto, una vez realizado el diseño de *screening*, si no se sospechan efectos de segundo orden, que son debidos a la interdependencia entre las variables (interacciones entre los factores), el modelo más simple que se puede utilizar se corresponde con una función lineal. Para su aplicación, es necesario que las respuestas obtenidas se ajusten a la siguiente ecuación:

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \text{error} \quad (\text{Ec. 3.1})$$

donde  $k$  es el número de variables,  $\beta_0$  es el término constante,  $\beta_i$  representa los coeficientes de cada variable y  $x_i$  representa las variables. En este caso, se desarrollará un Diseño Factorial Completo o un Diseño Factorial Fraccionado a dos niveles. Estos se utilizan en la estimación de efectos de primer orden, pero fallan cuando los efectos adicionales, tales como los de segundo orden, son significativos.

En el caso en que se observen interacciones entre variables y se sospechen efectos de segundo orden (las respuestas presentan curvatura), se empleará un modelo de segundo orden, es decir, se llevará a cabo un Diseño de Experimentos más complejo a tres niveles o a dos niveles con puntos centrales. En este caso, la ecuación a la que deben ajustarse las respuestas obtenidas debe contener términos adicionales que describan la interacción entre las diferentes variables experimentales. Así, un modelo de segundo orden se ajusta a la siguiente ecuación:

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{1 \leq i < j \leq k} \beta_{ij} x_i x_j + \text{error} \quad (\text{Ec. 3.2})$$

donde  $\beta_{ij}$  representa los coeficientes de los términos de interacción.

Para que en la etapa de tratamiento de datos se pueda determinar un punto crítico (máximo, mínimo o punto de inflexión), es necesario que la ecuación polinómica anterior presente términos cuadráticos (interacción de una variable consigo misma) tal y como se muestra a continuación:

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{1 \leq i < j \leq k} \beta_{ij} x_i x_j + \text{error} \quad (\text{Ec. 3.3})$$

donde  $\beta_{ii}$  representa los coeficientes de los términos cuadráticos.

### **3) Generación de la matriz de experimentos y realización de los mismos.**

La matriz de experimentos se puede realizar con programas estadísticos que determinarán, en función de las pautas y del número de niveles que se han establecido, cuáles son los experimentos que hay que realizar. Este tipo de programas suministrarán al experimentador un orden aleatorio para realizar tales experimentos. Se realiza así para evitar que posibles factores no contemplados introduzcan confusión y variabilidad sesgada en los resultados. Algunos ejemplos de programas estadísticos para este fin son MODDE (Umetrics), Statgraphics (Statpoint Technologies) y Minitab (Minitab).

### **4) Tratamiento estadístico de los datos y ajuste a un modelo.**

Una vez que se dispone de los resultados experimentales, hay que interpretar los datos, eliminando aquellos resultados que el investigador considere anómalos. Se procede a calcular los efectos de los factores, así como sus interacciones, es decir, se ajusta el conjunto de los datos experimentales a una ecuación por el método de los mínimos cuadrados. En el caso de los diseños de segundo orden, es posible



representar dicha ecuación mediante gráficas de superficie de respuesta que facilitarán la interpretación de los datos. Generalmente, los efectos de orden superior a dos no son significativos y pueden despreciarse para simplificar el tratamiento matemático. Además, los resultados deben ser analizados mediante técnicas de análisis estadístico, como por ejemplo el análisis de la varianza (ANOVA), que se basa en una comparación entre las respuestas experimentales obtenidas y las respuestas que predice el modelo ajustado. De esta forma, es posible evaluar la bondad del ajuste, el efecto del error aleatorio y la significación del modelo ajustado, junto con la capacidad de predicción del mismo.

### 5) Búsqueda del óptimo.

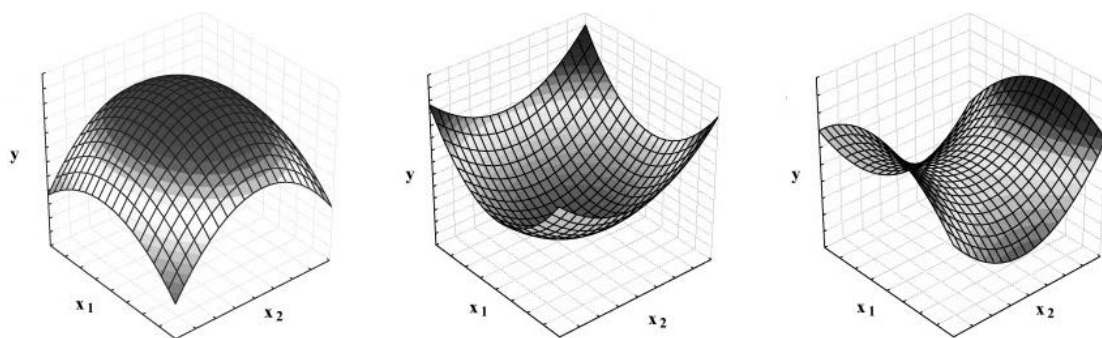
Para un modelo cuadrático, el punto óptimo puede ser considerado como mínimo, máximo o punto de inflexión. Es posible calcular las coordenadas de este punto crítico a través de la primera derivada de la función matemática, que deber ser igual a cero. Para una función cuadrática obtenida por dos variables:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 \quad (\text{Ec. 3.4})$$

$$\frac{\partial y}{\partial x_1} = b_1 + 2b_{11}x_1 + b_{12}x_2 = 0 \quad (\text{Ec. 3.5})$$

$$\frac{\partial y}{\partial x_2} = b_2 + 2b_{22}x_2 + b_{12}x_1 = 0 \quad (\text{Ec. 3.6})$$

Estos puntos se pueden mostrar en una superficie de respuesta tal y como se representa en la Figura 3.28.



**Figura 3.28.** Perfiles básicos de superficies de respuesta. a) máximo, b) mínimo, c) silla de montar.

Cuando el número de variables es superior a dos, es preferible utilizar un *software* que realice el cálculo. Así, el modelo permite establecer unas condiciones óptimas para el sistema, que serán reproducidas experimentalmente para asegurar su

validez. En un sistema complejo, como lo son determinadas reacciones orgánicas, es posible que el óptimo predicho por el modelo no coincida con las mejores condiciones encontradas experimentalmente. La estadística sirve como herramienta de apoyo, siendo muy importante la valoración final y la interpretación de los resultados por parte del investigador.

En los capítulos 4, 5 y 8 de la presente tesis doctoral, la complejidad de los sistemas implicados y el desconocimiento de un mecanismo de reacción preciso, hicieron preferible el empleo del Diseño de Experimentos frente a la optimización clásica univariante. Los buenos resultados obtenidos dan cuenta de la efectividad de estos métodos de optimización y alientan a continuar empleándolos para el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas.

En el Anexo de Diseño de Experimentos se describen los diseños de *screening* y los diseños para modelos de segundo orden más comúnmente empleados.

# DISCUSIÓN DE RESULTADOS

*“Siembra un acto y cosecharás un hábito.  
Siembra un hábito y cosecharás un carácter.  
Siembra un carácter y cosecharás un destino.”*

Charles Reade



# 4

## HIDROXILACIÓN ALÍLICA DE ENONAS CATALIZADA POR UN ÓXIDO MIXTO DE COBRE Y ALUMINIO

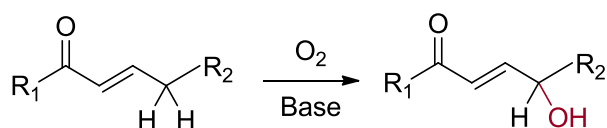
4.1. PRECEDENTES.  $\gamma$ -HIDROXILACIÓN DE ENONAS.

4.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

4.3. RESUMEN.

### 4.1. PRECEDENTES. $\gamma$ -HIDROXILACIÓN DE ENONAS.

La  $\gamma$ -hidroxilación de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (enonas) implica la oxidación alílica de un alqueno electrónicamente deficiente. Tradicionalmente, esta reacción se ha llevado a cabo con oxígeno molecular como oxidante en presencia de una base.<sup>72</sup> (Figura 4.1).



**Figura 4.1.**  $\gamma$ -Hidroxilación de enonas.

<sup>72</sup> Frimer, A. A. *The Oxygenation of Enones* (Eds.: Patai, S.; Rappoport, Z). John Wiley & Sons: Chichester, UK, 1989; pp 781-921.

Los primeros estudios de oxidación de enonas catalizada por base fueron realizados a principios del siglo XX por Harries,<sup>73</sup> pero no fue hasta tres décadas más tarde cuando Treibs<sup>74</sup> inició de manera sistemática esta línea de investigación. Generalmente, estas primeras reacciones fueron llevadas a cabo en metanol acuoso, a temperatura ambiente y durante tiempos de reacción largos, para dar lugar a los epóxidos y sus derivados resultantes de las reacciones de hidrólisis o de reagrupamiento oxidativo.

En los años 50, los trabajos de Hawkins<sup>75</sup> y McQuillin<sup>76</sup> acerca del mecanismo de esta reacción, indicaron que la formación del enolato termodinámico es necesaria para la posterior incorporación de la función oxigenada, mediante el ataque electrofílico de oxígeno singlete.

Más adelante, el grupo de Barton<sup>77</sup> demostró que el empleo de una base que contuviera el anión *tert*-butóxido, disuelto comúnmente en *tert*-butanol, mejoraba los rendimientos, aún bajos.

Por su parte, los grupos de Camerino,<sup>78</sup> de Gardner<sup>79</sup> y de Majewski<sup>80</sup> centraron sus trabajos en el empleo de esteroides como sustratos para la oxidación de enonas catalizada por base. Estos estudios concluyeron que los esteroides conjugados no son particularmente sensibles a la reacción de hidroxilación en posición  $\gamma$ , obteniéndose mezclas de difícil purificación, siendo la dicetona el producto mayoritario en la mayoría de los casos.

---

<sup>73</sup> Harries, C. D. Auto-Oxidation of Carvone. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1901**, *34*, 2105–2106.

<sup>74</sup> (a) Treibs, W. Autoxidation of Piperitone in Alkaline Solution. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft B* **1930**, *63B*, 2423–2428. (b) Treibs, W. Autoxidation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones. II. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft B* **1931**, *64B*, 2178–2184. (c) Treibs, W. Autoxidation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones. IV. Autoxidation of Carvenone and Constitution of Carvenolenic Acid. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft B* **1932**, *65B*, 163–168.

<sup>75</sup> Hawkins, E. G. E. Autoxidation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3288–3290.

<sup>76</sup> Howe, R.; McQuillin, F. J. 303. The Hydroxylation of Some  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones by Molecular Oxygen. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1513–1518.

<sup>77</sup> (a) Arigoni, D.; Barton, D. H. R.; Corey, E. J.; Jeger, O.; Caglioti, L.; Dev, S.; Ferrini, P. G.; Glazier, E. R.; Melera, A.; Pradhan, S. K.; Schaffner, K.; Sternhell, S.; Templeton, J. F.; Tobinaga, S. Constitution of Limonin. *Experientia* **1960**, *16*, 41–49. (b) Barton, D. H. R.; Pradhan, S. K.; Sternhell, S.; Templeton, J. F. 48. Triterpenoids. Part XXV. The Constitutions of Limonin and Related Bitter Principles. *J. Chem. Soc.* **1961**, 255–275. (c) Bailey, E. J.; Barton, D. H. R.; Elks, J.; Templeton, J. F. 307. Compounds Related to the Steroid Hormones. Part IX. Oxygenation of Steroid Ketones in Strongly Basic Medium: A New Method of Preparation of  $17\alpha$ -Hydroxypregnan-20-Ones. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1578–1591.

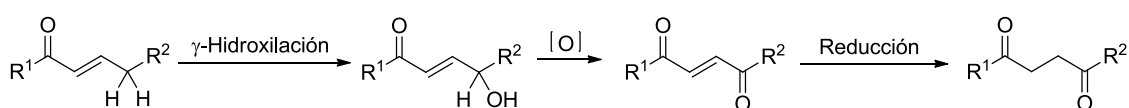
<sup>78</sup> (a) Camerino, B.; Patelli, B.; Sciaky, R. Oxidation of 3-Keto Steroids in Alkaline Medium. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 554–559.

<sup>79</sup> Gardner, J. N.; Carlon, F. E.; Gnoj, O. One-Step Procedure for the Preparation of Tertiary  $\alpha$ -Ketols from the Corresponding Ketones. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3294–3297.

<sup>80</sup> Majewski, R. F.; Berdahl, J. M.; Jost, L. D.; Martin, T. A.; Simms, J. C.; Schmidt, J. G.; Corrigan, J. R. Autoxidation of Dimethisterone. *Steroids* **1970**, *16*, 15–27.

En definitiva, la reacción de hidroxilación de enonas en posición  $\gamma$  suele conducir a mezclas complejas, formadas mayoritariamente por epóxidos, productos de sobreoxidación o moléculas con enlaces O-O que sufren reacciones laterales.<sup>72,81</sup> Todo ello conlleva la obtención de rendimientos pobres y dificulta el aislamiento del producto  $\gamma$ -hidroxilado.

Sin embargo, las 4-hidroxi-enonas son interesantes materiales de partida en la síntesis asimétrica de numerosas moléculas orgánicas. Este tipo de transformación no es solamente interesante por la obtención de la  $\gamma$ -hidroxi-enona, sino porque tras una secuencia de oxidación y reducción puede dar lugar a compuestos 1,4-difuncionalizados (Figura 4.2).<sup>82</sup>



**Figura 4.2.** Obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

A pesar de su utilidad sintética, hoy por hoy no existe un método generalizado para realizar con eficiencia la reacción de  $\gamma$ -hidroxilación de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Aunque hay una investigación activa en este campo, en la bibliografía solo se pueden encontrar alternativas relativamente útiles para ciertos casos particulares, pero poco atractivas por su impacto ambiental, bajos rendimientos o largos tiempos de reacción, entre otros factores.

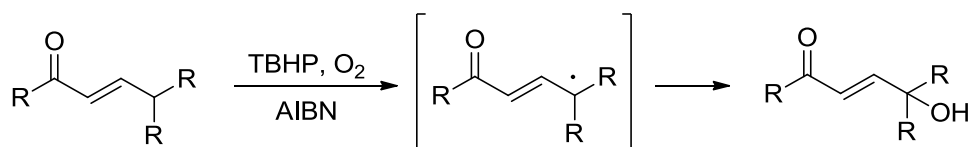
A continuación se procede a analizar de forma resumida algunas de las alternativas más empleadas y más recientes en este ámbito.

Uno de los procedimientos directos más empleados supone la hidroxilación por medio de radicales libres de enonas empleando hidroperóxido de *tert*-butilo y burbujeo de oxígeno molecular (Figura 4.3).<sup>83</sup> Los rendimientos de las enonas hidroxiladas en posición  $\gamma$  varían en función del patrón de sustitución en el carbono  $\gamma$  y decrecen en el orden  $\text{CH} > \text{CH}_2 > \text{CH}_3$ .

<sup>81</sup> Greatrex, B. W.; Kimber, M. C.; Taylor, D. K.; Tiekink Edward, R. T. A Novel Synthesis of Functionalized Tetrahydrofurans by an Oxa-Michael/Michael Cyclization of Gamma-Hydroxyenones. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4239–4246.

<sup>82</sup> (a) Nising, C. F.; Ohnemuller, U. K.; Brase, S. The Total Synthesis of the Fungal Metabolite Diversonol. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *45*, 307–309. (b) Williams, D. R.; Kammler, D. C.; Donnell, A. F.; Goundry, W. R. F. Total Synthesis of (+)-Aposporamide: Assignment of Relative and Absolute Configuration. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6715–6718.

<sup>83</sup> Sabol, M. R.; Wiglesworth, C.; Watt, D. S.  $\gamma$ -Hydroxylation of Enones Using *tert*-Butyl Hydroperoxide and Oxygen. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1–12.



**Figura 4.3.**  $\gamma$ -Hidroxilación de enonas acíclicas con TBHP y  $O_2$ .

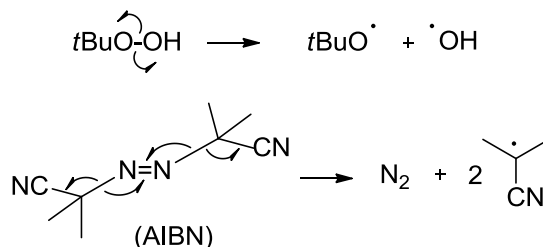
En la Tabla 4.1 se muestran varias  $\gamma$ -hidroxienonas obtenidas con rendimientos moderados empleando un exceso de hidroperóxido de *tert*-butilo en presencia de oxígeno molecular y de AIBN, como co-iniciador de radicales. Como puede verse, este procedimiento resulta solo aplicable a enonas acíclicas en las que el carbono  $\gamma$  es de tipo metino.

**Tabla 4.1.** Oxidación de enonas (**66a-f**) a  $\gamma$ -hidroxienonas (**67a-f**).

Sustrato	Condiciones	Producto	Rto. (%)
	60 °C, 15 h		66
	60 °C, 23 h		28
	60 °C, 6 h		33
	60 °C, 21 h		50
	60 °C, 22 h		28
	50 °C, 19 h		15

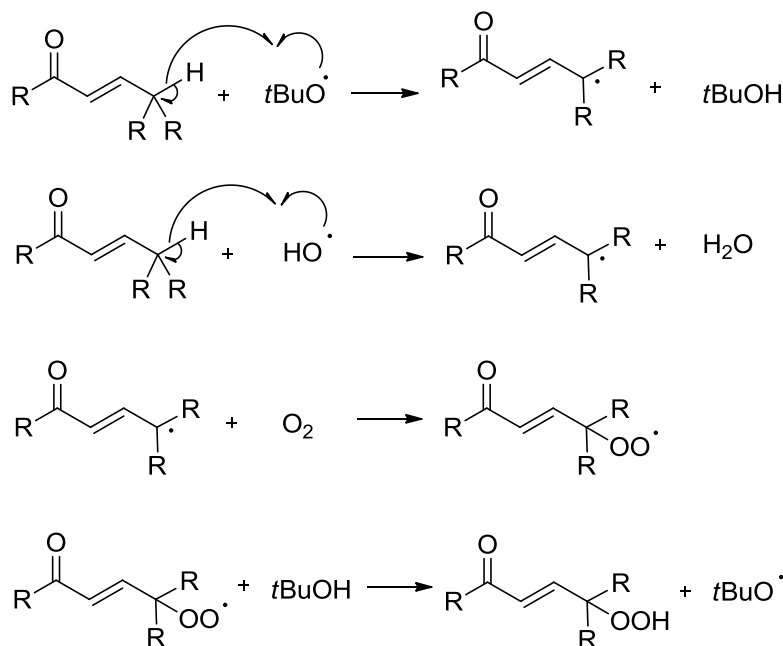


Se propone un mecanismo radicalario (Figura 4.4) en el que tanto el hidroperóxido de *tert*-butilo como el AIBN actuarían como iniciadores de radicales dando lugar a las dos posibles reacciones de iniciación:



**Figura 4.4.** Reacciones de iniciación con *t*-BuOOH y AIBN.

Las reacciones de propagación siguen el mecanismo de la Figura 4.5, independientemente de si el iniciador de radicales es *t*-BuOOH o AIBN.

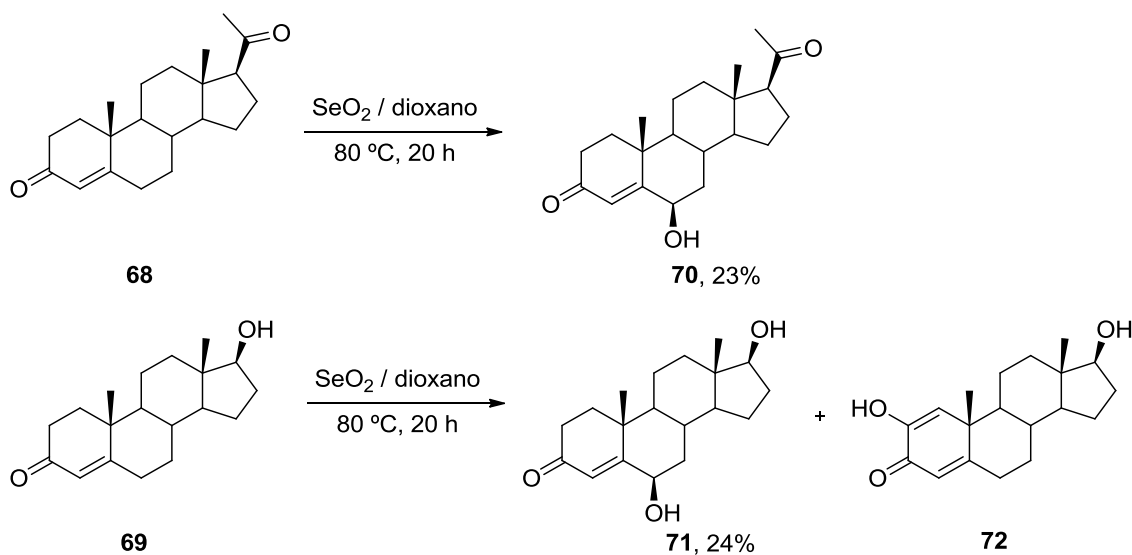


**Figura 4.5.** Reacciones de propagación con *t*-BuOOH.

Debido a su importancia biológica, la síntesis de derivados hidroxilados de esteroides conjugados ha sido uno de los objetivos de este tipo de reacciones en las últimas décadas. La reacción de hidroxilación en la posición C-6 de la progesterona **68** y la testosterona **69** puede realizarse a reflujo empleando como agente oxidante el  $\text{SeO}_2$  (Figura 4.6).<sup>84</sup> La reacción de la progesterona **68** con  $\text{SeO}_2$  dio lugar a la

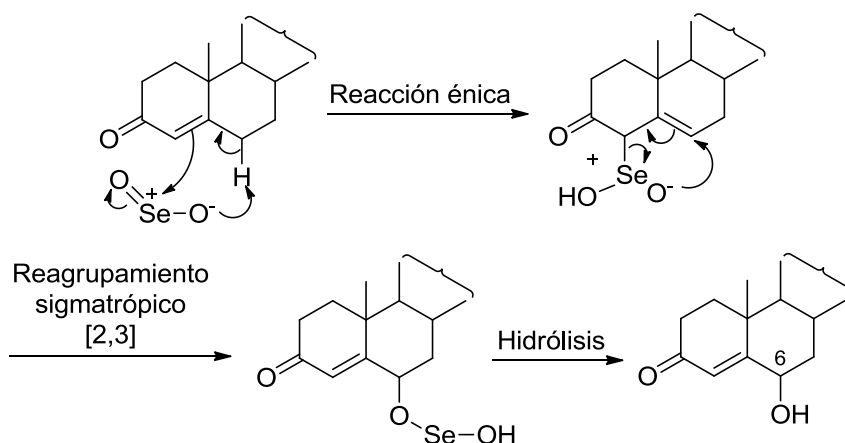
<sup>84</sup> Strommer, R.; Hoedl, C.; Strauss, W.; Sailer, R.; Haslinger, E.; Schramm, H. W.; Seger, C. Synthesis of 6-Hydroxy Derivatives of Steroidal Hormones by  $\text{SeO}_2$  Mediated Oxidation. *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 1137–1141.

introducción selectiva del grupo hidroxilo en la posición 6 del esqueleto carbonado, siendo el producto principal aislado la 6 $\beta$ -hidroxiprogesterona **70** con un rendimiento del 23%. En el caso de la testosterona **69**, se obtuvieron dos productos mayoritarios en una proporción 2:1, siendo el producto principal la 6 $\beta$ -hidroxitestosterona **71** (24%).



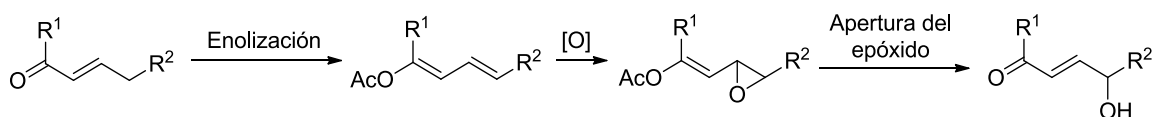
**Figura 4.6.** Reacciones de  $\gamma$ -hidroxilación de la progesterona **68** y de la testosterona **69** con  $\text{SeO}_2$ .

El mecanismo de la reacción tiene lugar en dos etapas (Figura 4.7). Una primera reacción énica en la que se produce el ataque del carbono más rico en electrones del doble enlace al átomo de selenio, con captura del átomo de hidrógeno en posición  $\gamma$ . A continuación le sigue un reagrupamiento sigmatrópico [2,3], que transcurre por medio del estado de transición más estable que determina que los compuestos 6 $\beta$  sean los que se formen predominantemente en el caso de la progesterona **68** y la testosterona **69**.



**Figura 4.7.** Mecanismo de  $\gamma$ -hidroxilación de esteroides conjugados con  $\text{SeO}_2$ .

Una de las alternativas más empleadas, publicada en 1983 por el grupo de De Groot,<sup>85</sup> consiste en la oxidación con un agente epoxidante (típicamente AMCPB) del correspondiente enol acetato, formado a partir del grupo carbonilo inicial en medio ácido (Figura 4.8).



**Figura 4.8.**  $\gamma$ -Hidroxilación de enonas por enolización/epoxidación.

Esta técnica ha sido empleada por Bonjoch<sup>86</sup> y col. en la síntesis enantioselectiva del xilarenal A **73** (Figura 4.9), un sesquiterpeno que funciona de manera selectiva como ligando para el receptor NPY Y5, que según estudios genéticos y farmacológicos, se encuentra implicado en la mediación entre la ingesta de alimento y el peso corporal.<sup>87</sup> La oxidación de **74** en posición  $\gamma$  al carbonilo tiene lugar por medio de la extensión del procedimiento de Fuchs<sup>88</sup> (Figura 4.9) desarrollado

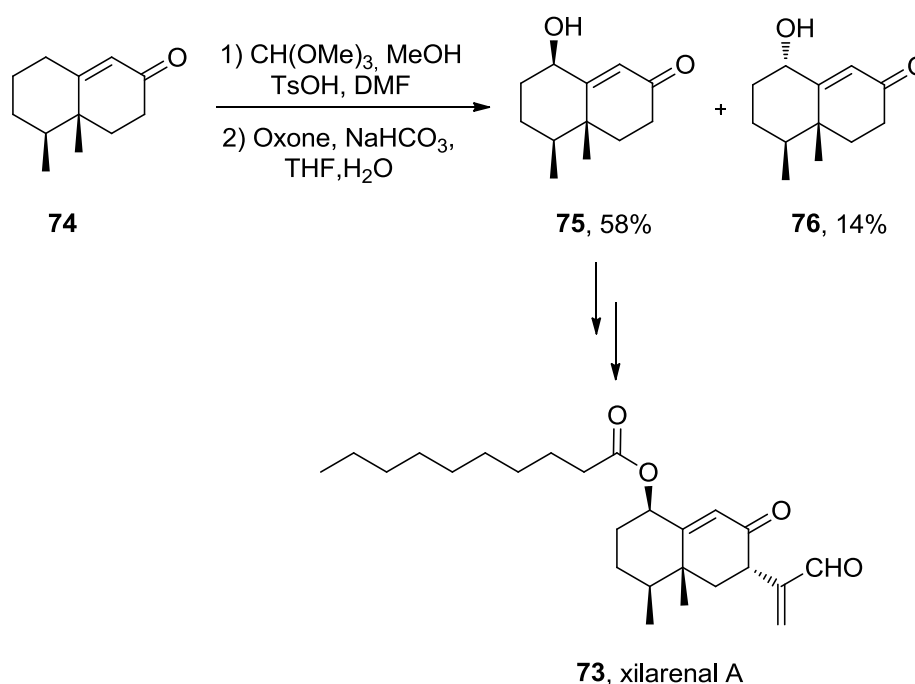
<sup>85</sup> Wijnberg, J. B. P. A.; Vader, J.; De Groot, A. Stereospecific Synthesis of Selectively C-7-Acetalized Substituted 4 $\alpha$ -Methyl-3.4.4a.5.6.8 $\alpha$ -hexahydronaphthalene-1(2H),7(8H)-diones. A Short Total Synthesis of ( $\pm$ )- $\beta$ -Eudesmol, ( $\pm$ )- $\beta$ -Seline, and ( $\pm$ )- $\beta$ -Dictyopterol. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4380–4387.

<sup>86</sup> Díaz, S.; González, A.; Bradshaw, B.; Cuesta, J.; Bonjoch, J. Enantioselective Syntheses of (+)-Xylarenal A and *ent*-Xylarenal A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3749–3752.

<sup>87</sup> (a) Gehlert, D. R. Role of Hypothalamic Neuropeptide Y in Feeding and Obesity. *Neuropeptides* **1999**, *33*, 329–338. (b) Blum, C. A.; Zheng, X.; De Lombaert, S. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Substituted 2-Cyclohexyl-4-Phenyl-1H-Imidazoles: Potent and Selective Neuropeptide Y Y5-Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2318–2325.

<sup>88</sup> Suryawanshi, S. N.; Fuchs, P. L. Bruceantin Support Studies. 10. Use of an Axial  $\alpha$ -Face Control Element in Intramolecular Conjugate Additions: Synthesis of an ABCD Tetracyclic Bruceantin Precursor. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 902–921.

en esteroides, que forma el dienol éter en lugar del dienol acetato, empleando Oxone<sup>®</sup> en vez de AMCPB como agente epoxidante.



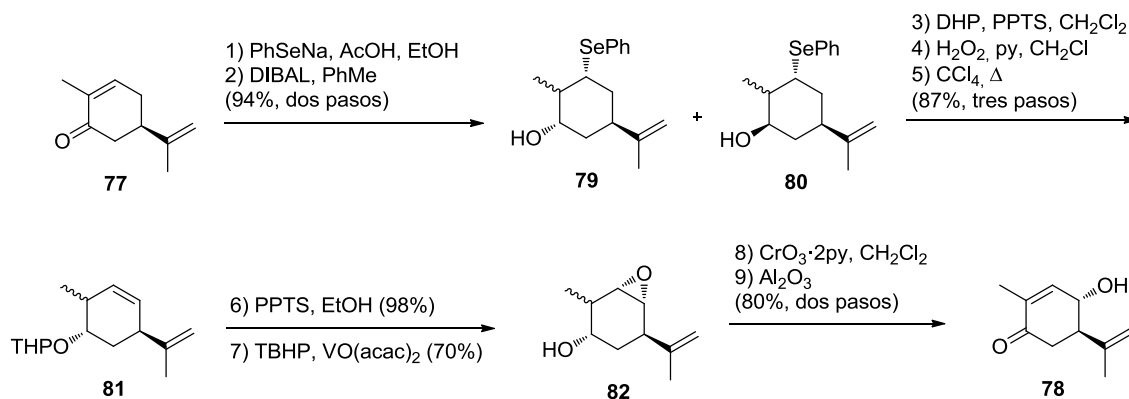
**Figura 4.9.**  $\gamma$ -Hidroxilación en la síntesis del xilarenal A 73.

Un ejemplo significativo de que este tipo de reacciones está lejos de ser un problema resuelto es la  $\gamma$ -hidroxilación del monoterpeneo (*R*)-carvona 77. Este compuesto supondría un excelente material de partida para la síntesis de productos naturales, y particularmente de sesquiterpenos,<sup>89</sup> por lo que disponer de una ruta que garantice su síntesis es un reto de gran interés. De hecho, existen ya en la literatura síntesis de productos naturales en las que aparece la 4-hidroxicarvona 78 como material de partida.<sup>90</sup>

<sup>89</sup> (a) Ibrahim, A. A.; Golonka, A. N.; López, A. M.; Stockdill, J. L. Rapid Access to the Heterocyclic Core of the Calyciphylline A and Daphnicyclidin A-Type Daphniphyllum Alkaloids via Tandem Cyclization of a Neutral Aminyl Radical. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1072–1075. (b) Wang, L.; Xu, C.; Chen, L.; Hao, X.; Wang, D. Z. Asymmetric Synthesis of the Tricyclic Core of Calyciphylline A-Type Alkaloids via Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1076–1079. (c) Wang, L.; Xu, C.; Chen, L.; Hao, X.; Wang, D. Z. Asymmetric Synthesis of the Tricyclic Core of Calyciphylline A-Type Alkaloids via Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1076–1079. (d) Selaimia-Ferdjani, O.; Kar, A.; Chavan, S. P.; Horeau, M.; Viault, G.; Pouessel, J.; Guillory, X.; Blot, V.; Tessier, A.; Planchat, A.; Jacquemin, D.; Dubreuil, D.; Pipelier, M. Stereoselective Synthesis of a Bicyclic Norsesquiterpene Backbone - A Possible Route to Nardosinane Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7083–7094.

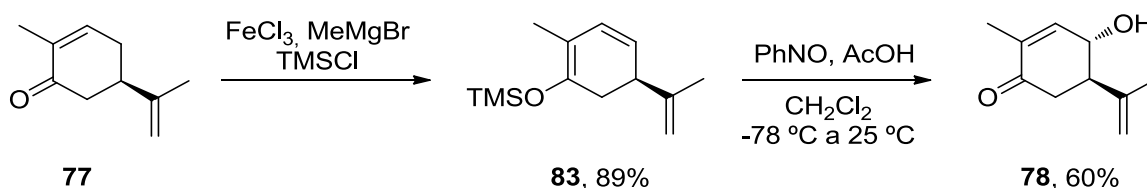
<sup>90</sup> (a) Huang, J.; Yang, J. R.; Zhang, J.; Yang, J. Total Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of the Potent cAMP Signaling Agonist (-)-Alotaketol A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3212–3222. (b) Huang, J.; Yang, J. R.; Zhang, J.; Yang, J. Total Synthesis of the Potent cAMP Signaling Agonist (-)-Alotaketol A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8806–8809. (c) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Yoshikoshi, A. Stereoselective Total Synthesis of (-)-Picrotoxin and (-)-Picrotin. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3728–3734.

Yoshikoshi<sup>91</sup> describió en 1985 una síntesis de la 4-hidroxicarvona **78** que implica 9 etapas de reacción con un rendimiento global aproximado del 40% (Figura 4.10).



**Figura 4.10.** Síntesis de Yoshikoshi de la 4-hidroxicarvona **78**.

Una propuesta más reciente es la publicada por Yang<sup>92</sup> y col. en 2010, que presenta la  $\gamma$ -hidroxilación de la (*R*)-carvona **77** empleando nitrosobenceno (Figura 4.11). Esta aproximación inicialmente implica la formación del silil dienol éter **83** empleando el reactivo de Kharasch y cloruro de trimetilsilano (TMSCl).<sup>93</sup> En un segundo paso, tiene lugar la oxidación con nitrosobenceno para dar la  $\gamma$ -hidroxicarvona **78** en un rendimiento del 60%. Sin embargo, las reproducciones experimentales de de la secuencia de Yang en nuestro laboratorio no superaron el 31% de rendimiento global de producto aislado. Además, la manipulación de nitrosobenceno es peligrosa debido a su toxicidad y a la de las hidroxilaminas derivadas que se producen a partir de él.



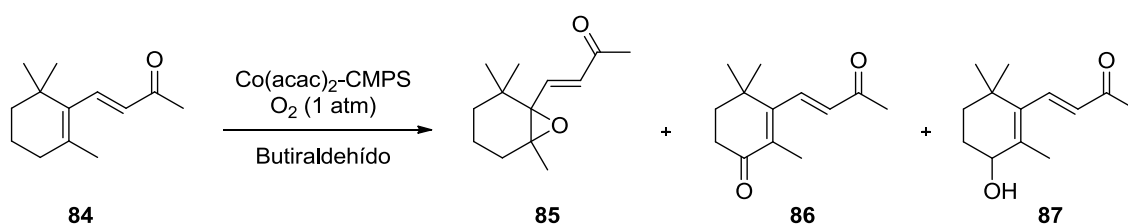
**Figura 4.11.**  $\gamma$ -Oxigenación de (*R*)-carvona **77**.

<sup>91</sup> Miyashita, M.; Suzuki, T.; Yoshikoshi, A. Highly Efficient Conversion of (-)-Carvone to (+)-5- $\beta$ -Hydroxycarvone. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3377–3380.

<sup>92</sup> Tian, G.-Q.; Yang, J.; Rosa-Pérez, K.  $\gamma$ -Oxygenation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters by Vinylogous O-Nitroso Mukaiyama Aldol Reaction. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5072–5074.

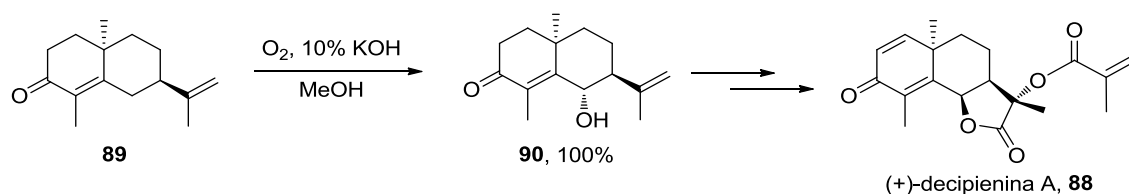
<sup>93</sup> (a) Krafft, M. E.; Holton, R. A. The Kharasch Reagent. Regioselective Generation of Dienyl Ethers from Enones. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7619–7621. (b) Ceccarelli, S. M.; Piarulli, U.; Gennari, C. Synthetic Studies on the Sarcodictyins: Synthesis of Fully Functionalized Cyclization Precursors. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8531–8542.

En 2009, el grupo de Huang describió la oxidación de cicloalquenos catalizada por un complejo de Co(II) en condiciones relativamente suaves.<sup>94</sup> Se encontró que la  $\beta$ -ionona **84**, un sistema carbonílico con extensión de la conjugación, puede ser oxidada con O<sub>2</sub> en presencia del complejo bis(acetilacetato) de cobalto (II) soportado sobre una resina de poliestireno clorometilado (CMPS) y butiraldehído a 55 °C. La  $\beta$ -ionona **84** fue oxidada en presencia de este catalizador heterogéneo a su correspondiente epoxiionona **85** como producto mayoritario. Se obtuvieron también las correspondientes oxoionona **86** e ionona hidroxilada **87** en posición  $\epsilon$ , pero con rendimientos muy bajos (Figura 4.12).



**Figura 4.12.** Autooxidación de  $\beta$ -ionona **84** con Co(acac)<sub>2</sub>-CMPS y butiraldehído.

Cabe mencionar también que nuestro grupo de investigación publicó en 2001 la síntesis de la (+)-decipienina A **88**, empleando la reacción de  $\gamma$ -hidroxilación de enonas como paso clave. La oxidación de la 7-*epi*-ciperona **89** con oxígeno molecular en presencia de potasa metanólica dio lugar al derivado 6-hidroxilado **90** en rendimiento cuantitativo después de 48 horas de reacción (Figura 4.13).<sup>95</sup>



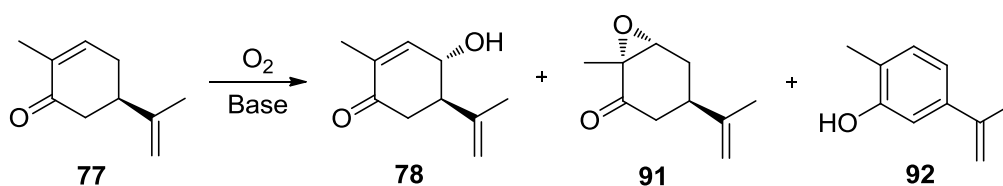
**Figura 4.13.** Síntesis enantioselectiva de la (+)-decipienina A **88**.

<sup>94</sup> Fang, Z.; Tang, R.; Zhang, R.; Huang, K. Autoxidation of Cycloalkenes by the System "Molecular Oxygen-bis(acetylacetato)cobalt(II) Complex-Butyraldehyde". *Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2208–2212.

<sup>95</sup> Aladro, F. J.; Guerra, F. M.; Moreno-Dorado, F. J.; Bustamante, J. M.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. Enantioselective Synthesis of (+)-Decipienin A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2171–2178.

## 4.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Con el objetivo de desarrollar una metodología para la reacción de  $\gamma$ - o  $\varepsilon$ -hidroxilación de enonas, se llevó a cabo una serie de ensayos cualitativos iniciales con (*R*)-carvona **77**, debido al interés que ha suscitado en los últimos años como síntón para la preparación de terpenos superiores con propiedades biológicas.<sup>89</sup> La dificultad de obtener la 4-hidroxicarvona **78** radica en la facilidad con la que se forman el epóxido **91**, por reducción de un supuesto hidroperóxido previamente formado, y el fenol **92**, producto de aromatización por eliminación del grupo hidroxilo (Figura 4.14).



**Figura 4.14.** Reacción de oxidación de la (*R*)-carvona **77**.

En estos experimentos, se trató la (*R*)-carvona **77** con distintas bases y disolventes. Además, con la pretensión de evitar la formación del epóxido **91**, se probaron también varios agentes reductores. Se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- El empleo de bases fuertes ofreció mejores resultados, sin conducir a la formación de mezclas complejas.
- La reacción evolucionó más favorablemente en presencia de disolventes próticos.
- El empleo de CuCl<sub>2</sub> dio lugar a crudos de reacción más limpios, frenando la formación del epóxido **91**. Algunos trabajos describen al Cu(II) como catalizador para la descomposición de hidroperóxidos, dando lugar a mezclas de reacción más fáciles de procesar.<sup>96</sup>

### 4.2.1. Estudio de la influencia de bases, disolventes y oxidantes en la reacción.

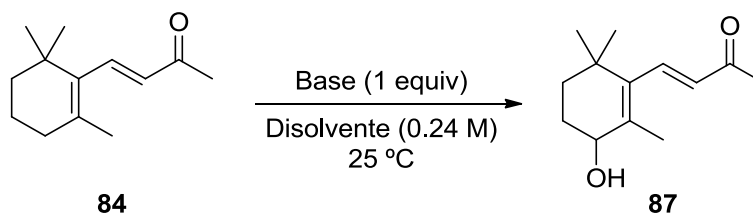
Ante estas conclusiones previas, se decidió realizar un *screening* más exhaustivo de bases, disolventes y oxidantes. Para ello, se seleccionó la  $\beta$ -ionona **84** como sustrato modelo para la reacción de hidroxilación, debido a que, aunque se trata

<sup>96</sup> Richardson, W. H. Metal Ion Decomposition of Hydroperoxides. IV. Kinetics and Products of Copper-Salt Catalyzed Decomposition of *tert*-Butyl Hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 975–979.

de una cetona  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturada, además de ser un sustrato comercial, ha sido empleada previamente como modelo en estudios de oxidación de enonas.<sup>94</sup>

Para el *screening* de bases y disolventes para la  $\varepsilon$ -hidroxilación de la  $\beta$ -ionona **84**, se seleccionaron tres disolventes orgánicos próticos y tres bases fuertes diferentes. En vista de los resultados cualitativos previos realizados con la (*R*)-carvona **77**, se decidió seleccionar etanol, metanol e isopropanol para el *screening* de disolventes. Las bases seleccionadas fueron metóxido potásico, hidróxido potásico y *tert*-butóxido potásico, empleando en todos los casos 1 equivalente de base. El mejor resultado, un 45% para la  $\varepsilon$ -hidroxi- $\beta$ -ionona **87**, fue obtenido con *t*-BuOK como base y etanol como disolvente (Tabla 4.2).

**Tabla 4.2.** Influencia del disolvente y la base en la  $\varepsilon$ -hidroxilación de la  $\beta$ -ionona **84**.



Entrada <sup>a</sup>	Base	Tiempo (h)	Rto. (%) <sup>b</sup>		
			EtOH	MeOH	Propan-2-ol
1	MeOK	2 h	19	5	16
2	MeOK	5 h	30	10	31
3	MeOK	24 h	42	33	37
4	KOH	2 h	18	5	11
5	KOH	5 h	29	10	18
6	KOH	24 h	36	30	21
7	<i>t</i> -BuOK	2 h	25	6	10
8	<i>t</i> -BuOK	5 h	36	13	14
<b>9</b>	<b><i>t</i>-BuOK</b>	<b>24 h</b>	<b>45</b>	38	17

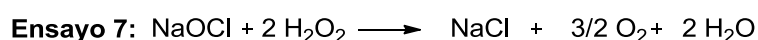
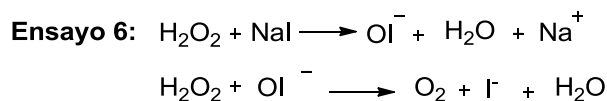
<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando  $\beta$ -ionona **84** (2.36 mmol) y base (2.36 mmol), a 25 °C en el disolvente (10 mL). <sup>b</sup>Determinado por cromatografía de gases (CG).

Aunque la oxidación de enonas tradicionalmente tiene lugar con oxígeno del aire como oxidante,<sup>97</sup> se llevó a cabo una serie de experimentos con 1 equivalente de diferentes agentes oxidantes, con el fin de comprobar si un sistema oxidante

<sup>97</sup> Jana, S. K.; Wu, P.; Tatsumi, T. NiAl Hydrotalcite as an Efficient and Environmentally Friendly Solid Catalyst for Solvent-Free Liquid-Phase Selective Oxidation of Ethylbenzene to Acetophenone with 1 Atm of Molecular Oxygen. *J. Catal.* **2006**, *240*, 268–274.



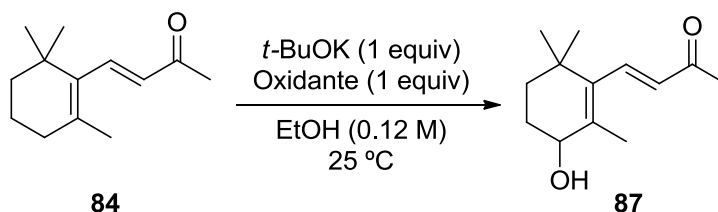
complementario al oxígeno del aire permitía incrementar los rendimientos (Tabla 4.3). En los ensayos 6 y 7, donde se emplearon NaI y NaOCl, respectivamente, se añadieron a continuación 2 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Figura 4.15). La efervescencia y el calentamiento inmediato producidos fueron una evidencia física de la formación *in situ* de oxígeno molecular en el medio de reacción.



**Figura 4.15.** Reacciones de formación de oxígeno molecular en los ensayos 6 y 7.

A la vista de los resultados, ninguno de los oxidantes probados mejoró los rendimientos de producto hidroxilado **87** de la β-ionona que se obtuvieron simplemente con la exposición de la reacción al aire.

**Tabla 4.3.** Influencia del oxidante en la ε-hidroxilación de la β-ionona **84**.



Ensayo <sup>a</sup>	Oxidante	Rto. (%) <sup>b</sup>		
		2h	5h	24h
1	KMnO <sub>4</sub>	N.r.	N.r.	N.r.
2	KO <sub>2</sub>	0	5	10
3	<sup>c</sup> SeO <sub>2</sub>	N.r.	N.r.	N.r.
4	<sup>c</sup> DIB	N.r.	N.r.	N.r.
5	<i>t</i> -BuOOH	5	6	11
6	NaI/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2	5	15
7	NaOCl/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0	0	2
8	MnO <sub>2</sub>	9	16	36
<b>9</b>	<sup>d</sup> O <sub>2</sub>	17	36	<b>45</b>

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando β-ionona **84** (1.18 mmol), *t*-BuOK (1.18 mmol) y el agente oxidante (1.18 mmol), a 25 °C en etanol (10 mL). <sup>b</sup>Determinado por cromatografía de gases (CG). <sup>c</sup>Material de partida recuperado. <sup>d</sup>Oxígeno del aire (1 atm).

El tiempo de la reacción también fue estudiado (2, 5 y 24 horas). Después de analizar las alícuotas tomadas en cada uno de los ensayos mediante cromatografía de gases, se concluyó que 24 horas era un tiempo óptimo. Un aumento en el tiempo de reacción dio lugar a rendimientos inferiores, posiblemente debido a la formación de subproductos de oxidación.

#### **4.2.2. Optimización de la reacción de $\epsilon$ -hidroxilación de la $\beta$ -ionona **84** mediante Diseño de Experimentos.**

Para determinar la importancia de los diferentes factores implicados en la reacción, se decidió emplear el Diseño de Experimentos como herramienta estadística. El Diseño de Experimentos es comúnmente usado en química analítica, física o ingeniería,<sup>67</sup> pero raramente ha sido empleado hasta ahora en química orgánica.<sup>68</sup>

El Diseño de Experimentos, a diferencia del método tradicional de optimización univariante en el que se modifica una variable o factor cada vez, permite estudiar una reacción modificando varios factores al mismo tiempo. Para ello, es necesario definir inicialmente una matriz de experimentos delimitada por los niveles superior e inferior de cada una de las variables a tener en consideración en la reacción sometida a estudio. El rendimiento es la respuesta del sistema o reacción y el objetivo final es obtener el rendimiento óptimo como variable respuesta función de todas y cada una de las variables que afectan a la reacción. De esta forma, a diferencia de la optimización univariante, se tiene en cuenta la posible interacción de las variables, pudiéndose obtener mediante un número reducido de experimentos mucha información de la reacción, fundamentalmente en aquellos casos en los que el mecanismo es incierto.

Tras el estudio de bases, disolventes y oxidantes, se decidió llevar a cabo la reacción de hidroxilación en etanol, empleando como base *t*-BuOK. Se fijó el tiempo de reacción a 24 horas y todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Estudios cualitativos previos mostraron que a temperaturas superiores a la ambiente, la  $\beta$ -ionona **84** se descompone o se evapora en el matraz de reacción, que tiene que estar abierto al aire para que haya oxidación.

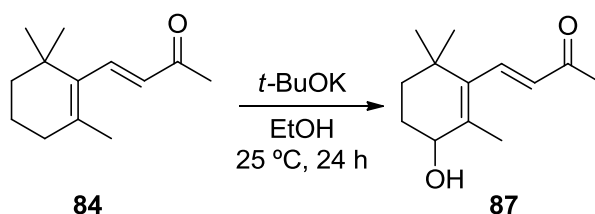
Así pues, se decidió tomar la concentración de  $\beta$ -ionona **84** y el número de equivalentes de base empleados como variables del diseño para la optimización de la reacción de  $\epsilon$ -hidroxilación de la  $\beta$ -ionona **84**. Debido a que solamente se seleccionaron dos variables, se decidió emplear un Diseño Factorial Completo a 3 niveles, que incluye todas las posibles combinaciones de los niveles con todas las

variables. Se llevaron a cabo tres réplicas del punto central y un total de 12 experimentos.

El rango de la concentración del material de partida osciló desde 0.10 M (valor bajo) hasta 1.20 M (valor alto), con 0.65 M como punto central. En el caso de la cantidad de base, se otorgaron 1.00, 3.00 y 5.00 equivalentes de *t*-BuOK para los valores bajo, medio y alto, respectivamente.

La matriz de experimentos y los rendimientos obtenidos para cada uno de los ensayos llevados a cabo se muestran en la Tabla 4.4.

**Tabla 4.4.** Diseño Factorial Completo 3<sup>2</sup> para la oxidación de la  $\beta$ -ionona **84**.

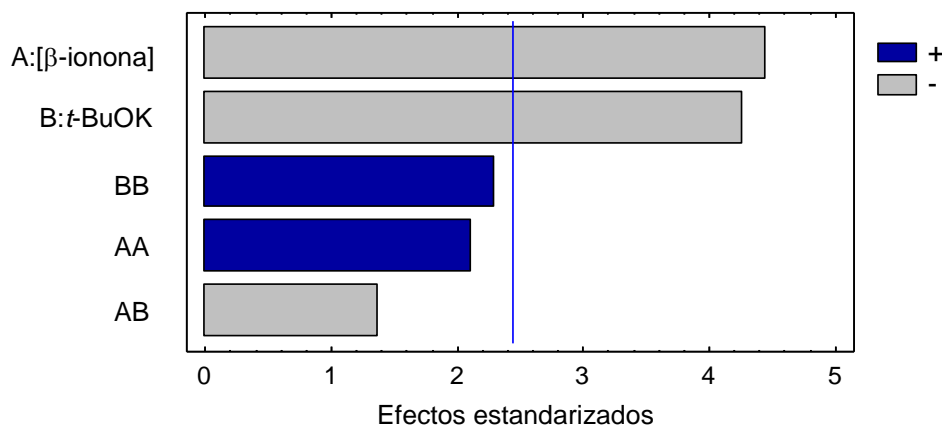


Experimento <sup>a</sup>	$\beta$ -ionona <b>84</b> (M)	<i>t</i> -BuOK (equiv)	Rto. (%) <sup>b</sup>
<b>1</b>	<b>0.10</b>	<b>1.00</b>	<b>50</b>
2	0.65	1.00	48
3	1.20	1.00	36
4	0.10	3.00	46
5	0.65	3.00	4
6	1.20	3.00	0
7	0.10	5.00	39
8	0.65	5.00	0
9	1.20	5.00	0
10	0.65	3.00	3
11	0.65	3.00	4
12	0.65	3.00	16

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando  $\beta$ -ionona **84** (1.18 mmol) y *t*-BuOK, a 25 °C en EtOH, 24h. <sup>b</sup>Determinado por cromatografía de gases (CG).

En primer lugar, se llevó a cabo el análisis de los datos obtenidos mediante el diagrama de Pareto. El gráfico de Pareto muestra cada uno de los efectos estimados en orden decreciente de magnitud. La longitud de cada barra es proporcional al efecto estandarizado (efecto estimado dividido por su error estándar). La línea vertical puede usarse para juzgar qué efectos son estadísticamente significativos a un nivel de

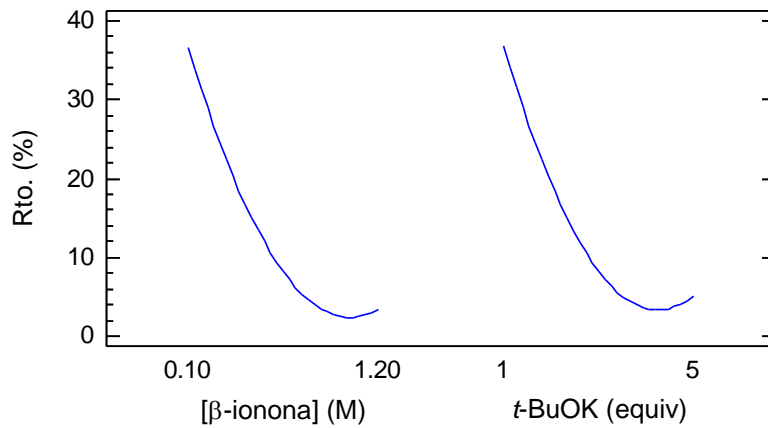
confianza del 95%. Como puede observarse en la Figura 4.16, tanto la concentración de  $\beta$ -ionona **84** como los equivalentes de *t*-BuOK son factores estadísticamente significativos en un 95% de confianza, sin llegar a serlo ninguno de los términos cuadráticos. El diagrama de Pareto indica que disminuyendo la concentración de sustrato y el número de equivalentes de base, los rendimientos del producto de oxidación de la  $\beta$ -ionona **84** son mayores.



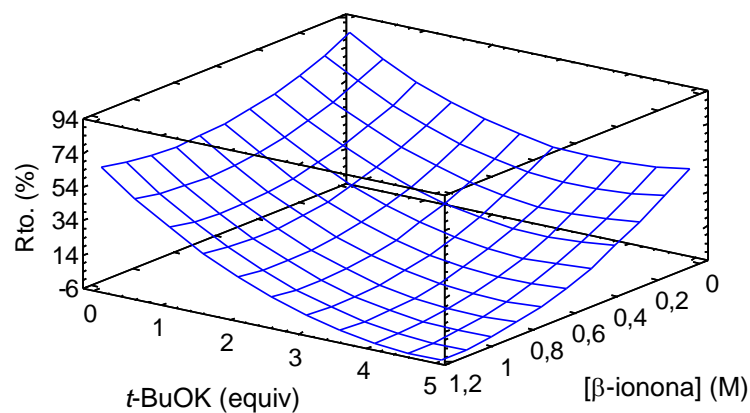
**Figura 4.16.** Diagrama de Pareto para la oxidación de la  $\beta$ -ionona **84**.

En la Figura 4.17 se muestra una gráfica que estima el rendimiento como función de cada factor experimental. En cada línea de tendencia, el factor de interés (concentración de la  $\beta$ -ionona **84** o equivalentes de *t*-BuOK) varía desde su nivel más bajo hasta su nivel más alto. A medida que aumenta la concentración de la  $\beta$ -ionona **84** se observa cómo decrece el rendimiento y por encima de 1.00 M la línea de tendencia se curva hacia un aumento del rendimiento estimado. Se observa la misma tendencia con los equivalentes de *t*-BuOK. La curvatura de ambas tendencias hace pensar que pudiera existir un óptimo por debajo de 0.10 M del material de partida y 1.00 equivalente de base y un máximo local por encima de 1.20 M de  $\beta$ -ionona **84** y 5.00 equivalentes de base.

Además, se estimó una superficie de respuesta como una función de la concentración del sustrato y los equivalentes de base, donde la altura de la superficie representa el valor del rendimiento (Figura 4.18). Esta superficie estimada revela que cuanto mayor es la concentración de la  $\beta$ -ionona **84**, menor es el rendimiento. El mayor rendimiento (50%) fue encontrado para una concentración 0.10 M de  $\beta$ -ionona **84**, empleando 1.00 equivalente de *t*-BuOK.



**Figura 4.17.** Gráfico de efectos principales para la oxidación de la β-ionona **84**.



**Figura 4.18.** Superficie de respuesta calculada para la oxidación de la β-ionona **84**.

Dado que el rendimiento máximo se obtuvo para el nivel inferior del número de equivalentes de *t*-BuOK, se decidió llevar a cabo una serie de experimentos adicionales fuera del dominio experimental establecido inicialmente y fijando la concentración de β-ionona **84** a 0.10 M. Cuando se emplearon cantidades de base inferiores a 1.00 equivalente, no se consiguió una mejora en el rendimiento de la reacción. Sin embargo, empleando 1.20 equivalentes de *t*-BuOK, el rendimiento aumentó levemente a un 55% (Tabla 4.5).

**Tabla 4.5.** Experimentos adicionales fuera del dominio experimental establecido para la oxidación de la  $\beta$ -ionona **84**.<sup>a</sup>

<i>t</i> -BuOK (equiv)	Rto. (%) <sup>b</sup>	<i>t</i> -BuOK (equiv)	Rto. (%) <sup>b</sup>
0.10	13	<b>1.20</b>	<b>55</b>
0.30	33	1.40	45
0.50	44	1.60	52
0.70	46	1.80	51
0.90	54	2.00	44
<sup>c</sup> 1.00	50	2.20	46
		2.40	43
		2.60	48
		2.80	49
		3.00	46
		<sup>c</sup> 5.00	39

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando  $\beta$ -ionona **84** (1.18 mmol) y *t*-BuOK, a 25 °C en EtOH (1.18 mL), 24 h.

<sup>b</sup>Determinado por cromatografía de gases (CG). <sup>c</sup>Resultados previamente obtenidos del Diseño Factorial Completo 3<sup>2</sup> para la oxidación de la  $\beta$ -ionona **84**.

#### 4.2.3. Actividad catalítica del Cu-Al Ox, un óxido mixto de cobre y aluminio.

Con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos para la reacción de oxidación de la  $\beta$ -ionona **84**, se decidió centrar la atención de la investigación en la catálisis heterogénea. Un estudio de la bibliografía reveló que las hidrotalcitas y los óxidos mixtos han sido empleados como catalizadores de diferentes reacciones orgánicas (véase apartado 3.2).<sup>98</sup>

Inicialmente, se realizó un ensayo para la hidroxilación de la  $\beta$ -ionona **84** empleando como catalizador una hidrotalcita comercial, Mg<sub>6</sub>Al<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)(OH)<sub>16</sub>·4H<sub>2</sub>O. Sin embargo, la presencia de este material no afectó al rendimiento de la reacción.

<sup>98</sup> (a) Cavani, F.; Trifirò, F.; Vaccari, A. Hydrotalcite-Type Anionic Clays: Preparation, Properties and Applications. *Catal. Today* **1991**, *11*, 173–301. (b) Sels, B. F.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. Hydrotalcite-like Anionic Clays in Catalytic Organic Reactions. *Catal. Rev.* **2001**, *43*, 443–488. (c) Sychev, M. Hydrotalcites: Relation between Structural Features, Basicity and Activity in the Wittig Reaction. *Appl. Clay Sci.* **2001**, *18*, 103–110. (d) Dubey, A. Catalytic Hydroxylation of Phenol over Ternary Hydrotalcites Containing Cu, Ni and Al. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, *181*, 151–160. (e) Costantino, U.; Curini, M.; Montanari, F.; Nocchetti, M.; Rosati, O. Hydrotalcite-like Compounds as Catalysts in Liquid Phase Organic Synthesis. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *195*, 245–252. (f) Campanati, M. Catalytic Condensation of Aromatic Aldehydes with Acetone on Activated Mg–Al Mixed Oxides. *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 145–150.

En vista del resultado obtenido, se estudió la posibilidad de preparar un material de tipo hidrotalcita, formado por un catión metálico divalente y otro trivalente. Según Richardson, el uso de algunas fuentes de cobre podría frenar la formación de epóxidos y otros subproductos de oxidación en la reacción de oxidación de enonas.<sup>96</sup> Por ello, y dado que además está considerado como uno de los metales de bajo riesgo en cuanto a su suministro y toxicidad,<sup>99</sup> se seleccionó el cobre como catión divalente, empleando como fuente de Cu(II) el  $\text{CuCl}_2$ . Por otra parte, se decidió emplear  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , dado que la gran mayoría de procedimientos de preparación de hidrotalcitas emplean el Al(III) como catión trivalente.

Tras múltiples intentos de preparación de este tipo de materiales, finalmente se sintetizó un óxido mixto de cobre y aluminio al que se llamó Cu-Al Ox (polvo fino de color negro, Figura 4.19) y que mostró un comportamiento catalítico notable en la hidroxilación de la  $\beta$ -ionona **84**. El procedimiento de síntesis del Cu-Al Ox resultó de la modificación del método de co-precipitación publicado por Guida y col.<sup>100</sup> para la síntesis de hidrotalcitas, en el que una disolución básica precipitante es adicionada lentamente sobre la disolución que contiene las sales de los precursores catiónicos divalente y trivalente (véase apartado 10.2.1 para más detalle).

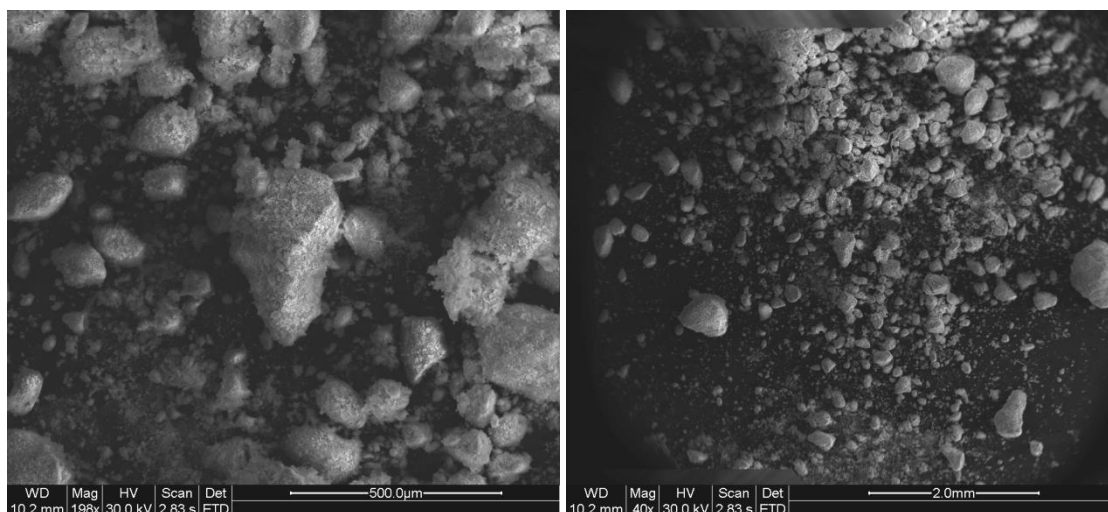


**Figura 4.19.** Aspecto físico del Cu-Al Ox.

Para asegurar la reproducibilidad de la preparación del Cu-Al Ox, se sometió al nuevo material a un proceso de caracterización. La Figura 4.20 muestra imágenes SEM (Microscopía Electrónica de Barrido) del Cu-Al Ox preparado. Se observa que el nuevo material es un polvo fino, que aunque muestra algunas irregularidades en cuanto a tamaño, en general presenta una morfología de grano redondeado bastante homogénea.

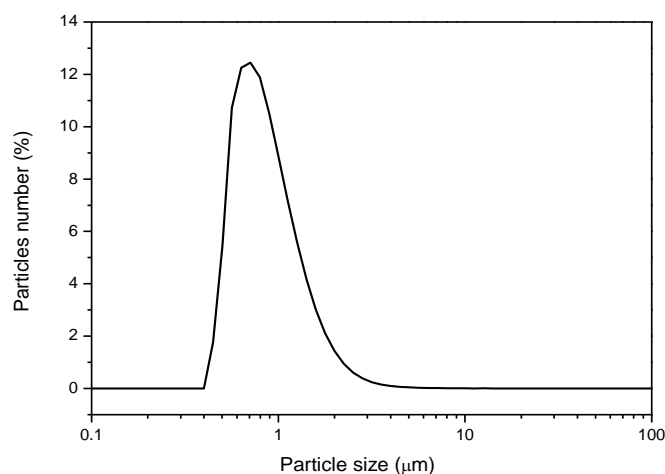
<sup>99</sup> Cao, Q.; Dornan, L. M.; Rogan, L.; Hughes, N. L.; Muldoon, M. J. Aerobic Oxidation Catalysis with Stable Radicals. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4524–4543.

<sup>100</sup> Guida, A.; Lhouty, M. H.; Tichit, D.; Figueras, F.; Geneste, P. Hydrotalcites as Base Catalysts. Kinetics of Claisen-Schmidt Condensation, Intramolecular Condensation of Acetylacetone and Synthesis of Chalcone. *Appl. Catal. A* **1997**, *164*, 251–264.



**Figura 4.20.** Microscopía Electrónica de Barrido del catalizador Cu-Al Ox.

El estudio se completó con medidas granulométricas, cuyo análisis indicó un tamaño medio de partícula de 1  $\mu\text{m}$  (Figura 4.21).



**Figura 4.21.** Distribución de tamaño de partícula estimada por granulometría.

Adicionalmente, se realizó un estudio textural por medio de fisorción de  $\text{N}_2$  que demostró fundamentalmente el carácter macroporoso del sólido ( $S_{\text{BET}} = 48.9 \text{ m}^2/\text{g}$ ), con una textura adecuada para ser utilizada en catálisis heterogénea.

Los resultados del análisis composicional llevado a cabo por ICP-MS (Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente) y por FRX (Fluorescencia de Rayos X) concuerdan entre ellos y se muestran en la Tabla 4.6. Además, estos datos son consistentes con la relación molar Cu/Al seleccionada para la preparación del Cu-Al Ox.



**Tabla 4.6.** Análisis composicional (% p/p) del Cu-Al Ox (N.a.: no aplicable; N.d.: no detectado.)

Elemento	ICP	FRX	EDS <sup>a</sup>
Cu	61.2	64.9	63.3±8.5
Al	7.9	9.5	9.1±1.6
O	N.a.	25.2	22.0±5.4
C	N.a.	N.a.	5.4±1.6
Cl	N.a.	0.03	N.d.

<sup>a</sup>Los datos corresponden a la media de los valores obtenidos para diferentes áreas analizadas.

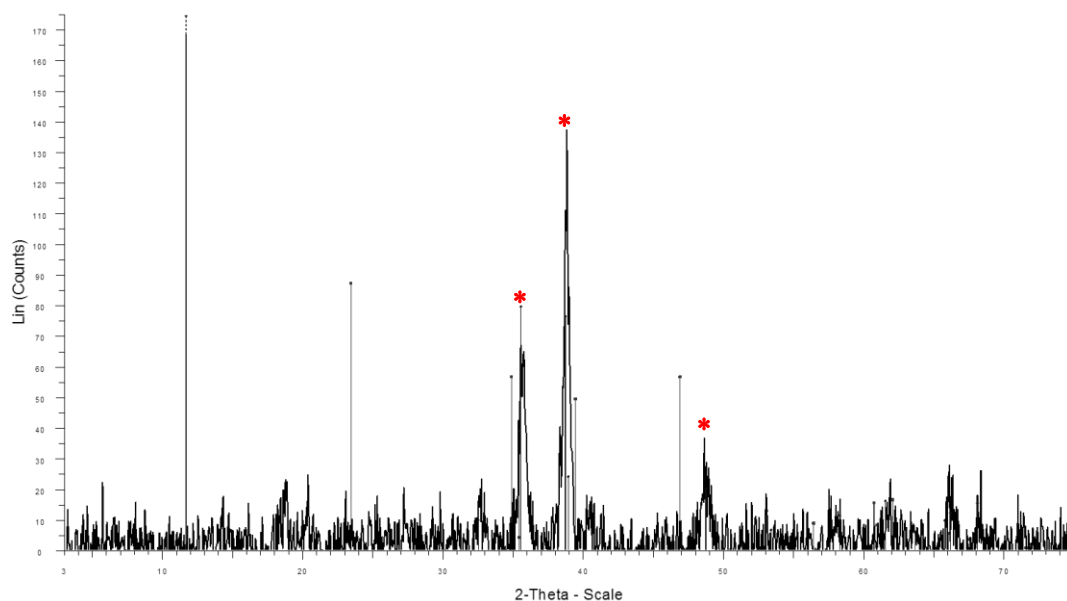
La tabla anterior también incluye la composición elemental según el análisis EDS (Espectroscopía de Energía Dispersiva de Rayos X) que fue llevado a cabo sobre diferentes áreas de la superficie de la muestra del catalizador. De nuevo se observó concordancia con los datos obtenidos por ICP y FRX. Además, aunque se detectaron algunas zonas ricas en cobre (77.8% en peso) y ricas en aluminio (15.4% en peso), ambos elementos metálicos fueron detectados junto con oxígeno en todas y cada una de las zonas medidas en la superficie del Cu-Al Ox. Esta homogeneidad relativa en la composición concuerda con la formación de un óxido mixto.

La presencia de una cantidad minoritaria de carbono podría deberse a los carbonatos residuales del Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> empleado en la disolución precipitante para la preparación del Cu-Al Ox o de la reacción del precipitado formado con CO<sub>2</sub> durante el proceso de exposición al aire. Por el contrario, no se detectaron restos de cloruros, lo que permite confirmar que los cloruros originalmente presentes en los materiales de partida empleados fueron completamente eliminados durante el proceso de preparación del Cu-Al Ox.

Adicionalmente, el estudio estructural del catalizador por Difracción de Rayos X no reveló la presencia de una fase hidrotalcita. En cambio, algunos picos pequeños detectados podrían ser debidos a una fase tenorita CuO (Figura 4.22).<sup>101</sup> Estos resultados confirman que se formó principalmente un óxido mixto amorfo de cobre y aluminio. Este hecho concuerda con la bibliografía, que destaca la dificultad de la obtención de compuestos de tipo hidrotalcita cristalinos que empleen el Cu(II) como catión divalente, en vez de otros iones como Mg(II) y Mn(II), debido al efecto Jahn-Teller.<sup>102</sup>

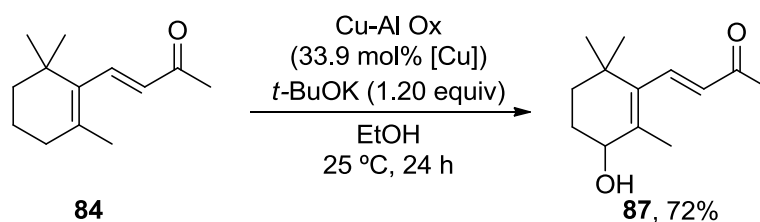
<sup>101</sup> Massa, P.; Ivorra, F.; Haure, P.; Fenoglio, R. Optimized Wet-Proofed CuO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Catalysts for the Oxidation of Phenol Solutions: Enhancing Catalytic Stability. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1706–1710.

<sup>102</sup> (a) Velu, S.; Swamy, C. S. Selective C-Alkylation of Phenol with Methanol over Catalysts Derived from Copper-Aluminum Hydrotalcite-like Compounds. *Appl. Catal. A* **1996**, *145*, 141–



**Figura 4.22.** Identificación de fases del Cu-Al Ox por Difracción de Rayos X (\*CuO, ficha JCPDS con PDF: 00-045-0937, según la base de datos ICCD).

Finalmente, la reacción de  $\varepsilon$ -hidroxilación de la  $\beta$ -ionona **84** con Cu-Al Ox dio lugar a un rendimiento del 72% (Figura 4.23). Además de corroborar la actividad catalítica del Cu-Al Ox, se observó que el rendimiento es mayor cuando el Cu-Al Ox se agita durante aproximadamente 10 minutos en etanol antes de adicionar el sustrato y la base. Este hecho parece sugerir que el Cu-Al Ox requiere una preactivación o que éste pudiera activar el oxígeno molecular del aire para que la catálisis tenga lugar.<sup>103</sup>



**Figura 4.23.**  $\varepsilon$ -Hidroxilación de la  $\beta$ -ionona **84** con Cu-Al Ox.

153. (b) Alejandre, A.; Medina, F.; Salagre, P.; Correig, X.; Sueiras, J. E. Preparation and Study of Cu-Al Mixed Oxides via Hydrotalcite-like Precursors. *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 939–948. (c) Alejandre, A.; Medina, F.; Rodríguez, X.; Salagre, P.; Sueiras, J. E. Preparation and Activity of Cu-Al Mixed Oxides via Hydrotalcite-like Precursors for the Oxidation of Phenol Aqueous Solutions. *J. Catal.* **1999**, *188*, 311–324. (d) Selim, M. M.; Youssef, N. A. Thermal Stability of Cupric Oxide-Alumina System Doped with Sodium. *Thermochim. Acta* **1987**, *118*, 57–63.

<sup>103</sup> Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Rahman, A.; Reddy, C. V.; Rao, K. K. The First Example of Activation of Molecular Oxygen by Nickel in Ni-Al Hydrotalcite: A Novel Protocol for the Selective Oxidation of Alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 763–766.

Para asegurar que esta mejora en el rendimiento se debió a la actividad catalítica del Cu-Al Ox, se realizaron ensayos con los precursores empleados en la preparación del catalizador, obteniéndose en ambos casos rendimientos inferiores a cuando se empleó el óxido mixto (25% y 14% empleando  $\text{CuCl}_2$  y  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , respectivamente).

#### 4.2.4. Aplicación de la reacción. Optimización mediante Diseño de Experimentos de la reacción de $\gamma$ -hidroxilación de enonas usando Cu-Al Ox como catalizador.

Con el fin de desarrollar una metodología general aplicable a enonas, se estudió el rango de aplicación de la reacción con diferentes cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Inicialmente, se decidió aplicar las condiciones optimizadas para la  $\beta$ -ionona **84**, pero pronto se llegó a la conclusión de que cada sustrato requeriría un estudio particular.

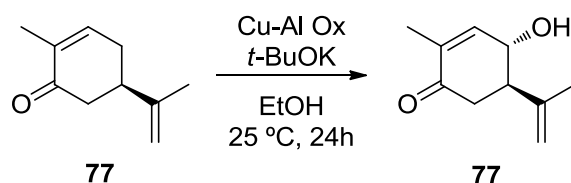
El caso de la (*R*)-carvona **77** fue especialmente interesante. Como se ha mencionado anteriormente, la obtención del correspondiente  $\gamma$ -hidroxi derivado **78** presenta dificultades, en parte debido a la tendencia de este sustrato a la aromatización por eliminación del grupo hidroxilo. La optimización con un rendimiento moderado en un solo paso de reacción bajo condiciones operacionalmente sencillas supondría un logro importante, pudiendo ser aplicable de manera efectiva a la síntesis de terpenos superiores.

Para determinar las condiciones óptimas para la reacción de  $\gamma$ -hidroxilación de la (*R*)-carvona **77**, se llevó a cabo un Diseño Factorial Completo a tres niveles, donde cada una de las variables seleccionadas para la matriz de experimentos presentó los niveles mostrados en la Tabla 4.7.

**Tabla 4.7.** Niveles para cada uno de los factores seleccionados para el Diseño Factorial Completo  $3^3$  para la  $\gamma$ -hidroxilación de la (*R*)-carvona **77**.

Variable	Unidad	Código	Niveles		
			Bajo	Medio	Alto
<i>t</i> -BuOK	equiv	A	0.50	1.75	3.00
Carvona <b>77</b>	M	B	0.10	0.38	0.65
Cu-Al Ox	mg	C	5.00	52.5	100

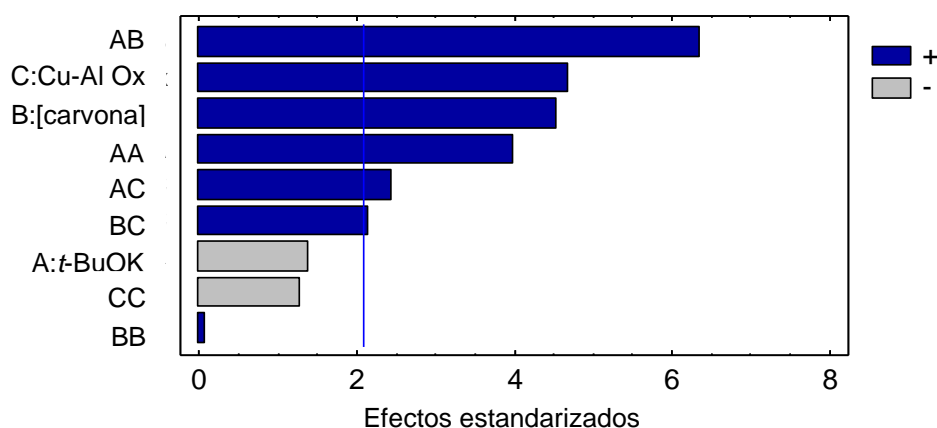
En la Tabla 4.8 se muestran los resultados obtenidos a partir de una matriz de experimentos de un total de 29 ensayos con dos réplicas del punto central.

**Tabla 4.8.** Diseño Factorial Completo 3<sup>3</sup> para la  $\gamma$ -hidroxilación de la (*R*)-carvona **77**.

Experimento <sup>a</sup>	Carvona <b>77</b> (M)	Cu-Al Ox (mg)	<i>t</i> -BuOK (equiv)	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	0.65	5.00	3.00	22
2	0.38	5.00	0.50	23
3	0.10	52.5	3.00	10
4	0.38	100	3.00	27
5	0.65	5.00	1.75	17
6	0.65	52.5	3.00	34
7	0.38	52.5	3.00	27
8	0.38	52.5	1.75	25
9	0.38	5.00	3.00	14
10	0.65	100	0.50	26
11	0.10	52.5	1.75	11
12	0.65	52.5	0.50	23
13	0.38	100	0.50	27
14	0.10	100	1.75	12
15	0.65	100	1.75	31
16	0.65	52.5	1.75	18
17	0.65	100	3.00	0 <sup>c</sup>
<b>18</b>	<b>0.10</b>	<b>52.5</b>	<b>0.50</b>	<b>42</b>
19	0.38	52.5	1.75	20
20	0.65	5.00	0.50	18
21	0.10	5.00	0.50	27
22	0.38	52.5	0.50	18
23	0.10	100	0.50	24
24	0.38	52.5	1.75	14
25	0.10	5.00	1.75	4
26	0.10	5.00	3.00	4
27	0.38	100	1.75	23
28	0.10	100	3.00	13
29	0.38	5.00	1.75	9

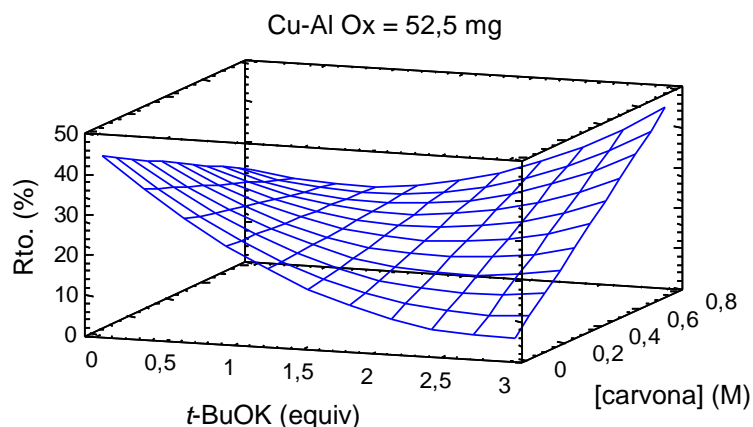
<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando (*R*)-carvona **77** (0.63 mmol), *t*-BuOK y Cu-Al Ox, a 25 °C en EtOH, 24 h. <sup>b</sup>Determinado por cromatografía de gases (CG). <sup>c</sup>Solo se detectó el fenol **92**.

Las condiciones optimizadas (concentración 0.10 M para la (*R*)-carvona **77**, 52.5 mg de Cu-Al Ox y 0.50 equiv de *t*-BuOK) dieron lugar a un rendimiento del 42%. Se utilizó el Diagrama de Pareto del diseño realizado para determinar qué efectos son los más importantes (Figura 4.24). Así, se puede observar que la concentración de la (*R*)-carvona **77** y la cantidad de Cu-Al Ox son variables significativas a un 95% de confianza. Además, la significación estadística del *t*-BuOK se observa a través de su factor cuadrático (AA) y de la interacción de la variable *t*-BuOK con la variable concentración de sustrato (AB) y con la variable catalizador (AC). Esto sugiere la existencia de un escenario complejo en el proceso catalítico que se desarrolla en el medio de reacción.



**Figura 4.24.** Diagrama de Pareto para la  $\gamma$ -hidroxilación de la (*R*)-carvona **77**.

La superficie de respuesta calculada para el rendimiento de la reacción a un valor intermedio fijo de Cu-Al Ox, permite visualizar que el mejor rendimiento se obtiene cuando la concentración de sustrato es 0.10 M y el número de equivalentes de *t*-BuOK es bajo (Figura 4.25). También se podría obtener un rendimiento óptimo por encima de 3.00 equivalentes de *t*-BuOK y a una concentración de sustrato elevada. Sin embargo, después de estudiar los crudos de los experimentos 6, 15 y 17, se observó que a elevadas cantidades de sustrato y de base, se favorece preferentemente la aromatización del material de partida y no la hidroxilación de éste.



**Figura 4.25.** Superficie de respuesta calculada para la oxidación de la (*R*)-carvona **77**.

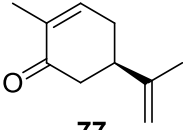
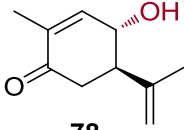
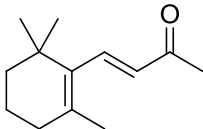
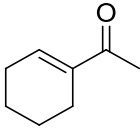
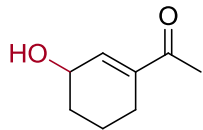
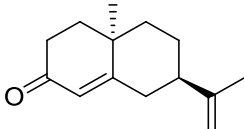
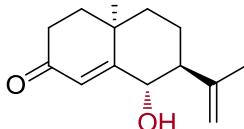
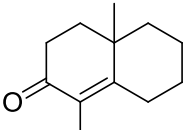
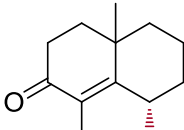
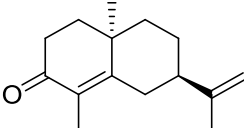
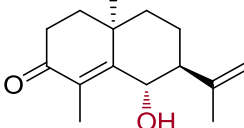
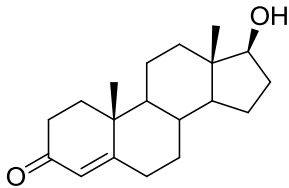
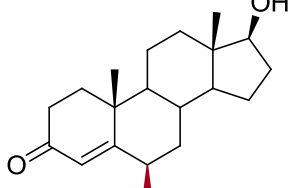
Para confirmar que el Cu-Al Ox promueve la  $\gamma$ -hidroxilación de la (*R*)-carvona **77**, se llevó a cabo la reacción con las condiciones del experimento 18, pero en ausencia del catalizador, obteniéndose un rendimiento del 22%. Es por tanto, que la presencia del Cu-Al Ox es crucial, permitiendo casi duplicar el rendimiento del producto  $\gamma$ -hidroxilado **78**.

Todos los demás sustratos fueron estudiados de una forma similar, siendo optimizados mediante Diseño de Experimentos (Tabla 4.9), empleando un Diseño Factorial Completo o un Diseño Box-Behnken. Para todos los sustratos, excepto para la testosterona **69**, se limitó el tiempo de reacción a 24 horas.

En todos los casos se confirma una mejora notable de los rendimientos de los productos hidroxilados cuando se emplea el nuevo catalizador Cu-Al Ox. Especialmente cabe destacar el caso del acetilciclohexeno **93**, en el que casi se cuadruplica el rendimiento en presencia del Cu-Al Ox (57%). La oxidación de la nor-ciperona **95**, un sustrato que se degrada fácilmente bajo condiciones oxidativas, procedió con un rendimiento moderado de casi el 50%. Por otro lado, la ciperona **89** dio lugar al producto  $\gamma$ -hidroxilado **90** de forma cuantitativa ante la presencia del Cu-Al Ox.

Además de estudiar la aplicación de la reacción de  $\gamma$ -hidroxilación a enonas de mayor complejidad, como es el caso de la ciperona **89** y la nor-ciperona **95**, los resultados muestran la oxidación de una enona todavía más compleja como es el caso de la testosterona **69**. Como ya se ha mencionado, muchos esteroides conjugados no son especialmente sensibles a la hidroxilación en posición  $\gamma$ .<sup>78-80</sup> Solo se aisló un 20% del producto hidroxilado **71**, aunque en ausencia del Cu-Al Ox, la reacción no tuvo lugar, recuperándose únicamente material de partida del crudo de la reacción.

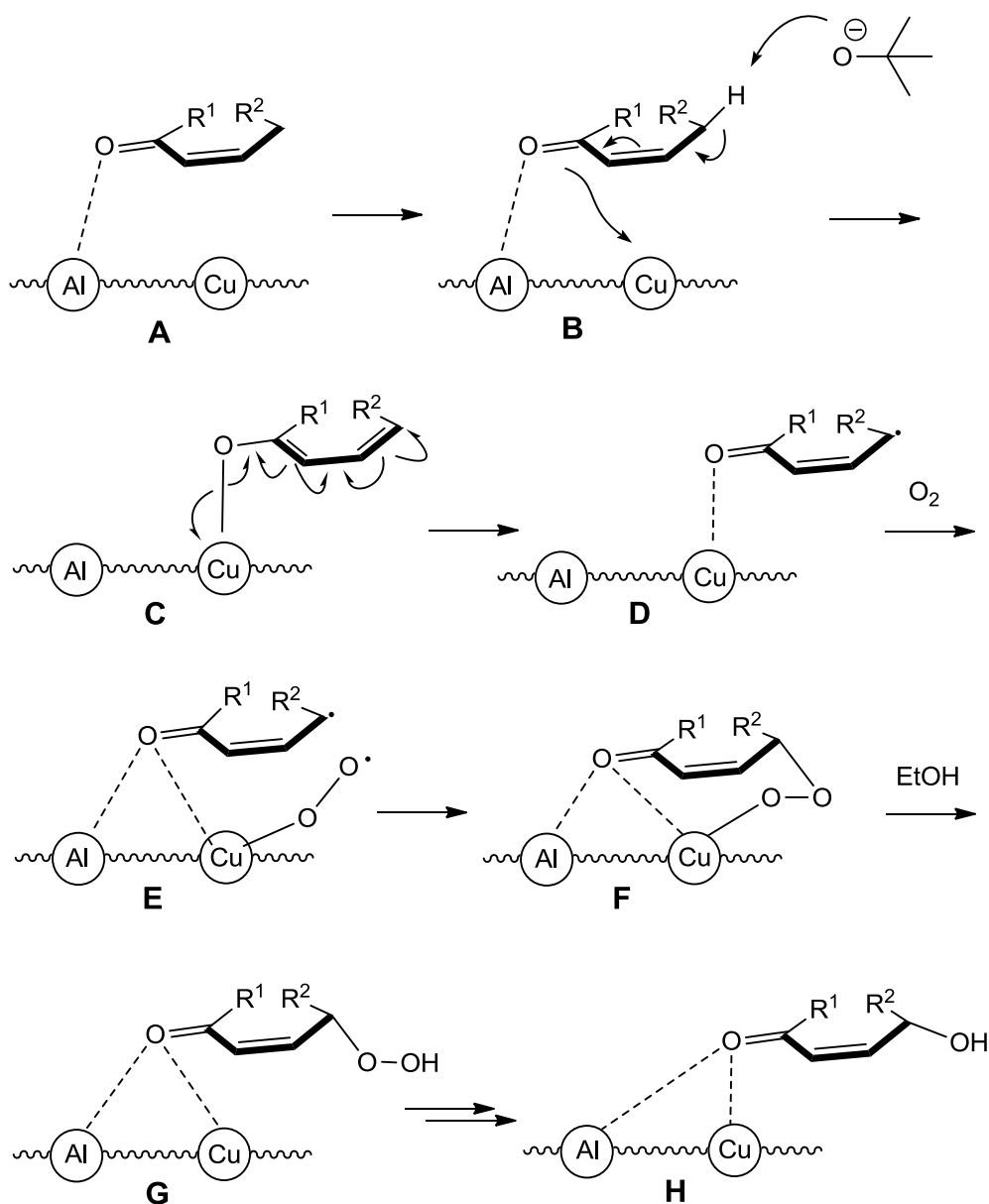
**Tabla 4.9.** Oxidación de diferentes sustratos con Cu-Al Ox, *t*-BuOK y O<sub>2</sub>.<sup>a</sup>

Sustrato	Condiciones <sup>b</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>c</sup>
 77	0.10; 0.50; 83.9	 78	42/22
 84	0.10; 1.20; 33.9	 87	72/55
 93	0.65; 1.75; 69.5	 94	57/15
 95	0.38; 0.50; 151	 96	48/15
 97	0.25; 1.25; 67.5	 98	44/36
 89	0.25; 1.25; 67.5	 90	(100/60) <sup>d</sup>
 69	0.09; 1.00; 162	 71	(20/0) <sup>d,e</sup>

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando la enona, *t*-BuOK y Cu-Al-Ox, a 25 °C en EtOH, 24 h. <sup>b</sup>Concentración de sustrato (M); cantidad de *t*-BuOK (equiv); cantidad de Cu-Al Ox (mg/mmol de sustrato). <sup>c</sup>Rto. con Cu-Al Ox/Rto. sin Cu-Al Ox. <sup>d</sup>Rto. aislado. <sup>e</sup>3 días, 75% basado en material de partida recuperado.

## 4.2.5. Consideraciones mecanísticas.

En la Figura 4.26 se muestra una propuesta de mecanismo para la  $\gamma$ -hidroxilación de enonas con Cu-Al Ox, *t*-BuOK y O<sub>2</sub>.



**Figura 4.26.** Mecanismo propuesto para la oxidación de enonas insaturadas con Cu-Al Ox, *t*-BuOK y O<sub>2</sub>.

La reacción de  $\gamma$ -hidroxilación de enonas aparentemente implica la reacción de una enona con oxígeno molecular triplete en presencia de una base.<sup>72</sup> La reacción estaría favorecida por la presencia de los cationes ácidos Al(III), que se coordinarían al grupo carbonilo de la cetona, fijándolo a la superficie del catalizador (**A**). Los



resultados experimentales apoyan un mecanismo aniónico que implica la interacción entre un enolato y el oxígeno molecular. Sin embargo, esto conllevaría un quebrantamiento de la regla de conservación de spin.<sup>104</sup> En primer lugar, el enolato formado por la acción de la base (**B**), podría convertirse en un radical libre por donación de un electrón a un aceptor, y luego combinarse con el oxígeno molecular triplete.

De acuerdo con Russell,<sup>72,105</sup> este aceptor podría ser la propia molécula de dióxigeno. Sin embargo, en fase heterogénea, sería más probable que los iones de cobre actuaran como un sumidero de electrones para proporcionar los radicales correspondientes (**C**). La coordinación de la molécula de O<sub>2</sub> a los átomos de cobre supondría una manera de transferir el átomo de oxígeno a la enona (**E**). Esta transferencia se llevaría a cabo por el propio átomo de cobre fijado al átomo de oxígeno del grupo carbonilo<sup>106</sup> (**F**) o bien podría ser cooperativamente asistido por un segundo átomo de cobre en otro centro activo diferente. Finalmente, la ruptura del enlace Cu-O daría lugar al producto hidroxilado (**H**).

---

<sup>104</sup> Gersmann, H. R.; Nieuwenhuis, H. J. W.; Bickel, A. F. The Mechanism of Autoxidations in Alkaline Media. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 1383–1385.

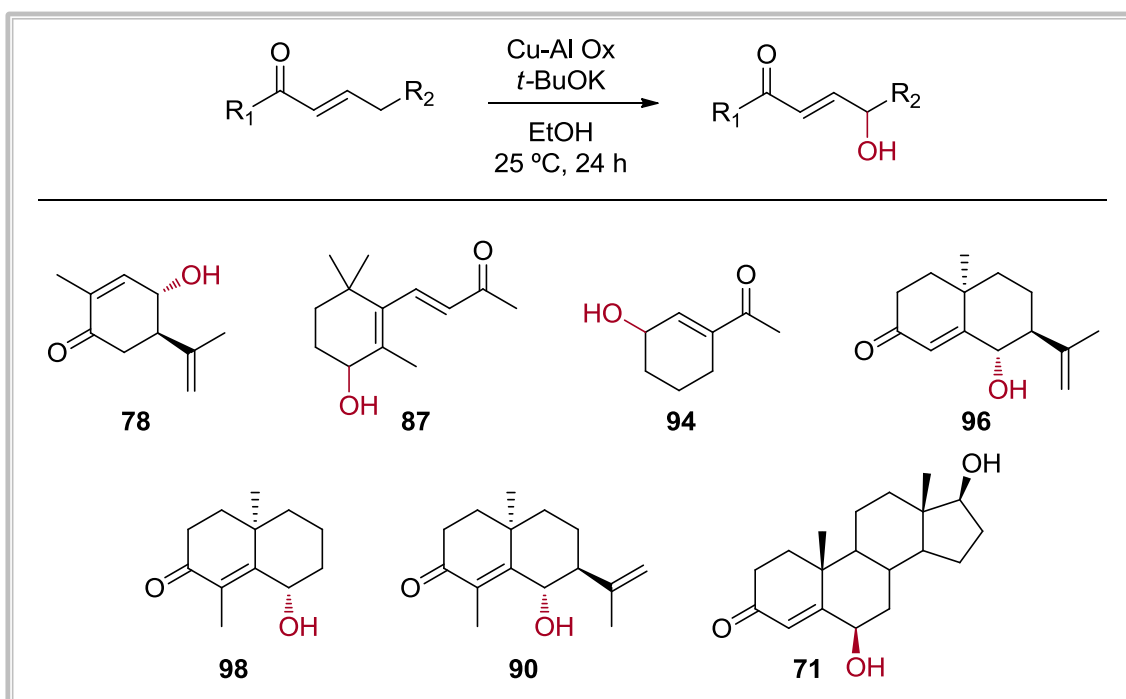
<sup>105</sup> Russell, G. A.; Bemis, A. G. Oxidation of Carbanions. I. Oxidation of Triaryl Carbanions and Other Tertiary Carbanions. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5491–5497.

<sup>106</sup> (a) Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. Aerobic Copper-Catalyzed Organic Reactions. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234–6458. (b) Volger, H. C.; Brackman, W. Copper-Catalyzed Oxidation of Unsaturated Carbonyl Compounds. V. Kinetics and Mechanism. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, *85*, 817–833. (c) Volger, H. C.; Brackman, W.; Lemmers, J. W. F. M. The Copper-Catalyzed Oxidation of Unsaturated Carbonyl Compounds. III. Oxidation of  $\alpha,\beta$ - and  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Aldehydes and Ketones by Oxygen in the Presence of Cupric Complexes. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84* (9-10), 1203–1229.



4.3. RESUMEN<sup>107</sup>

Se ha desarrollado de manera práctica y sistemática, una metodología para la reacción de  $\gamma$  o  $\varepsilon$ -hidroxilación de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$  o  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados. El tratamiento de las enonas con un óxido mixto de cobre y aluminio, Cu-Al Ox, en presencia de *t*-BuOK y O<sub>2</sub> dio lugar a los correspondientes derivados  $\gamma$ - o  $\varepsilon$ -hidroxilados con rendimientos entre moderados y elevados. Además, esta metodología se ha aplicado a enonas de mayor complejidad como la ciperona **90** y algunos de sus derivados, y la testosterona **71** (Figura 4.27).



**Figura 4.27.** Productos obtenidos mediante la metodología de hidroxilación alílica de enonas catalizada por Cu-Al Ox.

En todos los casos, el Cu-Al Ox catalizó la reacción, obteniéndose rendimientos superiores a cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia del óxido mixto. La presencia conjunta de los cationes Al(III) y Cu(II) parece proporcionar un escenario adecuado para que el proceso catalítico tenga lugar.

Además, ha quedado demostrado que el empleo del Diseño de Experimentos en química orgánica sintética supone una herramienta estadística de optimización de

<sup>107</sup> García-Cabeza, A. L.; Marín-Barrios, R.; Azarken, R.; Moreno-Dorado, F. J.; Ortega, M. J.; Vidal, H.; Gatica, J. M.; Massanet, G. M.; Guerra, F. M. DoE (Design of Experiments) Assisted Allylic Hydroxylation of Enones Catalysed by a Copper-Aluminium Mixed Oxide. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8307–8314.

gran utilidad, ya que ha permitido desarrollar una metodología aplicable a una reacción que implica muchas especies diferentes dentro de un mecanismo de reacción complejo.

Finalmente, la metodología desarrollada proporciona una ruta de síntesis de importantes sintones como la 4-hidroxicarvona **79**, un sustrato que hasta ahora presentaba una preparación complicada por medio de las rutas que ya habían sido descritas anteriormente en la literatura.

# 5

## OXIDACIÓN ALÍLICA DE ALQUENOS CATALIZADA POR UN ÓXIDO MIXTO DE COBRE Y ALUMINIO

5.1. PRECEDENTES. OXIDACIÓN ALÍLICA DE ALQUENOS.

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

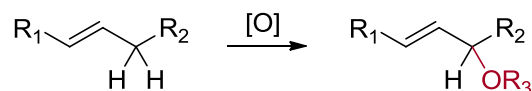
5.3. RESUMEN.

### 5.1. PRECEDENTES. OXIDACIÓN ALÍLICA DE ALQUENOS.

Uno de los casos más destacados de activación C-H es la oxidación alílica de alquenos (Figura 5.1).<sup>108</sup> Esta transformación carece de una metodología general debido a problemas tales como la regio- y la estereoselectividad, la pobre

<sup>108</sup> (a) White, M. C. C-H Bond Functionalization & Synthesis in the 21st Century: A Brief History and Prospectus. *Synlett* **2012**, 23, 2746–2748. (b) Wencel-Delord, J.; Droege, T.; Liu, F.; Glorius, F. Towards Mild Metal-Catalyzed C-H Bond Activation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740–4761. (c) Newhouse, T.; Baran, P. S. If C-H Bonds Could Talk: Selective C-H Bond Oxidation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 3362–3374. (d) Bergman, R. G. Organometallic Chemistry: C-H Activation. *Nature* **2007**, 446, 391–393. (e) Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. Oxidative C-H Activation/C-C Bond Forming Reactions: Synthetic Scope and Mechanistic Insights. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330–7331. (f) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. Understanding and Exploiting C-H Bond Activation. *Nature* **2002**, 417, 507–514. (g) Dyker, G. Transition Metal Catalyzed Coupling Reactions under C-H Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1699–1712. (h) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. Activation of C-H Bonds by Metal Complexes. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932.

compatibilidad con otros grupos funcionales y los problemas de sobreoxidación, entre otros.



**Figura 5.1.** Oxidación alílica de alquenos.

No es común encontrar una síntesis total en la que el paso clave radique en la oxidación alílica de un alqueno, a pesar de que en muchos casos esta transformación podría acortar sustancialmente una secuencia de síntesis determinada.<sup>109</sup> Aun así, se pueden encontrar en la bibliografía algunos ejemplos en los que la oxidación alílica se ha aplicado de manera satisfactoria a la síntesis de productos naturales y fármacos, como son las síntesis del fosfato de (-)-oseltamivir **99** (Tamiflu),<sup>110</sup> la 2-desoxiestreptamina **100**,<sup>111</sup> la (+)-cefaramina<sup>112</sup> **101** o las quinolactacinas A2 **101** y B **103** (Figura 5.2).<sup>113</sup>

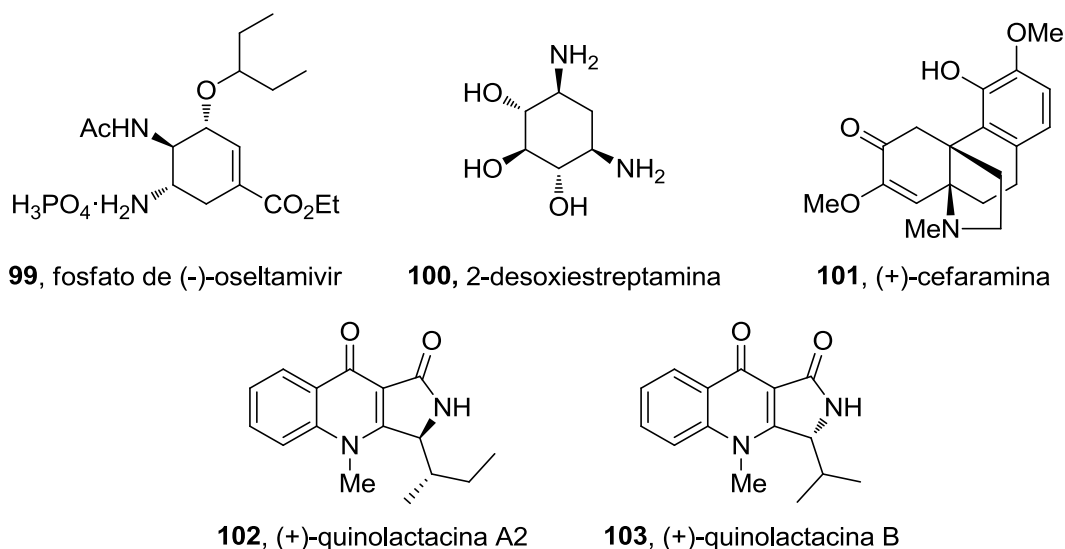
<sup>109</sup> (a) Nakamura, A.; Nakada, M. Allylic Oxidations in Natural Product Synthesis. *Synthesis* **2013**, *45*, 1421–1451. (b) Fraunhofer, K. J.; Prabakaran, N.; Sirois, L. E.; White, M. C. Macrolactonization via Hydrocarbon Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032–9033. (c) Covell, D. J.; Vermeulen, N. A.; Labenz, N. A.; White, M. C. Polyol Synthesis through Hydrocarbon Oxidation: De Novo Synthesis of L-Galactose. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8217–8220. (d) Ginotra, S. K.; Singh, V. K. Studies on Enantioselective Allylic Oxidation of Olefins Using Peresters Catalyzed by Cu(I)-Complexes of Chiral Pybox Ligands. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4370–4374. (e) Fraunhofer, K. J.; Bachovchin, D. A.; White, M. C. Hydrocarbon Oxidation vs C-C Bond-Forming Approaches for Efficient Syntheses of Oxygenated Molecules. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 223–226. (f) Zhou, J.; Tang, Y. The Development and Application of Chiral Trisoxazolines in Asymmetric Catalysis and Molecular Recognition. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 664–676. (g) Andrus, M. B.; Asgari, D. Asymmetric Allylic Oxidation with Biarylbisoxazoline-Copper(I) Catalysis. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5775–5780.

<sup>110</sup> Tanaka, T.; Tan, Q.; Kawakubo, H.; Hayashi, M. Formal Total Synthesis of (-)-Oseltamivir Phosphate. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5477–5479.

<sup>111</sup> Tan, Q.; Hayashi, M. Asymmetric Desymmetrization of 4,5-Epoxy cyclohex-1-ene by Enantioselective Allylic Oxidation. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3314–3317.

<sup>112</sup> Schultz, A. G.; Wang, A. First Asymmetric Synthesis of a Hasubanan Alkaloid. Total Synthesis of (+)-Cepharamine. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8259–8260.

<sup>113</sup> Zhang, X.; Jiang, W.; Sui, Z. Concise Enantioselective Syntheses of Quinolactacins A2 and B through Alternative Winterfeldt Oxidation. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4523–4526.



**Figura 5.2.** Estructuras de productos naturales sintetizados mediante el empleo de una reacción de oxidación alílica como paso clave.

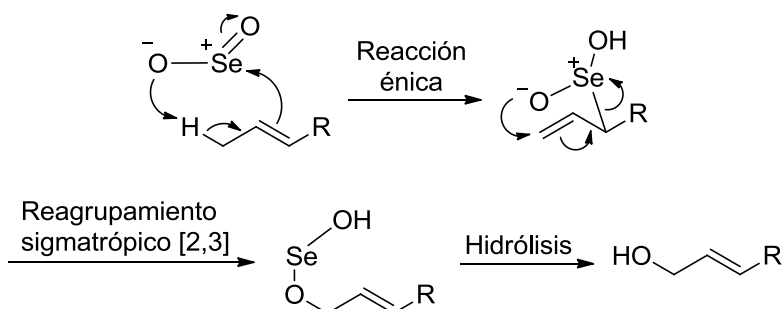
Clásicamente, esta transformación ha estado fundamentada en la química de especies basadas en Se, Cr o Pd,<sup>114</sup> cuya toxicidad y los elevados costes derivados de su uso (en la mayoría de los casos) se plantean como algunos de los principales inconvenientes, especialmente cuando los reactivos empleados se usan en cantidades estequiométricas.

Aunque en la literatura se puede encontrar una gran variedad de alternativas que permiten la oxidación de un alqueno en posición alílica, existen algunas variantes que están más extendidas.

El método más empleado para la oxidación alílica de alquenos se basa en el uso de SeO<sub>2</sub>.<sup>115</sup> La toxicidad de este reactivo hace poco recomendable su uso en cantidades estequiométricas, prefiriéndose la alternativa en la que el SeO<sub>2</sub> se usa en cantidades catalíticas junto con hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) como oxidante estequiométrico. El mecanismo, tal y como se ha mencionado para la síntesis de derivados hidroxilados de esteroides conjugados mediante SeO<sub>2</sub> (Capítulo 4), tiene lugar por medio de una reacción élica seguida por un reagrupamiento sigmatrópico [2,3] (Figura 5.3).

<sup>114</sup> Weidmann, V.; Maison, W. Allylic Oxidations of Olefins to Enones. *Synthesis* **2013**, *45*, 2201–2221.

<sup>115</sup> (a) Rabjohn, N. Selenium Dioxide Oxidation. *Org. React.* **1976**, *24*, 261–415. (b) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. Allylic Oxidation of Olefins by Catalytic and Stoichiometric Selenium Dioxide with *tert*-Butyl Hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526–5528.



**Figura 5.3.** Mecanismo para la oxidación alílica con  $\text{SeO}_2$ .

El empleo de reactivos basados en el cromo permite obtener cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de alquenos cíclicos,<sup>116</sup> así como lactonas a partir de ésteres alílicos.<sup>117</sup> Entre los más usados, destacan el complejo de  $\text{CrO}_3$  con piridina (reactivo de Collins), el clorocromato de piridinio (PCC) o el complejo de  $\text{CrO}_3$  con 3,5-dimetilpirazol.

Una opción más reciente y menos perjudicial para el medio ambiente es el empleo de diacetoxiidobenceno ( $\text{PhI}(\text{AcO})_2$ , DIB) en presencia de TBHP, que permite la oxidación alílica de alquenos para dar las correspondientes cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cuando el disolvente es un éster de cadena larga como el butanoato de butilo.<sup>118</sup>

Existen otros métodos de oxidación alílica de alquenos basados en compuestos de metales de transición, tales como los acetatos de plomo(IV), mercurio(II) y manganeso(III).<sup>119</sup> Si bien inicialmente se usaban cantidades estequiométricas, recientemente se ha apostado por los procesos catalíticos en los que se emplean metales como Co, Cu o Pd. El paladio es quizás uno de los metales que ha ofrecido una alternativa más amplia a este tipo de activación C-H y que continúa suponiendo uno de los campos más activos.<sup>120</sup> Cabe destacar la

<sup>116</sup> Smith III, A. B.; Konopelski, J. P. Total Synthesis of (+)-Quadrone: Assignment of Absolute Stereochemistry. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4094–4095.

<sup>117</sup> Srikanth, G. S. C.; Krishna, U. M.; Trivedi, G. K.; Cannon, J. F. RCM/PCC Oxidation Strategy for Synthesis of Functionalized Cyclic  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Lactones: Synthesis of (+)-Triacetoxygoniotriol and Its Diastereomers. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11165–11171.

<sup>118</sup> Zhao, Y.; Yeung, Y.-Y. An Unprecedented Method for the Generation of *tert*-Butylperoxy Radical Using DIB/TBHP Protocol: Solvent Effect and Application on Allylic Oxidation. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2128–2131.

<sup>119</sup> Rawlinson, D. J.; Sosnovsky, G. One-Step Substitutive Acyloxylation at Carbon. II. Reactions Involving Metal Salts. *Synthesis* **1973**, 567–603.

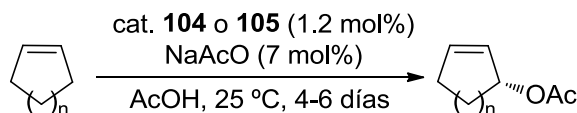
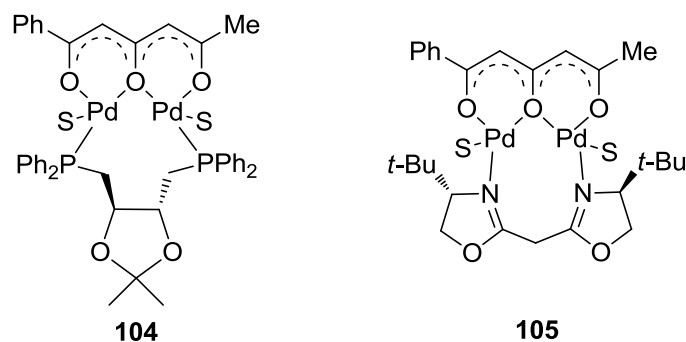
<sup>120</sup> (a) Pilarski, L. T.; Janson, P. G.; Szabo, K. J. Palladium-Catalyzed Selective Acyloxylation Using Sodium Perborate as Oxidant. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1503–1506. (b) Henderson, W. H.; Check, C. T.; Proust, N.; Stambuli, J. P. Allylic Oxidations of Terminal Olefins Using a Palladium Thioether Catalyst. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 824–827. (c) Campbell, A. N.; White, P. B.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. Allylic C-H Acetoxylation with a 4,5-Diazafluorenone-Ligated Palladium Catalyst: A Ligand-Based Strategy to Achieve Aerobic Catalytic Turnover. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15116–15119. (d) Thiery, E.; Aouf, C.; Belloy, J.; Harakat, D.; Le Bras, J.; Muzart, J. Palladium-Catalyzed Allylic Acyloxylation of Terminal Alkenes in the Presence of a Base. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1771–1774. (e) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Mangel, N.; Yu, J.-Q.



acetoxilación alílica de olefinas mediante acetato de paladio(II) y *p*-benzoquinona como aditivo, empleando ácido acético como nucleófilo y como disolvente al mismo tiempo.<sup>121</sup>

Una de las primeras versiones asimétricas para la oxidación alílica de alquenos basadas en el paladio consiste en el uso de un complejo dinuclear de tricetona-paladio(II) con un ligando quiral de tipo bisfosfina **104** o bis-oxazolina **105**. Esta alternativa permite la obtención de acetatos alílicos de ciclos de cinco, seis y siete miembros con enantioselectividad moderada (Tabla 5.1).<sup>122</sup>

**Tabla 5.1.** Catalizadores de tipo bisfosfina **104** o bis-oxazolina **105** y primeros desarrollos de acetoxilaciones alílicas enantioselectivas con paladio.



n	Catalizador	Rto. (%)	ee (%)
1	<b>104</b>	92	78
2	<b>105</b>	95	55
3	<b>105</b>	85	70

Transition Metal-Catalyzed C-H Activation Reactions: Diastereoselectivity and Enantioselectivity. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3272. (f) Pilarski, L. T.; Selander, N.; Boese, D.; Szabo, K. J. Catalytic Allylic C-H Acetoxylation and Benzoyloxylation via Suggested ( $\eta^3$ -Allyl)palladium(IV) Intermediates. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5518–5521. (g) Delcamp, J. H.; White, M. C. Sequential Hydrocarbon Functionalization: Allylic C-H Oxidation/Vinyl C-H Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15076–15077.

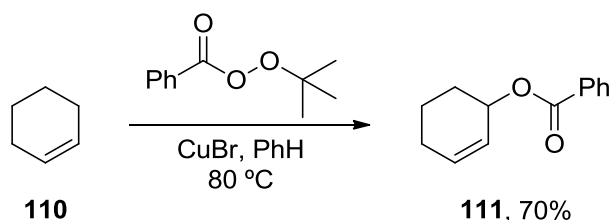
<sup>121</sup> (a) Grennberg, H.; Backvall, J.-E. Mechanism of Palladium-Catalyzed Allylic Acetoxylation of Cyclohexene. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1083–1089. (b) Grennberg, H.; Simon, V.; Baekvall, J. E. Evidence for a ( $\pi$ -Allyl)palladium Intermediate in the Quinone-Based Palladium-Catalyzed Allylic Acetoxylation. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 265–266. (c) Baekvall, J. E.; Hopkins, R. B.; Grennberg, H.; Mader M., M.; Awasthi, A. K. Multistep Electron Transfer in Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidations via a Metal Macrocyclic Quinone System. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5160–5166.

<sup>122</sup> El-Qisiari, A. K.; Qaseer, H. A.; Henry, P. M. An Air Oxidizable Bimetallic palladium(II) Catalyst for Asymmetric Allylic Oxidation of Olefins in Acetic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4229–4231.



### 5.1.1. Oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky.<sup>124,125</sup>

Una aproximación interesante, aunque menos conocida, es la reacción de Kharasch-Sosnovsky, que supone la oxidación en posición alílica de alquenos empleando perésteres y catalizadores de cobre. Con su primera publicación en 1958, estos autores mostraron que era posible la oxidación de determinados alquenos empleando peroxibenzoato de *tert*-butilo (TBPB) como oxidante en presencia de una sal de cobre o de cobalto para dar lugar a los correspondientes benzoatos alílicos (Figura 5.4).<sup>126</sup>



**Figura 5.4.** Reacción de Kharasch-Sosnovsky del ciclohexeno **110**.

Los estudios iniciales realizados sobre alquenos lineales,<sup>127</sup> así como estudios teóricos posteriores, permitieron esclarecer algunos aspectos del mecanismo de reacción (Figura 5.5). La mayoría de las propuestas aceptan un primer paso consistente en la homólisis del peréster promovida por la fuente de cobre(I) generando un carboxilato de cobre(II) y un radical *tert*-butoxilo (**A**). Este radical abstrae un hidrógeno alílico de la olefina de partida, dando lugar a *tert*-butanol y un radical alílico estabilizado por resonancia (**B**). A partir de aquí existen diferentes alternativas sin consenso definitivo.<sup>128</sup> Sin embargo, el camino que mejor explica los resultados

<sup>124</sup> (a) Andrus, M. B.; Lashley, J. C. Copper Catalyzed Allylic Oxidation with Peresters. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845–866. (b) Eames, J.; Watkinson, M. Catalytic Allylic Oxidation of Alkenes Using an Asymmetric Kharasch-Sosnovsky Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567–3571.

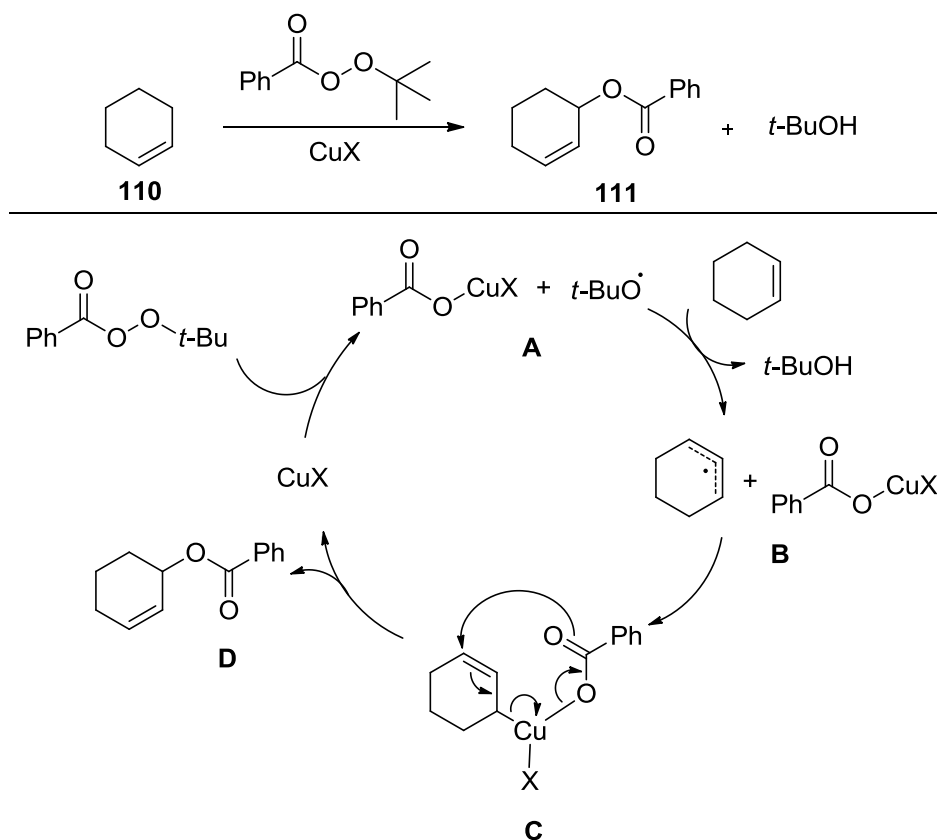
<sup>125</sup> García-Cabeza, A. L.; Moreno-Dorado, F. J.; Ortega, M. J.; Guerra, F. M. Copper-catalyzed oxidation of alkenes and heterocycles. *Synthesis* **2016**, DOI: 10.1055/s-0035-1561649.

<sup>126</sup> (a) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. Reactions of *tert*-Butyl Perbenzoate and Olefins—a Stereospecific Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756. (b) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G.; Yang, N. C. Reactions of *tert*-Butyl Peresters. I. The Reaction of Peresters with Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5819–5824.

<sup>127</sup> (a) Denney, D. Z.; Appelbaum, A.; Denney, D. B. Copper Ion-Catalyzed Reactions of *tert*-Alkyl Peresters with Several Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4969–4971. (b) Goering, H. L.; Mayer, U. Stereochemistry of the Copper-Salt-Catalyzed Reaction of *tert*-Butyl Perbenzoate with Optically Active bicyclo[3.2.1]oct-2-ene. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3753–3756. (c) Hathaway, B. J.; Billing, D. E. Electronic Properties and Stereochemistry of Mononuclear Complexes of the copper(II) ion. *Coord. Chem. Rev.* **1970**, *5*, 143–207.

<sup>128</sup> (a) Walling, C.; Zavitsas, A. A. The Copper-Catalyzed Reaction of Peresters with Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2084–2090. (b) Kochi, J. K.; Bemis, A. Catalytic

experimentales observados y que está justificado por los cálculos teóricos hasta ahora obtenidos,<sup>129</sup> consiste en la formación de un intermedio de cobre(III) con un enlace  $\sigma$  Cu-C en el que se produce un reagrupamiento pericíclico (**C**) para liberar el producto final y regenerar el catalizador (**D**).<sup>130</sup>



**Figura 5.5.** Mecanismo para la reacción de Kharasch-Sosnovsky propuesto por Beckwith y Zavitsas.

Reactions of Peroxides. Direct Initiation by Cuprous Species. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5099–5113.

<sup>129</sup> Mayoral, J. A.; Rodríguez-Rodríguez, S.; Salvatella, L. Theoretical Insights into Enantioselective Catalysis: The Mechanism of the Kharasch-Sosnovsky Reaction. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9274–9285.

<sup>130</sup> Beckwith, A.; Zavitsas, A. Allylic Oxidations by Peroxy Esters Catalyzed by Copper Salts. The Potential for Stereoselective Syntheses. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8230–8234.

Una de las ventajas que presenta la reacción de Kharasch-Sosnovsky frente a otras alternativas es la posibilidad de llevar a cabo esta reacción de manera enantioselectiva.

En el desarrollo de versiones asimétricas, inicialmente se emplearon complejos de tipo canforato de cobre<sup>131</sup> y aminoácidos como aditivos quirales.<sup>132</sup> Más tarde, se centró la atención sobre ligandos algo más complejos como los ligandos de tipo bis-oxazolina **112** (box) con simetría  $C_2$ , empleados por Pfaltz y Andrus.<sup>133</sup> Posteriormente, aparecieron nuevas generaciones de ligandos quirales, como son las tris-oxazolinas **113** de Katsuki<sup>134</sup> o las piridil-bis-oxazolinas **114** (py-box) de Singh.<sup>135</sup> Aunque se consiguieron excesos enantioméricos entre moderados y buenos, algunos rendimientos fueron demasiado pobres y los tiempos de reacción excesivamente largos para que pudieran ser condiciones de reacción eficaces para su aplicación en síntesis total (Tabla 5.3).

<sup>131</sup> Denney, D. B.; Napier, R.; Cammarata, A. A Convenient Method for the Preparation of Some Optically Active Allylic Alcohols. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3151–3153.

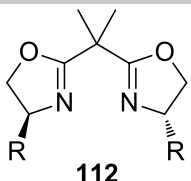
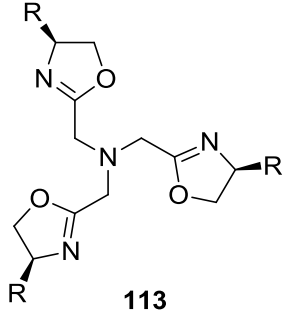
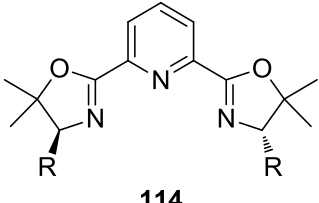
<sup>132</sup> (a) Rispens, M. T.; Zondervan, C.; Feringa, B. L. Catalytic Enantioselective Allylic Oxidation. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 661–664. (b) Levina, A.; Muzart, J. Enantioselective Allylic Oxidation in the Presence of the Catalytic System. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 147–156. (c) Levina, A.; Hélin, F.; Muzart, J. On the Stability of the Copper-(S)-Proline Catalyst in the Enantioselective Allylic Acyloxylation of Alkenes. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *494*, 165–168. (d) Muzart, J. Enantioselective Copper-Catalyzed Allylic Acetoxylation of Cyclohexene. *J. Mol. Catal.* **1991**, *64*, 381–384.

<sup>133</sup> (a) Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. Enantioselective Allylic Oxidation Catalyzed by Chiral Bisoxazoline-Copper Complexes. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831–1834. (b) Andrus, M. B.; Argade, A. B.; Chen, X.; Pamment, M. G. The Asymmetric Kharasch Reaction. Catalytic Enantioselective Allylic Acyloxylation of Olefins with Chiral copper(I) Complexes and *tert*-Butyl Perbenzoate. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2945–2948.

<sup>134</sup> (a) Kawasaki, K.; Tsumura, S.; Katsuki, T. Enantioselective Allylic Oxidation Using Biomimetic Tris(oxazolines)-Copper(II) Complex. *Synlett* **1995**, 1245–1246. (b) Kawasaki, K.; Katsuki, T. Enantioselective Allylic Oxidation of Cycloalkenes by Using Cu(II)-Tris(oxazoline) Complex as a Catalyst. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6337–6350.

<sup>135</sup> (a) DattaGupta, A.; Singh, V. K. Catalytic Enantioselective Allylic Oxidation of Olefins with Copper Complexes of Chiral Nonracemic Bis(oxazoliny)pyridine Type Ligands. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2633–2636. (b) Sekar, G.; DattaGupta, A.; Singh, V. K. Asymmetric Kharasch Reaction: Catalytic Enantioselective Allylic Oxidation of Olefins Using Chiral Pyridine Bis(diphenyloxazoline)-Copper Complexes and *tert*-Butyl Perbenzoate. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2961–2967. (c) Ginotra, S. K.; Singh, V. K. Studies on Enantioselective Allylic Oxidation of Olefins Using Peresters Catalyzed by Cu(I)-Complexes of Chiral Pybox Ligands. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4370–4374.

**Tabla 5.3.** Ligandos box **112**, tris-oxazolina **113** y py-box **114** empleados en la reacción de Kharasch-Sosnovsky.

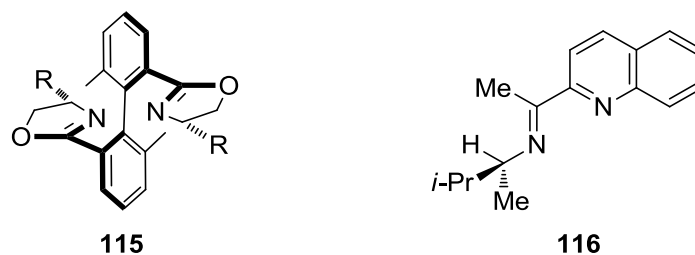
Ligandos	Tiempo de reacción	Rto. (%)	ee (%)
 <p><b>112</b></p>	15 a 22 días	61-90	13-90
 <p><b>113</b></p>	2 a 10 días	11-68	18-93
 <p><b>114</b></p>	4 horas a 3 días	28-80	60-81

A continuación se emplearon ligandos de tipo biarilo como los llamados bi-o-toluil-bis-oxazolinas **115**, en los que además de las cadenas laterales, se incorpora el fenómeno de la atropisomería para llevar a cabo la inducción quiral en la reacción. En estos casos, después de 5 días de reacción se consiguieron rendimientos en torno al 70% con excesos enantioméricos desde el 22 al 73%.<sup>136</sup>

Por último, dentro de las versiones asimétricas, cabe mencionar el empleo de ligandos *N,N*-bidentados derivados de quinolina **116**, que han proporcionado selectividades de hasta el 84% de exceso enantiomérico con buenos rendimientos en pocas horas de reacción (Figura 5.6).<sup>137</sup>

<sup>136</sup> (a) Samadi, S.; Nazari, S.; Arvinnezhad, H.; Jadidi, K.; Notash, B. A Significant Improvement in Enantioselectivity, Yield, and Reactivity for the Copper-Bi-O-Tolyl Bisoxazoline-Catalyzed Asymmetric Allylic Oxidation of Cyclic Olefins Using Recoverable SBA-15 Mesoporous Silica Material. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6679–6686. (b) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. Ligand Bite Angle Effects in Metal-Catalyzed C-C Bond Formation. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2769. (c) Andrus, M. B.; Asgari, D. Asymmetric Allylic Oxidation with Biarylbisoxazoline-Copper(I) Catalysis. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5775–5780.

<sup>137</sup> Tan, Q.; Hayashi, M. Novel *N,N*-Bidentate Ligands for Enantioselective Copper(I)-Catalyzed Allylic Oxidation of Cyclic Olefins. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2639–2644.



**Figura 5.6.** Nuevos ligandos quirales para la reacción de Kharasch-Sosnovsky enantioselectiva.

A pesar de todos estos precedentes, la reacción de Kharasch-Sosnovsky raramente ha sido empleada en síntesis de moléculas complejas. La mayor parte de los estudios se basan en su empleo sobre ciclohexeno **110** o moléculas similares, generalmente de naturaleza sencilla. Esto se debe a una serie de problemas:

a) Para que la reacción sea viable, muchos de los trabajos emplean un exceso de olefina, proporcionando los rendimientos en función del oxidante. Aunque esto pudiera ser válido en el caso del ciclohexeno **110**, resulta inaceptable cuando el alqueno a oxidar es un sustrato valioso, por su coste o dificultad de preparación.

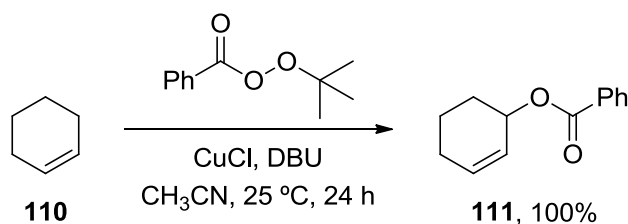
b) Suelen necesitar tiempos de reacción largos.

c) Las condiciones de reacción requieren en ocasiones atmósfera inerte por la sensibilidad de los catalizadores empleados, enfriamiento o calentamiento, y con reactivos a veces complejos y de elevado coste.

d) La aplicabilidad hasta el momento se limita a sustratos sencillos, generalmente cicloalquenos.

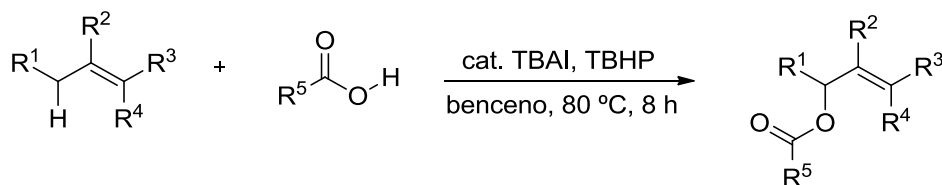
Cabe destacar que, ante los antecedentes descritos, nuestro grupo de investigación comenzó un estudio sobre estos problemas y publicó en 2012 un método eficiente de oxidación alílica basado en la reacción original de Kharasch-Sosnovsky, con reactivos asequibles y con una limitación del tiempo de reacción a 24 horas (Figura 5.7).<sup>138</sup> El objetivo se consiguió de forma parcial, pues aplicando el método *simplex* (método de optimización multivariante) se hallaron condiciones para oxidar alquenos con TBPB, en presencia de CuCl y DBU (que actúa como donador  $\sigma$ ). Sin embargo, empleando determinados sustratos los rendimientos resultaron ser moderados, aunque la reacción presentaba una buena regioselectividad y diastereoselectividad en presencia de sustratos quirales.

<sup>138</sup> Marín-Barrios, R.; Guerra, F. M.; García-Cabeza, A. L.; Moreno-Dorado, F. J.; Massanet, G. M. Multivariate Optimization of the Kharasch-Sosnovsky Allylic Oxidation of Olefins. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1105–1108.



**Figura 5.7.** Optimización multivariante de la reacción de Kharasch-Sosnovsky del ciclohexeno **110**.

Existe otra alternativa más reciente para la oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky basada en el empleo de ácidos carboxílicos como donadores de radicales aciloxilo, dando lugar directamente a los correspondientes ésteres alílicos. En 2012, Wan y col.<sup>139</sup> describieron la reacción de un alqueno con diferentes ácidos carboxílicos para formar, además de los ésteres benzoicos alílicos habituales en la reacción de Kharasch-Sosnovsky, aquellos ésteres alílicos derivados de los ácidos carboxílicos empleados, usando hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) como agente oxidante y ioduro de tetrabutilamonio (TBAI) como catalizador (Figura 5.8).



**Figura 5.8.** Síntesis de ésteres alílicos con TBHP y TBAI.

### 5.1.2. Versiones heterogéneas con cobre.<sup>125</sup>

El desarrollo de versiones heterogéneas eficientes aplicables a la oxidación alílica de alquenos es un campo en pleno crecimiento. A lo largo de los últimos años, el interés de los químicos orgánicos hacia la catálisis heterogénea ha estado impulsado fundamentalmente por la necesidad de superar las limitaciones que ofrecen las alternativas homogéneas. El empleo de catalizadores metálicos heterogéneos ofrece ventajas tales como la posibilidad de reutilización en varios ciclos consecutivos sin pérdida de actividad, la fácil separación del catalizador del medio de reacción y la simplificación en el proceso de aislamiento de los productos.<sup>39</sup>

<sup>139</sup> Shi, E.; Shao, Y.; Chen, S.; Hu, H.; Liu, Z.; Zhang, J.; Wan, X. Tetrabutylammonium Iodide Catalyzed Synthesis of Allylic Ester with *tert*-Butyl Hydroperoxide as an Oxidant. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3384–3387.



Aun así, las aproximaciones sintéticas en fase heterogénea son limitadas, con la excepción de algunos ejemplos particulares que, sin embargo, casi siempre han sido aplicados al ciclohexeno **110** u otros alquenos sencillos y que suelen basar sus resultados en conversiones del material de partida y selectividades de los productos obtenidos.

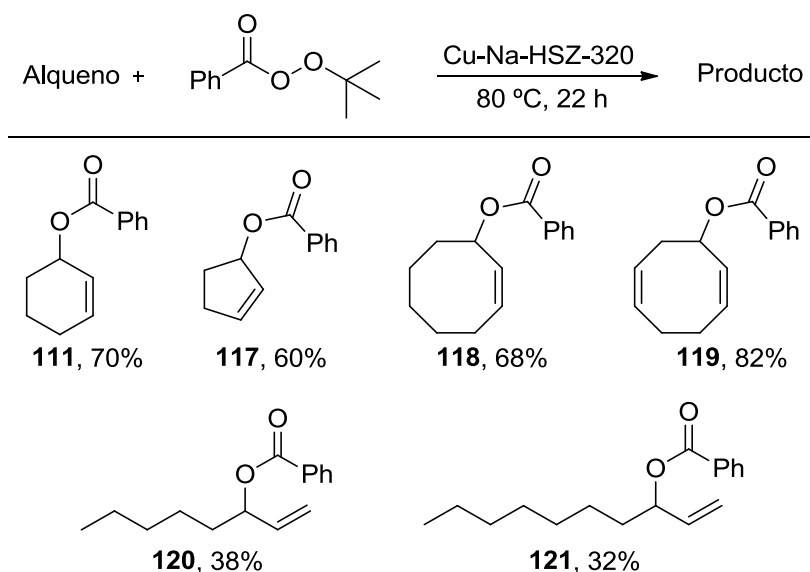
Como ya se ha comentado, uno de los retos más importantes en la síntesis orgánica en medio heterogéneo es el diseño de materiales que puedan ser reutilizados sin pérdida de actividad. En este sentido, la búsqueda y la preparación de materiales porosos como las zeolitas han ayudado a entender la relación entre las propiedades catalíticas y el número de sitios activos en la superficie del material.<sup>140</sup> Algunos de los factores que hacen que las zeolitas sean particularmente valiosas en comparación con otros catalizadores son la elevada área superficial, su capacidad de adsorción y su elevada estabilidad térmica e hidrotermal.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos basados en la preparación de complejos de cobre que emplean bases de Schiff como ligandos, que se encapsulan en las cavidades de las zeolitas, y se aplican como catalizadores para la oxidación alílica de alquenos.<sup>141</sup> Cabe destacar la propuesta realizada por el grupo de Sartori para la reacción de Kharasch-Sosnovsky,<sup>142</sup> donde describen la preparación del catalizador Cu-Na-HSZ-320 a partir de la zeolita comercial Na-HSZ-320 y una disolución acuosa de nitrato de cobre(II), empleando el método tradicional de intercambio iónico. La oxidación alílica de diferentes alquenos se puede llevar a cabo empleando dicho catalizador y peroxibenzoato de *terc*-butilo (TBPB) a 80 °C durante 22 horas. El estudio de la reutilización del catalizador sobre la reacción modelo con ciclohexeno **110** reveló que la zeolita Cu-Na-HSZ-320 puede volver a ser empleada hasta en 10 ocasiones después de cada ciclo de reacción (Figura 5.9).

<sup>140</sup> Moller, K.; Bein, T. Mesoporosity-a New Dimension for Zeolites. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3689–3707.

<sup>141</sup> (a) Lashanizadegan, M.; Zareian, Z. Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Activity of Azo-Linked Schiff Base Complexes of Mn(II), Cu(II) and Co(II). *Catal. Letters* **2011**, *141*, 1698–1702. (b) Lashanizadegan, M.; Rayati, S.; Derakhshan, Z. D. Heterogeneous Green Catalyst for Oxidation of Cyclohexene and Cyclooctene with Hydrogen Peroxide in the Presence of Host (nanocavity of Y-Zeolite)/Guest (N<sub>4</sub>-Cu(II) Schiff Base Complex) Nanocomposite Material. *Chinese J. Chem.* **2011**, *29*, 2439–2444. (c) Titinchi, S. J. J.; Von Willingh, G.; Abbo, H. S.; Prasad, R. Tri- and Tetradentate Copper Complexes: A Comparative Study on Homogeneous and Heterogeneous Catalysis over Oxidation Reactions. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 325–338. (d) Salavati-Niasari, M.; Shaterian, M. Host (nanocavity of Zeolite-Y)/Guest (Mn(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II) Complexes of Pentadendate Schiff-Base Ligand) Nanocomposite Materials (HGNM): Application in the Heterogeneous Oxidation of Cyclohexene. *J. Porous Mater.* **2008**, *15*, 581–588.

<sup>142</sup> Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Bigi, F.; Sartori, G. Allylic Oxidation of Olefins in the Presence of Cu-Na-HSZ-320 Zeolite as Reusable Solid Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8947–8950.



**Figura 5.9.** Reacción de Kharasch-Sosnovsky de alquenos catalizada por la zeolita Cu-Na-HSZ-320.

Las estructuras metal-orgánicas (*Metal-Organic Frameworks, MOFs*)<sup>143</sup> están siendo cada vez más estudiadas como sustitutas de las zeolitas, debido a que, a diferencia de éstas, los MOFs no necesitan activación o regeneración a altas temperaturas y suelen poseer áreas superficiales mayores. En la bibliografía se pueden encontrar cada vez más ejemplos del empleo de catalizadores MOFs en la oxidación alílica de alquenos.<sup>144</sup>

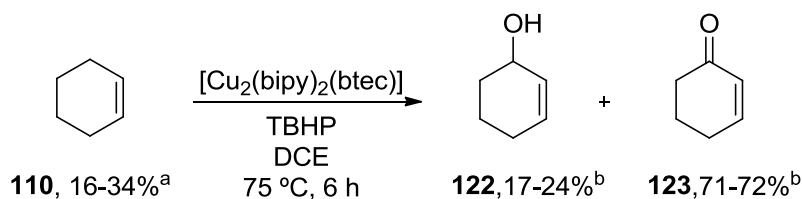
Destaca la propuesta de Spodine y col.,<sup>145</sup> quienes publicaron una alternativa heterogénea para la oxidación alílica de ciclohexeno **110** catalizada por un MOF de cobre. Esta reacción puede llevarse a cabo usando una estructura metal-orgánica  $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{btec})]_\infty$  como catalizador y TBHP acuoso como oxidante, en diclorometano a 75 °C durante 6 horas. Concluyeron que era posible reutilizar el catalizador durante varios ciclos y estudiaron la influencia del empleo de diferentes proporciones molares de sustrato:TBHP:catalizador sobre la reacción. En todos los casos, la conversión total del ciclohexeno **110** osciló entre un 16 y un 34%. Bajo las condiciones optimizadas, se

<sup>143</sup> Los MOFs son materiales cristalinos formados por la unión de átomos o agregados metálicos a través de ligandos orgánicos.

<sup>144</sup> (a) Ruano, D.; Díaz-García, M.; Alfayate, A.; Sánchez-Sánchez, M. Nanocrystalline M-MOF-74 as Heterogeneous Catalysts in the Oxidation of Cyclohexene: Correlation of the Activity and Redox Potential. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 674–681. (b) Dhakshinamoorthy, A.; Álvaro, M.; García, H. Metal Organic Frameworks as Efficient Heterogeneous Catalysts for the Oxidation of Benzylic Compounds with *t*-Butyl Hydroperoxide. *J. Catal.* **2009**, *267*, 1–4. (c) Yu, P.; Liu, G.; Tang, R. Metal-Organic Frameworks Containing N-Hydroxyphthalimide as Efficient Heterogeneous Catalysts for Allylic Oxidation. *Curr. Organocatalysis* **2014**, *1*, 79–86.

<sup>145</sup> Cancino, P.; Paredes-García, V.; Aguirre, P.; Spodine, E. A Reusable CuII Based Metal-Organic Framework as a Catalyst for the Oxidation of Olefins. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2599–2607.

obtuvieron selectividades del 24 y 72% para el ciclohexenol **122** y la ciclohexenona **123**, respectivamente (Figura 5.10).



**Figura 5.10.** Oxidación alílica del ciclohexeno **110** catalizada por  $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_2(\text{btec})]_{\infty}$ .

<sup>a</sup>Conversión. <sup>b</sup>Selectividades.

También se han empleado otros materiales tales como polímeros,<sup>146</sup> sílica,<sup>147</sup> tamiz molecular mesoporoso,<sup>148</sup> o carbón activo<sup>149</sup> como soportes sólidos en versiones heterogéneas para la oxidación alílica de alquenos.

<sup>146</sup> Islam, S. M.; Roy, A. S.; Mondal, P.; Paul, S.; Salam, N. Recyclable Polymer Anchored copper(II) Catalyst for Oxidation Reaction of Olefins and Alcohols with *tert*-Butylhydroperoxide in Aqueous Medium. *Inorg. Chem. Commun.* **2012**, *24*, 170–176.

<sup>147</sup> Mukherjee, S.; Samanta, S.; Roy, B. C.; Bhaumik, A. Efficient Allylic Oxidation of Cyclohexene Catalyzed by Immobilized Schiff Base Complex Using Peroxides as Oxidants. *Appl. Catal. A Gen.* **2006**, *301*, 79–88.

<sup>148</sup> Canepa, A. L.; Chanquia, C. M.; Eimer, G. A.; Casuscelli, S. G. Oxidation of Olefins Employing Mesoporous Molecular Sieves Modified with Copper. *Appl. Catal. A Gen.* **2013**, *462-463*, 8–14.

<sup>149</sup> Sun, X.; Zhao, X.; Jiang, Y.; Xu, B. Synthesis of (-)-3-Carene-2,5-dione via Allylic Oxidation of (+)-3-Carene. *J. Chinese Chem. Soc.* **2013**, *60*, 103–107.



## 5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Dado el funcionamiento óptimo que presentó el Cu-Al Ox en la  $\gamma$ - y  $\varepsilon$ -hidroxilación de enonas,<sup>107</sup> se decidió investigar su uso en la oxidación alílica de alquenos ricos en electrones. Debido a que la reacción de Kharasch-Sosnovsky es una opción interesante y que no ha sido completamente explotada, se consideró oportuno estudiar una versión heterogénea y evaluar el nuevo óxido mixto de cobre y aluminio preparado. Así, se pretenderían ofrecer nuevas condiciones de reacción que se tradujeran en una mejora de los rendimientos, en una metodología generalizada y en una mayor simplicidad operacional.

### 5.2.1. Ensayos exploratorios para la oxidación de ciclohexeno 110.

Inicialmente se realizó una serie de ensayos exploratorios empleando ciclohexeno **110** y ácido benzoico **124a**. Se evaluó la influencia del tipo de disolvente y del catalizador, así como la necesidad del empleo de hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP) como oxidante para la obtención de benzoato de ciclohexenilo **111** con buenos rendimientos (Tabla 5.4).

**Tabla 5.4.** Oxidación del ciclohexeno **110** con TBHP.



Entrada <sup>a</sup>	Catalizador	Disolvente	Temp. (°C)	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	Cu-Al Ox	Hexano	69	20
2	Cu-Al Ox	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	82
3	Cu-Al Ox	Piridina	115	37
<b>4</b>	<b>Cu-Al Ox</b>	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>82</b>	<b>100</b>
5 <sup>c</sup>	Cu-Al Ox	CH <sub>3</sub> CN	82	9
6	-	CH <sub>3</sub> CN	82	6
7	CuCl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	82	25
8	AlCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> CN	82	4
9 <sup>d</sup>	CuCl <sub>2</sub> , AlCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> CN	82	51

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando ciclohexeno **110** (4.0 mmol), ácido benzoico **124a** (1.0 mmol), TBHP (1.5 mmol), catalizador (60 mg), disolvente (4 mL), 24 h.

<sup>b</sup>Determinado por cromatografía de gases (CG). <sup>c</sup>Sin TBHP, empleando oxígeno del aire como oxidante (1 atm, agitación vigorosa). <sup>d</sup>CuCl<sub>2</sub> (33 mg), AlCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (27 mg).

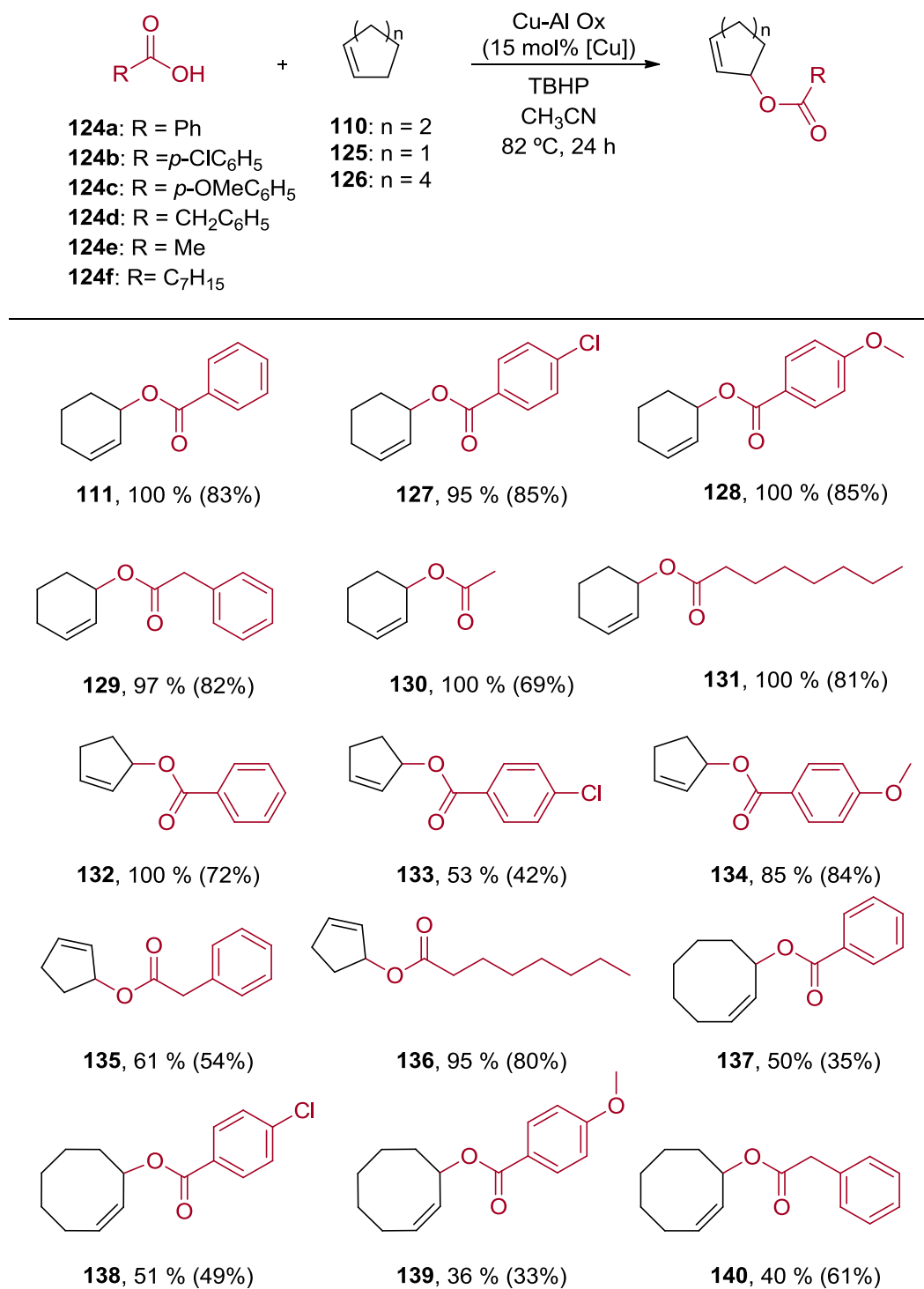
Se observó que la reacción era muy sensible a la naturaleza del disolvente, siendo cuantitativa cuando se empleó acetonitrilo. También se realizaron ensayos en blanco, para evaluar la necesidad del uso del Cu-Al Ox y el comportamiento de los precursores empleados para preparar el óxido mixto. Se concluyó que el Cu-Al Ox era esencial para que la reacción de oxidación tuviera lugar, ya que en su ausencia solo se detectó un 6% del benzoato de ciclohexenilo **111**. Además, se comprobó que el TBHP era necesario como agente oxidante y que el oxígeno del aire no actuaba como fuente de oxígeno. También se demostró con estos experimentos iniciales que el empleo de los precursores del óxido mixto ( $\text{CuCl}_2$  y  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) por separado y la mezcla de ambos en la misma proporción en la que se usaron para preparar el Cu-Al Ox, dieron lugar a rendimientos más bajos, demostrando la actividad catalítica superior del Cu-Al Ox.

### 5.2.2. Aplicación de la reacción de oxidación a cicloalquenos simples.

El siguiente paso fue comprobar la aplicación de la reacción sobre cicloalquenos simples (Tabla 5.5). Además del ciclohexeno **110**, también se emplearon el ciclopenteno **125** y el cicloocteno **126** como sustratos de partida. Además, se comprobó el rango de aplicación de la reacción con ácidos carboxílicos aromáticos con diferentes grupos, tales como el ácido 4-clorobenzoico **124b** o el ácido fenilacético **124d**, y ácidos carboxílicos lineales como el ácido acético **124e** y el ácido octanoico **124f**.

En todos los casos los rendimientos oscilaron de moderados a excelentes. La presencia de grupos aceptores o donadores de electrones en el anillo aromático de los ácidos carboxílicos no pareció afectar al resultado de la reacción. En el caso del ciclohexeno **110**, los resultados fueron excelentes con todos los ácidos carboxílicos probados, con rendimientos entre un 97 y un 100%. Los resultados obtenidos con el ciclopenteno **125** y el cicloocteno **126** fueron más dispares. Por ejemplo, en el caso del ciclopenteno **125**, la presencia de un grupo metoxilo en posición *para* del anillo aromático del ácido dio lugar a un 85% del éster **134**. Sin embargo, la reacción del cicloocteno **126** con el mismo ácido carboxílico resultó en un 36% del éster correspondiente **139** (Tabla 5.5).

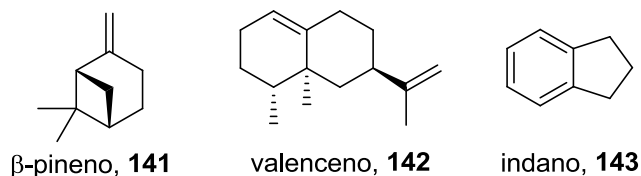
**Tabla 5.5.** Oxidación de cicloalquenos simples con TBHP en presencia de Cu-Al Ox.<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando el cicloalqueno (4.0 mmol), los ácidos carboxílicos **124a-f** (1.0 mmol), TBHP (1.5 mmol), Cu-Al Ox (60 mg), a reflujo en acetonitrilo (4 mL), 24 h. <sup>b</sup>Rendimiento por CG (rendimiento aislado).

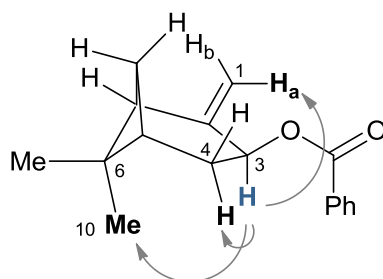
### 5.2.3. Aplicación de la reacción de oxidación a alquenos más complejos.

Para evaluar el rango de aplicación de la reacción en más profundidad, se probaron alquenos más complejos como el  $\beta$ -pineno **141**, el valenceno **142** y el indano **143** (Figura 5.11).



**Figura 5.11.** Sustratos empleados para evaluar la aplicación de la reacción de oxidación a alquenos.

En el caso del monoterpeno  $\beta$ -pineno **141**, los rendimientos oscilaron en todos los casos entre moderados y excelentes. Cabe destacar que, a diferencia de otros métodos de oxidación que emplean el  $\beta$ -pineno **141** como sustrato, no tuvo lugar la transposición alílica del doble enlace. La estructura del producto **144** se confirmó mediante experimentos NOESY-1D (Figura 5.12), observándose efecto nOe sobre los protones  $H_a$ -1,  $H$ -4 $\alpha$  y Me-10 al irradiar el protón  $H$ -3.



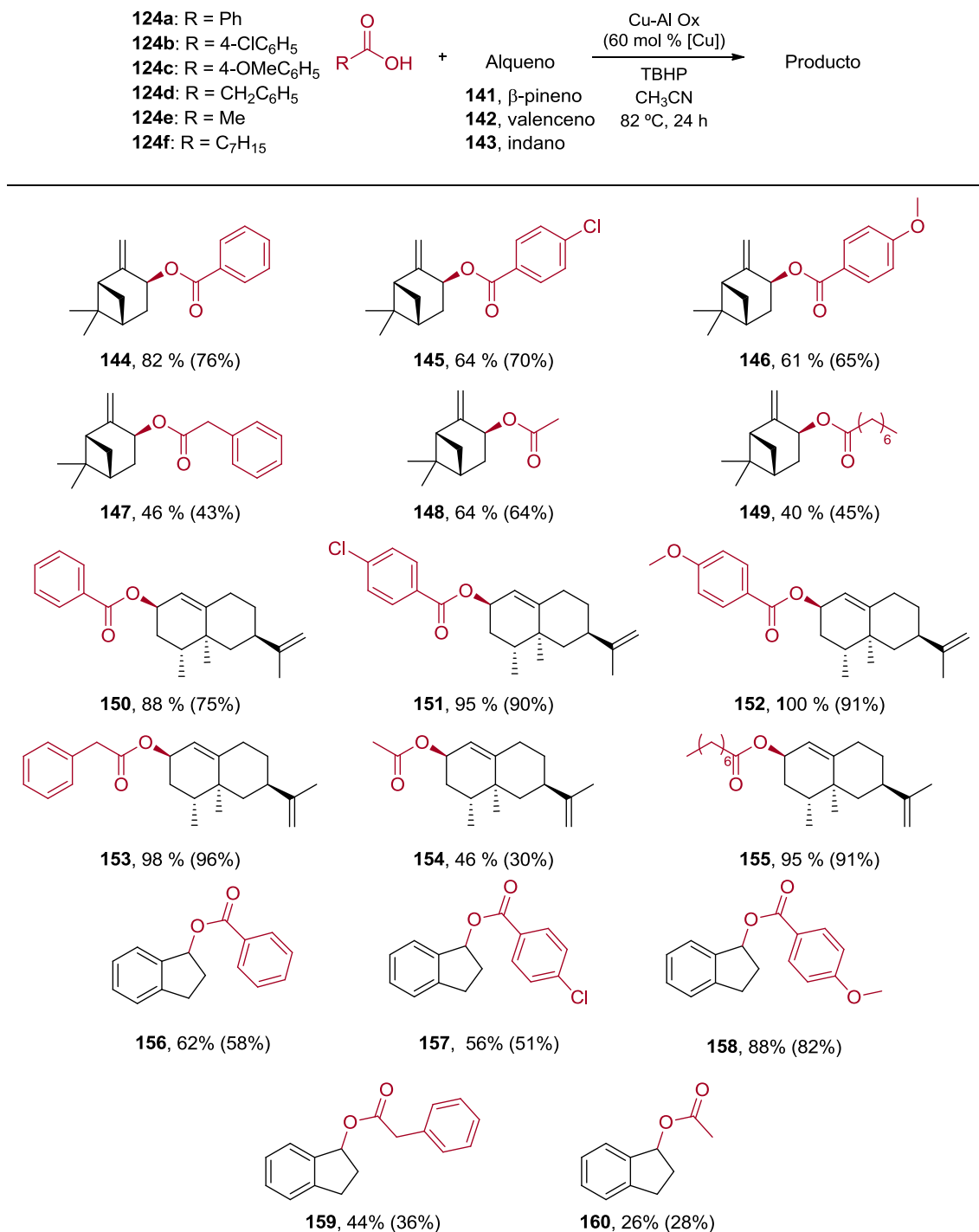
**Figura 5.12.** Efectos nOe más significativos en el producto **144**.

En el caso del sesquiterpeno valenceno **142**, los rendimientos fueron mayores que cuando se empleó el  $\beta$ -pineno **141**, excepto en el caso del acetato **154**, del que se obtuvo solamente un 46%. La naturaleza del grupo localizado en el anillo aromático pareció nuevamente no afectar al resultado de la reacción. En el caso particular del valenceno **142**, es importante mencionar que solamente el doble enlace endocíclico sufrió la oxidación en posición alílica.

Finalmente, se decidió estudiar la oxidación bencílica del indano **143**. Los rendimientos obtenidos oscilaron desde un 26% en el caso del acetato **160** a un 88% en el caso del *p*-metoxibenzoato de indanilo **158** (Tabla 5.6).



**Tabla 5.6.** Oxidación de alquenos más complejos con TBHP en presencia de Cu-Al Ox.<sup>a,b</sup>

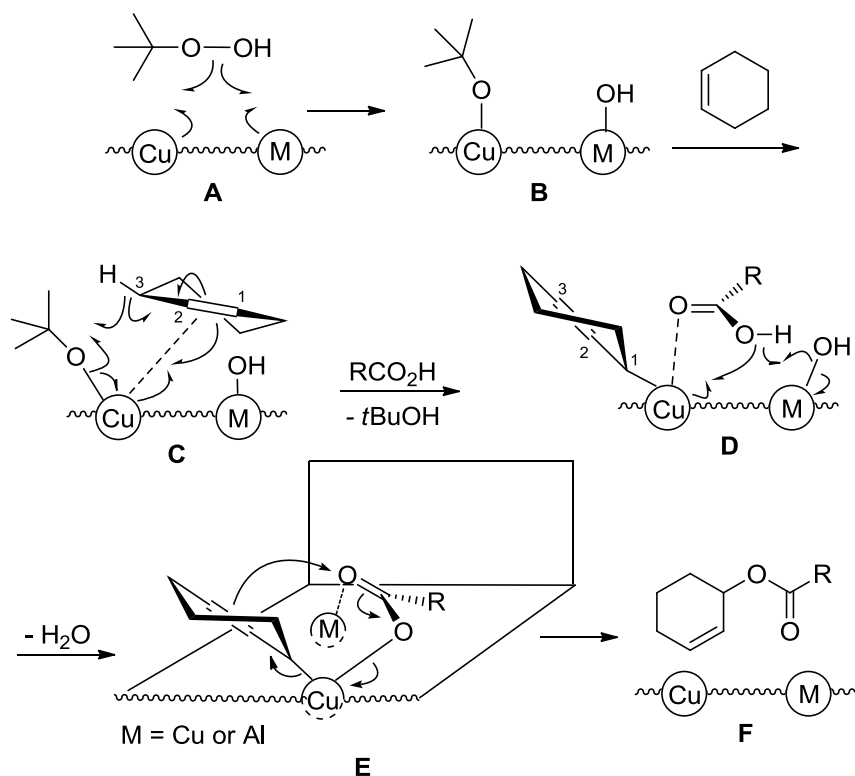


<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando el alqueno (1.0 mmol), los ácidos carboxílicos **124a-f** (1.0 mmol), TBHP (1.5 mmol para el valenceno **142**, 3.0 mmol para el β-pineno **141** y el indano **143**), Cu-Al Ox (60 mg), a reflujo en acetonitrilo (4 mL), 24 h.  
<sup>b</sup>Rendimiento por CG (rendimiento aislado).

Es importante destacar, que el uso de Cu-Al Ox permite llevar a cabo la reacción en una proporción alqueno:oxidante 1:1, excepto cuando la volatilidad del material de partida es un problema. Este hecho implica una mejora significativa frente a la mayoría de los trabajos publicados para la reacción de Kharasch-Sosnovsky, que emplean un exceso de olefina, siendo el oxidante el reactivo limitante.<sup>150</sup>

#### 5.2.4. Consideraciones mecánicas.

De acuerdo a los mecanismos propuestos por Mayoral y col.<sup>129</sup> y Beckwith y Savitzas<sup>130</sup> para la reacción de Kharasch-Sosnovsky, se propone en la Figura 5.13 un posible mecanismo para la presente metodología de oxidación alílica.



**Figura 5.13.** Mecanismo propuesto para la oxidación alílica de alquenos con TBHP en presencia de Cu-Al Ox.

En este mecanismo, el sólido Cu-Al Ox proporciona una superficie adecuada para la coordinación con los átomos de Cu o Al (A), disminuyendo la energía de activación necesaria para que tenga lugar la ruptura homolítica (B) de los enlaces O-O

<sup>150</sup> Le Bras, J.; Muzart, J. Amino Acid/copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Benzoyloxylation of Olefins in Water Promoted by Diethylene Glycol. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1911–1915.



Debido a que el mecanismo de esta segunda transformación es incierto y dados los bajos rendimientos que se obtuvieron inicialmente, su optimización suponía un reto importante. Además, por tales razones, se consideró un sistema adecuado para su optimización mediante Diseño de Experimentos.

Se sometieron a estudio las siguientes variables: (i) la cantidad de Cu-Al Ox, (ii) los equivalentes de TBHP y (iii) la temperatura (Tabla 5.7). La elección de acetonitrilo como disolvente fijó el valor de la temperatura a su punto de ebullición (82 °C), suficiente para permitir la ruptura del enlace O–O en el TBHP. La respuesta a optimizar fue el rendimiento del ciclohexenol **122**.

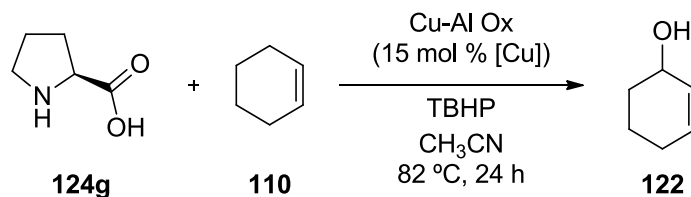
**Tabla 5.7.** Niveles para cada uno de los factores seleccionados para el Diseño Factorial Completo  $3^2$  para la síntesis de ciclohexenol **122**.

Variable	Unidad	Código	Medio		
			Bajo	Medio	Alto
Cu-Al Ox	mg	A	40	60	80
TBHP	equiv	B	3.0	4.5	6.0

Con solo dos variables, se eligió llevar a cabo un Diseño Factorial Completo  $3^2$ , con 9 experimentos y dos réplicas del punto central. La matriz de experimentos, compuesta por un total de 11 ensayos, y los rendimientos obtenidos para cada uno de ellos, se presentan en la Tabla 5.8.

Este diseño permitió incrementar el rendimiento del ciclohexenol **122** a un 40% y a un 48% para la ciclohexenona **123**, lo que supone un 88% para el rendimiento global de oxidación sobre el ciclohexeno **110**. Las condiciones del óptimo implicaban 15 mg de Cu-Al Ox por mmol de sustrato y 6.0 equivalentes de TBHP a 82 °C en acetonitrilo.

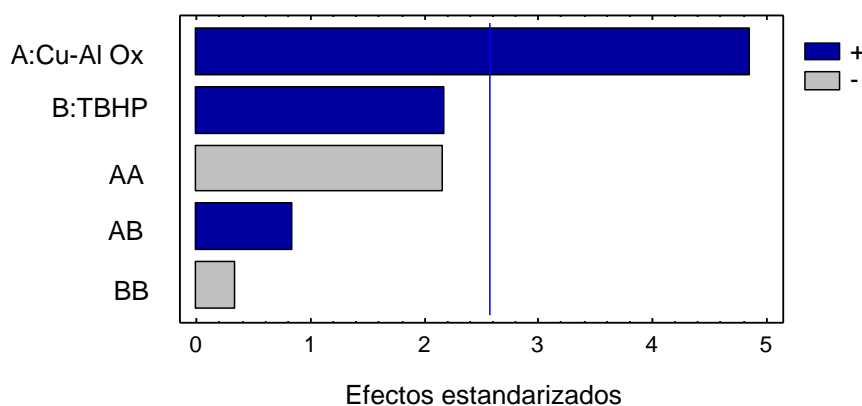
**Tabla 5.8.** Diseño Factorial Completo  $3^2$  para la síntesis de ciclohexenol **122**.



Experimento <sup>a</sup>	Cu-Al Ox (mg)	TBHP (equiv)	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	60	4.5	29
<b>2</b>	<b>60</b>	<b>6.0</b>	<b>40</b>
3	60	4.5	27
4	80	3.0	26
5	80	4.5	30
6	40	4.5	7
7	40	6.0	2
8	40	3.0	4
9	60	3.0	12
10	60	4.5	25
11	80	6.0	35

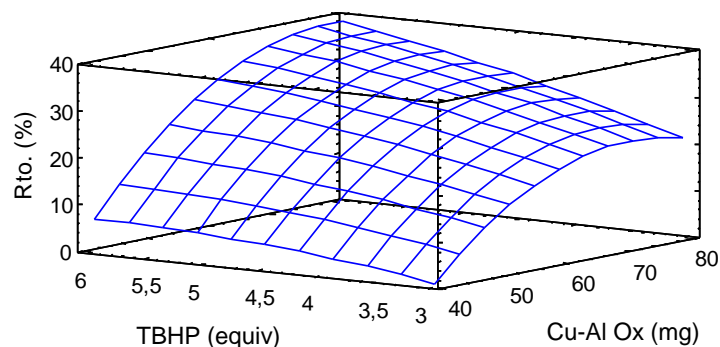
<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando ciclohexeno **110** (4.0 mmol), L-prolina **124g** (1.0 mmol), TBHP, Cu-Al Ox, a reflujo en acetonitrilo (4 mL), 24 h. <sup>b</sup>Determinado por CG.

En el diagrama de Pareto que muestra la Figura 5.15 se confirma la influencia del óxido mixto sobre el sistema (Factor A). Así, se aprecia también que un aumento de la cantidad de hidropéroxido de *tert*-butilo (Factor B) afecta favorablemente al rendimiento, aún sin ser una variable significativa al 95% de confianza.



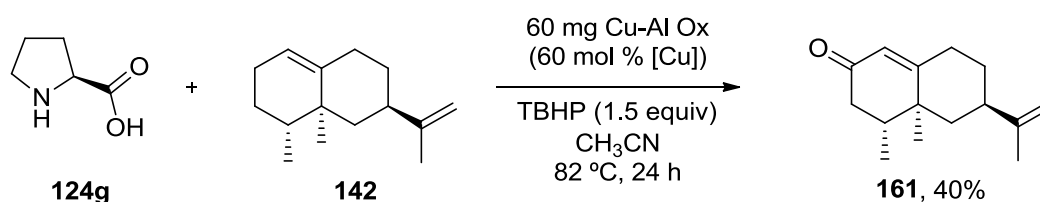
**Figura 5.15.** Diagrama de Pareto para la síntesis de ciclohexenol **186**.

La superficie de respuesta estimada para el rendimiento de la reacción (Figura 5.16), permite visualizar conclusiones similares a las obtenidas del análisis realizado con el diagrama de Pareto. La combinación de niveles altos de Cu-Al Ox y oxidante (TBHP) conduce a mejores respuestas (rendimientos) para la oxidación del ciclohexeno **110**.



**Figura 5.16.** Superficie de respuesta calculada para la síntesis de ciclohexenol **122**.

A continuación se estudió la oxidación alílica de un alqueno más complejo, el sesquiterpeno valenceno **142**, empleando Cu-Al Ox, TBHP y L-prolina **124g**. En primer lugar se llevó a cabo un experimento empleando 1.5 equivalentes de TBHP, 60 mg de Cu-Al Ox por mmol de sustrato y 1.0 equivalente de L-prolina **124g** (Figura 5.17). En contraposición a los resultados obtenidos para el ciclohexeno **110**, la reacción solamente dio lugar a la nootkatona **161** (40%), un valioso compuesto comúnmente usado en las industrias de la perfumería y la cosmética.<sup>153</sup>



**Figura 5.17.** Reacción de oxidación del valenceno **142** con L-prolina **124g**, TBHP y Cu-Al Ox.

Siguiendo la misma metodología descrita anteriormente para el ciclohexeno **110**, se desarrolló un Diseño Factorial Completo  $3^2$  con 9 experimentos y dos réplicas del punto central. Las variables seleccionadas para construir el modelo fueron

<sup>153</sup> (a) Neuenschwander, U.; Jensen, K. F. Olefin Autoxidation in Flow. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 601–608. (b) Wilson, C. W.; Shaw, P. E. Synthesis of Nootkatone from Valencene. *J. Agric. Food Chem.* **1978**, *26*, 1430–1432.

nuevamente la cantidad de Cu-Al Ox y los equivalentes de TBHP (Tabla 5.9). La concentración de sustrato y el tiempo de reacción (24 horas) se mantuvieron constantes.

**Tabla 5.9.** Niveles para cada uno de los factores seleccionados para el Diseño Factorial Completo  $3^2$  para la síntesis de nootkatona **161**.

Variable	Unidad	Código	Niveles		
			Bajo	Medio	Alto
Cu-Al Ox	mg	A	40	60	80
TBHP	equiv	B	3.0	4.5	6.0

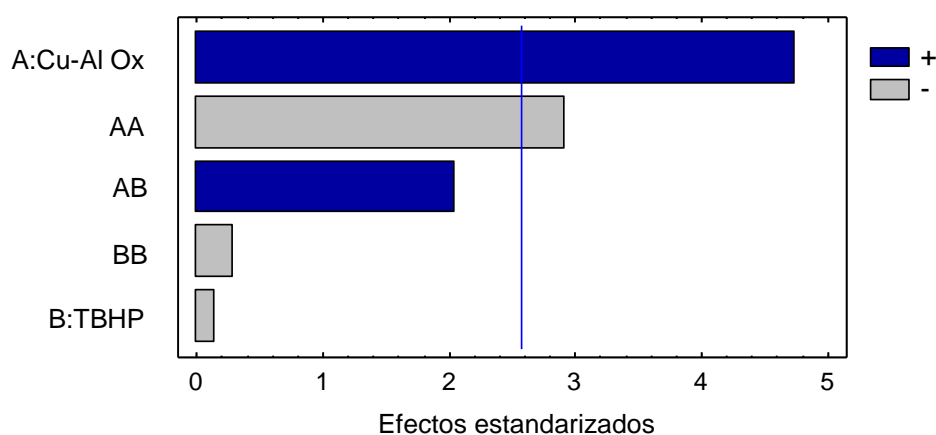
Los rendimientos obtenidos para cada uno de los ensayos recogidos en la matriz de experimentos propuesta se muestran en la Tabla 5.10.

**Tabla 5.10.** Diseño Factorial Completo  $3^2$  para la síntesis de la nootkatona **161**.

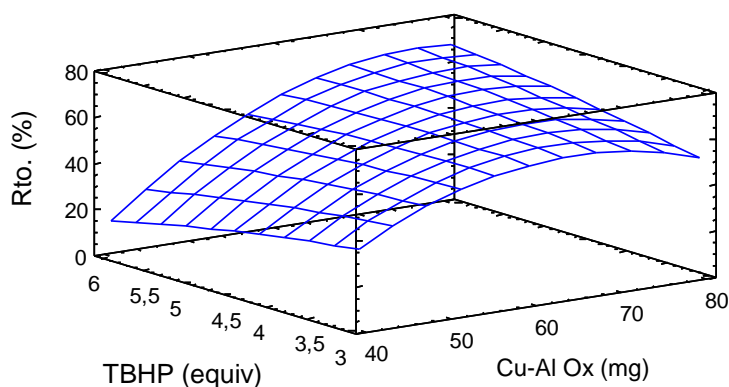
Experimento <sup>a</sup>	Cu-Al Ox (mg)	TBHP (equiv)	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	80	3.0	54
2	40	6.0	17
3	80	4.5	64
4	60	4.5	63
5	40	4.5	16
6	80	6.0	64
7	40	3.0	44
<b>8</b>	<b>60</b>	<b>4.5</b>	<b>64</b>
9	60	4.5	64
10	60	6.0	62
11	60	3.0	48

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo usando valenceno **142** (1.0 mmol), L-prolina **124g** (1.0 mmol), TBHP, Cu-Al Ox, reflujo en acetonitrilo (4 mL), 24 h. <sup>b</sup>Determinado por CG.

El análisis estadístico del modelo, a través del diagrama de Pareto (Figura 5.18), reveló que el principal factor implicado era la cantidad de catalizador empleado en la reacción. Por el contrario, a un nivel del 95% de confianza, la cantidad de oxidante resultó insignificante dentro del dominio experimental establecido para el diseño. Las conclusiones extraídas de la superficie de respuesta concuerdan con las del diagrama de Pareto. En la superficie de respuesta estimada (Figura 5.19) se puede observar que el rendimiento óptimo se obtiene para valores intermedios de Cu-Al Ox, sin influir de manera significativa, dentro del rango estudiado, la cantidad de hidroperóxido de *terc*-butilo.



**Figura 5.18.** Diagrama de Pareto para la síntesis de la nootkatona **161**.



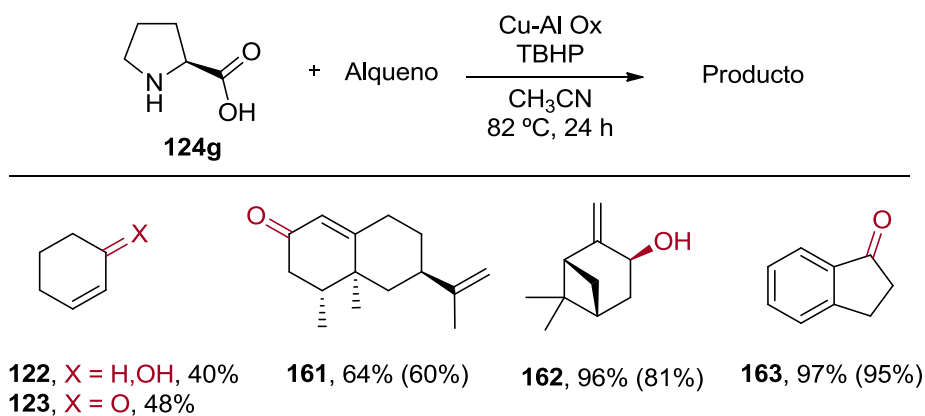
**Figura 5.19.** Superficie de respuesta calculada para la síntesis de la nootkatona **161**.

El mejor resultado se correspondió con un rendimiento del 64% para la nootkatona **161** cuando se emplearon 60 mg de Cu-Al Ox por mmol de sustrato y 4.5 equivalentes de TBHP. Mediante optimización multivariante a través del empleo del Diseño de Experimentos se consiguió mejorar el rendimiento de un 40 a un 64%.



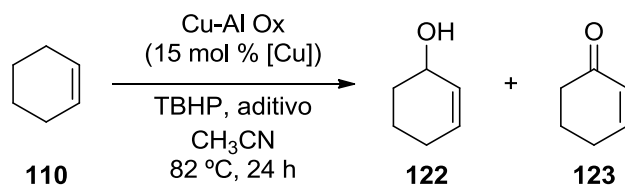
A continuación se extendió el rango de aplicación de la reacción de oxidación con L-prolina **124g** y TBHP a los sustratos  $\beta$ -pineno **141** e indano **143** (Tabla 5.11). Para ello, se aplicaron a ambos sustratos las condiciones óptimas obtenidas para los Diseños de Experimentos llevados a cabo con el ciclohexeno **110** y el valenceno **142**. En el caso del  $\beta$ -pineno **141** se obtuvo de forma casi cuantitativa (96%) el alcohol alílico **162** cuando se emplearon 60 mg de Cu-Al Ox por mmol de sustrato y 6.0 equivalentes de TBHP. Para el caso del indano **143**, se obtuvo la indanona **163** en un 97% empleando 60 mg de Cu-Al Ox por mmol de sustrato y 4.5 equivalentes de TBHP. Dado que los rendimientos obtenidos fueron excelentes, se consideró innecesaria cualquier optimización adicional mediante DoE.

**Tabla 5.11.** Oxidación de alquenos en presencia de L-prolina **124g**.<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando ciclohexeno **110** (4.0 mmol) y  $\beta$ -pineno **141**, (+)-valenceno **142** o indano **143** (1.0 mmol), L-prolina **124g** (1.0 mmol), TBHP (6 mmol o 4.5 mmol), Cu-Al Ox (60 mg; 15 mol % [Cu] o 60 mol % [Cu]), reflujo en acetonitrilo (4 mL), 24 h.  
<sup>b</sup>Rendimiento determinado por CG.

Para determinar si esta capacidad catalítica era exclusiva de la L-prolina **124g**, se estudió el comportamiento de una serie de aminoácidos y de aminas en la reacción de oxidación alílica del ciclohexeno **110**, obteniéndose en todos los casos rendimientos peores que cuando se empleó la L-prolina **124g**. Además, cuando la reacción se llevó a cabo sin L-prolina **124g**, solamente se obtuvo un 4% de ciclohexenol **122**, confirmando la necesidad del aditivo para que la reacción de oxidación tuviera lugar (Tabla 5.12).

**Tabla 5.12.** Evaluación de aminoácidos y aminas para la oxidación alílica del ciclohexeno **110**.

Entrada <sup>a</sup>	Aminoácidos	Rto. (%) <sup>b</sup>	Entrada <sup>a</sup>	Aminas	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	-	4, 22	9	Pirrolidina	20, 22
<b>2</b>	<b>L-prolina</b>	<b>40, 48</b>	10	Piperidina	17, 17
3	Boc-L-prolinal	6, 13	11	DBU	19, 18
4	L-tirosina	15, 29	12	Et <sub>3</sub> N	14, 19
5	D-valina	8, 26	13	2-hidroxiquinolina	3, 9
6	L-treonina	5, 31	14	Imidazol	17, 39
7	L-triptófano	3, 23	15	Pirrol	19, 33
8	L-alanina	5, 35	16	Picolilamina	24, 30

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando ciclohexeno **110** (4.0 mmol), el aditivo correspondiente (1.0 mmol), TBHP (6.0 mmol), Cu-Al Ox (60 mg), a reflujo en acetonitrilo (4 mL), 24 h. <sup>b</sup>Determinado por CG para **122**, **123**.

### 5.2.6. Aplicación de la reacción de oxidación a esteroides.

Debido a la importancia de los esteroides como moléculas con potencial actividad biológica,<sup>154</sup> y dada la dificultad que presenta por lo general su oxidación alílica, se decidió comprobar el rango de aplicación de la reacción de oxidación con L-prolina **124g** y TBHP sobre este tipo de compuestos.

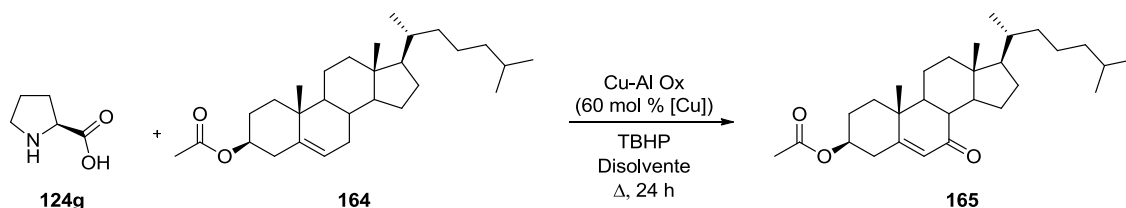
Para ello, se eligió como sustrato modelo el acetato de colesterilo **164**, ya que el colesterol es la estructura básica de muchos esteroides y debido también a su disponibilidad comercial (Tabla 5.13). En primer lugar, se probaron las condiciones de oxidación empleadas para la síntesis del ciclohexenol **122** y la nootkatona **161**. A continuación, se redujo la escala de la reacción, empleando 0.5 mmol de sustrato, 60 mg de Cu-Al Ox por mmol de sustrato y 1.0 equivalente de L-prolina **124g**, a reflujo en acetonitrilo (82 °C) a una concentración 0.25 M. Cuando la reacción se realizó con 4.5

<sup>154</sup> (a) Cui, J.; Liu, L.; Gan, C.; Xiao, Q.; Huang, Y. Synthesis and Biological Activity of Steroids Bearing Aromatic Rings and Heterocycles. *Huaxue Jinzhan* **2014**, *26*, 320–333. (b) Anuradha, V.; Byju, K.; Emilda, R.; Anu, G.; Nair, S. M.; Chandramohanakumar, N.; Peter, K. J. P.; Kumar, T. R. G.; Vasundhara, G. In Silico Biological Activity of Steroids from the Marine Sponge *Axinella Carteri*. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1142–1146. (c) Ibrahim-Ouali, M. Total Synthesis of Steroids and Heterosteroids from BISTRO. *Steroids* **2015**, *98*, 9–28. (d) Van der Vies, J. Drug Delivery Systems and the Biological Activity of Steroids. *J. Steroid Biochem.* **1975**, *6*, 215–220.

equivalentes del oxidante (TBHP) se obtuvo un rendimiento del 40%. Cuando se emplearon 6.0 equivalentes de TBHP se obtuvo un rendimiento similar, del 42% (Tabla 5.13, entradas 1 y 2). Dado que el incremento en 1.5 equivalentes de oxidante no produjo una mejora significativa en el rendimiento, se consideró más adecuado seguir realizando los experimentos siguientes con 4.5 equivalentes de TBHP.

Los ensayos con otros esteroides mostraron que, a diferencia del acetato de colesterilo **164**, estos presentaban problemas de solubilidad en acetonitrilo. Por ello, se decidió probar la reacción con el sustrato modelo en otros disolventes como THF, tolueno, diclorometano o benceno, estando definida la temperatura de la reacción por los puntos de ebullición de cada uno de los disolventes. Cuando la reacción de oxidación del acetato de colesterilo **164** se realizó empleando THF, no se detectó producto de oxidación, recuperándose solamente el material de partida (Tabla 5.13, entrada 3). Con diclorometano, tolueno y benceno se obtuvo la cetona **165** con rendimientos de un 9, 15 y 45%, respectivamente (Tabla 5.13, entradas 4, 5 y 7). También se probó como disolvente el ácido acético, ya que esto permitiría, además de aumentar la temperatura de la reacción a 118 °C, evaluar la oxidación en un medio con pH ácido. Sin embargo, el rendimiento fue solo un 11% (Tabla 5.13, entrada 6). En vista de los resultados obtenidos, se empleó el benceno como disolvente para la reacción de oxidación de esteroides con L-prolina **124g** y TBHP.

Para comprobar si un exceso de L-prolina **124g** o el empleo del aminoácido en cantidad catalítica (0.6 equivalentes) podían mejorar el rendimiento hasta entonces obtenido, se realizaron los ensayos 11 y 12. Sin embargo, en ningún caso los rendimientos obtenidos superaron un 45%.

**Tabla 5.13.** Experimentos exploratorios para la oxidación alílica de acetato de colesterilo **164** con L-prolina **124g**, TBHP y Cu-Al Ox.

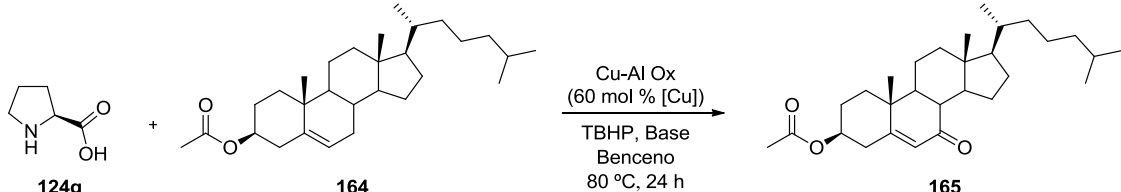
Entrada <sup>a</sup>	Disolvente	Temp. (°C)	L-prolina (equiv)	Cu-Al Ox (mg)	TBHP (equiv)	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	82	1	30	4.5	40
2	CH <sub>3</sub> CN	82	1	30	6.0	42
3	THF	66	1	30	4.5	N.r.
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	1	30	4.5	9
5	Tolueno	111	1	30	4.5	15
6	AcOH	118	1	30	4.5	11
<b>7</b>	<b>Benceno</b>	<b>80</b>	<b>1</b>	<b>30</b>	<b>4.5</b>	<b>45</b>
8	Benceno	80	-	30	4.5	12
9	Benceno	80	1	30	-	N.r.
10	Benceno	80	1	-	4.5	8
11	Benceno	80	1.5	30	4.5	34
12	Benceno	80	0.6	30	4.5	41

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando acetato de colesterilo **164** (0.5 mmol), L-prolina **124g**, TBHP, Cu-Al Ox (30 mg), reflujo en el disolvente seleccionado (2 mL), 24 h.

<sup>b</sup>Determinado por RMN.

Una vez obtenido un rendimiento moderado para el acetato de 7-oxo-colesterilo **165** (45%), se estudió si la presencia de una base mejoraba el rendimiento de la reacción suponiendo que fuese necesario un medio básico y que la L-prolina **124g** necesitara desprotonarse para coordinar mejor al cobre. La selección de las bases y los rendimientos obtenidos se muestran en la Tabla 5.14. En ningún caso se mejoró el 45% hasta ahora obtenido. Se descartó, por tanto, la necesidad de desprotonación de la L-prolina **124g** para formar el complejo con cobre y que la oxidación tenga lugar.

**Tabla 5.14.** Ensayos con diferentes bases para la oxidación alílica de acetato de colesterilo **164** con L-prolina **124g**, TBHP y Cu-Al Ox.

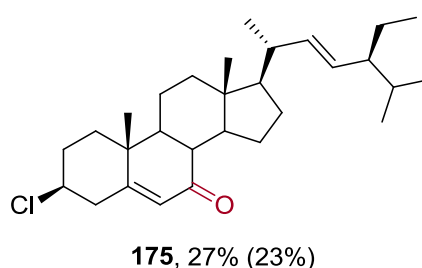
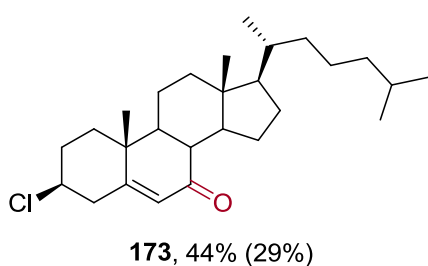
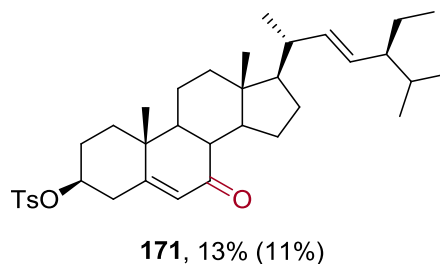
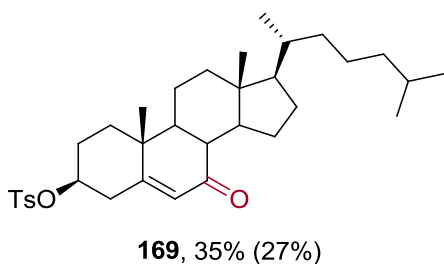
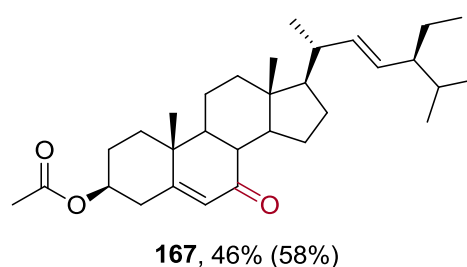
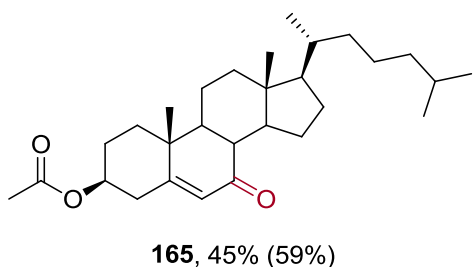
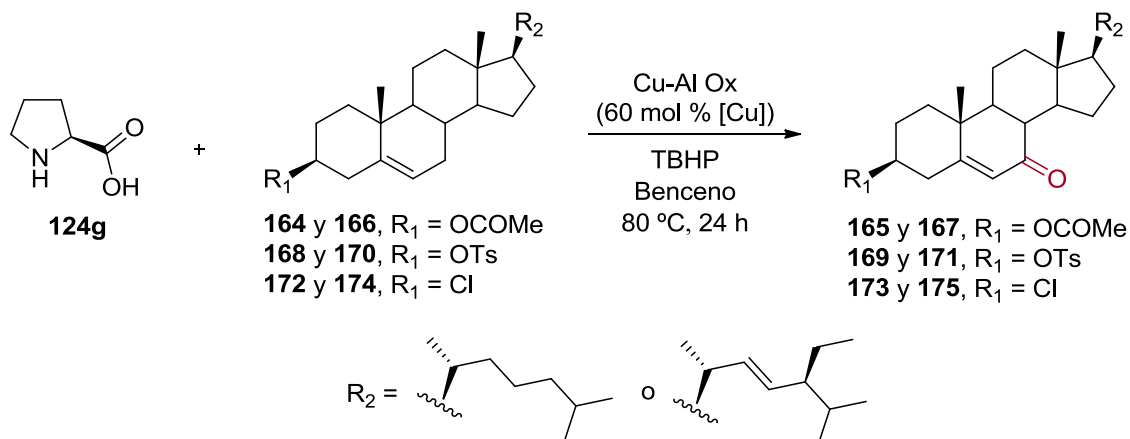


Entrada <sup>a</sup>	Base	Rto. (%) <sup>d</sup>
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	28
2	MeOK	8
3	KOH	23
4	<i>t</i> -BuOK	16
5	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	25
6	NaOH	26
7 <sup>b</sup>	TBAB	14
8 <sup>c</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TBAB	7

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando acetato de colesterilo **164** (0.5 mmol), L-prolina **124g** (1.0 equiv), TBHP (4.5 equiv), base (4.0 equiv), Cu-Al Ox (30 mg), reflujo en benceno (2 mL), 24 h. <sup>b</sup>TBAB (1.0 equiv). <sup>c</sup>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 equiv), TBAB (1 equiv). <sup>d</sup>Determinado por RMN.

Además del acetato de colesterilo **164**, se prepararon otros esteroides derivados del colesterol y el estigmasterol. Se sintetizaron un total de 6 derivados, mediante reacciones de acetilación, cloración y tosilación del grupo hidroxilo. Se sometieron a las condiciones obtenidas para la nueva metodología de oxidación alílica de alquenos con L-prolina **124g**, Cu-Al Ox y TBHP, obteniéndose seis productos con rendimientos moderados (Tabla 5.15).

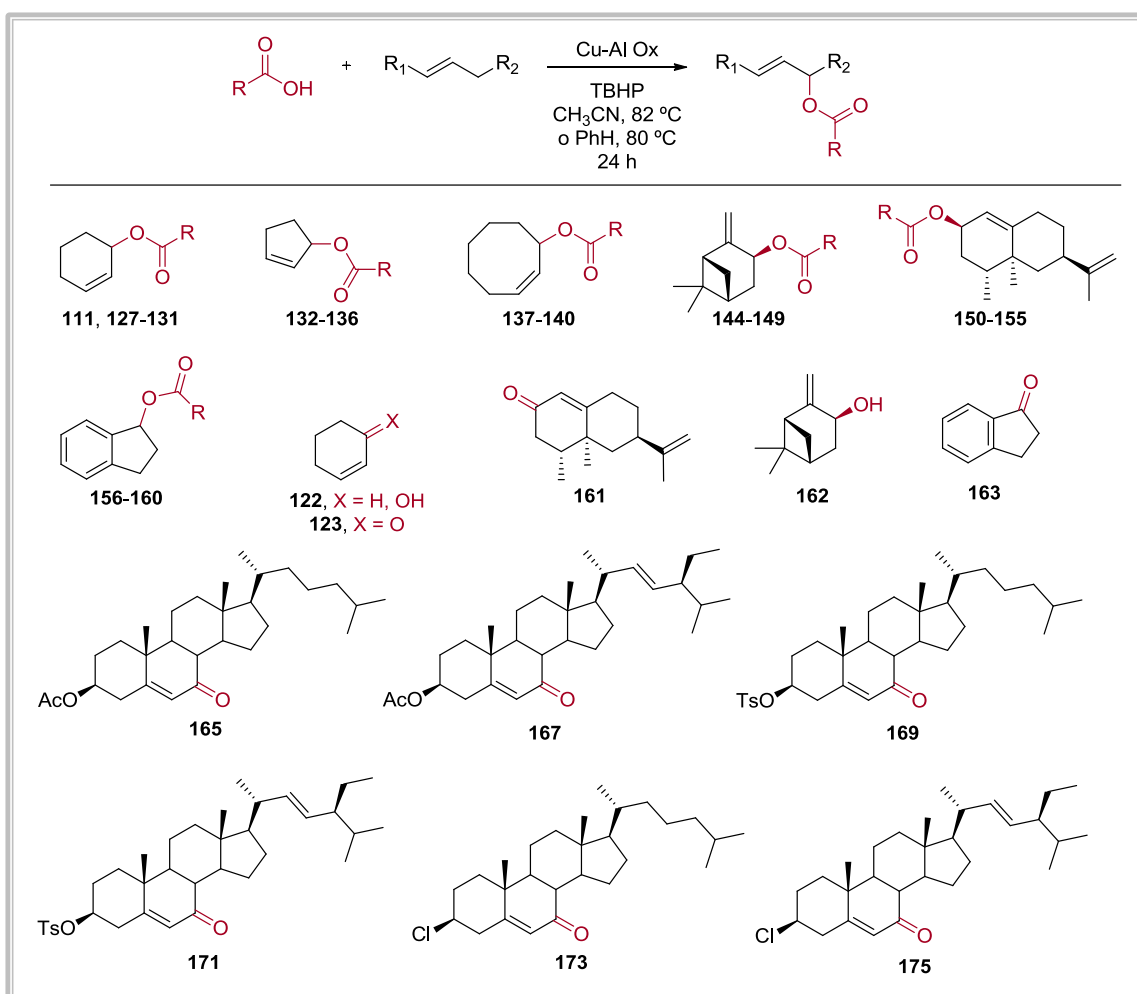
Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando el hidroxilo estaba protegido con el grupo acetato. En el caso de los tosilatos, los rendimientos fueron inferiores.

**Tabla 5.15.** Oxidación de esteroides en presencia de L-prolina **124g**, TBHP y Cu-Al Ox.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando el esteroide (0.5 mmol), L-prolina **124g** (1.0 equiv), TBHP (4.5 equiv), Cu-Al Ox (30 mg), reflujo en benceno, 24 h. <sup>b</sup>Rendimiento determinado por RMN (rendimiento aislado).

5.3. RESUMEN<sup>155</sup>

Se ha desarrollado una nueva metodología para la oxidación alílica de alquenos cíclicos y esteroides que se puede llevar a cabo de una manera técnicamente sencilla. Se obtuvo un total de 43 productos, con rendimientos elevados para cicloalquenos simples y alquenos más complejos como el  $\beta$ -pineno **141**, el (+)-valenceno **142** y el indano **143**, y rendimientos más moderados en el caso de los esteroides estudiados (Figura 5.20).



**Figura 5.20.** Productos obtenidos mediante la metodología de oxidación alílica de alquenos catalizada por Cu-Al Ox.

El Diseño de Experimentos (DoE) vuelve a ponerse de manifiesto como una valiosa herramienta estadística para la optimización de este tipo de procesos. Por su parte, el Cu-Al Ox ha demostrado su capacidad para catalizar la oxidación de alquenos

<sup>155</sup> García-Cabeza, A. L.; Marín-Barrios, R.; Moreno-Dorado, F. J.; Ortega, M. J.; Massanet, G. M.; Guerra, F. M. Allylic Oxidation of Alkenes Catalyzed by a Copper–Aluminum Mixed Oxide. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1598–1601.

ricos en electrones, ofreciendo una ruta prometedora para la síntesis de ésteres, alcoholes y cetonas alílicas en alquenos valiosos, tales como el sesquiterpeno valenceno **142** o los esteroides derivados del colesterol y del estigmasterol. Además, su preparación es susceptible de ser modificada y ajustable en cuanto a la proporción molar de los cationes metálicos divalente y trivalente en función de las necesidades del sistema de reacción y de las propiedades químicas que se esperan del catalizador.



# 6

## OXIDACIÓN DE KHARASCH-SOSNOVSKY DE CICLOHEXENO MEDIANTE MONOLITOS *HONEYCOMB* DE CARBÓN COMO SOPORTE DE CATALIZADORES DE COBRE

6.1. PRECEDENTES. MONOLITOS *HONEYCOMB* DE CARBÓN COMO SOPORTE DE CATALIZADORES DE COBRE.

6.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

6.3. RESUMEN.

### 6.1. PRECEDENTES. MONOLITOS *HONEYCOMB* DE CARBÓN COMO SOPORTE DE CATALIZADORES DE COBRE.

El carbón, especialmente después de su activación, es un material comúnmente empleado para diversas aplicaciones catalíticas debido a sus interesantes propiedades texturales.<sup>156</sup> Este material es usado como adsorbente o como soporte catalítico y se presenta convencionalmente en forma de polvo, granulado, esferas o tabletas.<sup>157</sup> A diferencia de las cerámicas, el carbón casi siempre ha sido descartado al considerarse un material no apropiado para los procesos de

<sup>156</sup> Marsh, H. *Activated Carbon Compendium*. Elsevier: Oxford, UK, 2001.

<sup>157</sup> Styles, A. B. *Catalyst Supports and Supported Catalysts*. Butterworths, Stoneham, MA: USA, 1987.

extrusión empleados en la fabricación de los monolitos con diseño de panal de abeja (*honeycomb*).

Sin embargo, el grupo de Química de Sólidos y Catálisis de la Universidad de Cádiz ha demostrado que con el uso de los aditivos adecuados, la obtención de este tipo de monolitos de carbón no es solo posible, sino que también es un proceso fácilmente controlable siguiendo las metodologías originalmente desarrolladas para los materiales cerámicos, haciendo posible la optimización de la composición de la masa carbonosa con el fin de poder ser extruida (Figura 6.1).<sup>158</sup>



**Figura 6.1.** Monolitos *honeycomb* de carbón (izquierda) y arcilla (derecha).

Las aplicaciones de estos materiales estructurados han sido varias y diversas. Además de su aplicación para la adsorción de compuestos orgánicos volátiles en fase gas<sup>159</sup> o la adsorción de contaminantes orgánicos en fase líquida,<sup>160</sup> los monolitos resultantes han sido empleados como soportes de catalizadores de Cu o Mn para la reducción catalítica a baja temperatura del NO,<sup>161</sup> o incluso como fase activa en la descomposición termocatalítica del metano para la síntesis de hidrógeno libre de CO<sub>2</sub>.<sup>162</sup> Cabe destacar que, para que todas estas aplicaciones relacionadas con la

<sup>158</sup> Gatica, J. M.; Rodríguez-Izquierdo, J. M.; Sánchez, D.; Ania, C.; Parra, J. B.; Vidal, H. Extension of Preparation Methods Employed with Ceramic Materials to Carbon Honeycomb Monoliths. *Carbon* **2004**, *42*, 3251–3254.

<sup>159</sup> (a) Gatica, J. M.; Rodríguez-Izquierdo, J. M.; Sánchez, D.; Chafik, T.; Harti, S.; Zaitan, H.; Vidal, H. Originally Prepared Carbon-Based Honeycomb Monoliths with Potential Application as VOCs Adsorbents. *C. R. Chim.* **2006**, *9*, 1215–1220. (b) Gatica, J. M.; Harti, S.; Vidal, H. Suitability of Honeycomb-Structured Carbon Filters for the Removal of O-Xylene in Gaseous Phase. *Av. Cienc. Ing.* **2012**, *3*, 33–43.

<sup>160</sup> Gatica, J. M.; Harti, S.; Vidal, H. Changing the Adsorption Capacity of Coal-Based Honeycomb Monoliths for Pollutant Removal from Liquid Streams by Controlling Their Porosity. *Appl. Surf. Sci.* **2010**, *256*, 7111–7117.

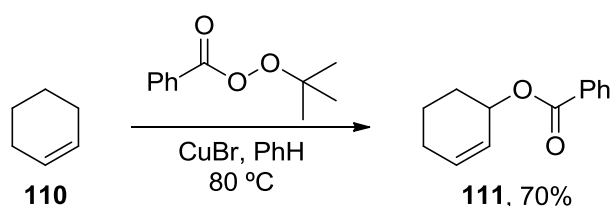
<sup>161</sup> Ouzzine, M.; Cifredo, G. A.; Gatica, J. M.; Harti, S.; Chafik, T.; Vidal, H. Original Carbon-Based Honeycomb Monoliths as Support of Cu or Mn Catalysts for Low-Temperature SCR of NO: Effects of Preparation Variables. *Appl. Catal. A Gen.* **2008**, *342*, 150–158.

<sup>162</sup> (a) Gatica, J. M.; Gómez, D. M.; Harti, S.; Vidal, H. Monolithic Honeycomb Design Applied to Carbon Materials for Catalytic Methane Decomposition. *Appl. Catal. A Gen.* **2013**, *458*, 21–27. (b) Gatica, J. M.; Cifredo, G. A.; Blanco, G.; Trasobares, S.; Vidal, H. Unveiling the Source of

catálisis ambiental puedan tener lugar, el diseño monolítico tipo *honeycomb* ha resultado fundamental.<sup>163</sup>

### 6.1.1. Aplicación a la oxidación de Kharasch-Sosnovsky del ciclohexeno **110**.

En el presente capítulo, se amplía el uso de los monolitos *honeycomb* de carbón al campo de la síntesis orgánica. En particular, se investiga su aplicación como soporte de catalizadores de cobre en la oxidación alílica de olefinas mediante la reacción de Kharasch-Sosnovsky en fase heterogénea (Figura 6.2).<sup>126</sup>



**Figura 6.2.** Reacción de Kharasch-Sosnovsky sobre ciclohexeno **110** en fase homogénea.

Esta reacción, como se ha descrito en el capítulo anterior, ha sido foco del interés de los químicos sintéticos durante mucho tiempo, siendo las sales de cobre una alternativa eficiente en fase homogénea, con múltiples ejemplos en la literatura.<sup>124,132b</sup> Sin embargo, en catálisis heterogénea, salvo algunos ejemplos muy específicos, la bibliografía es muy limitada,<sup>145,148,155,164</sup> siendo el principal problema la selectividad en la reacción: la oxidación alílica de olefinas compete con la epoxidación del doble enlace y destaca por la fácil tendencia a la formación de otros subproductos de oxidación.

Esta reacción puede ser catalizada por Cu(I) y Cu(II). Sin embargo, los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en relación a la  $\gamma$ - o  $\varepsilon$ -hidroxilación de enonas y a la oxidación alílica de alquenos ricos en electrones,<sup>107,155</sup> revelan la preferencia de las especies de Cu(II) en comparación con el Cu(0) o el Cu(I). En conexión con los trabajos anteriores de Gatica, Vidal y col.,<sup>161</sup> dependiendo de las variables seleccionadas para la preparación de los monolitos *honeycomb* de

Activity of Carbon Integral Honeycomb Monoliths in the Catalytic Methane Decomposition Reaction. *Catal. Today* **2015**, *249*, 86–93.

<sup>163</sup> Gatica, J. M.; Vidal, H. *Advances in Environmental Research*. Nova Science Publishers Inc.: New York, 2014; Vol. 35, pp 79-104.

<sup>164</sup> Saha, D.; Maity, T.; Sen, R. Heterogeneous Catalytic Epoxidation of Olefin over a Hydrothermally Synthesized 3D Phosphate Bridged copper(II) Framework. *J. Coord. Chem.* **2013**, *66*, 2444–2454.

carbón como soporte de catalizadores de cobre, se podrían obtener catalizadores de diseño monolítico con el cobre en un estado de oxidación preferente.

Después de los resultados obtenidos para la oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky mediante el empleo del Cu-Al Ox,<sup>155</sup> se continúa estudiando la aplicación de la catálisis heterogénea al desarrollo de nuevos métodos de funcionalización de enlaces C-H. Para ello, se emplean monolitos *honeycomb* de carbón como soporte de catalizadores de cobre.

## 6.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### 6.2.1. Monolitos *honeycomb* de carbón como soporte de catalizadores de cobre: Cu/C-c y Cu/C-m.<sup>165</sup>

Los monolitos de carbón con diseño de panal de abeja se prepararon a partir de un carbón bituminoso proporcionado por el Instituto Nacional del Carbón (INCAR). El procedimiento de preparación está basado en una metodología de extrusión<sup>158</sup> originalmente desarrollada para cerámicas y publicada por Casagrande y Atterberg.<sup>166</sup> Básicamente, esta metodología permite predecir la capacidad de extrusión de la pasta carbonosa por medición de parámetros sencillos relacionados con su humedad, lo que evita caer en los procedimientos de extrusión basados en ensayo y error. En general, esto se llevó a cabo empleando aditivos que permiten mejorar las características de manipulación de la pasta durante las operaciones de amasado y extrusión, y que dan mayor resistencia mecánica al producto definitivo después de su tratamiento térmico. Todos los componentes de la pasta fueron mezclados previamente para asegurar su homogeneidad.

Después del proceso de extrusión, los monolitos *honeycomb* de carbón se secaron a 80 °C durante una noche y se sometieron a procesos de pre-oxidación, carbonización y activación.<sup>161</sup>

Posteriormente, los catalizadores de cobre fueron preparados por inmersión de los monolitos *honeycomb* de carbón en una disolución acuosa de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Las muestras impregnadas se secaron mediante dos procesos diferentes: el proceso de secado convencional (en un horno a 90 °C durante una noche) o mediante empleo de microondas (500 W, 1 min). De esta forma, los catalizadores se llamaron Cu/C-c y Cu/C-m en función de si el secado fue convencional o en microondas, respectivamente. Finalmente, los precursores catalíticos se calcinaron a 400 °C durante 1 hora.<sup>161</sup>

---

<sup>165</sup> Todos los monolitos empleados para la presente investigación fueron preparados, caracterizados y suministrados por los Dres. J. M. Gatica y H. Vidal del grupo de Química de Sólidos y Catálisis del Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica y Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias (Universidad de Cádiz).

<sup>166</sup> Gippini, E. *Pastas Cerámicas*. Sociedad Española de Cerámica: Madrid, 1979.

## 6.2.2. Caracterización inicial de los monolitos Cu/C-c y Cu/C-m y su influencia sobre el desarrollo de la reacción.

### ❖ Caracterización composicional y textural.

El contenido de cobre de los catalizadores fue determinado por ICP-MS (Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente). Como puede observarse en la Tabla 6.1, la cantidad de cobre en el monolito Cu/C-m resultó ser aproximadamente el doble que en el monolito Cu/C-c. Para monolitos de igual dimensión, el mayor contenido en cobre del monolito Cu/C-m podría deberse a la quema parcial de carbono iniciada durante el tratamiento de secado con microondas, y luego en el proceso de activación, con el fin de descomponer el precursor metálico. La pérdida de carbono podría implicar un incremento relativo en el contenido de cobre.

La caracterización textural de cada uno de los catalizadores se llevó a cabo mediante fisisorción de N<sub>2</sub> con muestras trituradas de los monolitos, demostrando el carácter microporoso de los materiales, también observado en el monolito de carbón antes de soportar los catalizadores de cobre.<sup>158,159a</sup> Además, se observó una disminución en el área de superficie específica BET y en el volumen de poro en ambos monolitos Cu/C-c y Cu/C-m en comparación con el soporte de carbón debido al cubrimiento parcial de la superficie con las fases de cobre depositadas.

**Tabla 6.1.** Resultados de caracterización composicional mediante análisis ICP y caracterización textural mediante fisisorción de N<sub>2</sub>.

Muestra	Cu (% p/p)	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> /g)	Vol. Poro (mL/g)
Cu/C-c	2.16±0.07	200	0.104
Cu/C-m	4.73±0.10	451	0.213
Soporte	-	521	0.274

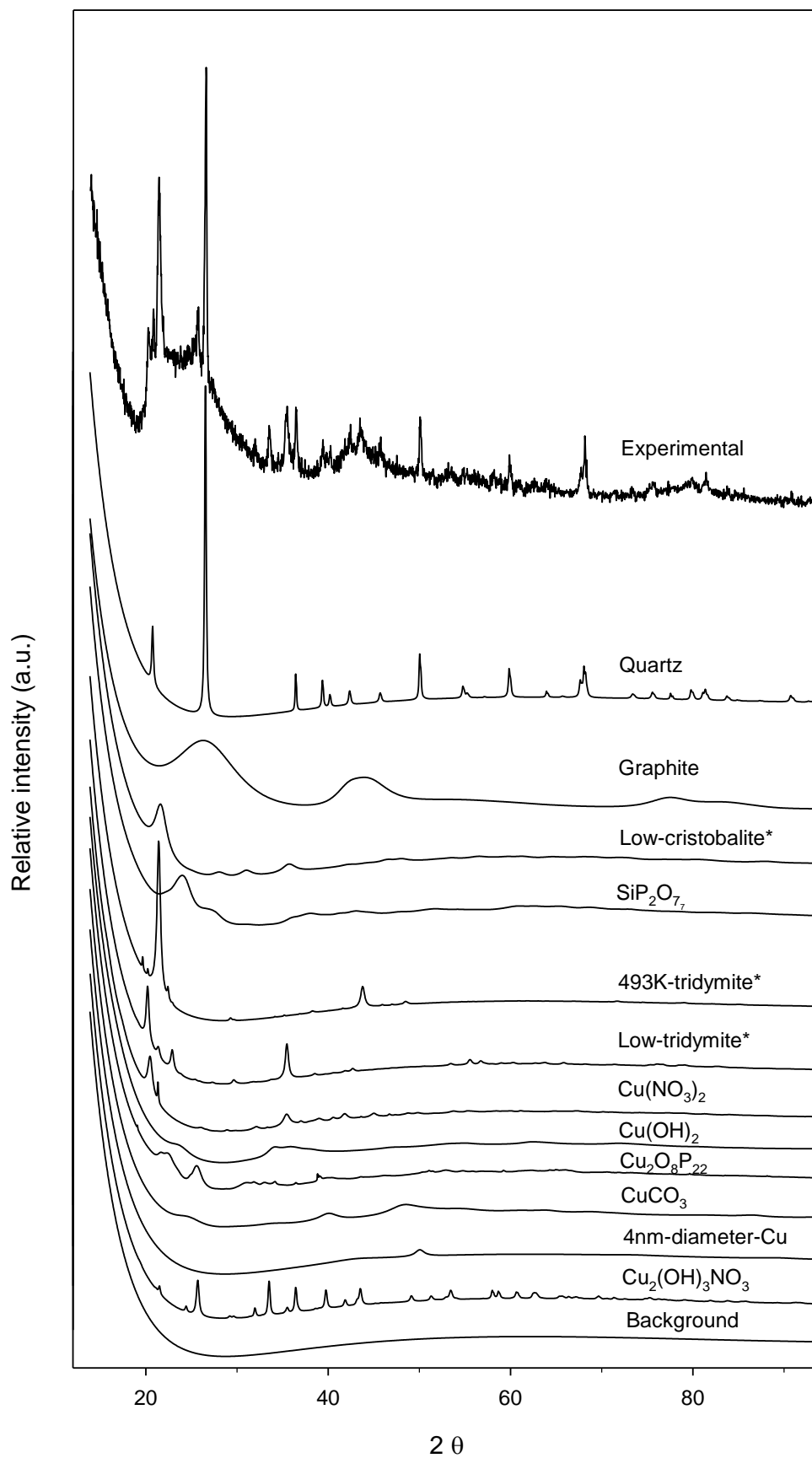
### ❖ Difracción de Rayos X con análisis Rietveld.<sup>167</sup>

Se emplearon los análisis por Difracción de Rayos X (DRX) para analizar la composición de las fases presentes en cada una de las muestras. Para ello, se aplicó el método de Rietveld, que permite simular el espectro de Difracción de Rayos X, para asegurar de esta forma la identificación de las fases. Los análisis revelan la elevada

<sup>167</sup> Qi, W. H.; Wang, M. P. Size and Shape Dependent Lattice Parameters of Metallic Nanoparticles. *J. Nanoparticle Res.* **2005**, *7*, 51–57.

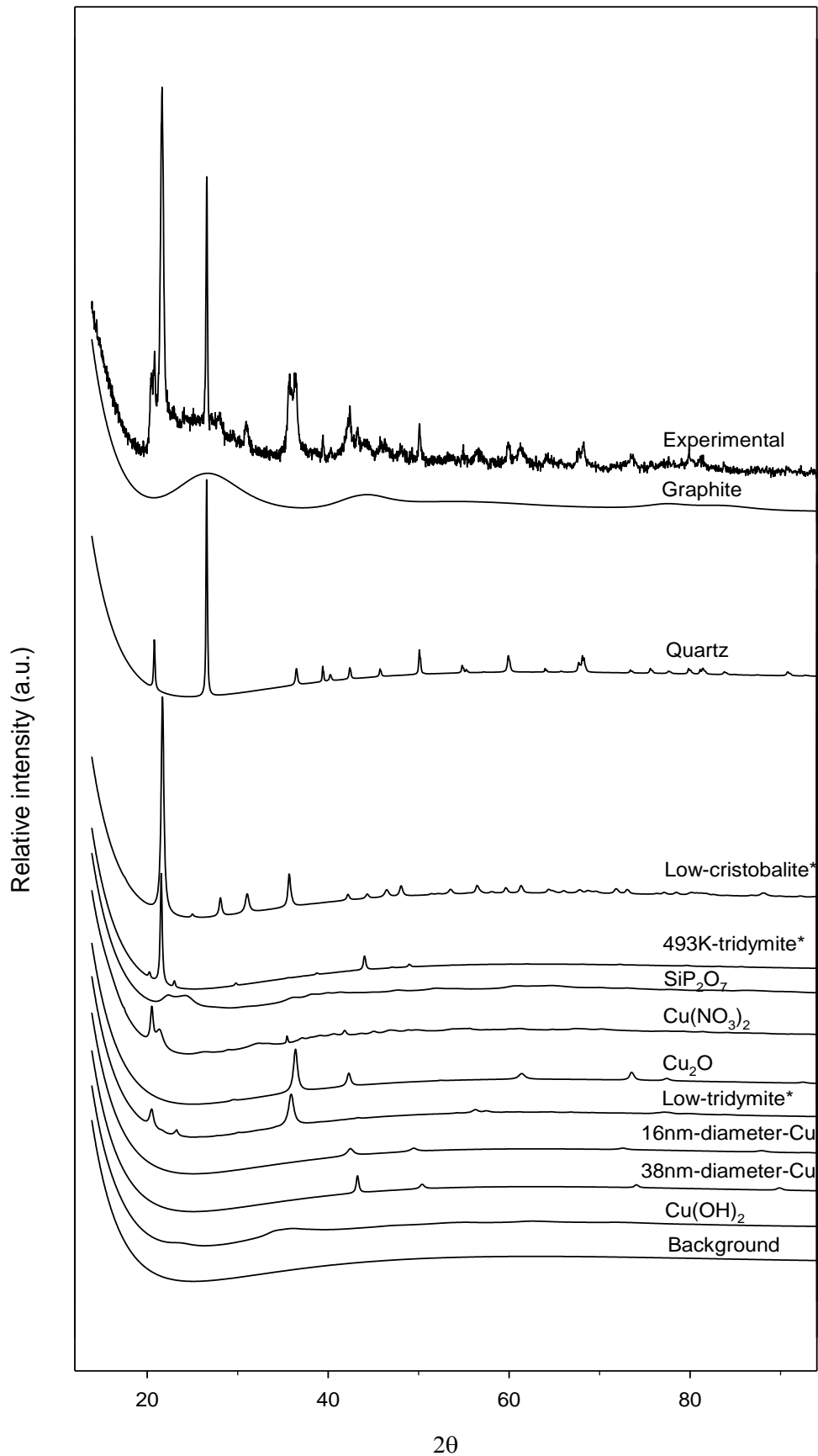
complejidad en cuanto a composición estructural de ambos catalizadores. Las Figuras 6.3 y 6.4 muestran los difractogramas experimentales para Cu/C-c y Cu/C-m, respectivamente.

En ambos casos se detectó Cu(0), sin embargo, el Cu(I) solo se detectó en forma de Cu<sub>2</sub>O en el catalizador Cu/C-m. Por el contrario, aunque en ambos catalizadores se detectó Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, los datos revelaron la presencia de otra fase de nitrato (Cu<sub>2</sub>(OH)<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) en el monolito secado de forma convencional (Cu/C-c). Todos estos resultados sugieren que el proceso de secado usado en la preparación de los catalizadores resultó ser un parámetro clave para definir el estado redox final de la fase activa en cada caso. Particularmente, el empleo de microondas parece favorecer la reducción del cobre, mientras que el secado convencional tiende a estabilizar las especies de Cu(II).



**Figura 6.3.** Difractograma obtenido para el catalizador Cu/C-c mediante DRX y su deconvolución en las fases presentes según análisis Rietveld.

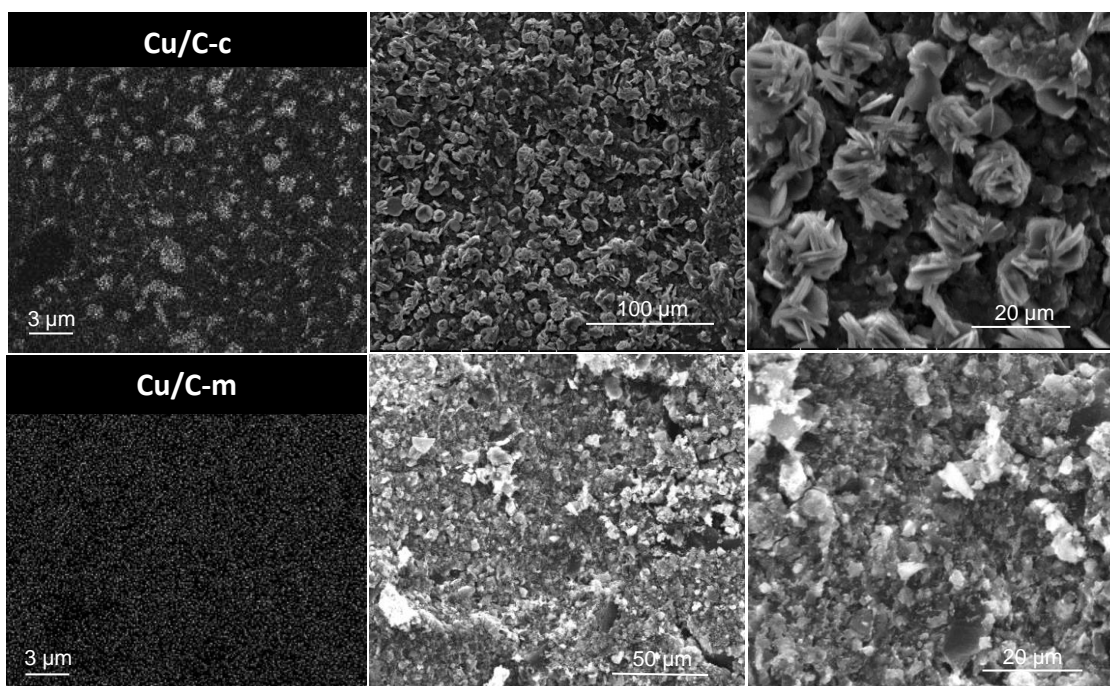




**Figura 6.4.** Difractograma obtenido para el catalizador Cu/C-m mediante DRX y su deconvolución en las fases presentes según análisis Rietveld.

❖ Estudio SEM-EDS.

La caracterización mediante SEM y análisis EDS reveló diferencias significativas entre ambos catalizadores. Tal y como se observa en la Figura 6.5, existe diferencia en el aspecto y en el mayor tamaño de las partículas de la fase metálica (contraste brillante en la imagen) en el catalizador Cu/C-c en relación con el catalizador Cu/C-m. Mientras que en el primero el cobre está presente como grandes agregados, en el segundo se extiende de una forma más uniforme. La homogeneidad en su distribución y la dispersión fueron mayores en el catalizador secado mediante microondas (Cu/C-m). La heterogeneidad de la distribución de la fase metálica en el catalizador Cu/C-c podría deberse a una migración del cobre en el secado convencional de la muestra.



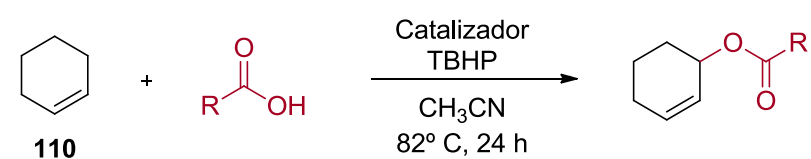
**Figura 6.5.** Imágenes SEM de los catalizadores Cu/C-c y Cu/C-m.

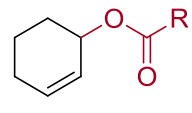
La técnica EDS también permitió detectar en ambos monolitos la presencia muy minoritaria de otros elementos metálicos tales como Al, K, Ca, Fe y Ti y otros elementos pseudometálicos o no metálicos como Si, P y S, que podrían encontrarse ya en el carbón bituminoso de partida o que podrían deberse al uso de los aditivos añadidos para el proceso de extrusión. Sin embargo, su posible influencia en el rendimiento de la reacción puede ignorarse debido a que, como se mostrará más adelante, el empleo del soporte de carbón por sí solo no catalizó la reacción de oxidación alílica empleada como modelo.

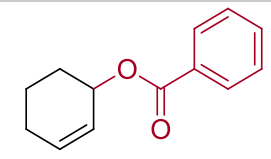
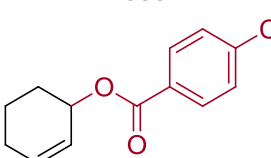
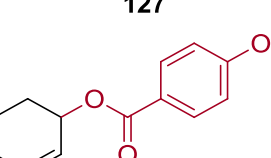
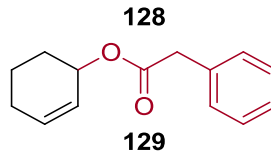
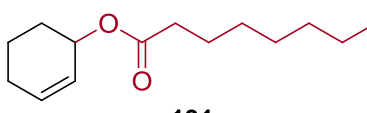
### 6.2.3. Oxidación alílica de ciclohexeno **110** empleando los catalizadores Cu/C-c y Cu/C-m.

En primer lugar, con el fin de comprobar la actividad catalítica de ambos monolitos de carbón, Cu/Cu-c y Cu/C-m, se realizaron una serie de experimentos para la oxidación alílica de ciclohexeno **110** empleando muestras trituradas en suspensión de los correspondientes monolitos (Tabla 6.2).

**Tabla 6.2.** Oxidación alílica de ciclohexeno **110** con muestras de Cu/C-c y Cu/C-m trituradas.



**110** +  $\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$   $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, 82}^\circ\text{C, 24 h}]{\text{Catalizador TBHP}}$  

Entrada <sup>a</sup>	Ác. carboxílico	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>	
			Cu/C-c	Cu/C-m
1	Ác. Benzoico <b>124a</b>	 <b>111</b>	85	40
2	Ác. 4-clorobenzoico <b>124b</b>	 <b>127</b>	100	40
3	Ác. 4-metoxibenzoico <b>124c</b>	 <b>128</b>	79	34
4	Ác. fenilacético <b>124d</b>	 <b>129</b>	56	25
5	Ác. octanoico <b>124f</b>	 <b>131</b>	60	25

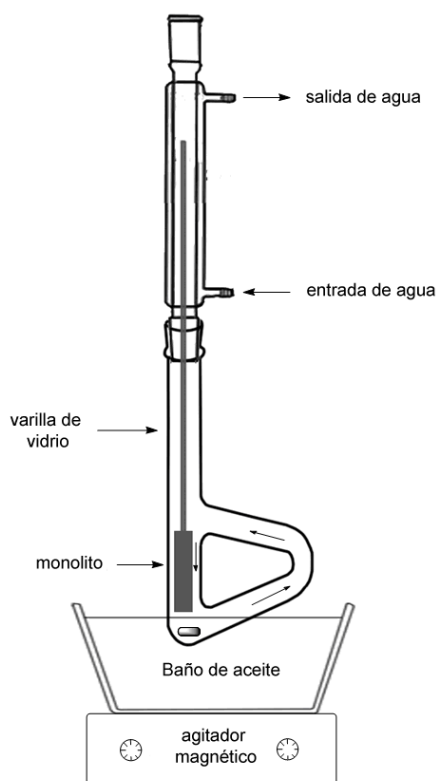
<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando los ácidos carboxílicos **124a-d** y **124f** (1.0 mmol), ciclohexeno **110** (4.0 mmol), TBHP (1.5 mmol), 60 mg de Cu/C-c (2.0 mol%) o 60 mg de Cu/C-m (4.5 mol%), a reflujo en acetonitrilo (4 mL), 24 h. <sup>b</sup>Determinado por CG.

Se llevaron a cabo 5 ensayos para cada uno de los catalizadores con diferentes ácidos carboxílicos. En todos los casos se obtuvo el correspondiente éster alílico. Sin embargo, cuando se emplearon las muestras trituradas del catalizador Cu/C-c, que presentaron un secado convencional en horno, el rendimiento de los productos de oxidación alílica del ciclohexeno **110** fue superior. Además, se realizó un ensayo en blanco empleando un monolito de carbón sin catalizador de cobre soportado. Se comprobó que en ausencia del catalizador de cobre, la reacción de oxidación alílica del ciclohexeno **110** no tuvo lugar (solo se detectó un 4% de benzoato de ciclohexenilo **111**).

Una vez demostrado el potencial como catalizador de los monolitos impregnados sobre la reacción de Kharasch-Sosnovsky del ciclohexeno **110**, se diseñó un segundo tipo de experimento que consistió en el empleo de las unidades completas de los monolitos *honeycomb* (véase apartado 10.2.30 para más información).

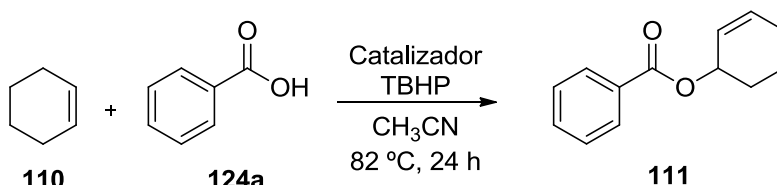
Para ello, se llevó a cabo la benzoiloxilación del ciclohexeno **110** como reacción modelo en un tubo de Thiele, que permitió la recirculación de la mezcla de reacción a través de los canales internos del monolito (Figura 6.6). Con este procedimiento se consiguió una separación sencilla del catalizador del medio de reacción, pudiéndose aislar el producto mediante un tratamiento más sencillo. Tras cada ciclo de reacción, se llevó a cabo un nuevo montaje, con el catalizador reutilizado y la nueva adición de los materiales de partida y los aditivos. Así pues, se estudió la estabilidad de cada uno de los monolitos *honeycomb* de carbón con los catalizadores de cobre soportados después de ciclos de reacción consecutivos de 24 horas.

Como se muestra en la Tabla 6.3, se midieron los rendimientos de cada ciclo de reacción a las 4, 6 y 24 horas mediante cromatografía de gases. Como referencia, también se incluye el rendimiento obtenido con el monolito de carbón sin catalizador de cobre (2%). Como puede comprobarse, el catalizador Cu/C-c resultó muy estable, ofreciendo un rendimiento cuantitativo del benzoato de ciclohexenilo **111** después del cuarto ciclo. A partir del quinto ciclo, el rendimiento decayó a un 64%. El catalizador de Cu/C-c ofreció una resistencia mecánica buena, lo que está en acuerdo con la pequeña pérdida de peso del monolito al final del experimento (solo 132 mg). Por el contrario, cuando se empleó el monolito Cu/C-m, éste se rompió antes de finalizar el primer ciclo de 24 horas y el rendimiento máximo obtenido para el benzoato de ciclohexenilo **111** fue del 35%. La pobre resistencia mecánica del monolito Cu/C-m podría ser debida a su mayor porosidad y menor densidad en comparación con el Cu/C-c.



**Figura 6.6.** Montaje para la oxidación alílica de ciclohexeno **110** en un tubo de Thiele.

**Tabla 6.3.** Oxidación alílica de ciclohexeno **110** en fase heterogénea en presencia de ácido benzoico **124a** y TBHP y de monolitos Cu/C-c y Cu/C-m.<sup>a</sup>



Cat.	Ciclo <sup>a</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup> 4h	Rto. (%) <sup>b</sup> 6h	Rto. (%) <sup>b</sup> 24h	Peso del monolito (g)
Cu/C-c	1	63	66	100	1.779
	2	55	69	99	1.782
	3	54	70	100	1.724
	4	50	67	100	1.664
	5	28	45	64	1.696
	Después del quinto ciclo				1.647
Cu/C-m <sup>c</sup>	1	35	34	35	1.395
Soporte	1	-	-	2	1.547

<sup>a</sup>Todas las reacciones y ciclos se llevaron a cabo por inmersión del monolito en un tubo de Thiele, empleando ciclohexeno **110** (40 mmol), ácido benzoico **124a** (10 mmol) y TBHP (15 mmol), a reflujo en acetonitrilo (30 mL). <sup>b</sup>Determinado por CG. <sup>c</sup>El monolito solamente duró un ciclo. Se recuperó un pequeño fragmento (0.519 g)

Los resultados de caracterización discutidos hasta ahora apuntan a que el proceso de secado del catalizador monolítico en microondas se traduce en mejores propiedades texturales, un mayor grado de descomposición del precursor de cobre y a una mayor homogeneidad y dispersión de la fase activa. Sin embargo, esto no conduce a mejores resultados para la oxidación alílica del ciclohexeno **110**, siendo el catalizador Cu/C-c el que mostró mayores rendimientos. Esto implica que la actividad catalítica debe estar controlada por otros parámetros. Por ello, se llevó a cabo un estudio XPS (Espectroscopía de Fotoelectrones emitidos por Rayos X).

#### 6.2.4. Estudio XPS de los monolitos Cu/C-c y Cu/C-m.

La Espectroscopía de Fotoelectrones emitidos por Rayos X es una técnica particularmente sensible a la presencia de Cu(II) en la superficie, donde la reacción tiene lugar. Además, el estudio XPS puede ser una buena opción para investigar los cambios químicos en la fase dispersa de cobre, con el fin de entender mejor las causas de desactivación de los monolitos en el curso de la reacción.

Para ello, se analizaron pequeños fragmentos de cada uno de los monolitos, antes y después de la última reacción de cada ciclo.

En primer lugar, entre las conclusiones extraídas del estudio XPS, cabe destacar el hecho de que el cobre de la superficie de los monolitos se oxidó completamente a Cu(II) en ambos catalizadores, Cu/C-c y Cu/C-m. Sin embargo, la técnica XPS permite distinguir la procedencia de los iones Cu(II). Mientras que el espectro XPS para el monolito Cu/C-c coincide con lo publicado en la literatura para el CuO, el espectro de XPS para el monolito Cu/C-m coincide con los datos asignados para el Cu(OH)<sub>2</sub>.<sup>168</sup> Esto podría ser la clave de la mayor actividad catalítica de las muestras monolíticas secadas mediante el método convencional.

Llegar a entender la influencia de los aniones O<sup>2-</sup> y OH<sup>-</sup> que acompañan a los cationes Cu(II) en la actividad catalítica de los monolitos sobre la oxidación alílica del ciclohexeno **110** dista de ser una tarea sencilla. No obstante, existe bibliografía como el trabajo de Komiya y col., que revela que la actividad catalítica de las sales de cobre en la oxidación alílica de alquenos depende de la capacidad donadora de electrones

---

<sup>168</sup> (a) Biesinger, M. C.; Lau, L. W. M.; Gerson, A. R.; Smart, R. S. C. Resolving Surface Chemical States in XPS Analysis of First Row Transition Metals, Oxides and Hydroxides: Sc, Ti, V, Cu and Zn. *Appl. Surf. Sci.* **2010**, *257*, 887–898. (b) Biesinger, M. C.; Hart, B. R.; Polack, R.; Kobe, B. A.; Smart, R. S. C. Analysis of Mineral Surface Chemistry in Flotation Separation Using Imaging XPS. *Miner. Eng.* **2007**, *20*, 152–162.

del contraión de la fuente de cobre.<sup>169</sup> Por tanto, todo apunta a que la presencia de diferentes especies en el medio afecta definitivamente al desarrollo de la reacción.

En segundo lugar, el estudio XPS reveló la disminución del contenido de Cu(II) de la superficie relativa para ambos catalizadores, lo que resulta consistente con las observaciones anteriores de otros autores que informaron sobre el papel clave de las especies carbonosas en la reducción de Cu(II) a Cu(I) en los catalizadores Cu-ZSM-5.<sup>170</sup> Considerando que el cobre debe ser la fase activa en la reacción de oxidación, esta desaparición podría explicar la desactivación observada para el monolito Cu/C-c a partir del quinto ciclo de reacción.

Por otra parte, el bloqueo de los sitios activos de cobre por la deposición de especies carbonosas, también podría explicar que el porcentaje de cobre detectado por XPS disminuyera. Como se observa en la Tabla 6.4, a medida que aumenta el contenido en carbono después del empleo del monolito, decrece la cantidad de los otros elementos originalmente presentes en la superficie de éste, como es el caso del N y el O.

**Tabla 6.4.** Composición elemental para la superficie de los monolitos Cu/C-c y Cu/C-m de acuerdo a los análisis XPS.

Muestra	%C	%Cu	%O	%N
Cu/C-c <sup>a</sup>	20.4	18.9	52.4	8.3
Cu/C-c <sup>b</sup>	52.8	7.1	36.9	3.3
Cu/C-m <sup>a</sup>	21.1	16.9	53.7	8.2
Cu/C-m <sup>b</sup>	66.3	3.2	23.8	6.7

<sup>a</sup>Antes de los ciclos de reacción. <sup>b</sup>Después de los ciclos de reacción.

De acuerdo a la literatura,<sup>142,171</sup> se han observado efectos relacionados con la pérdida de la fase activa catalítica desde la superficie del catalizador al medio de reacción (*leaching effects*) en reacciones similares desarrolladas sobre catalizadores basados en metales de transición soportados. Sin embargo, en este caso, el análisis

<sup>169</sup> Komiya, N.; Naota, T.; Oda, Y.; Murahashi, S.-I. Aerobic Oxidation of Alkanes and Alkenes in the Presence of Aldehydes Catalyzed by Copper Salts and Copper-Crown Ethers. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1997**, *117*, 21–37.

<sup>170</sup> Dossi, C.; Fusi, A.; Moretti, G.; Recchia, S.; Psaro, R. On the Role of Carbonaceous Material in the Reduction of Cu<sup>2+</sup> to Cu<sup>+</sup> in Cu-ZSM-5 Catalysts. *Appl. Catal. A Gen.* **1999**, *188*, 107–119.

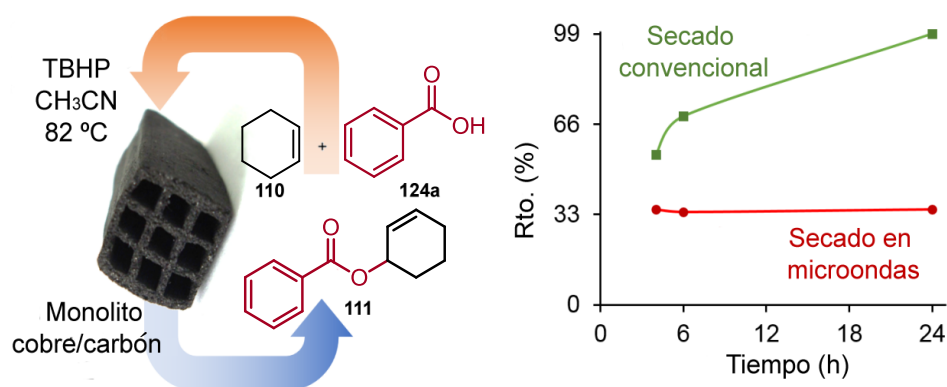
<sup>171</sup> Lempers, H. E. B.; Sheldon, R. A. The Stability of Chromium in CrAPO-5, CrAPO-11, and CrS-1 during Liquid Phase Oxidations. *J. Catal.* **1998**, *175*, 62–69.

composicional por ICP de los monolitos después del ciclo de reacción no permitió detectar ninguna pérdida significativa en la cantidad de cobre del catalizador.



### 6.3. RESUMEN.<sup>172</sup>

Por primera vez se han utilizado monolitos de carbón con diseño de panal de abeja como soporte de catalizadores de cobre en reacciones de oxidación alílica. Concretamente, se han empleado catalizadores de cobre soportados (Cu/C-c y Cu/C-m) que han ofrecido buenos y excelentes rendimientos y han mostrado una alta estabilidad en la oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky del ciclohexeno **110** (Figura 6.7). A diferencia de la catálisis homogénea, el empleo de un catalizador sólido para llevar a cabo la oxidación alílica de olefinas, permite simplificar el procedimiento de aislamiento de los productos de oxidación y reciclar el catalizador, hasta un total de 5 ciclos, como es el caso del monolito Cu/C-c. Además, el empleo de monolitos *honeycomb* permite la recirculación de la mezcla de reacción a través de sus canales longitudinales, lo que aporta una ventaja adicional relacionada con la facilidad operacional.



**Figura 6.7.** Representación gráfica de la oxidación en fase heterogénea del ciclohexeno **110** mediante monolitos de carbón con catalizadores de cobre soportados.

La investigación desarrollada ha demostrado que el comportamiento catalítico de los monolitos puede ser sensible a algunos parámetros de su preparación tales como la forma de secarlos después de impregnarlos con el precursor de cobre. Además, se ha empleado una amplia batería de técnicas de caracterización (análisis composicional, análisis textural, medidas de Difracción de Rayos X, estudios SEM-EDS y análisis XPS) para discutir, justificar y entender la mejor actividad catalítica del monolito secado de forma convencional frente al catalizador secado mediante microondas.

<sup>172</sup> Gatica, J. M.; García-Cabeza, A. L.; Yeste, M. P.; Marín-Barrios, R.; González-Leal, J. M.; Blanco, G.; Cifredo, G. A.; Guerra, F. M.; Vidal, H. Carbon Integral Honeycomb Monoliths as Support of Copper Catalysts in the Kharasch-Sosnovsky Oxidation of Cyclohexene. *Chem. Eng. J.* **2016**, *290*, 174–184.



# 7

## ACILOXILACIÓN DE 1,4-DIOXANOS Y 1,4-DITIANOS CATALIZADA POR UN ÓXIDO MIXTO DE COBRE Y HIERRO

7.1. PRECEDENTES.  $\alpha$ -ACILOXILACIÓN DE ÉTERES Y TIOÉTERES .

7.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

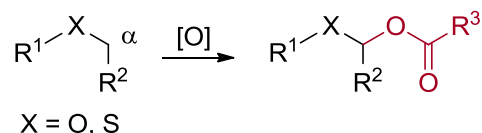
7.3. RESUMEN.

### 7.1. PRECEDENTES. $\alpha$ -ACILOXILACIÓN DE ÉTERES Y TIOÉTERES.

Existen algunos sustratos que presentan las características estructurales y electrónicas apropiadas para que la funcionalización C-H tenga lugar. Por ejemplo, la introducción de un nuevo grupo funcional oxigenado en el enlace C(sp<sup>3</sup>)-H localizado en posición  $\alpha$  a un átomo de oxígeno es posible debido a la relativamente débil energía de disociación de este tipo de enlaces.<sup>173</sup>

<sup>173</sup> Krylov, I. B.; Vil', V. A.; Terent'ev, A. O. Cross-Dehydrogenative Coupling for the Intermolecular C-O Bond Formation. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 92–146. (b) Zhao, J.; Fang, H.; Zhou, W.; Han, J.; Pan, Y. Iron-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling Esterification of Unactive C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds with Carboxylic Acids for the Synthesis of  $\alpha$ -Acyloxy Ethers. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3847–3855. (c) Majji, G.; Guin, S.; Rout, S. K.; Behera, A.; Patel, B. K. Cyclic Ethers to Esters and Monoesters to Bis-Esters with Unconventional Coupling Partners under Metal Free Conditions via sp<sup>3</sup> C-H Functionalization. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12193–12196.

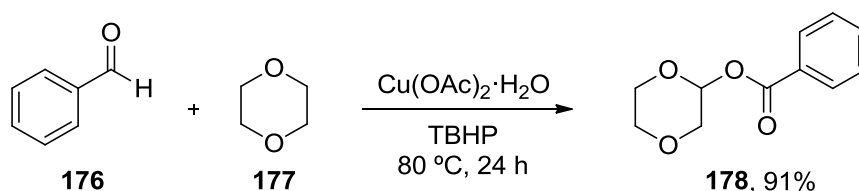
La  $\alpha$ -aciloxilación de éteres y tioéteres consiste en la reacción de oxidación de un enlace C-H mediante la incorporación un grupo aciloxilo en la posición  $\alpha$  al heteroátomo (Figura 7.1).



**Figura 7.1.** Reacción genérica de aciloxilación de éteres y tioéteres en posición  $\alpha$ .

Una inspección de la literatura reveló un interés cada vez más creciente en este tipo de transformación, basada fundamentalmente en el empleo de catalizadores de cobre.<sup>174,125</sup>

En este ámbito, recientemente el grupo de Fu y Yuan<sup>175</sup> ha publicado una metodología para la formación de enlaces C-O catalizada por acetato de cobre mediante una reacción de acoplamiento cruzado oxidante entre aldehídos y éteres (Figura 7.2). La reacción entre el benzaldehído **176** y el 1,4-dioxano **177** en presencia de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , empleando el TBHP como agente oxidante y el propio aldehído en exceso como disolvente, daría lugar al benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo **178** con buen rendimiento.

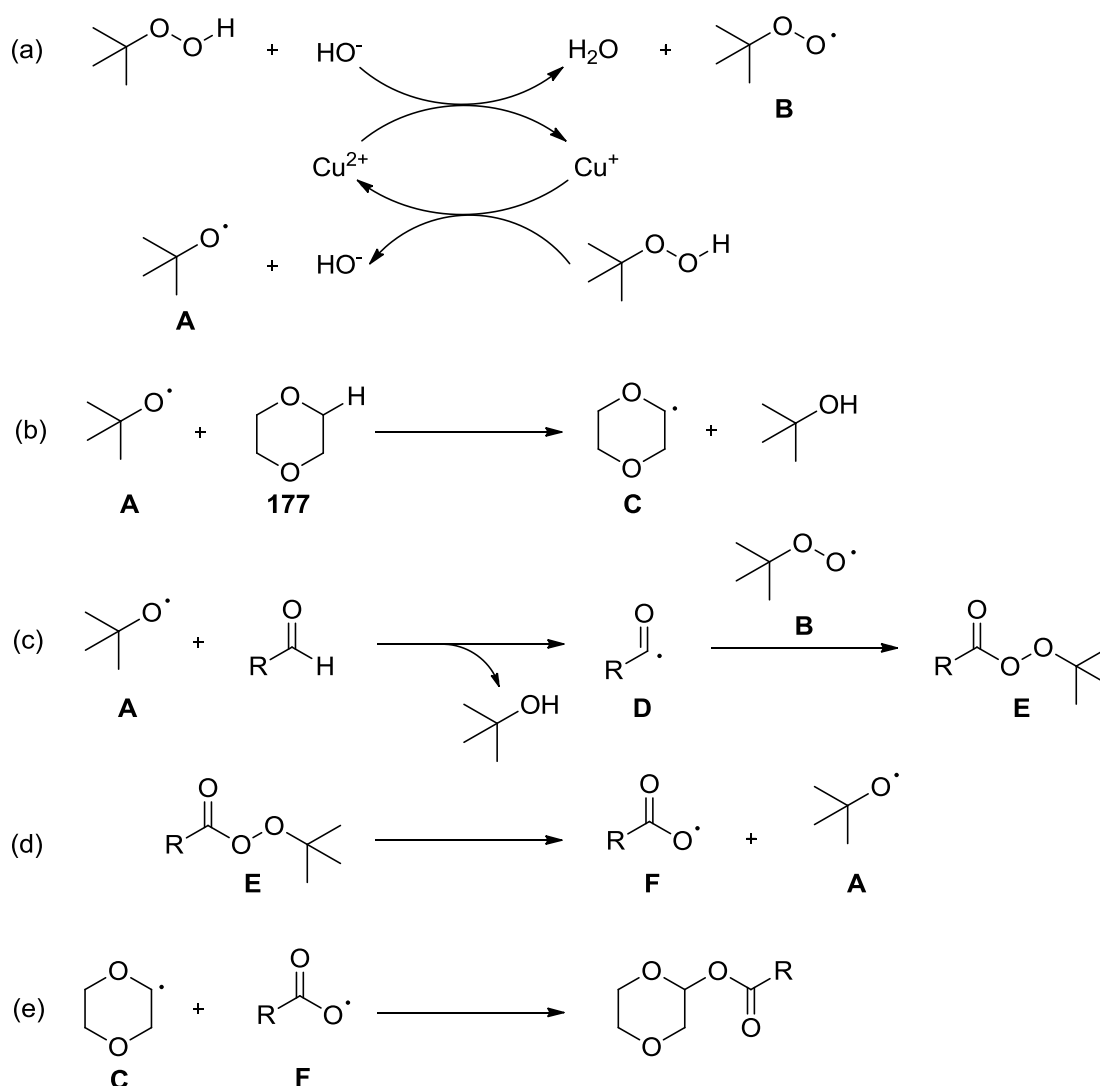


**Figura 7.2.** Reacción de acoplamiento cruzado oxidante entre el benzaldehído **176** y el 1,4-dioxano **177**.

<sup>174</sup> (a) Rout, S. K.; Guin, S.; Ali, W.; Gogoi, A.; Patel, B. K. Copper-Catalyzed Esterification of Alkylbenzenes with Cyclic Ethers and Cycloalkanes via  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  Activation Following Cross-Dehydrogenative Coupling. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3086–3089. (b) Wang, Q.; Geng, H.; Chai, W.; Zeng, X.; Xu, M.; Zhu, C.; Fu, R.; Yuan, R. Copper-Catalyzed Formation of C-O Bonds by Oxidative Coupling of Benzylic Alcohols with Ethers. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6850–6853. (c) Priyadarshini, S.; Joseph, P. J. A.; Kantam, M. L. Copper Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Carboxylic Acids: An Expedient Route to Amides, 5-Substituted  $\gamma$ -Lactams and  $\alpha$ -Acyloxy Esters. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18283–18287. (d) Liu, Z.-Q.; Zhao, L.; Shang, X.; Cui, Z. Unexpected Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Cleavage of  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$  Bond of Glycol Ethers. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3218–3221. (e) Kumar, G. S.; Pieber, B.; Reddy, K. R.; Kappe, C. O. Copper-Catalyzed Formation of C-O Bonds by Direct  $\alpha$ -C-H Bond Activation of Ethers Using Stoichiometric Amounts of Peroxide in Batch and Continuous-Flow Formats. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 6124–6128.

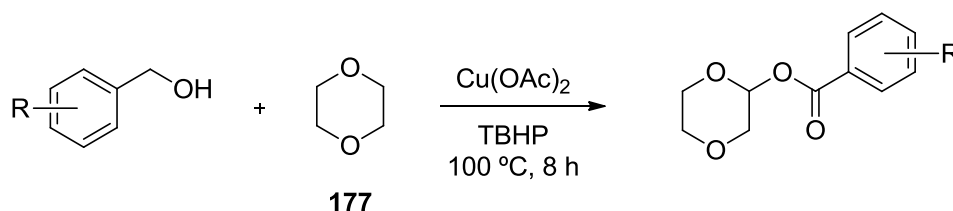
<sup>175</sup> Wang, Q.; Zheng, H.; Chai, W.; Chen, D.; Zeng, X.; Fu, R.; Yuan, R. Copper Catalyzed C-O Bond Formation via Oxidative Cross-Coupling Reaction of Aldehydes and Ethers. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6549–6553.

Los experimentos mecanísticos sugieren que la reacción ocurre a través de un radical intermedio aciloxilo, generado *in situ* desde el aldehído. La Figura 7.3 muestra cómo inicialmente los radicales *terc*-butoxilo **A** y *terc*-butilperoxilo **B** se generan en el ciclo catalítico mediante la ayuda del cobre (Esquema a). A continuación, el radical **A** sustrae un H del enlace C-H adyacente al átomo de oxígeno en el 1,4-dioxano **177** para producir el intermedio **C** (Esquema b). Desde el aldehído, el intermedio **A** atrapa un H para formar el radical acilo **D**, que se une con el peréster de *terc*-butilo **E** (Esquema c). A su vez, **E** se descompone para dar el radical aciloxilo **F** y el radical *terc*-butoxilo **A** (Esquema d). Finalmente, el acoplamiento de **F** y **C** proporciona el producto esperado.



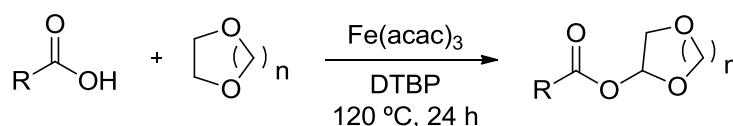
**Figura 7.3.** Mecanismo radicalario para la reacción de acoplamiento cruzado oxidante propuesto por el grupo de Fu y Yuan.

También en 2014, el grupo de Nagaiah<sup>176</sup> publicó una alternativa para la aciloxilación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H adyacentes a un oxígeno mediante acoplamiento cruzado deshidrogenativo entre alcoholes bencílicos y éteres cíclicos y acíclicos. Después de 8 horas a 100 °C, empleando acetato de cobre como catalizador e hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) como oxidante, se obtuvieron en todos los casos rendimientos entre moderados y elevados para los productos aciloxilados (Figura 7.4).



**Figura 7.4.** Acoplamiento de 1,4-dioxano **177** con alcoholes bencílicos catalizado por Cu(OAc)<sub>2</sub>.

Además del cobre, se han empleado otros metales de transición como el hierro para llevar a cabo la síntesis de  $\alpha$ -aciloxi éteres. Es el caso, por ejemplo, del trabajo publicado por Pan y col. (Figura 7.5),<sup>177</sup> donde se presenta un procedimiento para la reacción oxidante de esterificación catalizada por hierro entre enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H de éteres y ácidos carboxílicos aromáticos usando peróxido de di-*tert*-butilo (DTBP) como oxidante por medio de un acoplamiento cruzado deshidrogenativo.



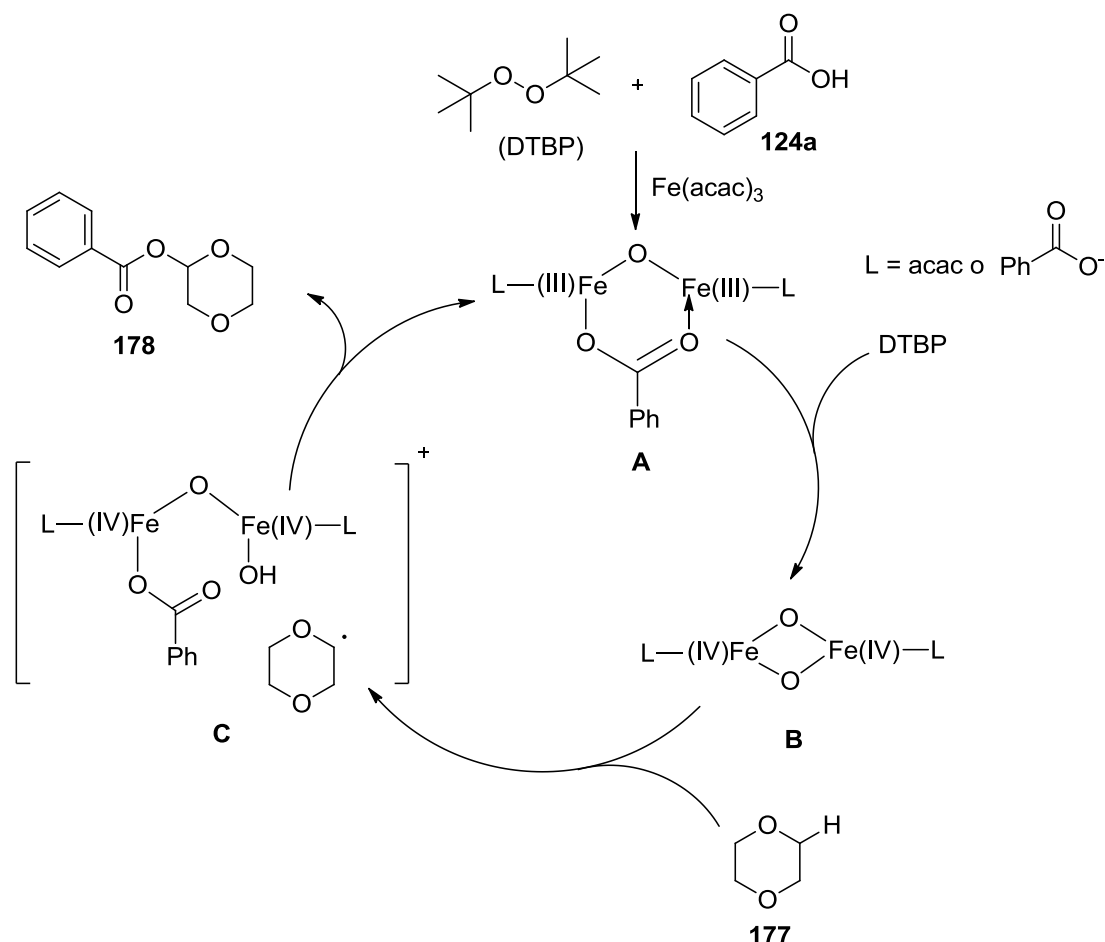
**Figura 7.5.** Síntesis de  $\alpha$ -aciloxi éteres catalizada por Fe desde ácidos carboxílicos.

Los autores propusieron un mecanismo radicalario de acoplamiento oxidante en el que participa un intermedio  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -carboxilato de dihierro(III). Tal y como se muestra en la Figura 7.6, inicialmente el catalizador de hierro reacciona con el ácido carboxílico y el peróxido de di-*tert*-butilo, para formar el intermedio  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -carboxilato de dihierro(III) **A**, basado en el sistema modelo de la metano

<sup>176</sup> Raju, K. B.; Kumar, B. N.; Nagaiah, K. Copper-Catalyzed Acyloxylation of the C(sp<sup>3</sup>)-H Bond Adjacent to an Oxygen by a Cross-Dehydrogenative Coupling Approach. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50795–50800.

<sup>177</sup> Zhao, J.; Fang, H.; Zhou, W.; Han, J.; Pan, Y. Iron-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling Esterification of Unactive C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds with Carboxylic Acids for the Synthesis of  $\alpha$ -Acyloxy Ethers. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3847–3855.

monooxigenasa.<sup>178</sup> A continuación, el intermedio **A** es oxidado para dar el intermedio de Fe(IV) **B**. Luego, el intermedio **B** reacciona con el éter cíclico para generar el intermedio **C**. Finalmente, el intermedio **C** sufre un proceso de acoplamiento cruzado, dando lugar al  $\alpha$ -aciloxi éter deseado.

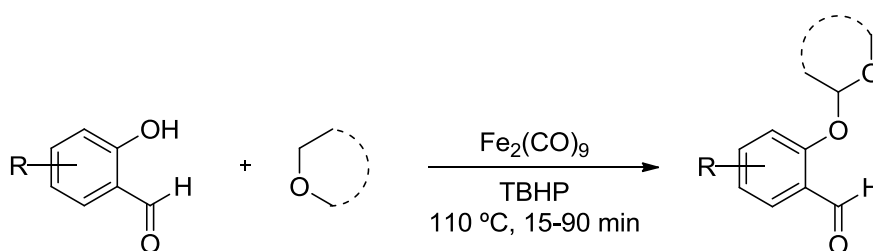


**Figura 7.6.** Mecanismo radicalario para la síntesis de  $\alpha$ -aciloxi éteres catalizada por Fe propuesta por Pan.

Otro ejemplo catalizado por hierro es la funcionalización del enlace C-H en posición  $\alpha$  de éteres cíclicos en presencia de un grupo aldehído lábil. El  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  catalizaría el acoplamiento oxidante de aldehídos salicílicos con éteres cíclicos dando lugar a los correspondientes acetales con buenos rendimientos (Figura 7.7).<sup>179</sup>

<sup>178</sup> (a) White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. A Synthetically Useful, Self-Assembling MMO Mimic System for Catalytic Alkene Epoxidation with Aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$ . *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7194–7195. (b) Legros, J.; Bolm, C. Highly Enantioselective Iron-Catalyzed Sulfide Oxidation with Aqueous Hydrogen Peroxide under Simple Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4225–4228.

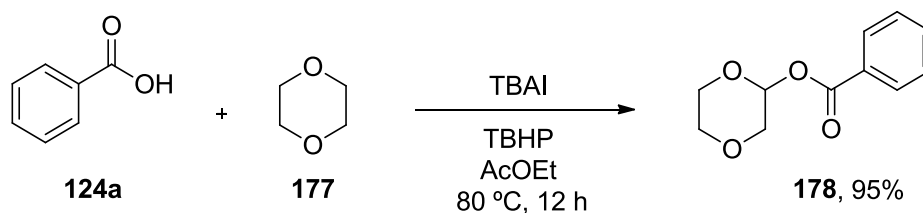
<sup>179</sup> Barve, B. D.; Wu, Y.-C.; El-Shazly, M.; Korinek, M.; Cheng, Y.-B.; Wang, J.-J.; Chang, F.-R. Iron-Catalyzed Oxidative Direct  $\alpha$ -C-H Bond Functionalization of Cyclic Ethers: Selective C-O Bond Formation in the Presence of a Labile Aldehyde Group. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1912–1915.



**Figura 7.7.** Acoplamiento oxidante de aldehídos salicílicos y éteres cíclicos.

Existen también, aunque menos extendidas, las aproximaciones sintéticas libres de metal, que emplean, por ejemplo, ioduro de tetrabutilamonio (TBAI)<sup>180</sup> o *N*-clorosuccinimida (NCS) como catalizadores de la reacción de  $\alpha$ -aciloxilación de éteres.

En 2011, Wan y col.<sup>181</sup> publicaron un procedimiento para la aciloxilación en posición  $\alpha$  de éteres mediante el acoplamiento cruzado deshidrogenativo con ácidos carboxílicos catalizado por TBAI. La reacción se lleva a cabo en acetato de etilo a 80 °C empleando el TBHP como agente oxidante (Figura 7.8).



**Figura 7.8.** Síntesis de  $\alpha$ -aciloxi éteres catalizada por ioduro de tetrabutilamonio.

Más recientemente, en el último año, el grupo de Xu<sup>182</sup> ha publicado la aciloxilación en posición  $\alpha$  de éteres con ácidos carboxílicos catalizada por *N*-clorosuccinimida y una base, dando lugar a los correspondientes productos en rendimientos moderados (Figura 7.9). Los experimentos de control mostraron que en

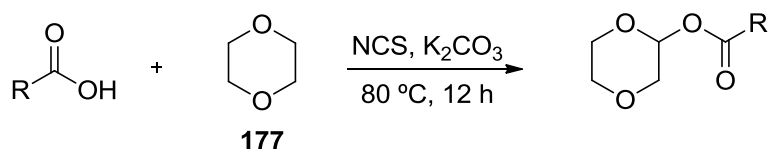
<sup>180</sup> (a) Majji, G.; Rajamanickam, S.; Khatun, N.; Santra, S. K.; Patel, B. K. Generation of Bis-Acyl Ketals from Esters and Benzyl Amines Under Oxidative Conditions. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3440–3446. (b) Wang, Q.; Feng, J.; Chai, W.; Geng, H.; Xu, M.; Wang, K.; Xu, C.; Fu, R.; Yuan, R. Bu<sub>4</sub>Ni-Catalyzed Construction of C-O Bonds by Oxidative Coupling of Alcohols with Ethers. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4785–4789. (c) Guo, S.; Yu, J.-T.; Dai, Q.; Yang, H.; Cheng, J. The Bu<sub>4</sub>Ni-Catalyzed Alpha-Acyloxylation of Ketones with Benzylic Alcohols. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6240–6242. (d) Zhu, F.; Wang, Z.-X. Bu<sub>4</sub>Ni-Catalyzed  $\alpha$ -Acyloxylation Reaction of Ethers and Ketones with Aldehydes and *tert*-Butyl Hydroperoxide. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9819–9827.

<sup>181</sup> Chen, L.; Shi, E.; Liu, Z.; Chen, S.; Wei, W.; Li, H.; Xu, K.; Wan, X. Bu<sub>4</sub>Ni-Catalyzed C-O Bond Formation by Using a Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC) Reaction. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 4085–4089.

<sup>182</sup> Zheng, Y.; Mao, J.; Rong, G.; Xu, X. A NCS Mediated Oxidative C-H Bond Functionalization: Direct Esterification between a C(sp<sup>3</sup>)-H Bond and Carboxylic Acids. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8837–8840.

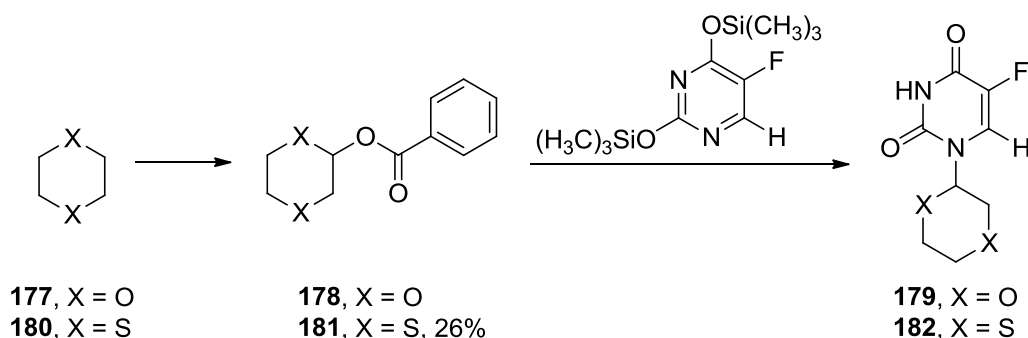


ausencia de NCS o de base la reacción no tenía lugar. Además, el empleo de  $K_2CO_3$  como base ofreció los mejores resultados.



**Figura 7.9.** Síntesis de  $\alpha$ -aciloxi éteres catalizada por *N*-clorosuccinimida.

Por el contrario, la preparación de  $\alpha$ -aciloxi tioéteres ha recibido escasa atención hasta el momento. En 1982, Szarek y Hronowsky publicaron la preparación del benzoato de 1,4-ditian-2-ilo **181** en un 26% como intermedio de reacción en la preparación de nuevos análogos de nucleósidos de pirimidina (Figura 7.10), consiguiendo mejorar la actividad antitumoral en comparación a la del 5-fluoroacilo (5-FUra).<sup>183</sup> Hasta el momento, no se han encontrado en la literatura más precedentes para la preparación de  $\alpha$ -aciloxi ditianos.



**Figura 7.10.** Preparación de nucleósidos de pirimidina como agentes antitumorales.

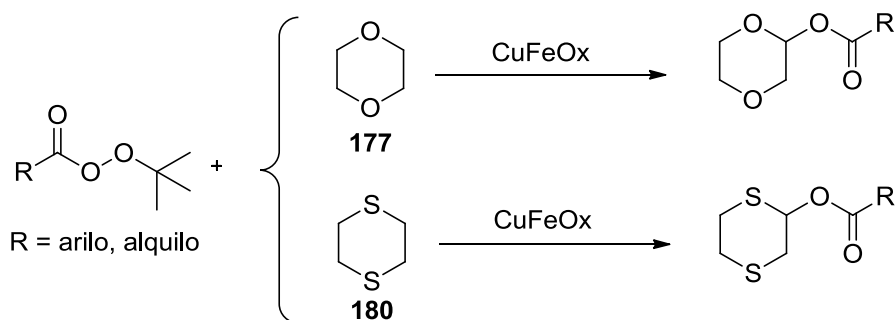
<sup>183</sup> (a) Hronowski, L. J. J.; Szarek, W. A. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Pyrimidine Nucleoside Analogs of 1,4-Oxathiane, 1,4-Dithiane, and 1,4-Dioxane. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 522–526. (b) Sosnovsky, G.; Yang, N. C. Reactions of *tert*-Butyl Peresters. II. The Reactions of Peresters with Compounds Containing Activated Hydrogens. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 899–903.



## 7.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### 7.2.1. Un óxido mixto de cobre y hierro como catalizador de la $\alpha$ -aciloxilación de éteres y tioéteres.

El cobre y el hierro son considerados metales de bajo riesgo en términos de suministro y toxicidad,<sup>99</sup> lo que representa una ventaja respecto a otros metales, tales como aquellos que pertenecen al grupo del platino. En este capítulo, se presenta la preparación, la caracterización y el uso de un nuevo óxido mixto de cobre y hierro (llamado de ahora en adelante CuFeOx) que cataliza la introducción de un grupo aciloxilo en posición  $\alpha$  a un átomo de oxígeno o de azufre en 1,4-dioxanos y 1,4-ditianos, respectivamente (Figura 7.11).



**Figura 7.11.** Aciloxilación de 1,4-dioxanos y 1,4-ditianos catalizada por un óxido mixto de cobre y hierro, CuFeOx.

Aunque los óxidos mixtos han demostrado ser de gran ayuda en la catálisis de determinadas reacciones de oxidación,<sup>98</sup> su uso en el campo de la síntesis orgánica ha estado bastante limitado. Sin embargo, en la investigación desarrollada en la presente tesis doctoral ya se ha puesto de manifiesto la actividad catalítica de un óxido mixto de cobre y aluminio (Cu-Al Ox) en la oxidación alílica de alquenos<sup>155</sup> y en la  $\gamma$ - y  $\varepsilon$ -hidroxilación de enonas.<sup>107</sup> Esta aproximación, además de permitir la interacción sinérgica de dos centros metálicos diferentes sobre el sustrato, permite la heterogeneización de procesos orgánicos sintéticos que hasta ahora siempre se han llevado a cabo en fase homogénea.

La preparación del CuFeOx (polvo fino de color negro similar al Cu-Al Ox) fue llevada a cabo siguiendo el método desarrollado por nuestro grupo de investigación para la síntesis del Cu-Al Ox.<sup>107,100</sup> Con el fin de asegurar la reproducibilidad de la preparación del CuFeOx, se sometió el catalizador a un amplio proceso de caracterización.

Las observaciones realizadas del estudio SEM (Microscopía Electrónica de Barrido) revelan que el catalizador presenta la forma de un polvo fino, con algunas irregularidades en cuanto a morfología y tamaño, pero que en general consiste en granos de tamaño micrométrico bien redondeados (Figura 7.12).

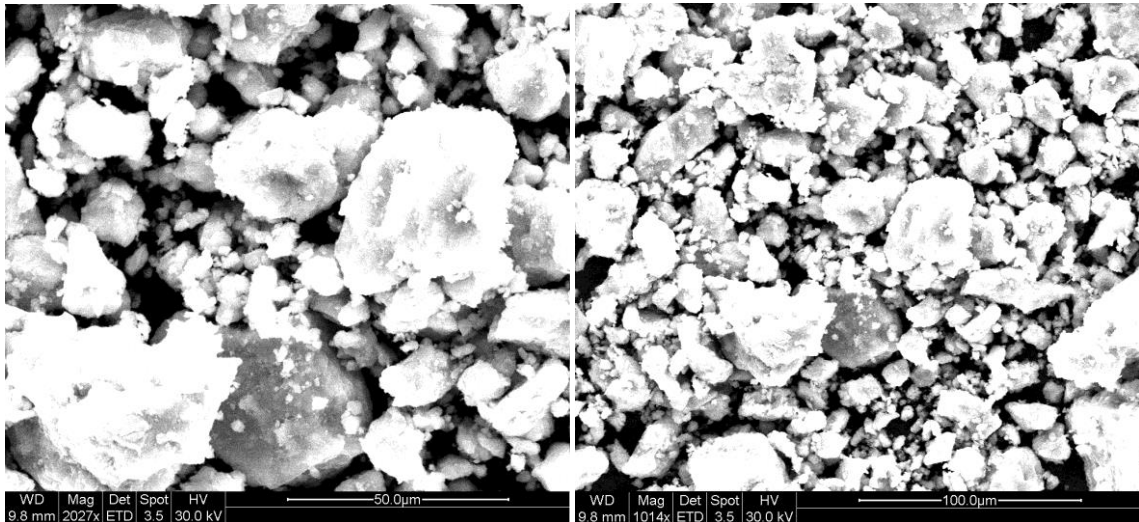


Figura 7.12. Imágenes SEM del catalizador CuFeOx.

Este estudio se complementó mediante medidas granulométricas (Figura 7.13), que mostraron un tamaño de distribución de partícula en volumen con máximos relativos aproximadamente a 0.8, 9 y 40 µm, en acuerdo con el tamaño de partícula observado por Microscopía Electrónica de Barrido.

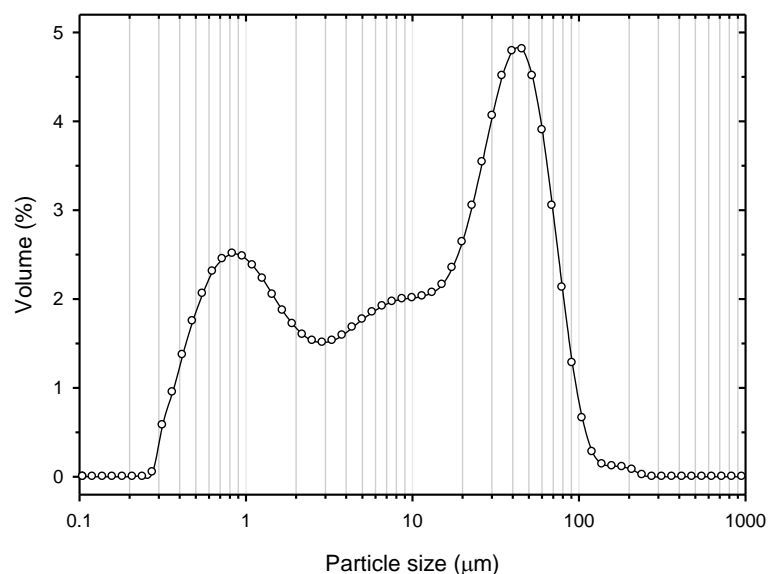
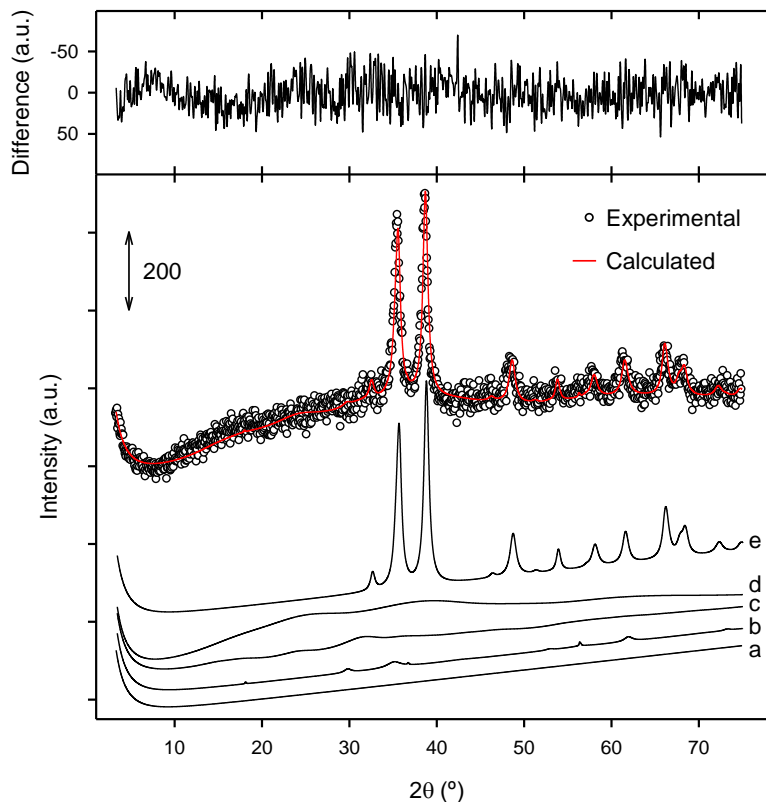


Figure 7.13. Distribución de tamaño de partícula en volumen estimada por granulometría.

Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio textural por medio de fisisorción de  $N_2$  que indicó fundamentalmente el carácter mesoporoso del sólido ( $S_{BET} = 141.7 \text{ m}^2/\text{g}$ ), lo que permitió concluir que el catalizador presentaba una textura adecuada para ser empleado en fase heterogénea.

El diagrama de Difracción de Rayos X (DRX) de la muestra mostró la presencia de  $\text{CuO}$  cristalino en la fase de tenorita. Sin embargo, un uso complementario del análisis Rietveld permitió la detección de otras fases presentes, tales como hidroxicarbonatos de cobre (malaquita y azurita) y óxidos mixtos de tipo espinela,  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$ . La intensidad relativamente baja de las fases que contenían hierro puede relacionarse con las limitaciones propias de la técnica DRX, que previene la detección de fases amorfas (el método de preparación del catalizador seguido no favorece la obtención de materiales cristalinos) y subestima las fases relacionadas con el hierro debido al efecto de absorción  $\text{Cu K}\alpha$  de este elemento. El difractograma de la Figura 7.14 muestra en su parte superior una comparativa entre los datos experimentales y los datos simulados por el análisis de Rietveld.



**Figura 7.14.** Difractograma experimental de Rayos-X y resultados del análisis de Rietveld para el catalizador  $\text{CuFeOx}$  incluyendo el *background* (a) y las fases  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  (b), malaquita (c), azurita (d) y  $\text{CuO}$  en tenorita (e).

La Tabla 7.1 muestra el acuerdo existente entre los resultados obtenidos del análisis composicional llevado a cabo por ICP (Espectroscopía de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente), FRX (Fluorescencia de Rayos X) y EDS (Espectroscopía de Energía Dispersiva de Rayos X), dando indicios de la homogeneidad del CuFeOx. Además, estos datos son consistentes con la relación molar Cu/Fe seleccionada para la preparación del catalizador y la formación de un óxido mixto de cobre y hierro.

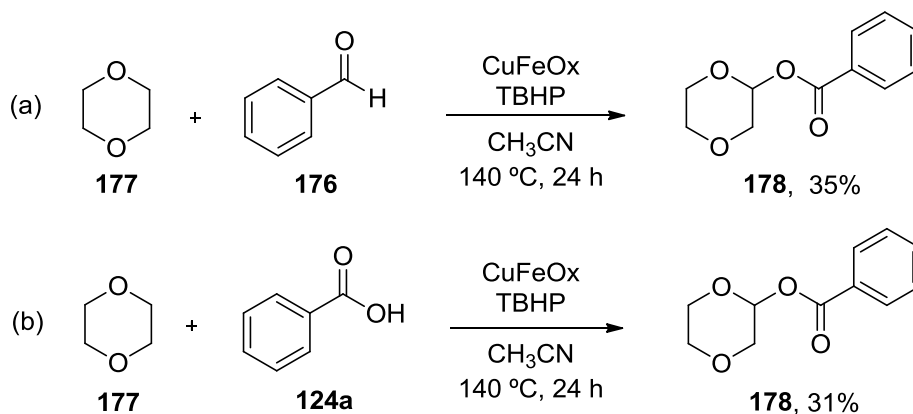
**Tabla 7.1.** Análisis composicional (% p/p) del CuFeOx (N.a.: no aplicable).

Técnica	Cu	Fe	O
ICP	47.1±0.3	17.2±0.1	N.a.
FRX	51.5	22.4	24.0
EDS <sup>a</sup>	52.7±3.0	18.1±1.5	22.2

<sup>a</sup>Los datos corresponden a la media de los valores obtenidos para cuatro áreas analizadas diferentes.

### 7.2.2. Desarrollo de una metodología para la $\alpha$ -aciloxilación de éteres y tioéteres catalizada por CuFeOx.

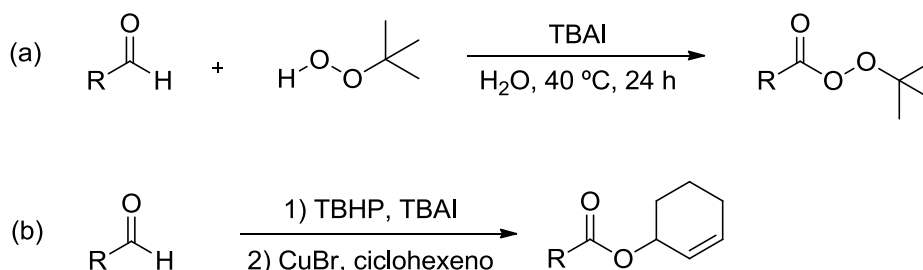
Una vez caracterizado el CuFeOx, dado que la mayoría de los precedentes existentes para esta reacción emplean aldehídos o ácidos benzoicos, se decidió abordar la reacción del 1,4-dioxano **177** con el benzaldehído **176** o con el ácido benzoico **124a**, empleando el TBHP como oxidante y el CuFeOx como catalizador. Ambos ensayos iniciales dieron lugar al correspondiente benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo **178** en rendimientos del 35 y 31%, respectivamente. (Figura 7.15, esquemas a y b).



Rendimientos medidos por CG. Condiciones de reacción: 1,4-dioxano **177** (5.0 mmol), CuFeOx (30 mg, 8.9 mol % Cu), acetonitrilo (2 mL), 140 °C, 24 h. (a) Benzaldehído **176** (2.5 mmol), TBHP (70% acuoso, 7.5 mmol). (b) Ácido benzoico **124a** (2.5 mmol), TBHP (70% acuoso, 7.5 mmol).

**Figura 7.15.** Ensayos preliminares I.

Recientemente, Wan y col. han demostrado que el tratamiento de un aldehído con ioduro de tetrabutilamonio (TBAI) e hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP) da lugar al correspondiente peroxiéster (Figura 7.16, esquema a), que puede utilizarse *in situ* para la oxidación de Kharasch-Sosnovsky de olefinas (Figura 7.16, esquema b).<sup>184</sup>

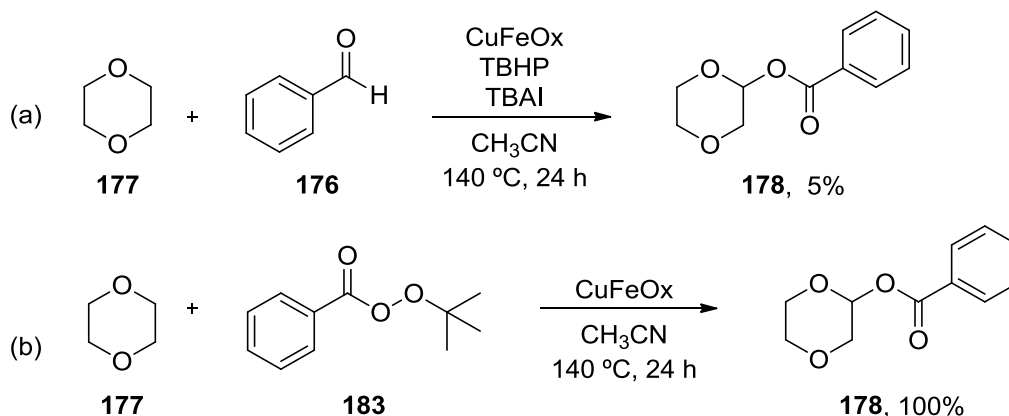


**Figura 7.16.** Síntesis de Wan de peroxiésteres catalizada por TBAI desde aldehídos y su combinación con la reacción de Kharasch-Sosnovsky.

Dados los rendimientos moderados obtenidos cuando se empleó el benzaldehído **176** y el ácido benzoico **124a**, se probó una nueva alternativa, llevando a cabo la reacción de aciloxilación entre el 1,4-dioxano **177** y el peroxibenzoato de *terc*-butilo **183** (TBPB). Cuando la reacción se realizó siguiendo un procedimiento similar al publicado por Wan,<sup>184</sup> preparando *in situ* el peroxiéster por reacción del 1,4-dioxano **177** con el benzaldehído **176** en presencia de hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP), ioduro de tetrabutilamonio (TBAI) y CuFeOx, solo se obtuvo el producto

<sup>184</sup> Wei, W.; Zhang, C.; Xu, Y.; Wan, X. Synthesis of *tert*-Butyl Peresters from Aldehydes by Bu<sub>4</sub>Ni-Catalyzed Metal-Free Oxidation and Its Combination with the Kharasch–Sosnovsky Reaction. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10827.

deseado **178** en un 5% (Figura 7.17, esquema a). Sin embargo, cuando se empleó directamente el TBPB **183** como oxidante, la reacción procedió de manera cuantitativa. Se concluyó, por tanto, que era necesario preparar y aislar previamente el peroxiéster para llevar a cabo de manera efectiva la reacción de  $\alpha$ -aciloxilación del 1,4-dioxano **177** catalizada por CuFeOx (Figura 7.17, esquema b).

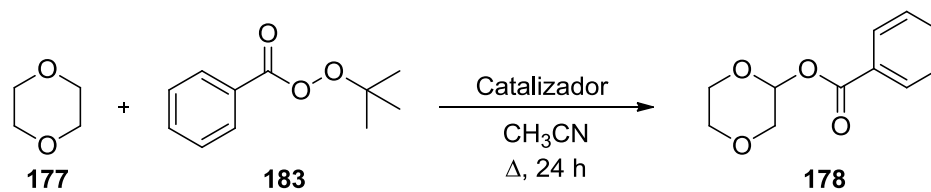


Rendimientos medidos por CG. Condiciones de reacción: 1,4-dioxano **177** (5.0 mmol), CuFeOx (30 mg, 8.9 mol % Cu), acetonitrilo (2 mL), 140 °C, 24 h. (a) Benzaldehído **176** (2.5 mmol), TBHP (70% acuoso, 7.5 mmol), TBAI (0.5 mmol). (b) TBPB **183** (2.5 mmol).

**Figura 7.17.** Ensayos preliminares II.

Para evaluar la capacidad catalítica del CuFeOx, se probaron varias fuentes de cobre en la reacción modelo para la  $\alpha$ -aciloxilación de éteres. Tal y como se muestra en la Tabla 7.2, en ausencia de CuFeOx se formó el benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo **178** en solo un 4% (entrada 1). El uso de Cu(AcO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O resultó en un 44% (entrada 3), y la mezcla de los precursores empleados para la preparación del CuFeOx, CuCl<sub>2</sub> y FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, dio lugar a un 65% (entrada 4). Otros óxidos y cloruros comerciales, tales como Cu<sub>2</sub>O, CuO, CuCl<sub>2</sub> y FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, también se probaron, dando lugar al producto deseado en rendimientos moderados (entradas 5-8). En todos los casos, se obtuvieron rendimientos inferiores a cuando se empleó el CuFeOx. Además, las entradas 2, 9, 10 y 11 confirmaron la importancia del papel de la temperatura, mostrando una notable disminución del rendimiento por debajo de 100 °C.



**Tabla 7.2.** Experimentos para la búsqueda del catalizador óptimo.<sup>a</sup>


Entrada	Catalizador	Rto. (%) <sup>i</sup>
1	-	4
<b>2<sup>b</sup></b>	<b>CuFeOx</b>	<b>100</b>
3 <sup>c</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	44
4 <sup>d</sup>	CuCl <sub>2</sub> + FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	65
5 <sup>c</sup>	Cu <sub>2</sub> O	72
6 <sup>c</sup>	CuO	32
7 <sup>c</sup>	CuCl <sub>2</sub>	53
8 <sup>e</sup>	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	46
9 <sup>b,f</sup>	CuFeOx	3
10 <sup>b,g</sup>	CuFeOx	90
11 <sup>b,h</sup>	CuFeOx	92

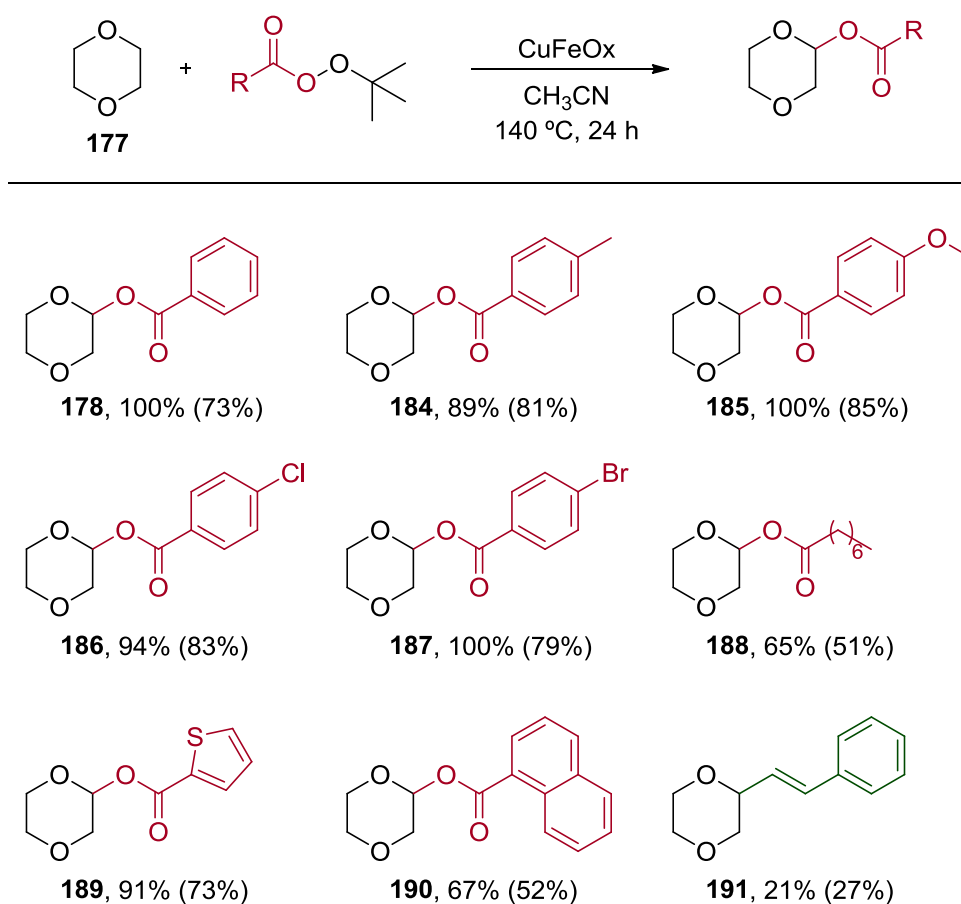
<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 1,4-dioxano **177** (5.0 mmol), TBPB **183** (2.5 mmol), acetonitrilo (2 mL), 140 °C, 24 h. <sup>b</sup>Catalizador (30 mg, 8.9 mol % Cu, 3.7 mol % Fe). <sup>c</sup>Catalizador (8.9 mol % Cu). <sup>d</sup>CuCl<sub>2</sub> (17 mg) y FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (13 mg). <sup>e</sup>Catalizador (3.7 mol % Fe). <sup>f</sup>80 °C. <sup>g</sup>100 °C. <sup>h</sup>120 °C. <sup>i</sup>Determinado por CG.

Dado que el empleo de TBPB **183** condujo al benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo **178** en un 100%, se llegó a la conclusión de que el uso de diferentes peroxiésteres podría permitir la síntesis de sus correspondientes  $\alpha$ -aciloxi éteres, pudiendo así extender el rango de aplicación de la reacción.

En este punto, se procedió a la preparación de diferentes peroxiésteres mediante el empleo de la metodología de Wan ya mencionada,<sup>184</sup> que reaccionaron con 1,4-dioxano **177** en presencia de CuFeOx (Tabla 7.3). La reacción de peroxiésteres aromáticos con 1,4-dioxano **177** dio lugar a los correspondientes éteres de arilo en buenos rendimientos (89-100%). La naturaleza del grupo funcional del anillo aromático del peroxiéster no pareció afectar al desarrollo de la reacción, ofreciendo buenos rendimientos con la presencia tanto de grupos dadores como aceptores de electrones. Por su parte, también fue posible el uso de peroxiésteres de *tert*-butilo lineales (no sintetizados con anterioridad), tal y como demostró la formación del octanoperoxoato de *tert*-butilo, que dio lugar al correspondiente  $\alpha$ -aciloxi éter **188** en un 65%. El empleo del *tert*-butil-2-tienilperoxicarboxilato en la reacción con el

1,4-dioxano **177** dio lugar a su correspondiente éster **189** en un 91%. Además, se consiguió la preparación de un peroxiéster con un grupo 1-naftilo, que posteriormente dio lugar al correspondiente  $\alpha$ -aciloxi éter **190** en un moderado 67%. El empleo del peroxiéster obtenido desde el cinamaldehído derivó en un caso muy particular, ya que conllevó a un proceso de descarboxilación, donde el producto final resultó ser el derivado **191**, en vez del correspondiente  $\alpha$ -aciloxi éter. Este tipo de transformación ya había sido previamente publicado por los grupos de Li<sup>185</sup> y Han<sup>186</sup> en procesos catalizados por CuO y Fe(acac)<sub>3</sub>, respectivamente.

**Tabla 7.3.** Aplicación de la reacción de  $\alpha$ -aciloxilación al 1,4-dioxano **177**.<sup>a,b</sup>



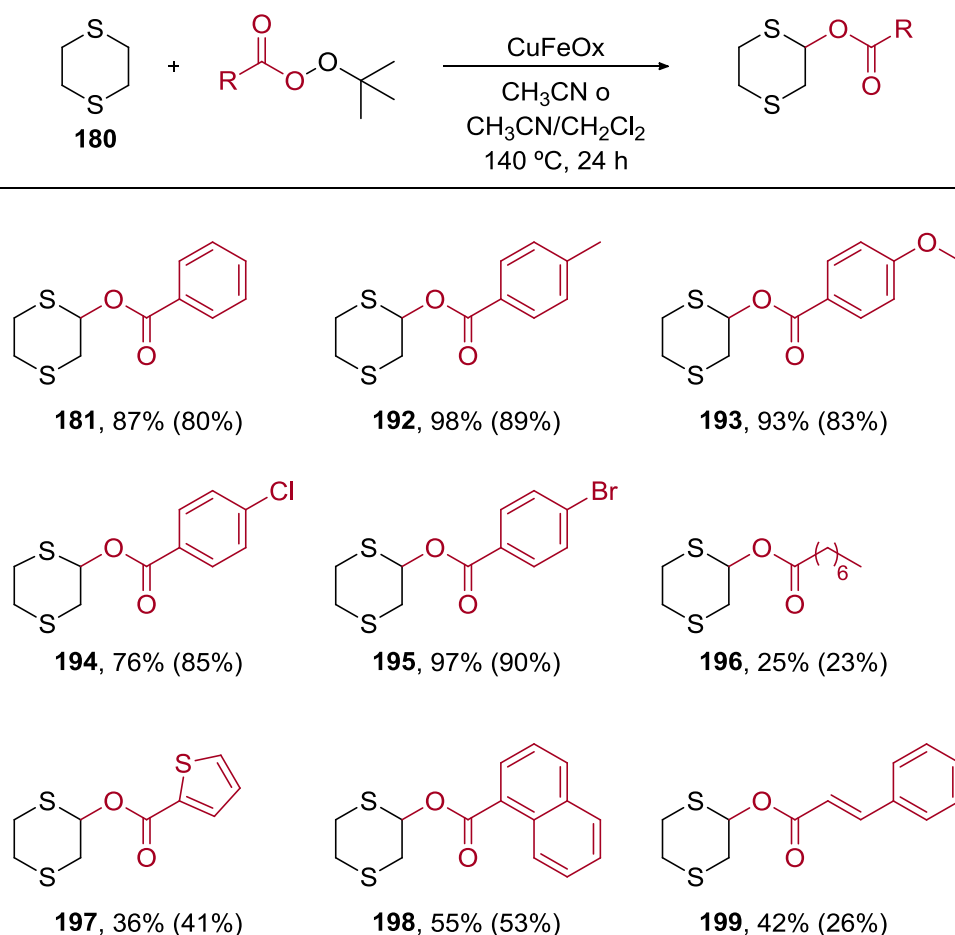
<sup>a</sup>Rendimiento por CG (rendimiento aislado). <sup>b</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 1,4-dioxano **177** (5.0 mmol), el peroxiéster (2.5 mmol), CuFeOx (30 mg, 8.9 mol % Cu), acetonitrilo (2 mL), 140 °C, 24 h.

<sup>185</sup> Wang, C.; Song, R.-J.; Wei, W.; Fan, J.; Li, J. Copper-Catalyzed Oxidative Coupling of Acids with Alkanes Involving Dehydrogenation: Facile Access to Allylic Esters and Alkylalkenes. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2361–2363.

<sup>186</sup> Zhao, J.; Zhou, W.; Han, J.; Li, G.; Pan, Y. Iron-Catalyzed Alkenylation of Cyclic Ethers via Decarboxylative sp<sup>3</sup>(C)–sp<sup>2</sup>(C) Coupling. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6507–6510.

A continuación se decidió explorar y ampliar el rango de aplicación de la reacción con el empleo de 1,4-ditiano **180** (Tabla 7.4). Su comportamiento fue similar al ya descrito para los  $\alpha$ -aciloxi derivados del 1,4-dioxano **177**. Los productos de la reacción entre el 1,4-ditiano **180** y los peroxiésteres aromáticos dieron lugar a productos con buenos rendimientos, entre el 76 y el 98%. Los  $\alpha$ -aciloxi tioéteres obtenidos a partir de los peroxiésteres de *tert*-butilo derivados del octanaldehído y del tiofen-2-carbaldehído dieron lugar a rendimientos inferiores (**196**, 25% y **197**, 36%, respectivamente) que sus análogos obtenidos con el 1,4-dioxano **177**. El derivado de naftilo **198** se obtuvo en un 55%, un rendimiento similar al obtenido con el 1,4-dioxano **177** (67%). La principal diferencia fue observada en el tratamiento del peroxiéster derivado del cinamaldehído con 1,4-ditiano **180**, donde no se observó el proceso descarboxilativo, obteniéndose el producto aciloxilado **199** esperado en un 42%.

**Tabla 7.4.** Aplicación de la reacción de  $\alpha$ -aciloxilación al 1,4-ditiano **180**.<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup>Rendimiento por CG (rendimiento aislado). <sup>b</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 1,4-ditiano **180** (2.0 mmol), el peroxiéster (1.0 mmol), CuFeOx (12 mg, 8.9 mol % Cu), acetonitrilo (1 mL) y diclorometano (1 mL), 140 °C, 24 h.

Una inspección general de los datos obtenidos en las Tablas 7.3 y 7.4 indica que la presencia de dos heteroátomos, ya sea oxígeno o azufre, proporciona un sistema adecuado para que la reacción de aciloxilación tenga lugar. En este punto de la investigación, se consideró adecuado evaluar el comportamiento de sustratos (éteres o tioéteres) con un solo heteroátomo. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.5. Los éteres cíclicos, como el tetrahidropirano **200** y el tetrahidrofurano **201**, dieron lugar solamente a trazas de sus correspondientes benzoiloxi ésteres (**209** y **210**, respectivamente). Por su parte, el butil metil éter **202** proporcionó los regioisómeros **211a** y **211b** con un rendimiento global del 24% con una relación 1:3.6. Se obtuvo un rendimiento ligeramente superior (37%) cuando se empleó el sustrato lineal **203** con dos átomos de oxígeno en posiciones relativas 1,4. Estos resultados sugieren que la presencia de dos átomos favorece la reacción de  $\alpha$ -aciloxilación.

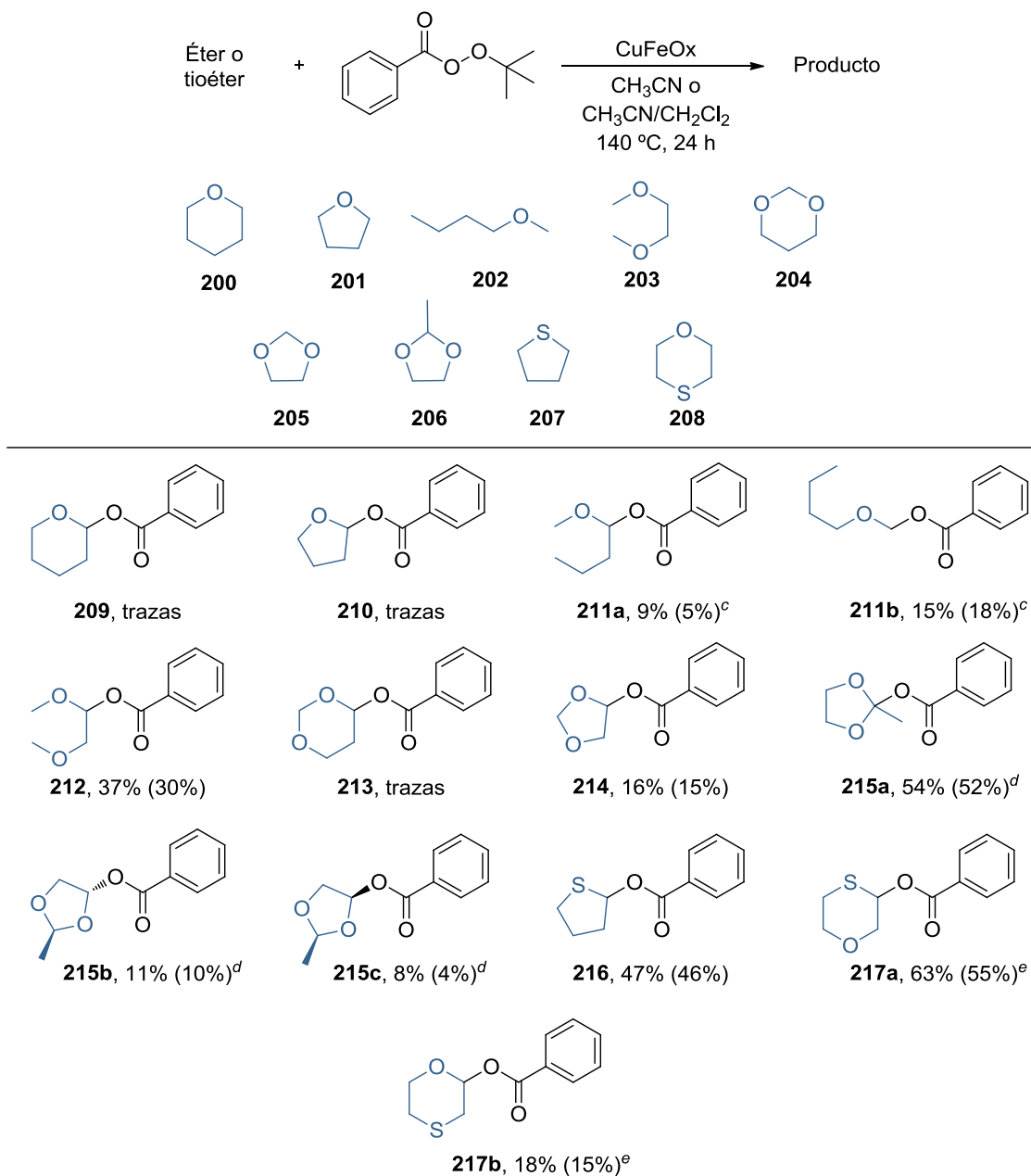
Por todo ello, el siguiente paso fue el estudio de la influencia de la localización relativa de los dos átomos de oxígeno (Tabla 7.5). Aunque el 1,3-dioxano **204** y el 1,3-dioxolano **205** dieron lugar a rendimientos pobres, el 2-metil-1,3-dioxolano **206** permitió obtener los correspondientes productos **215a-c** en un rendimiento global del 73% en una relación 13:2.5:1. Este hecho podría explicarse en términos de la estabilidad relativa de los sustratos **205** y **206** (los acetales del formaldehído y el acetaldehído, respectivamente) bajo las condiciones de reacción. Adicionalmente, la naturaleza terciaria del radical intermedio resultante implicado en la formación de **215a** ayudaría a explicar este resultado.

Finalmente, se pudo concluir que la presencia de dos átomos de oxígeno es necesaria para que la reacción transcurra de forma adecuada, preferiblemente en posiciones relativas 1,4. Cabe destacar también que, a diferencia de las trazas obtenidas cuando se empleó el tetrahidrofurano **201**, cuando se usó el tetrahidrotiofeno **207** como sustrato, se obtuvo el correspondiente  $\alpha$ -aciloxi tioéter **216** en un 47%. Esto pareció estar de acuerdo con una mayor capacidad activante del átomo de azufre,<sup>187</sup> idea que fue soportada por el hecho de que el 1,4-oxatiano **208** dio lugar a la reacción de aciloxilación principalmente en posición  $\alpha$  al átomo de azufre, obteniéndose los productos **217a** y **217b** en una relación 3.7:1, con un rendimiento global del 81%.

---

<sup>187</sup> Müller, A.; Diemann, E.; In *Comprehensive Coordination Chemistry*. Pergamon: Oxford, 1987; Vol. 2, pp 515-550.

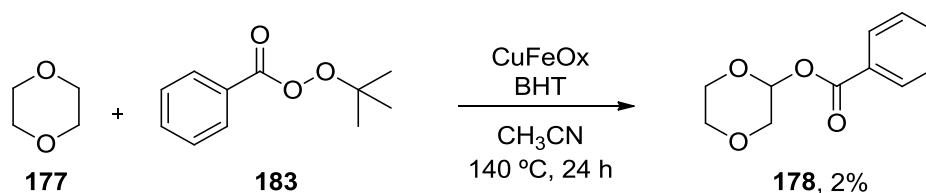
**Tabla 7.5.** Aplicación de la reacción de  $\alpha$ -aciloxilación según el patrón de sustitución en éteres y tioéteres.<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup>Rendimiento por CG (rendimiento aislado). <sup>b</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando los éteres **200-206** (5.0 mmol), el tetrahidrotiofeno **207** (2.0 mmol) o el 1,4-oxatiano **208** (5.0 mmol), TBPB **183** (2.5 mmol para **200-206** y **208** o 1.0 mmol para **207**), CuFeOx (30mg, 8.9 mol % Cu para **200-206** y **208** o 12 mg, 8.9 mol % Cu para **207**), acetonitrilo (2 mL) para **200-206** o acetonitrilo (1 mL) y diclorometano (1 mL) para **207** y **208**, 140 °C, 24 h. <sup>c</sup>**211a** y **211b** formados en la misma reacción (rendimiento global del 24%). <sup>d</sup>**215a-c** formados en la misma reacción (rendimiento global del 73%). <sup>e</sup>**217a** y **217b** formados en la misma reacción (rendimiento global del 81%).

### 7.2.3. Consideraciones mecanísticas.

La naturaleza radicalaria del mecanismo de la reacción se confirmó a través de una reacción control. Para ello, se empleó el 1,4-dioxano **177** como sustrato y el TBPB **183** como oxidante, en presencia de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT) (Figura 7.18). El producto de la reacción, benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo **178**, solamente fue detectado en un 2%.



**Figura 7.18.** Ensayo control con BHT.

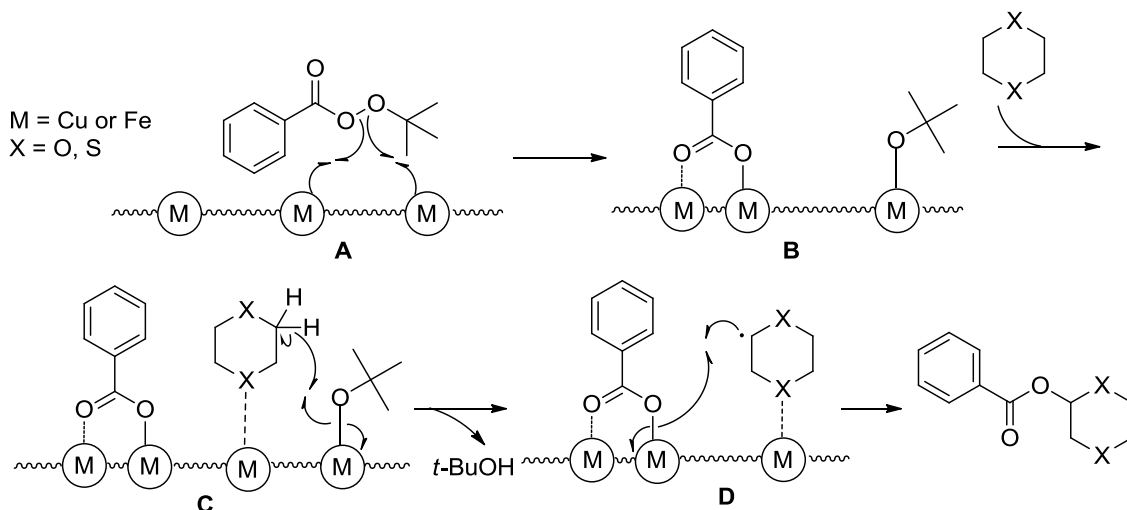
Aunque el CuFeOx presenta una naturaleza multicomponente, lo que dificulta precisamente comprender el origen de su actividad, hay precedentes del uso de óxidos mixtos de cobre y hierro, tales como CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, en condiciones heterogéneas en acoplamientos oxidantes.<sup>188</sup>

En la Figura 7.19 se muestra una propuesta mecanística para la reacción de  $\alpha$ -aciloxilación de éteres y tioéteres desarrollada. La descomposición del TBPB **183** puede verse favorecida por la presencia de los centros metálicos (**A**). El sólido proporciona una superficie adecuada para la formación de radicales y el encuentro de las diferentes especies (**B**). La presencia del radical *tert*-butoxilo induciría la formación del radical en la posición  $\alpha$  del éter o tioéter (**C**). La obtención de rendimientos más elevados cuando en el éter o el tioéter están presentes dos heteroátomos en vez de uno, sugiere que tiene lugar la coordinación de uno de estos heteroátomos al centro metálico. El otro oxígeno o átomo de azufre activaría su posición contigua por donación electrónica al orbital  $\sigma^*$  del enlace C-H.<sup>108c</sup> La posibilidad de retrodonación desde el metal a los orbitales *d* del átomo de azufre<sup>189</sup> podría explicar que un átomo de

<sup>188</sup> (a) Yang, D.; Zhu, X.; Wei, W.; Sun, N.; Yuan, L.; Jiang, M.; You, J.; Wang, H. Magnetically Recoverable and Reusable CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticle-Catalyzed Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles Using Dioxygen as Oxidant. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 17832–17839. (b) Hudson, R.; Ishikawa, S.; Li, C.-J.; Moores, A. Magnetically Recoverable CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles as Highly Active Catalysts for Csp<sup>3</sup>-Csp and Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>3</sup> Oxidative Cross-Dehydrogenative Coupling. *Synlett* **2013**, *24*, 1637–1642. (c) Hudson, R. Copper Ferrite (CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) Nanoparticles. *Synlett* **2013**, *24*, 1309–1310. (d) Avudoddi, V.; Palle, V. K. G.; Pallapothula, V. R. Recyclable and Reusable Nano-CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Catalyzed C-O Cross-Coupling. *Eur. J. Chem.* **2012**, *3*, 298–304.

<sup>189</sup> Müller, A.; Diemann, E.; In *Comprehensive Coordination Chemistry*. Pergamon: Oxford, 1987; Vol. 2, pp 551-558.

azufre sea suficiente para que la reacción proceda de forma adecuada, al contrario que cuando el sustrato solo presenta un átomo de oxígeno, que al coordinarse pierde densidad electrónica, limitando su capacidad de activar la posición contigua. Una vez formado el radical, podría tener lugar el acoplamiento con el grupo aciloxilo, proporcionando el producto correspondiente (D).



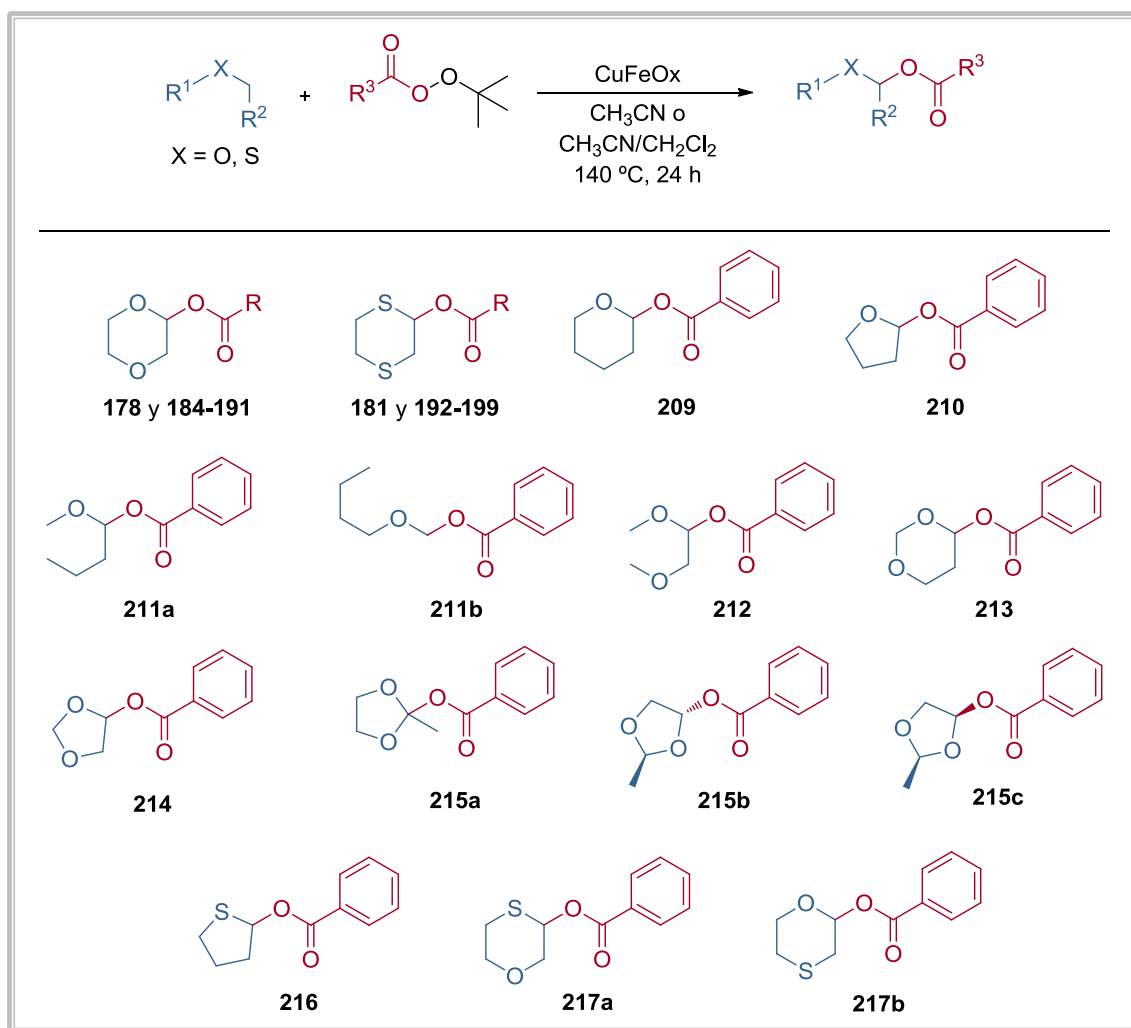
**Figura 7.19.** Mecanismo propuesto para la  $\alpha$ -aciloxilación de éteres y tioéteres catalizada por CuFeOx.





7.3. RESUMEN<sup>190</sup>

El presente capítulo es un ejemplo del uso de óxidos mixtos como catalizadores para la activación de enlaces C-H. En particular, se ha desarrollado una metodología para la aciloxilación en posición  $\alpha$  de éteres y tioéteres catalizada por un óxido mixto de Cu y Fe, CuFeOx, obteniéndose un total de 31 productos (Figura 7.20).



**Figura 7.20.** Productos obtenidos mediante la metodología de aciloxilación en posición  $\alpha$  de éteres y tioéteres catalizada por CuFeOx.

Por una parte, los precedentes bibliográficos que hacen uso de peróxidos orgánicos en catálisis heterogénea son muy limitados.<sup>191</sup> Por otra parte, aunque la aciloxilación de 1,4-éteres ya había sido previamente estudiada, el uso de sus

<sup>190</sup> García-Cabeza, A. L.; Marín-Barrios, R.; Moreno-Dorado, F. J.; Ortega, M. J.; Vidal, H.; Gatica, J. M.; Massanet, G. M.; Guerra, F. M. Acyloxylation of 1,4-Dioxanes and 1,4-Dithianes Catalyzed by a Copper-Iron Mixed Oxide. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6814–6821.

<sup>191</sup> Berkessel, A.; Vogl, N. In *The Chemistry of Peroxides*. John Wiley & Sons: Chichester, 2006; Vol. 2, Part 1, pp 307-596.

análogos 1,4-tioéteres no había sido publicado hasta el momento con la excepción del trabajo de Szarek y Hrownosky.<sup>183</sup>

Por último, cabe destacar que la presencia de átomos de azufre en un sustrato supone una limitación de la naturaleza de los catalizadores metálicos debido al envenenamiento de los mismos.<sup>192</sup> Este hecho limita la aplicación de las reacciones de activación C-H en la búsqueda de heterociclos de azufre como nuevos fármacos. En este sentido, el uso del CuFeOx proporciona una alternativa efectiva frente a este problema.

---

<sup>192</sup> Liu, Y.-J.; Xu, H.; Kong, W.-J.; Shang, M.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. Overcoming the Limitations of Directed C-H Functionalizations of Heterocycles. *Nature* **2014**, *515*, 389–393.

# 8

## OPTIMIZACIÓN MEDIANTE LA METODOLOGÍA DE SUPERFICIE DE RESPUESTA DE LA OXIDACIÓN DE KHARASCH-SOSNOVSKY DEL VALENCENO

8.1. PRECEDENTES. EL INTERÉS DEL VALENCENO COMO MODELO EN LA SÍNTESIS DE TERPENOS.

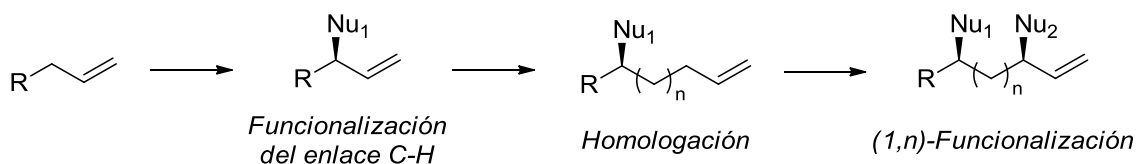
8.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

8.3. RESUMEN.

### 8.1. PRECEDENTES. EL INTERÉS DEL VALENCENO COMO MODELO EN LA SÍNTESIS DE TERPENOS.

Como ya se ha indicado en capítulos anteriores, la búsqueda de nuevas reacciones de oxidación alílica es un área muy activa en síntesis orgánica.<sup>108</sup> La presencia de un doble enlace activa el enlace C-H alílico de la molécula, permitiendo la incorporación selectiva de una función oxigenada. El descubrimiento de nuevas formas de llevar a cabo este tipo de transformación permite avanzar en la síntesis de moléculas más complejas, tal y como White y col. demostraron con la preparación de compuestos de la complejidad de cromanos e isocromanos desde los

correspondientes alquenos terminales como materiales de partida.<sup>109,193</sup> Por su parte, recientemente, Hartwig y col. han demostrado que la oxidación alílica de olefinas es un método útil para extender la funcionalidad a lo largo de un esqueleto carbonado, por una secuencia iterativa de oxidación/homologación (Figura 8.1).<sup>194</sup>



**Figura 8.1.** Estrategia de Hartwig para la funcionalización C-H.

Clásicamente, estas oxidaciones se han llevado a cabo mediante una serie de procesos catalizados por metales tales como cromo, manganeso, rodio, hierro, cobre, cobalto o paladio.<sup>114</sup> Más concretamente, cabe destacar los métodos basados en los reactivos de selenio. El dióxido de selenio, ya sea empleado en cantidades catalíticas o estequiométricas, supone un referente en la oxidación alílica de alquenos.<sup>115,195</sup> Pese a que en la mayoría de los casos en los que se aplica cumple su cometido, su uso conlleva la formación de subproductos de organoselenio tóxicos y difíciles de eliminar.

Una alternativa a los métodos ya citados es la reacción de Kharasch-Sosnovsky.<sup>109g,124–126,129,134a,196</sup> Como ya se ha comentado, esta reacción puede resultar particularmente atractiva en la síntesis de terpenos, que está marcada por la presencia de múltiples funciones oxigenadas en un esqueleto carbonado relativamente pequeño. Esto requiere el empleo de métodos de oxidación selectivos después de la formación del esqueleto de carbono base.<sup>108c</sup>

En la investigación que durante varios años nuestro grupo ha dedicado a la síntesis de taspigarginas, una familia de terpenos con importante actividad anti SERCA-ATPasa,<sup>197</sup> la incorporación de una función oxigenada en posición alílica ha

<sup>193</sup> (a) Ammann, S. E.; Rice, G. T.; White, M. C. Terminal Olefins to Chromans, Isochromans, and Pyrans via Allylic C–H Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10834–10837.

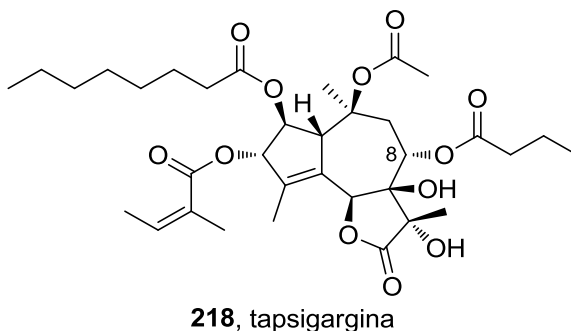
<sup>194</sup> Sharma, A.; Hartwig, J. F. Enantioselective Functionalization of Allylic C–H Bonds Following a Strategy of Functionalization and Diversification. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17983–17989.

<sup>195</sup> Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. Selenium Dioxide Oxidation of Olefins. Evidence for the Intermediacy of Allylseleninic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154–7155.

<sup>196</sup> (a) Ramalingam, B.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. Synthesis of Chiral C2-Symmetric Methylene- and Boron-Bridged Bis(imidazolines). *Synthesis* **2007**, 572–582. (b) Andrus, M. B.; Zhou, Z. Highly Enantioselective Copper-Bisoxazoline-Catalyzed Allylic Oxidation of Cyclic Olefins with *tert*-Butyl P-Nitroperbenzoate. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8806–8807.

<sup>197</sup> (a) Lytton, J.; Westlin, M.; Hanley, M. R. Thapsigargin Inhibits the Sarcoplasmic or Endoplasmic Reticulum Calcium-ATPase Family of Calcium Pumps. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 17067–17071. (b) Inesi, G.; Sagara, Y. Thapsigargin, a High Affinity and Global Inhibitor of Intracellular Calcium Transport ATPases. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *298*, 313–317. (c)

sido siempre un problema recurrente. Las tapsigarginas son moléculas que se caracterizan por la presencia de un esqueleto carbonado con una alta densidad de funciones oxigenadas (Figura 8.2). Su síntesis es compleja, fundamentalmente por la dificultad en el acceso a la posición C-8, y los intermedios sintéticos son demasiado valiosos para ser desaprovechados en las múltiples pruebas de oxidación.<sup>198</sup>



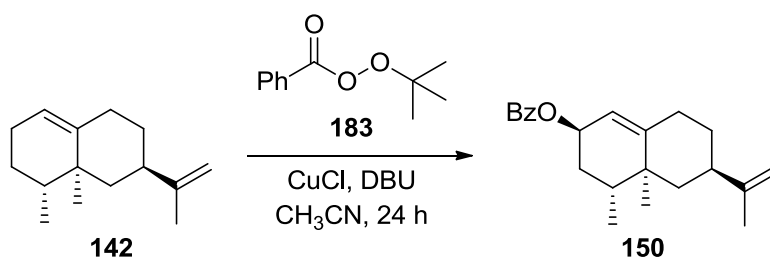
**Figura 8.2.** Estructura de la tapsigargina **218**.

Por ello, se necesitaba un modelo para probar algunas de las reacciones de oxidación alílica que más tarde serían ensayadas en la síntesis de las tapsigarginas. El valenceno **142** pareció cumplir tales requerimientos: es un sesquiterpeno disponible comercialmente que presenta dos dobles enlaces diferentes, uno exocíclico y otro endocíclico. La diferente naturaleza de estos dobles enlaces junto a la ausencia de otros grupos funcionales, haría posible el análisis de la selectividad en el proceso de oxidación (Figura 8.3).

---

Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. Sesquiterpenoids from *Thapsia* Species and Medicinal Chemistry of the Thapsigargin. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1997**, *71*, 129–167. (d) Treiman, M.; Caspersen, C.; Christensen, S. B. A Tool Coming of Age: Thapsigargin as an Inhibitor of Sarco-Endoplasmic Reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPases. *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, *19*, 131–135. (e) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Kromann, H.; Treiman, M.; Tombal, B.; Denmeade, S.; Isaacs, J. T. Thapsigargin Analogs for Targeting Programmed Death of Androgen-Independent Prostate Cancer Cells. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1273–1280. (f) Jakobsen, C. M.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Gady, A.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Thapsigargin Analogues for Targeting Apoptosis to Prostatic Cancer Cells. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4696–4703. (g) Oliver, S. F.; Hoegenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. A Route to the Thapsigargin from (S)-Carvone Providing a Substrate-Controlled Total Synthesis of Trilobolide, Nortrilobolide, and Thapsivillosin F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996–6000.

<sup>198</sup> (a) Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. Total Synthesis of Thapsigargin, a Potent SERCA Pump Inhibitor. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 663–666. (b) Manzano, F. L.; Guerra, F. M.; Moreno-Dorado, F. J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. Toward the Synthesis of Thapsigargin: Enantioselective Synthesis of 7,11-Dihydroxyguaianolides. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2879–2882. (c) Ley, S. V.; Antonello, A.; Balskus, E. P.; Booth, D. T.; Christensen, S. B.; Cleator, E.; Gold, H.; Hoegenauer, K.; Huenger, U.; Myers, R. M.; Oliver, S. F.; Simic, O.; Smith, M. D.; Sohoel, H.; Woolford, A. J. A. Synthesis of the Thapsigargin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 12073–12078.



**Figura 8.3.** Oxidación de Kharasch-Sosnovsky del valenceno **142**.

Para desarrollar una metodología robusta y garantizar su reproducibilidad, se decidió realizar la optimización de la reacción de oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky del valenceno **142** mediante el empleo del Diseño de Experimentos.<sup>199</sup> Aunque, como se ha comentado en capítulos anteriores, el DoE se suele utilizar en campos tales como la química analítica o la ingeniería química,<sup>67</sup> su empleo académico en síntesis orgánica no está muy extendido.<sup>68,107,155,200</sup> Tradicionalmente se ha preferido la optimización univariante donde solo se estudia cómo afecta sobre la respuesta modificar una variable cada vez.<sup>70</sup>

No obstante, una reacción química es un buen escenario donde aplicar esta aproximación estadística.<sup>69</sup> La dificultad asociada a los métodos de cálculo y a la necesidad de una elección correcta de las variables y del dominio experimental, suponen algunos de los inconvenientes principales asociados al empleo del DoE mediante la Metodología de Superficie de Respuesta.<sup>71</sup> Sin embargo, en el presente capítulo, se ofrece una optimización eficiente para la oxidación alílica del valenceno **142**, basada en el uso de paquetes estadísticos que facilitan los cálculos y el análisis estadístico de los resultados junto con el empleo de técnicas de análisis tales como la cromatografía de gases. Se propone una alternativa a la optimización univariante, que tiene en cuenta la interacción entre variables, asegurando un rendimiento óptimo para la reacción mediante la realización de un número de experimentos lo más reducido posible.

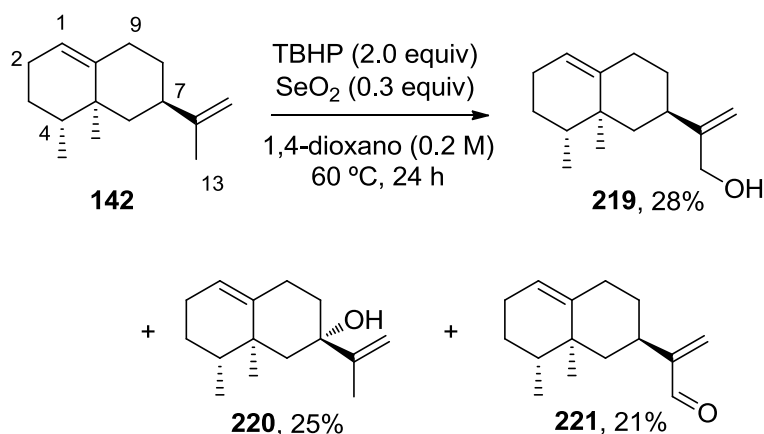
<sup>199</sup> Leardi, R. Experimental Design in Chemistry: A Tutorial. *Anal. Chim. Acta* **2009**, 652, 161–172.

<sup>200</sup> (a) Marín-Barrios, R.; García-Cabeza, A. L.; Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M. Acyloxylation of Cyclic Enones: Synthesis of Densely Oxygenated Guaianolides. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6501–6509. (b) Carlson, R. Designs for Explorative Experiments in Organic Synthetic Chemistry. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2004**, 73, 151–166.

## 8.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### 8.2.1. Definición del sistema y de la variable respuesta.

En primer lugar, se llevaron a cabo algunos ensayos iniciales con  $\text{SeO}_2$  e hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) como sistema oxidante. Con estos experimentos se anticipó que la regioquímica de la reacción supone uno de los principales problemas debido a las múltiples posiciones disponibles para la oxidación. Además, esta transformación mostró poca selectividad (Figura 8.4), dando lugar a los productos hidroxilados primario **219** y terciario **220** resultantes de la oxidación del doble enlace exocíclico (en la posiciones C-13 y C-7), junto con el aldehído **221** (21%) procedente de la sobreoxidación del carbono C-13.



**Figura 8.4.** Oxidación alílica del valenceno **142** con  $\text{SeO}_2$ .

Tal y como se esperaba, el empleo de  $\text{SeO}_2$  solo dio lugar a la oxidación de las posiciones alílicas del doble enlace exocíclico. No hubo ningún indicio de oxidación en las posiciones C-2 y C-9. Dado el interés del grupo de investigación en la oxidación alílica selectiva del doble enlace endocíclico, se decidió explorar otras posibilidades como la ya mencionada reacción de Kharasch-Sosnovsky.

En una publicación previa del grupo de investigación, se aplicó el método *simplex*<sup>201</sup> a la optimización de la oxidación de Kharasch-Sosnovsky del valenceno **142**, obteniendo el correspondiente éster benzoico **150** en un 55%.<sup>138</sup> El método *simplex* está basado en una optimización secuencial que puede dar lugar a buenos rendimientos, pero cuya eficiencia depende fuertemente de que se realice una

<sup>201</sup> (a) Betteridge, D.; Wade, A. P.; Howard, A. G. Reflections on the Modified Simplex-I. *Talanta* **1985**, 32, 709–722. (b) Chubb, F. L.; Edward, J. T.; Wong, S. C. Simplex Optimization of Yields in the Bucherer-Bergs Reaction. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2315–2320.

elección precisa y adecuada de las condiciones iniciales. Por su parte, el Diseño de Experimentos estudia el comportamiento de un sistema dentro de un dominio experimental, definido por un límite máximo y un valor mínimo de cada una de las variables. Además, el DoE permite reducir el tiempo dedicado a la experimentación ya que todos los experimentos se llevan a cabo de manera simultánea.<sup>199</sup>

En definitiva, el sistema a estudiar fue la reacción de oxidación de Kharasch-Sosnovsky del valenceno **142** y la variable respuesta fue el rendimiento del 2-benzoiloxivalenceno **150**.

### 8.2.2. Selección de las variables. Diseño de *screening*.

La Metodología de Superficie de Respuesta (RSM)<sup>68b,68c,71</sup> es una de las técnicas de optimización multivariante más importantes en el Diseño de Experimentos. Antes del estudio mediante RSM y de definir el dominio experimental con el que se va a trabajar, es necesario determinar cuáles, de entre todas las variables experimentales existentes y sus interacciones, presentan los efectos más significativos sobre la respuesta. Para ello se realiza un diseño de cribado o *screening* previo. Obviamente, existen múltiples factores que podrían afectar a la respuesta del sistema y es virtualmente imposible identificar y controlarlos todos. En este sentido, es necesario dedicar una atención cuidadosa a la selección de aquellas variables que producen los efectos más significativos y descartar aquellas de menor significación.

En la reacción de oxidación de Kharasch-Sosnovsky del valenceno **142** se consideraron inicialmente las variables mostradas en la tabla 8.1.

**Tabla 8.1.** Niveles y variables para el Diseño Factorial Fraccionado 2<sup>5-1</sup>.

Variable	Unidad	Símbolo	Niveles	
			Bajo	Alto
TBPB	equiv	x <sub>1</sub>	1.00	2.50
CuCl	equiv	x <sub>2</sub>	0.10	1.00
DBU	equiv	x <sub>3</sub>	0.10	1.00
[Valenceno]	M	x <sub>4</sub>	0.02	0.20
Temperatura	°C	x <sub>5</sub>	25	82

(i) Equivalentes de TBPB 183: al menos 1 equivalente de TBPB **183** es necesario para completar la reacción. Una cantidad superior podría favorecer que la



reacción transcurriera con un mejor rendimiento. Se fijó el valor máximo a 2.50 equivalentes.

(ii) Concentración del valenceno 142: para asegurar una solubilidad adecuada, se fijó el rango de concentración del valenceno **142** entre 0.02 y 0.20 M.

(iii) Equivalentes de CuCl: aunque se aspiraba al empleo de una cantidad catalítica de CuCl, dado que el mecanismo de reacción es incierto, se eligió una cantidad estequiométrica como nivel superior de dicha variable.

(iv) Equivalentes de DBU: el papel del DBU en el mecanismo de reacción es dudoso, aunque los estudios iniciales parecen sugerir que cantidades inferiores a 1 equivalente son suficientes para que la reacción de oxidación tenga lugar.

(v) Temperatura: los niveles bajo y alto fueron definidos por la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente (acetonitrilo), respectivamente.

Los ensayos previos mostraron que la reacción proporciona el mayor rendimiento a las 24 horas, permitiendo fijar la variable tiempo a este valor, lo que resultó operacionalmente factible.

Para 5 variables, se decidió realizar un Diseño Factorial Fraccionado  $2^{5-1}$ , un Diseño Factorial Reducido a dos niveles que suele emplearse como diseño de *screening* cuando hay muchas variables de partida (4 o más variables, generalmente).

Este diseño permitió estudiar el efecto de cinco variables con 16 experimentos y dos réplicas del punto central, es decir, un total de 19 experimentos. El orden en el que se llevaron a cabo los experimentos fue aleatorizado para disminuir el efecto de variables ocultas. La matriz experimental se muestra en la Tabla 8.2, siendo un 80% el mejor rendimiento obtenido para el 2-benzoiloxivalenceno **150** (experimento 15).

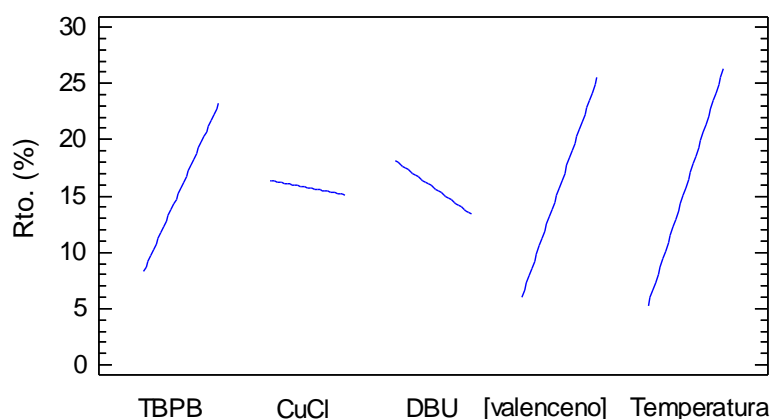
El gráfico de los efectos principales (Figura 8.5) mostró la línea de tendencia para cada uno de los factores, desde el nivel más bajo al nivel más alto, donde la pendiente está directamente relacionada con la influencia del factor en la respuesta (rendimiento de la reacción). En función de los resultados obtenidos, se concluyó que el número de equivalentes de TBPB **183**, la concentración del material de partida y la temperatura presentaron una influencia importante en el rendimiento obtenido para el 2-benzoiloxivalenceno **150**. A medida que aumenta el valor de cada una de estas tres variables, el rendimiento tiende a aumentar notoriamente. Sin embargo, las líneas de tendencia para los equivalentes de CuCl y DBU presentaron una pendiente menor. Es decir, variaciones grandes en la cantidad de CuCl o DBU, no producirían cambios significativos en el rendimiento. Por su parte, considerando que el nivel superior de la temperatura está limitado por el punto de ebullición del acetonitrilo, se decidió fijar la temperatura a 82 °C para los experimentos siguientes. Dado que los efectos del CuCl y el DBU, aunque poco significativos, fueron de carácter negativo, estos resultados

indicaron que lo recomendable sería fijar los valores para la cantidad de CuCl y de DBU en sus valores más bajos (0.10 equivalentes en ambos casos).

**Tabla 8.2.** Matriz de experimentos y resultados para el Diseño Factorial Fraccionado  $2^{5-1}$ .

Experimento <sup>a</sup>	Variables					Respuesta
	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>	x <sub>5</sub>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	1.00	1.00	0.10	0.20	82	11
2	1.00	1.00	1.00	0.20	25	9
3	1.00	0.10	1.00	0.02	25	0
4	2.50	0.10	1.00	0.02	82	0
5	2.50	1.00	1.00	0.02	25	0
6	1.00	0.10	0.10	0.20	25	3
7	2.50	0.10	1.00	0.20	25	5
8	2.50	0.10	0.10	0.02	25	0
9	1.75	0.55	0.55	0.11	54	32
10	2.50	1.00	0.10	0.20	25	3
11	1.00	0.10	0.10	0.02	82	7
12	1.00	1.00	0.10	0.02	25	0
13	1.00	1.00	1.00	0.02	82	0
14	1.00	0.10	1.00	0.20	82	14
<b>15</b>	<b>2.50</b>	<b>0.10</b>	<b>0.10</b>	<b>0.20</b>	<b>82</b>	<b>80</b>
16	1.75	0.55	0.55	0.11	54	30
17	2.50	1.00	1.00	0.20	82	57
18	2.50	1.00	0.10	0.02	82	19
19	1.75	0.55	0.55	0.11	54	29

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo con valenceno **142** (1.00 mmol), TBPB **183**, CuCl y DBU en cantidades de acuerdo a la tabla, a reflujo en acetonitrilo, 24 h. <sup>b</sup>Determinado por CG.



**Figura 8.5.** Efectos principales para el diseño de *screening*.

### 8.2.3. Definición del dominio experimental y selección del diseño.

Teniendo en cuenta los resultados y las conclusiones extraídas del Diseño Factorial Fraccionado  $2^{5-1}$ , se decidió establecer un nuevo dominio experimental con las variables seleccionadas con el fin de obtener un modelo de superficie de respuesta. El rango del dominio experimental fue redefinido incrementando los niveles superiores para las cantidades de TBPB **183** y valenceno **142** y el nivel inferior de la concentración del sustrato (Tabla 8.3).

**Tabla 8.3.** Niveles y variables para el Diseño Factorial Completo  $3^2$ .

Variable	Unidad	Símbolo	Niveles		
			Bajo	Medio	Alto
TBPB	equiv	$x_1$	1.00	2.50	4.00
[Valenceno]	M	$x_4$	0.10	0.20	0.30

Con el objetivo de evaluar las interacciones entre las variables y la curvatura del modelo, y de determinar el máximo (rendimiento óptimo) dentro del dominio experimental seleccionado, se empleó un modelo de segundo orden. El diseño seleccionado para tal fin fue un Diseño Factorial Completo a tres niveles. Este tipo de diseño no es conveniente cuando están involucrados más de dos factores, ya que implica un gran número de experimentos, debido a que tiene en cuenta todas las combinaciones posibles. Sin embargo, para dos variables es asequible y presenta una buena eficiencia.

Asumiendo que el rendimiento de la reacción de oxidación del valenceno **142** está afectado por dos variables independientes ( $x_1$ : equivalentes de TBPB **183**;  $x_4$ : concentración del valenceno **142**), el modelo esperado podría ser representado por la siguiente ecuación:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_4x_4 + \beta_{11}x_1^2 + \beta_{44}x_4^2 + \beta_1\beta_4x_1x_4 \quad (\text{Ec. 8.1})$$

donde  $\beta_0$  representa el término independiente,  $\beta_1$  y  $\beta_4$  son los coeficientes de los términos lineales,  $\beta_{11}$  y  $\beta_{44}$  representan los coeficientes de los términos cuadráticos y  $\beta_1\beta_4$  simboliza el coeficiente de los términos de interacción.

#### 8.2.4. Generación de la matriz de experimentos y realización de los mismos.

La Tabla 8.4 muestra la matriz experimental con un total de 12 ensayos (9 experimentos y 3 réplicas del punto central) para la optimización de las condiciones usando un Diseño Factorial Completo  $3^2$ . Cuando se emplearon 2.50 equivalentes de TBPB **183** y una concentración de sustrato de partida 0.30 M, se incrementó el rendimiento del 2-benzoiloxivalenceno **150** a un 99% (experimento 4).

**Tabla 8.4.** Matriz de experimentos y resultados para el Diseño Factorial Completo  $3^2$ .

Experimento <sup>a</sup>	Variables		Respuesta
	$x_1$	$x_4$	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	4.00	0.10	23
2	1.00	0.20	34
3	4.00	0.20	78
<b>4</b>	<b>2.50</b>	<b>0.30</b>	<b>99</b>
5	2.50	0.20	78
6	1.00	0.10	23
7	2.50	0.20	66
8	2.50	0.10	32
9	4.00	0.30	91
10	2.50	0.20	51
11	2.50	0.20	85
12	1.00	0.30	56

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando valenceno **142** (1.00 mmol), TBPB **183**, CuCl (0.10 mmol), DBU (0.10 mmol), a reflujo en acetonitrilo, 24 h. <sup>b</sup>Determinado por CG.

### 8.2.5. Tratamiento estadístico de los datos y ajuste a un modelo.

La bondad o la significación estadística del modelo ajustado puede evaluarse mediante el análisis de la varianza (ANOVA) y el cálculo del coeficiente de determinación  $R^2$ .<sup>202</sup> Para ello, se aplicó el test de Fisher (test  $F$ ) tanto al modelo ajustado como a la falta de ajuste.

A partir de las respuestas experimentales y las respuestas predichas por el modelo, se calculó un valor  $F$  para el modelo, por relación entre la media de los cuadrados de la regresión y la media de los cuadrados de los residuos. A su vez, el valor  $F$  para el modelo se comparó con el valor crítico,  $F_c$ , que está tabulado en función de los grados de libertad, para un 95% de confianza. Cuando el valor calculado de  $F$  es mayor que el valor crítico  $F_c$  tabulado, se dice que la fuente de variación del modelo es significativa al 95% de confianza, es decir, la variación en las variables ajustadas produce una variación en la respuesta. Como se muestra en la Tabla 8.5, un valor  $F$  de 5.89 para el rendimiento del 2-benzoiloxivalenceno **150**, superior al valor  $F_c$  de 4.95, permitió afirmar la significación estadística para el modelo matemático, lo que implicó su buen ajuste a los datos experimentales.

Por otra parte, también se calculó el valor  $F$  para la falta de ajuste, por relación entre la media de los cuadrados de la falta de ajuste y la media de los cuadrados del error puro. Comparando este valor (0.78) con el valor tabulado  $F_c$  (9.55) se observó que la variabilidad producida por la falta de ajuste no superó a la variabilidad producida por el error puro, siendo la variación de la falta de ajuste no significativa a un 95% de confianza.

**Tabla 8.5.** ANOVA del modelo cuadrático obtenido para el rendimiento del 2-benzoiloxivalenceno **150**.<sup>a</sup>

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de los cuadrados	Valores $F$	Valores $F$ crítico ( $F_c$ )
Modelo	7252.25	6	1192.11	5.89	4.95
Residuales	1011.60	5	202.32		
Falta de ajuste	445.60	2	172.80	0.78	9.55
Error puro	666.00	3	222.00		
Total	8164.25	11			

$R^2 = 0.8761$ ;  $R = 0.9360$ ; 93.60% de la varianza explicada por el modelo.

<sup>202</sup> Frigon, N. L.; Mathews, D. *Practical Guide to Experimental Design*. John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1997.

El valor para el coeficiente  $R^2$  fue del 0.8761, lo que también implica un buen ajuste entre los datos experimentales y los predichos. Además, el modelo explicaría un 93.60% de la varianza en el rendimiento del 2-benzoiloxivalenceno **150**. Todos estos resultados permitieron asegurar la robustez del modelo empleado para la optimización.

Para identificar las constantes y los coeficientes de cada una de las variables descritas en la ecuación 8.1 se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple, mediante el empleo de los datos de la Tabla 8.6.

**Tabla 8.6.** Coeficientes de regresión y valores  $p$  para el rendimiento del 2-benzoiloxivalenceno **150**.

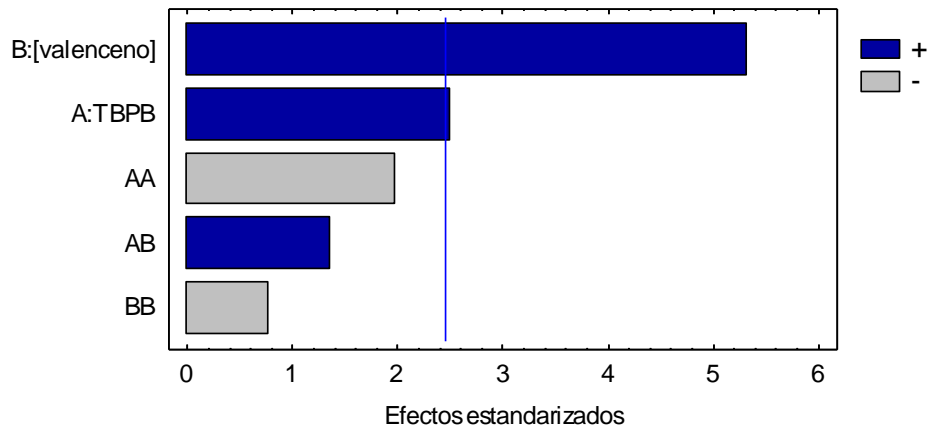
Variables	Coeficientes	Valores $p$
Constante	-46.0833	
$x_1$	32.3889	0.0476
$x_4$	370.8330	0.0018
$x_1^2$	-7.0556	0.0929
$x_4^2$	-587.5000	0.2264
$x_1x_4$	58.3333	0.4879

Los valores de  $p$  inferiores a 0.05 indicaron términos significativos en el modelo. Ambas variables, los equivalentes de TBPB **183** ( $p = 0.0476$ ) y la concentración del valenceno **142** ( $p = 0.0018$ ) tuvieron un efecto lineal significativo en el rendimiento del 2-benzoiloxivalenceno **150**.

Después de ajustar los valores de la constante y los coeficientes, la ecuación que representa al modelo elegido es la siguiente:

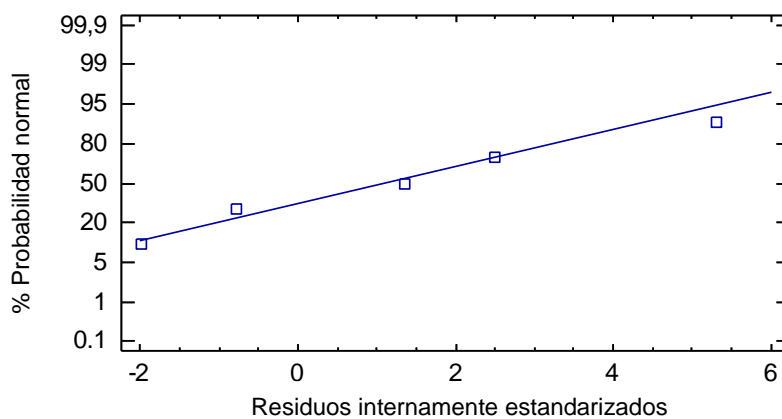
$$y = -46.0833 + 32.3889x_1 + 370.8330x_4 - 7.0556x_1^2 - 587.5000x_4^2 + 58.3333x_1x_4 \quad (\text{Ec. 8.2})$$

El diagrama de Pareto (Figura 8.6) muestra estas mismas conclusiones sobre la significación estadística de los efectos de cada variable. La línea vertical indica el nivel para un 95% de confianza. Las barras horizontales que superan esta línea representan variables que influyen en el rendimiento de la reacción para ese nivel de confianza. Como puede observarse, tanto los equivalentes de TBPB **183** como la concentración de valenceno **142** son factores significativos a un 95% de confianza.



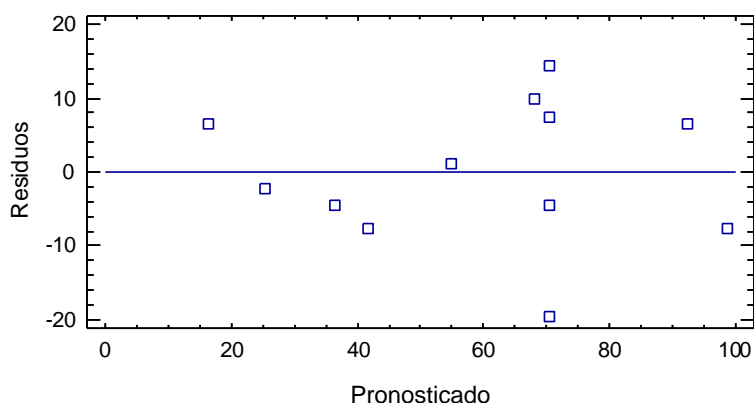
**Figura 8.6** Diagrama de Pareto para el Diseño Factorial Completo  $3^2$  para el 2-benzoiloxivalenceno **150**.

A continuación, se evaluaron los residuos obtenidos del ajuste por mínimos cuadrados para estudiar la adecuación del modelo. El diagrama de probabilidad normal (Figura 8.7) indicó que los supuestos de normalidad eran satisfactorios ya que los residuos se agruparon muy próximos a la línea diagonal.



**Figura 8.7.** Gráfico de probabilidad normal de los residuos.

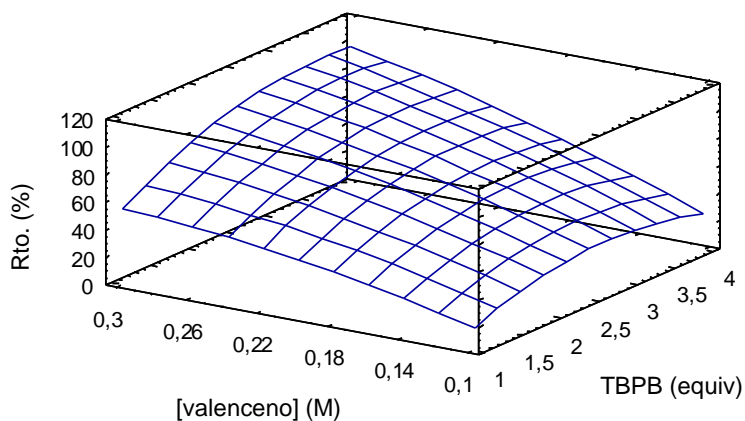
La Figura 8.8 muestra el gráfico de los residuos frente a las respuestas predichas. Los residuos se distribuyen de forma aleatoria, sin ninguna tendencia. Estos resultados implican que el modelo obtenido es capaz de proporcionar una aproximación máxima en la relación entre las variables y la respuesta.



**Figura 8.8.** Gráfico de residuos frente a las respuestas predichas para el rendimiento del 2-benzoiloxivalenceno **150**.

### 8.2.6. Búsqueda del óptimo.

Es posible calcular las coordenadas del máximo de la respuesta (rendimiento óptimo) a través de la primera derivada de la función matemática antes descrita (Ec. 8.2). Además, la visualización de la ecuación que representa al modelo predicho puede obtenerse por medio de la gráfica de superficie de respuesta (Figura 8.9). La gráfica indica que el rendimiento óptimo (99%) fue localizado en torno a los 2.50 equivalentes de TBPB **183** y a una concentración 0.30 M para el valenceno **142**.



**Figura 8.9.** Superficie de respuesta estimada para el rendimiento del 2-benzoiloxivalenceno **150**.

Las condiciones óptimas predichas por medio del empleo de un modelo cuadrático, dentro del dominio experimental estudiado, fueron 3.54 equivalentes de TBPB **183** y una concentración 0.30 M del valenceno **142**. Estas condiciones



permitirían alcanzar un óptimo predicho para el 2-benzoiloxivalenceno **150** del 100.48%.

Finalmente, se decidió llevar a cabo un experimento con las condiciones predichas por el modelo para el rendimiento óptimo. Este experimento de confirmación dio lugar a un rendimiento del 84%, en vez del 100% predicho. Sin embargo, se alcanzó experimentalmente un rendimiento del 99% del 2-benzoiloxivalenceno **150** con una menor cantidad de TBPB **183**, tal y como se muestra en la Tabla 8.7.

**Tabla 8.7.** Rendimientos obtenidos para el 2-benzoiloxivalenceno **150** mediante la reacción de oxidación de Kharasch-Sosnovsky.

Condiciones	TBPB (equiv)	[Valenceno]	Rto. (%)
Experimental <sup>a</sup>	2.50	0.30	99 <sup>b</sup>
Predicha	3.54	0.30	100
Confirmada <sup>a</sup>	3.54	0.30	84 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando valenceno **142** (1.00 mmol), TBPB **210**, CuCl (0.10 mmol), DBU (0.10 mmol), a reflujo en acetonitrilo, 24 h. <sup>b</sup>Determinado por CG.

Existe, por tanto, una discrepancia del 16% entre los rendimientos obtenidos en los experimentos de confirmación y predicho por el modelo. Este resultado puede explicarse considerando que la reacción de Kharasch-Sosnovsky tiene lugar a través de un mecanismo complejo que implica múltiples especies, incluyendo cobre en diferentes estados de oxidación y la formación de diferentes radicales. No es sorprendente encontrar estas discrepancias en sistemas de reacciones orgánicas de tal complejidad.

De todos modos, se consiguió mejorar el rendimiento de la reacción a un 84% (predicho por el modelo de optimización) y a un 99% (encontrado a través del diseño experimental), lo que demuestra el mayor potencial de la aproximación multivariante de optimización mediante Diseño de Experimentos frente a la metodología de optimización univariante clásica.

A modo de conclusión, en la Figura 8.10 se presenta un esquema que resume las pautas generales a seguir para la optimización mediante Diseño de Experimentos de cualquier reacción en síntesis orgánica.

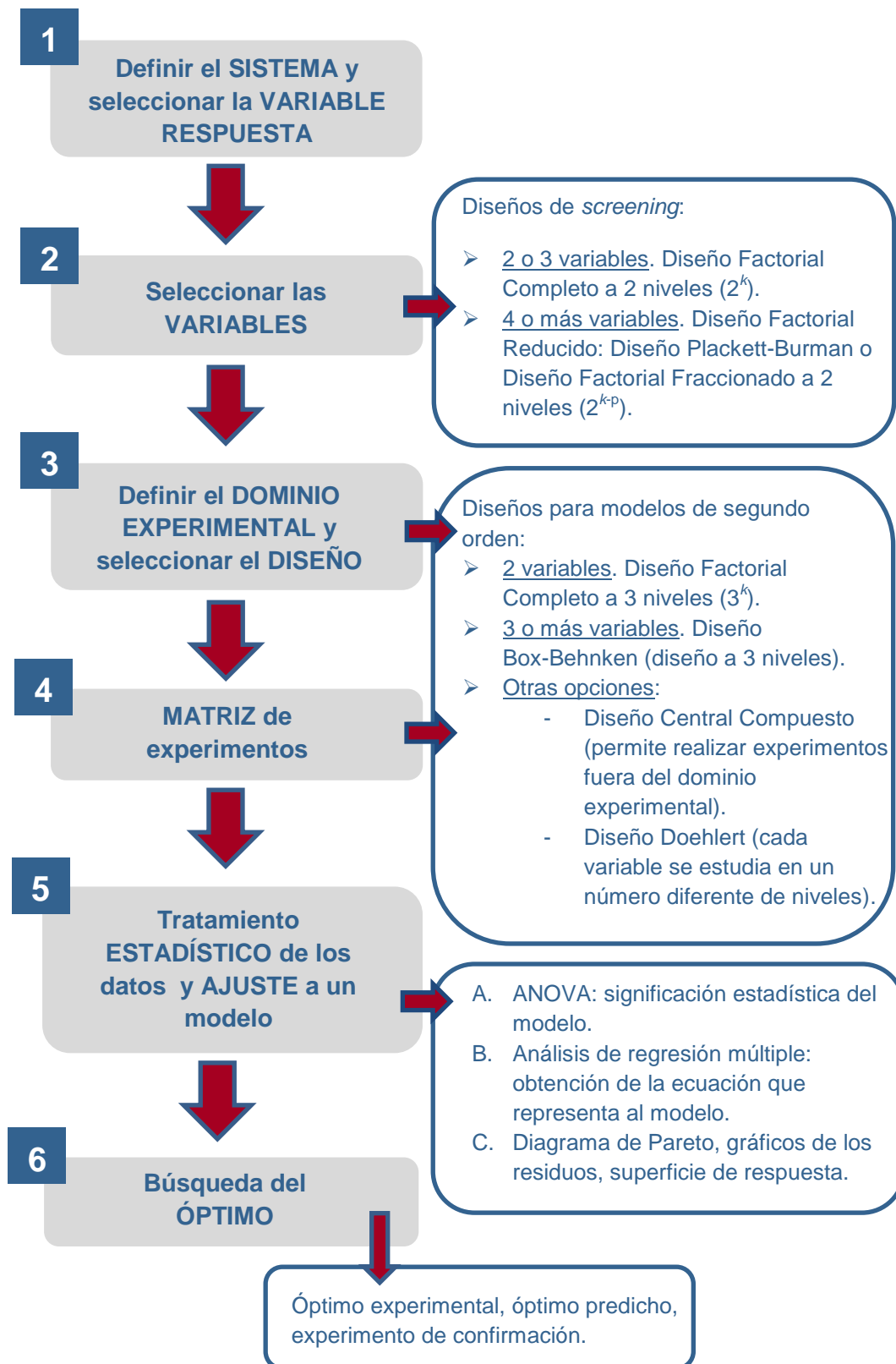
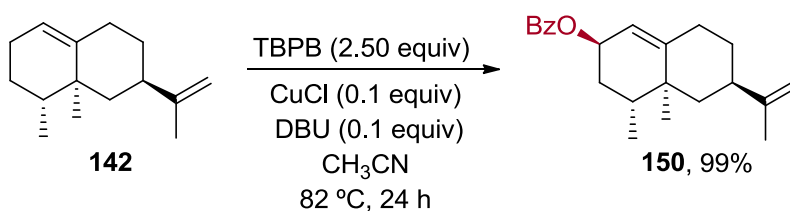


Figura 8.10. Pautas generales para la optimización mediante Diseño de Experimentos.

### 8.3. RESUMEN<sup>203</sup>

Con el presente estudio se ha conseguido la optimización de la oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky del valenceno **142**. Inicialmente se seleccionaron las diferentes variables y se determinó el dominio experimental, para finalmente, mediante el empleo del Diseño de Experimentos y, más concretamente, mediante la Metodología de Superficie de Respuesta, mejorar el rendimiento de la reacción desde un 55% inicial a un 99% (Figura 8.11). De acuerdo al análisis ANOVA, el modelo ajustado explica el comportamiento del sistema estudiado.



**Figura 8.11.** Reacción de Kharasch-Sosnovsky del valenceno **142** optimizada.

Con este capítulo, se ha presentado un ejemplo de una optimización rápida y eficiente de un sistema mecanísticamente incierto y químicamente complejo, que puede emplearse como guía para la optimización de cualquier otra reacción orgánica en el ámbito académico.

<sup>203</sup> García-Cabeza, A. L.; Ray, L. P.; Marín-Barrios, R.; Ortega, M. J.; Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M. Optimization by Response Surface Methodology (RSM) of the Kharasch-Sosnovsky Oxidation of Valencene. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1662–1666.



# 9

## CONCLUSIONES GENERALES

---

1. Se ha sintetizado y caracterizado un nuevo óxido mixto de cobre y aluminio (Cu-Al Ox) como catalizador de la reacción de oxidación alílica de alquenos electrónicamente deficientes.

2. Se ha desarrollado una metodología eficaz para la reacción de  $\gamma$ - o  $\varepsilon$ -hidroxilación de enonas, optimizada mediante Diseño de Experimentos, usando Cu-Al Ox como catalizador.

3. Se han aplicado las condiciones de reacción obtenidas (temperatura ambiente, 24 horas de duración y el empleo de *t*-BuOK y Cu-Al Ox) sobre sustratos de complejidad estructural media, tales como la ciperona **89**, y elevada como la testosterona **69**, con una estequiometría óptima para cada sustrato.

4. Se ha conseguido un rendimiento moderado (42%) en un solo paso de reacción para la obtención de 4-hidroxicarvona **78** a partir de la (*R*)-carvona **77**, síntón de gran relevancia en la síntesis de terpenos que hasta ahora presentaba una preparación compleja.

5. Se ha desarrollado y optimizado mediante Diseño de Experimentos un método general de funcionalización alílica de alquenos mediante la reacción de Kharasch-Sosnovsky, catalizado por Cu-Al Ox.

6. Las condiciones de reacción obtenidas, donde el alqueno actúa como material de partida, se han aplicado a cicloalquenos simples y a alquenos de mayor complejidad como el  $\beta$ -pineno **141**, el valenceno **142** y el indano **143**.

7. Cuando se emplea la L-prolina **124g** como ácido carboxílico, en vez del éster alílico inicialmente esperado, se obtienen los alcoholes o cetonas como productos de oxidación, metodología cuya aplicación también se ha estudiado sobre esteroides.

8. Se han investigado y puesto a punto unas condiciones eficientes para la reacción de Kharasch-Sosnovsky del ciclohexeno **110** mediante el empleo de monolitos de carbón como soporte de catalizadores de cobre, que ofrece otra alternativa en fase heterogénea a la reacción, con ventajas como la facilidad operacional y la simplificación en el aislamiento del producto.

9. Se ha sintetizado y caracterizado un nuevo óxido mixto de cobre y hierro (CuFeOx) como catalizador de la reacción de aciloxilación en posición  $\alpha$  de éteres y tioéteres.

10. Se han desarrollado nuevas condiciones de reacción efectivas para la  $\alpha$ -aciloxilación de éteres y tioéteres y se ha explorado el rango de aplicación de la reacción en función del número de heteroátomos y su localización relativa en la molécula.

11. En todas las metodologías desarrolladas se han conseguido una alta regioselectividad y diastereoselectividad en el caso de sustratos quirales.

12. Se ha optimizado mediante Diseño de Experimentos, concretamente mediante Metodología de Superficie de Respuesta, la oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky del valenceno **142**, ofreciendo una guía práctica y sistemática de optimización aplicable a cualquier reacción en síntesis orgánica.

# PARTE EXPERIMENTAL

“La ciencia no es más que sentido común amaestrado y organizado.”

Thomas Huxley





# 10

## PARTE EXPERIMENTAL

### 10.1. MATERIALES Y MÉTODOS.

### 10.2. DESCRIPCIÓN DE REACCIONES Y PRODUCTOS.

### 10.1. MATERIALES Y MÉTODOS.

#### 10.1.1. Técnicas instrumentales para la caracterización de los productos.

❖ Resonancia Magnética Nuclear.

Los experimentos se registraron en los equipos Agilent de 400 o 500 MHz de los Servicios Centrales de Investigación Científica y Tecnológica (SC-ICYT), a temperatura ambiente (25 °C). Los desplazamientos químicos se expresan en la escala  $\delta$  (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en hertzios (Hz). Los valores de  $\delta$  están referenciados con respecto al pico residual de cloroformo para  $^1\text{H}$  a  $\delta$  7.25, y con respecto al pico central del disolvente para  $^{13}\text{C}$  a  $\delta$  77.00.

La multiplicidad de las señales se indica con las siguientes abreviaturas: a (ancho), s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), dd (doblete de doblete), dt (doblete de triplete), ddd (doblete de doblete de doblete), etc. Los multipletes se definen con el valor de  $\delta$  de su punto medio.

Los experimentos de RMN se registraron usando las secuencias de pulsos estándar de Agilent y fueron los siguientes:

- a)  $^1\text{H}$ -RMN (experimento monodimensional de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ).
- b)  $^{13}\text{C}$ -RMN (experimento monodimensional de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$ ).
- c) gCOSY (*gradient Correlation Spectroscopy*), correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  a través de enlaces.
- d) Espectros de diferencias nOe (*nuclear Overhauser effect*) y NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*), que establecen las correlaciones debidas a efectos nOe (correlaciones  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  a través del espacio).
- e) gHSQC (*gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence*), que determina la correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a través de un enlace.
- d) gHMBC (*gradient Heteronuclear Multiple-Bond Correlation*), que establece la correlación heteronuclear a largo alcance (habitualmente a dos o tres enlaces).

❖ Espectrometría de masas.

Los espectros de masas de alta resolución (*High Resolution Mass Spectrometry*, HRMS) se realizaron en un espectrómetro Waters Q-TOF (SYNAPT G2). Se llevaron a cabo mediante ionización química a presión atmosférica (*Atmospheric Pressure Gas Chromatography*, APGC) o mediante electrospray (*Electrospray Ionization*, ESI). La calibración se realizó con leucina encefalina. El tratamiento de datos se realizó con el *software* MaxLynx v4.1 (Waters).

❖ Espectroscopía Infrarroja (IR).

Los espectros se registraron en espectrofotómetros Perkin Elmer, modelos Spectrum BX y Spectrum Two. Las muestras se disolvieron en cloroformo o metanol Aldrich 99.9% A.C.S. grado espectrofotométrico, y se depositaron en película sobre pastillas de NaCl. Los valores se dan en  $\text{cm}^{-1}$ .

❖ Actividades ópticas ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ).

Se midieron con un polarímetro Perkin Elmer 241, provisto de lámpara de sodio ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ), con celda estándar de 1 dm de longitud y 1 mL de volumen. Se utilizaron cloroformo y metanol como disolventes (Aldrich 99.9% A.C.S. grado

espectrofotométrico). Las actividades ópticas están expresadas en concentración g/100 mL.

❖ Puntos de fusión.

Los puntos de fusión de los sólidos cristalinos se midieron en un equipo Reichert-Jung y se expresan en grados centígrados (°C).

**10.1.2. Técnicas instrumentales para la caracterización de los óxidos mixtos y de los monolitos de carbón.**

❖ Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente (ICP).

Parte del análisis composicional se realizó mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente, empleando un equipo Thermo IRIS intrepid Serie 7.

❖ Fluorescencia de Rayos X (FRX).

El análisis composicional por Fluorescencia de Rayos X (FRX) se realizó con un equipo Bruker S4 PIONEER.

❖ Fisisorción de N<sub>2</sub>.

Las características texturales se estudiaron mediante Fisisorción de N<sub>2</sub> a -196 °C, usando un equipo Micromeritics ASAP 2020C. Los experimentos se realizaron con muestras que en primer lugar fueron sometidas a un tratamiento de calentamiento a alto vacío (a 200 °C durante 2 horas, para los óxidos mixtos; a 350 °C durante 1 hora, para los monolitos de carbón). Las isothermas obtenidas se usaron para calcular el área de superficie específica, S<sub>BET</sub>, y la porosidad, usando *softwares* de tratamiento de datos específicos.

❖ Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) y Espectroscopía de Energía Dispersiva de Rayos X (EDS).

Las imágenes SEM y los datos de análisis composicional EDS se registraron con un microscopio de barrido electrónico QUANTA-200 (Philips), equipado con un Sistema de Microanálisis Phoenix que usa una resolución nominal de 3 nm.

❖ Granulometría.

El tamaño de distribución de partícula de los óxidos mixtos se obtuvo empleando un aparato Malvern, concretamente un granulómetro Mastersizer 2000, que trabaja con un láser de difracción. Las muestras se centrifugaron previamente, sonicándolas durante 3 minutos en agua. Los resultados fueron obtenidos a partir de la media de tres mediciones, para asegurar la reproducibilidad de los datos.

❖ Difracción de Rayos X (DRX).

Los estudios estructurales se llevaron a cabo a temperatura ambiente con un difractómetro de polvo Bruker D8 ADVANCE, trabajando con una radiación Cu K $\alpha$ . El rango de ángulo  $2\theta$  osciló desde 3° a 75°, con un paso de 0.05° y un tiempo de recuento de 1 segundo, para los óxidos mixtos y de 18 segundos para las muestras trituradas de los monolitos de carbón. El método Rietveld se aplicó a los datos de Difracción de Rayos X usando el programa FULLPROF.

❖ Espectroscopía de Fotoelectrones Emitidos por Rayos X (XPS).

El estudio XPS realizado sobre los monolitos de carbón Cu/C-c y Cu/C-m se llevó a cabo con un equipo Kratos Axis Ultra<sup>DLD</sup>, equipado con una radiación Al K $\alpha$ . La potencia de los rayos X se estableció a 150 W y el área de análisis se fijó a 300 × 700  $\mu\text{m}^2$ . Pequeños fragmentos de los monolitos, antes y después de cada ciclo de reacción, se analizaron sin ningún tratamiento adicional. Los espectros se obtuvieron en modo FAT (*Fixed Analyser Transmission*). El análisis de los datos se realizó con el software CasaXPS.

### 10.1.3. Técnicas cromatográficas.

#### ❖ Cromatografía en Capa Fina (CCF).

Se realizaron sobre cromatofolios de gel de sílice Merck Kiesegel 60 F<sub>254</sub>, con un espesor de 0.25 mm e indicador fluorescente. Las cromatografías se siguieron mediante exposición bajo luz UV (254 nm) y el empleo de reveladores químicos de coloración, tales como:

- Disolución de ácido sulfúrico, etanol al 96% y vainillina, en proporción 4:29:2 (vainillina).
- Disolución de ácido sulfúrico, agua y ácido acético en proporción 4:16:80.
- Disolución de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (4 g), (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·H<sub>2</sub>O (100 g), ácido sulfúrico concentrado (100 mL) y agua (900 mL) (CAM).
- Disolución de anisaldehído (25 mL), etanol (75 mL), ácido sulfúrico concentrado (1 mL) y ácido acético (5 mL) (anisaldehído).

En todos los casos se llevó a cabo un calentamiento posterior de la placa a 100 °C durante unos minutos. La proporción de los eluyentes se expresa en tanto por ciento del componente más polar.

#### ❖ Cromatografía de Gases (CG).

Se utilizó un cromatógrafo de gases Perkin-Elmer Clarus GC400, con una columna Perkin Elmer Elite-5. La preparación de las muestras se realizó pasando una alícuota, extraída de cada reacción, a través de una pequeña columna de gel de sílice, de dimensiones 0.6 × 7 cm, para retener las especies metálicas y los sólidos en suspensión. Las temperaturas de inyección y detección y las rampas de calentamiento se adaptaron según los distintos compuestos.

#### ❖ Cromatografía en columna.

Para las columnas a presión atmosférica se utilizó gel de sílice Merck de grano 60-200 µm; las mezclas a separar se introdujeron disueltas en el mismo eluyente, o bien preadsorbidas sobre gel de sílice. Para las columnas a presión (*flash*), se empleó gel de sílice de las mismas características, en un aparato Armen Spot, con detector de absorción en UV.

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

Se utilizaron cromatógrafos Merck-Hitachi L-6270 y L-7100, equipados con índice de refracción (RI-71). Las separaciones se llevaron a cabo en una columna de gel de sílice semipreparativa (10 × 250 mm) con relleno LiChrospher Si-60 (10 µm, Merck). La preparación de las muestras se realizó con una pequeña columna de gel de sílice, de dimensiones 0.6 × 7 cm, para eliminar la línea base y posterior filtrado a través de filtros de nylon Teknokroma de 0.45 µm de tamaño de poro. Los eluyentes utilizados fueron hexano, acetato de etilo y mezclas de los mismos, previamente filtrados sobre filtros Millipore de 0.45 µm de tamaño de poro.

#### 10.1.4. Disolventes y reactivos.

❖ Disolventes para cromatografía.

En cromatografía se utilizaron disolventes de calidad HPLC. Como ya se ha mencionado, para HPLC fueron además filtrados.

❖ Reactivos.

Los reactivos se consiguieron a través de las diferentes casas comerciales y fueron utilizados tal cual, sin purificación adicional.

#### 10.1.5. Determinación de los rendimientos por cromatografía de gases. Cálculo de los factores de respuesta ( $F_R$ ).

Existe una relación de proporcionalidad directa entre la masa de un compuesto en una muestra y el área del pico que genera en cromatografía de gases. Para poder determinar qué cantidad de analito existe en cada uno de los experimentos realizados, es necesario contar con un patrón interno de cantidad perfectamente conocida. Así pues, la relación de áreas que se obtiene en CG se puede relacionar con la relación de masas entre el analito y el estándar empleando la ecuación:

$$\frac{A_{\text{analito}}}{A_{\text{estándar}}} = F_R \cdot \frac{\text{mg analito}}{\text{mg estándar}} \quad (\text{Ec. 10.1})$$

Como cada compuesto tiene un comportamiento diferente en el detector, es decir, cantidades iguales de dos compuestos proporcionan una señal distinta en CG, es necesario obtener un factor de respuesta que funcione como constante de proporcionalidad al comparar el área del analito y el área del estándar. Por ello, el primer paso para determinar los rendimientos por CG en base a esta expresión consiste en determinar el factor de respuesta, que vendrá dado por:

$$F_R = \frac{A_{\text{analito}} \cdot \text{mg estándar}}{A_{\text{estándar}} \cdot \text{mg analito}} \quad (\text{Ec. 10.2})$$

De esta manera, para cada producto se prepararon tres disoluciones con una cantidad conocida de éste, previamente purificado mediante HPLC, y una cantidad conocida del estándar. Se seleccionó el octadecano como estándar, alcano lineal de cadena inerte en el medio de reacción. La cantidad de disolvente (Hex/AcOEt 1:1) añadida fue indiferente, pero suficiente como para disolver completamente tanto el estándar como el producto puro. Se midió la relación de áreas en CG y se calculó el factor de respuesta ( $F_R$ ) por triplicado para cada uno de los productos. El cálculo del rendimiento se puede llevar a cabo mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Rto.} = \frac{A_{\text{producto}} \cdot \text{mg estándar}}{A_{\text{estándar}} \cdot F_R} \cdot 100 \quad (\text{Ec. 10.3})$$

De este modo, a cada reacción se le añade una cantidad conocida del estándar y se extraen alícuotas que se filtran por una pequeña columna de gel de sílice para retener las especies metálicas y los sólidos en suspensión, antes de ser inyectadas en el cromatógrafo de gases para determinar cada una de las áreas.

#### 10.1.6. Determinación de los rendimientos por resonancia magnética nuclear.

Cuando los productos no fueron lo suficientemente volátiles como para poder medir los rendimientos por cromatografía de gases, se empleó la resonancia magnética nuclear como técnica de cuantificación.

A una cantidad determinada del crudo de la reacción se le añade una cantidad conocida de trimetoxibenceno como patrón interno. La mezcla se disuelve en  $\text{CDCl}_3$  y se registra un espectro de  $^1\text{H-RMN}$ . El espectro obtenido es integrado y el cálculo de la cantidad de producto de reacción se obtiene aplicando la siguiente ecuación:

$$m_{\text{producto}} = \frac{A_{\text{producto}}}{A_{\text{estándar}}} = \frac{n_{\text{H estándar}}}{n_{\text{H producto}}} \cdot \frac{PM_{\text{producto}}}{PM_{\text{estándar}}} \cdot m_{\text{estándar}} \quad (\text{Ec. 10.4})$$

### 10.1.7. Software para el Diseño de Experimentos.

En los casos en los que se optimizó el rendimiento mediante Diseño de Experimentos, la optimización se realizó empleando el programa Statgraphics (Statpoint Technologies, Inc., versión Plus 5.1).

El proceso de optimización se inicia definiendo los factores experimentales y la variable respuesta (rendimiento). A continuación, se selecciona el diseño que se va a realizar y el número de puntos centrales. El programa ofrece una matriz de experimentos aleatorios con las distintas combinaciones de condiciones a ensayar, que define el dominio experimental. Los rendimientos obtenidos de los experimentos realizados se introducen en el programa y se procede a la evaluación del diseño y al análisis de los datos.

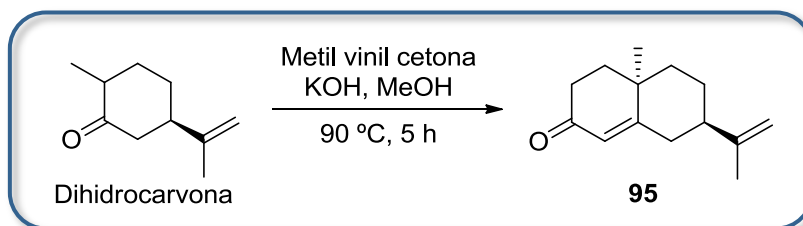
## 10.2. DESCRIPCIÓN DE REACCIONES Y PRODUCTOS.

### 10.2.1. Preparación del Cu-Al Ox.

La preparación del óxido mixto de cobre y aluminio (Cu-Al Ox) está basada en el procedimiento de co-precipitación publicado por Guida y col. para la síntesis de una hidrotalcita típica.<sup>100</sup> La relación molar  $[Al/(Cu+Al)]$  es 0.315. Para este fin, una disolución precipitante de  $Na_2CO_3$  (1.27 g) y NaOH (5.20 g) en agua (100 mL) se añadió gota a gota durante 1.5 horas sobre una segunda disolución en agitación que contenía  $CuCl_2$  (5.0 g) y  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$  (4.0 g) en agua (50 mL). La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 22 horas, observándose un cambio gradual de color de azul a negro. La suspensión se filtró y el precipitado negro obtenido se lavó con agua caliente (3 x 200 mL). El sólido se secó en un horno a 105 °C durante 24 horas, triturándose varias veces durante el proceso de secado para aumentar la pulverulencia del material. Antes de su uso, el material sintetizado se dejó en exposición al aire durante 3 días (parece que el oxígeno molecular del aire activa el Cu-Al Ox). El procedimiento de síntesis se repitió varias veces y las diferentes partidas del catalizador presentaron siempre propiedades idénticas y el mismo comportamiento catalítico.

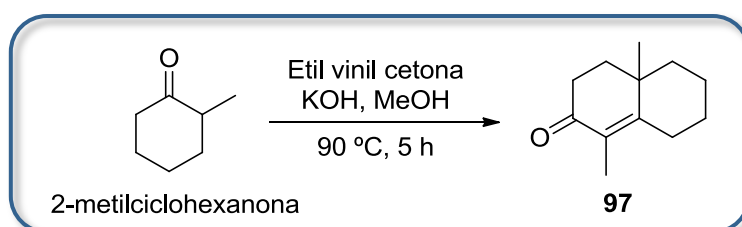


### 10.2.2. Síntesis de la 4-nor-metil-7-*epi*-ciperona **95**.



A una disolución de hidróxido potásico en metanol al 10% (1.00 g de KOH, 2.00 equiv en 10 mL de MeOH), se añadió, en atmósfera inerte y a 0 °C, la dihidrocarvona (6.50 mL, 39.4 mmol, 1.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota la metil vinil cetona (6.30 mL, 63.0 mmol, 1.60 equiv) durante un periodo de 10 minutos y se dejó evolucionar a temperatura ambiente agitando durante 30 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas. A continuación, se adicionó una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (40 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gradiente de hexanos/AcOEt del 30 al 100%) para dar la enona **95** (7.32 g, 91%). Los datos espectroscópicos coincidieron con los publicados en la bibliografía.<sup>204</sup>

### 10.2.3. Síntesis de la 4,10-dimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidronaftalen-3-ona **97**.

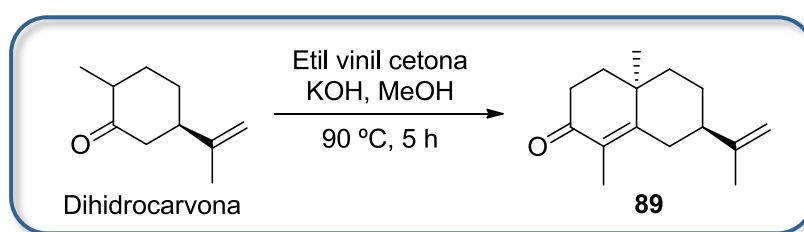


A una disolución de hidróxido potásico en metanol al 10% (1.00 g de KOH, 2.00 equiv en 10 mL de MeOH), se añadió, en atmósfera inerte y a 0 °C, la 2-metilciclohexanona (6.30 mL, 51.9 mmol, 1.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota la etil vinil cetona (8.25 mL, 83.0 mmol, 1.60 equiv) durante un periodo de 10 minutos y se dejó evolucionar a

<sup>204</sup> (a) Jansen, B. J. M.; Kreuger, J. A.; De Groot, A. The Conversion of (-)- and (+)-Dihydrocarvone into Chiral Intermediates for the Synthesis of (-)-Polygodial, (-)-Warburganal and (-)-Muzigadial. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1447–1452. (b) Duhamel, P.; Hennequin, L.; Poirier, J. M.; Tavel, G.; Vottero, C. 1,5-Dicarbonyl Compounds. A General Preparation Method. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4777–4786. (c) Ziegler, F. E.; Hwang, K. J. On the Aprotic Robinson Annelation of Dihydrocarvone and 2-Methylcyclohexanone with Methyl and Ethyl Vinyl Ketone. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3349–3351.

temperatura ambiente agitando durante 30 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas. A continuación, se adicionó una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (40 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gradiente de hexanos/AcOEt del 30 al 100%) para dar la octalona **97** (5.09 g, 55%). Los datos espectroscópicos coincidieron con los encontrados en la literatura.<sup>204c,205</sup>

#### 10.2.4. Síntesis de la 7-*epi*-ciperona **89**.

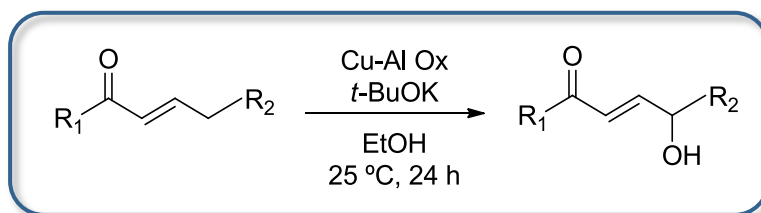


A una disolución de hidróxido potásico en metanol al 10% (1.00 g de KOH, 2.00 equiv en 10 mL de MeOH), se añadió, en atmósfera inerte y a 0 °C, la dihidrocarvona (6.50 mL, 39.4 mmol, 1.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota la etil vinil cetona (6.26 mL, 63.0 mmol, 1.60 equiv) durante un periodo de 10 minutos y se dejó evolucionar a temperatura ambiente agitando durante 30 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas. A continuación, se adicionó una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (40 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gradiente de hexanos/AcOEt del 30 al 100%) para dar la ciperona **89** (6.88 g, 80%). Los datos espectroscópicos coincidieron con los encontrados en la literatura.<sup>204b,206</sup>

<sup>205</sup> (a) Guerra, F. M. *Síntesis de Terpenoides Aislados de Plantas de la Familia Umbelliferae*. Tesis Doctoral, 1995. (b) Hansson, L.; Carlson, R.; Sjoeborg, A. L. Synthesis of (±)-Geosmin. Part 1. On the Synthesis and Epoxidation of 1,4a-Dimethyl-4,4a,5,6,7,8-Hexahydronaphthalen-2(3H)-One. *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 1036–1041.

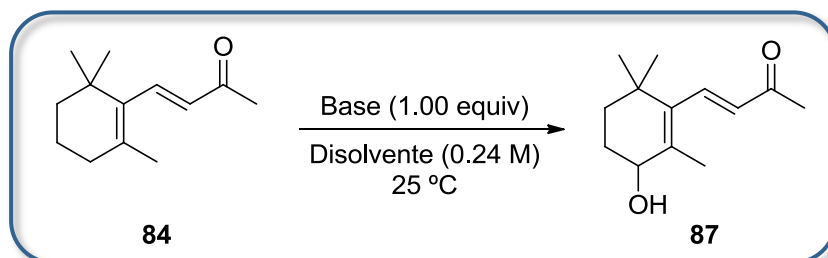
<sup>206</sup> (a) Ito, F.; Ohbatake, Y.; Aoyama, S.; Ikeda, T.; Arima, S.; Yamada, Y.; Ikeda, H.; Nagamitsu, T. Total Synthesis of (+)-Clavulatriene A. *Synthesis* **2015**, *47*, 1348–1355. (b) Castellanos, L.; Duque, C.; Rodríguez, J.; Jiménez, C. Stereoselective Synthesis of (-)-4-Epiaxinyssamine. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1544–1552. (c) Macias, F. A.; Aguilar, J. M.; Molinillo, J. M. G.; Rodríguez-Luis, F.; Collado, I. G.; Massanet, G. M.; Fronczek, F. R. Studies on the Stereostructure of Eudesmanolides from Umbelliferae: Total Synthesis of (+)-Decipienin A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3409–3414.

### 10.2.5. Procedimiento general para la $\gamma$ - o $\varepsilon$ -hidroxilación de enonas.



A una suspensión de Cu-Al Ox (mg Cu-Al Ox/mmol sustrato según la Tabla 4.9 del capítulo 4) en EtOH, agitada previamente de forma vigorosa durante 10 minutos, se añadió el sustrato (1.00 mmol), *t*-BuOK (la cantidad requerida según el caso) y octadecano como estándar interno. La mezcla de reacción se agitó al aire a temperatura ambiente y después de 24 horas se filtró a través de celita, lavando con abundante metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo obtenido se analizó por cromatografía de gases y se purificó por cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt).

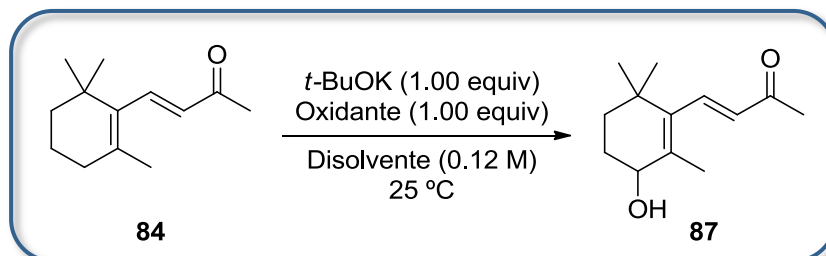
### 10.2.6. Estudio de la influencia de bases y disolventes en la $\varepsilon$ -hidroxilación de la $\beta$ -ionona **84**.



Se realizaron 9 ensayos con distintas combinaciones de bases y disolventes (Tabla 4.2, capítulo 4). Todos ellos se llevaron a cabo simultáneamente en un carrusel Radley de síntesis en paralelo en atmósfera abierta al aire. En cada uno de ellos se disolvió la  $\beta$ -ionona **84** (0.50 mL, 2.36 mmol, 1.00 equiv) en EtOH, MeOH o propan-2-ol (10 mL), según el disolvente seleccionado. A continuación, se añadió 1.00 equiv (2.36 mmol) de la base (689  $\mu$ L de MeOK al 25% en MeOH; 279 mg de *t*-BuOK; 138 mg de KOH) y octadecano como estándar interno. Se determinó el rendimiento de la  $\varepsilon$ -hidroxi- $\beta$ -ionona **87** mediante cromatografía de gases a las 2, 5 y 24 horas de reacción. Después de 24 horas, la mezcla se filtró a través de celita lavando con abundante metanol. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó

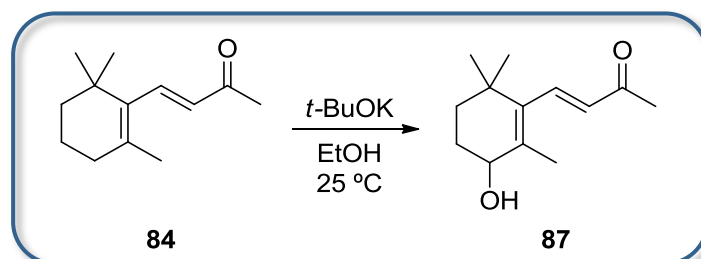
mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt al 30%) para aislar el producto hidroxilado **87** puro.

### 10.2.7. Estudio de la influencia de oxidantes en la $\epsilon$ -hidroxilación de la $\beta$ -ionona **84**.



Se realizaron 9 ensayos con distintos oxidantes (Tabla 4.3, capítulo 4):  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{KO}_2$ ,  $\text{SeO}_2$ , DIB, TBHP,  $\text{NaI}/\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaOCl}/\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{O}_2$  (aire). En cada uno de ellos se disolvió la  $\beta$ -ionona **84** (250  $\mu\text{L}$ , 1.18 mmol, 1.00 equiv) en EtOH (10 mL). Se adicionó  $t$ -BuOK (139 mg, 1.18 mmol, 1.00 equiv) y se agitó vigorosamente al aire. A continuación, a cada uno de los experimentos se añadió 1.00 equiv (1.18 mmol) de agente oxidante (186 mg de  $\text{KMnO}_4$ ; 84 mg de  $\text{KO}_2$ ; 134 mg de  $\text{SeO}_2$ ; 388 mg de DIB; 177 mg de TBHP; 103 mg de  $\text{MnO}_2$ ; 180 mg de  $\text{NaI}$ ; 88 mg de  $\text{NaOCl}$ ). En el caso de las reacciones con  $\text{NaI}$  y  $\text{NaOCl}$  se adicionó además  $\text{H}_2\text{O}_2$  (134  $\mu\text{L}$ , 1.18 mmol, 1.00 equiv) con aparición inmediata de efervescencia como consecuencia de la formación de  $\text{O}_2$ . En el experimento con  $\text{O}_2$ , la reacción simplemente se dejó abierta al aire. Finalmente, se adicionó a cada uno de los ensayos octadecano como estándar interno. El rendimiento de la  $\epsilon$ -hidroxi- $\beta$ -ionona **87** se determinó mediante cromatografía de gases a las 2, 5 y 24 horas de reacción.

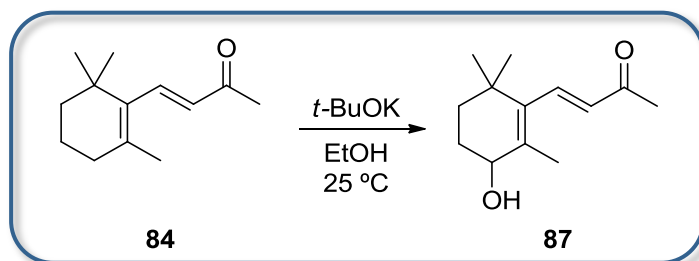
### 10.2.8. Diseño Factorial Completo $3^2$ para la $\epsilon$ -hidroxilación de la $\beta$ -ionona **84**.



De acuerdo a una matriz de Diseño Factorial Completo de dos variables a tres niveles (Tabla 4.4, capítulo 4), se realizaron 9 experimentos y 3 réplicas del punto

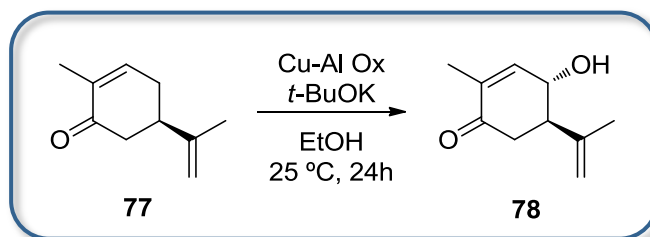
central (12 experimentos en total). Todos ellos se llevaron a cabo simultáneamente en un carrusel Radley de síntesis en paralelo. En cada tubo se disolvió la  $\beta$ -ionona **84** (250  $\mu$ L, 1.18 mmol, 1.00 equiv) en EtOH para obtener disoluciones 0.10 M (1.18 mL), 1.20 M (983  $\mu$ L), 0.65 M (182  $\mu$ L). A continuación, se añadieron, en función de las condiciones de cada experimento, cantidades de *t*-BuOK de 1.00 equiv (139 mg), 3.00 equiv (418 mg) y 5.00 equiv (697 mg) y octadecano como estándar interno. Después de agitar las reacciones abiertas al aire vigorosamente durante 24 horas a temperatura ambiente, se calcularon los rendimientos para la  $\varepsilon$ -hidroxi- $\beta$ -ionona **87** mediante cromatografía de gases.

### 10.2.9. Experimentos adicionales fuera del dominio experimental establecido para la oxidación de la $\beta$ -ionona **84**.



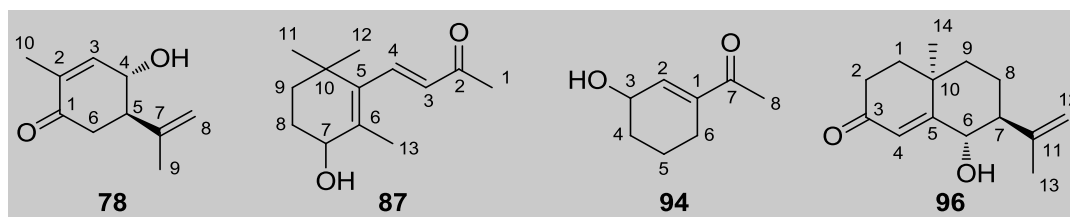
Todos los experimentos (Tabla 4.5, capítulo 4) se realizaron a una concentración 0.10 M de  $\beta$ -ionona **84**. Para ello, se disolvió la  $\beta$ -ionona **84** (250  $\mu$ L, 1.18 mmol, 1.00 equiv) en EtOH (1.18 mL). A cada una de las disoluciones del material de partida se añadió *t*-BuOK (desde 0.10 hasta 5.00 equiv) y octadecano como estándar interno. Después de 24 horas de agitación vigorosa al aire a temperatura ambiente, se calcularon los rendimientos para la  $\varepsilon$ -hidroxi- $\beta$ -ionona **87** mediante cromatografía de gases.

### 10.2.10. Diseño Factorial Completo $3^3$ para la $\gamma$ -hidroxilación de la (*R*)-carvona **77**.



De acuerdo a una matriz de Diseño Factorial Completo de tres variables a tres niveles (Tabla 4.8, capítulo 4), se realizaron 27 experimentos y 2 réplicas del punto central (29 experimentos en total). Todos ellos se llevaron a cabo simultáneamente en un carrusel Radley de síntesis en paralelo. En cada tubo se suspendió el Cu-Al Ox (5.00, 52.5 o 100 mg según el caso) en EtOH con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se adicionó la (*R*)-carvona **77** (100  $\mu$ L, 0.63 mmol, 1.00 equiv) para obtener disoluciones del sustrato 0.1 M (6.26 mL), 0.38 M (1.65 mL) y 0.65 M (963  $\mu$ L) en EtOH. Se añadieron a continuación, en función de las condiciones de cada experimento, cantidades de *t*-BuOK de 0.50 equiv (35 mg), 1.75 equiv (123 mg) y 3.00 equiv (211 mg) y octadecano como estándar interno. Después de 24 horas de agitación vigorosa al aire a temperatura ambiente, se calcularon los rendimientos para la 4-hidroxicarvona **78** por CG. La mezcla de reacción se filtró a través de celita lavando con abundante metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de hexanos/AcOEt del 5 al 30%) para aislar el producto hidroxilado **78** puro.

#### 10.2.11. Descripción de los productos de $\gamma$ - y $\epsilon$ -hidroxilación de enonas.



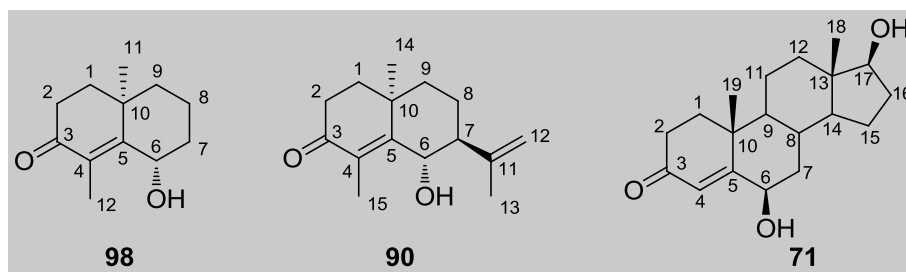
**4 $\alpha$ -Hidroxicarvona 78:** aceite amarillo.  $[\alpha]_D^{20} +110.72$  (*c* 2.00, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.69 (sa, 1H, H-3), 4.96 (sa, 1H, H-8), 4.93 (sa, 1H, H-8), 4.43 (da, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-4), 2.68 (ddd, *J* = 13.7, 9.7, 4.0 Hz, 1H, H-5), 2.49 (dd, *J* = 16.3, 4.0 Hz, 1H, H-6 $\alpha$ ), 2.37 (dd, *J* = 16.3, 13.8 Hz, 1H, H-6 $\beta$ ), 1.77 (sa, 3H, H<sub>3</sub>-10), 1.74 (s, 3H, H<sub>3</sub>-9) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  198.4 (C-1), 147.4 (C-3), 143.0 (C-2), 135.0 (C-7), 114.6 (C-8), 68.4 (C-4), 52.6 (C-6), 40.8 (C-5), 19.0 (C-10), 15.3 (C-9) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  3411, 2922, 1668, 1321, 1260, 1100, 1037, 893, 796 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 167.1072; encontrado 167.1084.

**$\epsilon$ -hidroxi- $\beta$ -ionona 87:** aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.17 (da, *J* = 16.5 Hz, 1H, H-4), 6.11 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H-3), 4.01 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H, H-7), 2.29 (s, 3H, H<sub>3</sub>-1), 1.92 (m, 1H, H-8), 1.84 (sa, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.72 (m, 1H, H-9), 1.66 (m, 1H, H-8), 1.58 (sa, OH), 1.44 (m, 1H, H-9), 1.06 (s, 3H, H<sub>3</sub>-11), 1.03 (s, 3H, H<sub>3</sub>-12) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  198.6 (C-2), 142.9 (C-4), 138.8 (C-6), 134.4 (C-3), 132.6 (C-5), 69.4 (C-7), 34.5 (C-1), 34.4 (C-13), 28.5 (C-11), 28.0 (C-12), 27.4 (C-9), 27.0 (C-10), 18.2 (C-8) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3422, 2939, 1667, 1607, 1361, 1256, 1022, 996, 577  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  209.1542; encontrado 209.1550.

**1-(3-hidroxiciclohexen-1-enil)etanona 94:** aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.74 (sa, 1H, H-2), 4.42 (m, 1H, H-3), 2.30 (s, 3H, H<sub>3</sub>-8), 2.20 (m, 2H, H<sub>2</sub>-6), 1.95 (m, 1H, H-4), 1.79 (m, 1H, H-5), 1.56 (m, 2H, H-4 y H-5) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.7 (C-7), 140.8 (C-2), 140.5 (C-1), 66.5 (C-3), 31.4 (C-4), 25.4 (C-8), 23.0 (C-6), 19.0 (C-5) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3366, 2932, 1662, 1361, 1261, 1025, 795, 698, 487  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  141.0916; encontrado 141.0926.

**6 $\alpha$ -Hidroxi-4-nor-metil-7-epi-ciperona 96:** aceite amarillo.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-79.43$  (c 0.87,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.91 (s, 1H, H-4), 4.86 (s, 1H, H-6), 4.56 (s, 1H, H-12), 4.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-12), 2.60 (ddd,  $J = 17.8, 14.8, 5.3$  Hz, 1H, H-2 $\alpha$ ), 2.53 (sa, 1H, H-7), 2.41 (m, 1H, H-2 $\beta$ ), 2.37 (m, 1H, H-8), 2.25 (m, 1H, H-8), 1.83 (dd,  $J = 14.4, 4.6$  Hz, 1H, H-1 $\beta$ ), 1.74 (sa, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.69 (ddd,  $J = 13.2, 5.2, 2.2$  Hz, 1H, H-1 $\alpha$ ), 1.60 (m, 1H, H-9 $\beta$ ), 1.46 (dd,  $J = 13.6, 4.2$  Hz, 1H, H-9 $\alpha$ ), 1.42 (s, 3H, H<sub>3</sub>-14) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.2 (C-3), 168.2 (C-5), 144.6 (C-11), 127.5 (C-4), 112.5 (C-12), 74.7 (C-6), 47.0 (C-7), 39.1 (C-1), 35.2 (C-10), 34.8 (C-9), 34.4 (C-2), 25.0 (C-14), 22.7 (C-13), 19.3 (C-8) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3388, 2925, 1669, 1447, 1261, 1002, 892, 697  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  221.1542; encontrado 221.1552.



**(10R,6S)-6-hidroxi-4,10-dimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidronaftalen-3-ona 98:** aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.91 (dd,  $J = 9.4, 6.4$  Hz, 1H, H-6), 2.61 (ddd,  $J = 17.5, 15.0, 5.3$  Hz, 1H, H-2 $\alpha$ ), 2.41 (ddd,  $J = 17.5, 4.7, 2.5$  Hz, 1H, H-2 $\beta$ ), 2.02 (m,

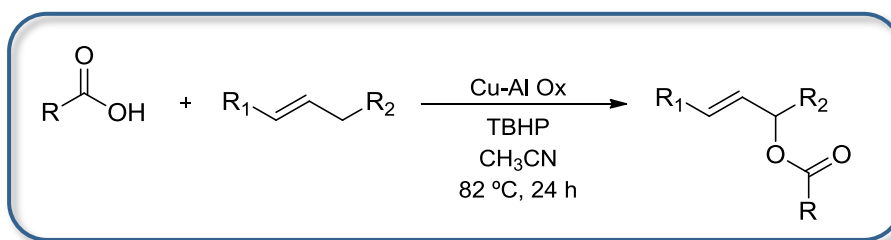
3H, H-1, H-7 y H-8), 1.82 (s, 3H, H<sub>3</sub>-12), 1.62 (m, 3H, H-1, H-7 y H-8), 1.46 (m, 2H, H<sub>2</sub>-9), 1.38 (s, 3H, H<sub>3</sub>-11) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 200.3 (C-3), 159.6 (C-5), 131.3 (C-4), 66.7 (C-6), 41.4 (C-7), 39.1 (C-1), 35.2 (C-10), 34.1 (C-9), 33.2 (C-2), 24.6 (C-11), 15.6 (C-8), 10.4 (C-12) ppm. IR (film): ν<sub>max</sub> 3447, 2924, 1652, 1445, 1262, 1198, 1018, 615 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 195.1385; encontrado 195.1404.

**6α-Hidroxi-7-epi-α-ciperona 90:** aceite amarillo. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +44 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H-6), 4.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-12), 4.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-12), 2.60 (ddd, J = 17.9, 14.8, 5.4 Hz, 1H, H-2α), 2.53 (sa, 1H, H-7), 2.40 (ddd, J = 17.9, 5.1, 2.2 Hz, 1H, H-2β), 2.21 (dddd, J = 13.6, 13.6, 5.3, 2.9 Hz, 1H, H-8α), 1.88 (s, 3H, H<sub>3</sub>-15), 1.82 (ddd, J = 14.8, 13.4, 5.1 Hz, 1H, H-1β), 1.72 (s, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.60 (ddd, J = 13.4, 5.4, 2.2 Hz, 1H, H-1α), 1.37 (s, 3H, H<sub>3</sub>-14), 1.44 (m, 3H, H-8β y H<sub>2</sub>-9) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 200.5 (C-3), 160.6 (C-5), 145.8 (C-11), 132.5 (C-4), 111.9 (C-12), 70.0 (C-6), 48.2 (C-7), 39.3 (C-1), 35.6 (C-9), 35.6 (C-10), 34.6 (C-2), 26.2 (C-14), 23.5 (C-13), 19.1 (C-8), 10.9 (C-15) ppm. IR (film): ν<sub>max</sub> 3454, 2923, 2862, 1662, 1464, 1343, 1199, 1021, 991, 895, 748 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 235.1698; encontrado 235.1702.

**6β-Hidroxitestosterona 71:** aceite amarillo. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +17.20 (c 0.12, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.81 (s, 1H, H-4), 4.34 (dd, J = 2.9, 2.7 Hz, 1H, H-6), 3.65 (dd, J = 8.9, 8.1 Hz, 1H, H-17), 2.52 (ddd, J = 17.2, 14.9, 5.0 Hz, 1H, H-2β), 2.38 (m, 1H, H-2α), 2.05 (m, 1H, H-16), 2.03 (m, 1H, H-1), 2.00 (m, 1H, H-12), 1.98 (m, 1H, H-7), 1.87 (m, 1H, H-1), 1.72 (dd, J = 14.3, 4.4 Hz, 1H, H-15), 1.61 (m, 1H, H-11), 1.55 (m, 1H, H-8), 1.45 (m, 1H, H-16), 1.39 (m, 1H, H-11), 1.38 (s, 3H, H<sub>3</sub>-19), 1.35 (m, 1H, H-15), 1.21 (m, 1H, H-12), 1.09 (m, 1H, H-7), 0.98 (m, 1H, H-14), 0.93 (m, 1H, H-9), 0.81 (s, 3H, H<sub>3</sub>-18) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 200.4 (C-3), 168.2 (C-5), 126.6 (C-4), 81.8 (C-17), 73.2 (C-6), 53.9 (C-9), 50.6 (C-14), 43.1 (C-13), 38.2 (C-10), 38.2 (C-8), 37.3 (C-1), 36.6 (C-12), 34.4 (C-2), 30.7 (C-7), 29.9 (C-16), 23.4 (C-15), 20.8 (C-11), 19.7 (C-19), 11.2 (C-18) ppm. IR (film): ν<sub>max</sub> 3396, 2961, 1662, 1447, 1261, 1020, 802, 598 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 305.2117; encontrado 305.2125.

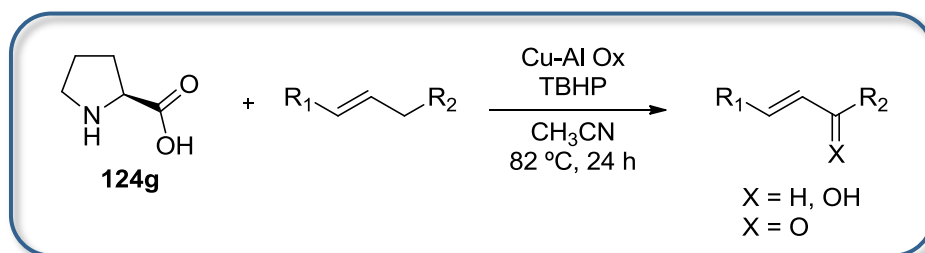


### 10.2.12. Procedimiento general para la síntesis de ésteres alílicos.



A una suspensión de Cu-Al Ox (60 mg) en acetonitrilo (4 mL) en un tubo sellado, se añadió el ácido (1.00 mmol), manteniendo la mezcla con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se añadió el alqueno (1.00 mmol o 4.00 mmol), TBHP (1.50 equiv o 3.00 equiv de una disolución acuosa al 70%) y octadecano como estándar interno, y la reacción se agitó a 82 °C. Después de 24 h, se adicionó una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de AEDT (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Cuando se empleó el ácido octanoico, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/celita y se lavó abundantemente con AcOEt. El disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt) y se analizó por cromatografía de gases.

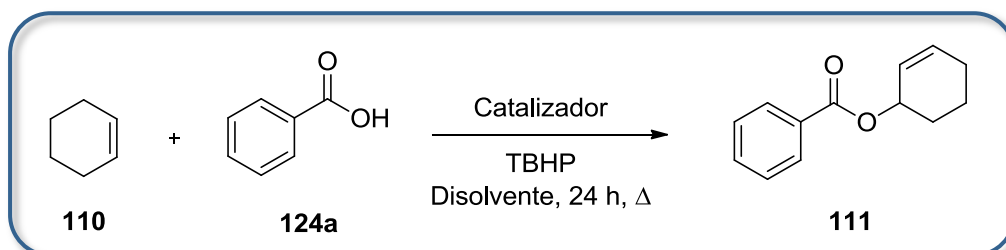
### 10.2.13. Procedimiento general para la síntesis de alcoholes y cetonas alílicas para el ciclohexeno 110, el β-pineno 141, el (+)-valenceno 142 y el indano 143.



A una suspensión de Cu-Al Ox (60 mg) en acetonitrilo (4 mL) en un tubo sellado, se añadió la L-prolina **124g** (115 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), manteniendo la mezcla con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se añadió el alqueno (1.00 mmol o 4.00 mmol), TBHP (4.50 equiv o 6.00 equiv de una disolución acuosa al 70%) y octadecano como estándar interno y se agitó la mezcla de reacción a 82 °C. Después de 24 h, se adicionó una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de AEDT (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se

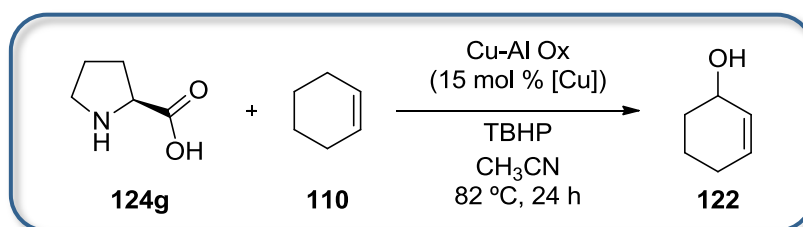
eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt) y se analizó por cromatografía de gases.

#### 10.2.14. Ensayos exploratorios para la oxidación de ciclohexeno **110**.



A una suspensión o disolución del catalizador (60 mg) en acetonitrilo (4 mL) en un tubo sellado, se añadió el ácido benzoico **124a** (122 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), manteniendo la mezcla con agitación vigorosa durante 10 minutos. Luego, se adicionó el ciclohexeno **110** (408  $\mu$ L, 4.00 mmol, 4.00 equiv), TBHP (193  $\mu$ L, 1.50 mmol, 1.50 equiv de una disolución acuosa al 70%) y octadecano como estándar interno. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a la temperatura definida por el punto de ebullición según el disolvente empleado (Tabla 5.4, capítulo 5). Después de este tiempo, se adicionó una disolución saturada acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3  $\times$  10 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de AEDT (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se analizó por cromatografía de gases y se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt al 5%) para dar el benzoato de ciclohex-2-enilo **111**.

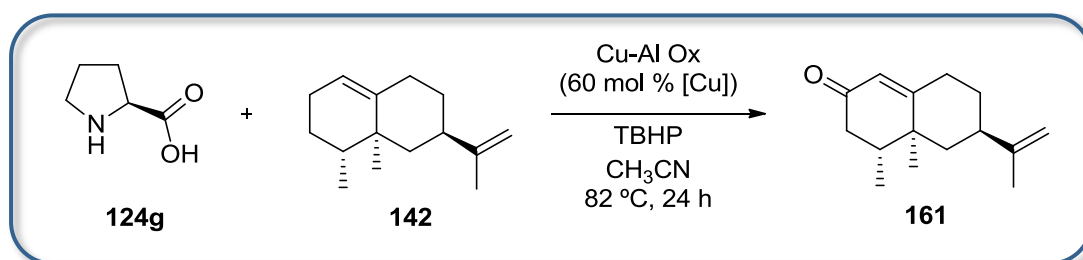
#### 10.2.15. Diseño Factorial Completo $3^2$ para la síntesis del ciclohexenol **122**.



Todos los experimentos (Tabla 5.8, capítulo 5) se llevaron a cabo simultáneamente en un carrusel Radley de síntesis en paralelo de acuerdo a una matriz de un Diseño Factorial Completo  $3^2$  (9 experimentos y dos réplicas del punto central). A una suspensión de Cu-Al Ox (40, 60 o 80 mg) en acetonitrilo (4 mL) en un

tubo sellado, se añadió la L-prolina **124g** (115 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), manteniendo la mezcla con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se añadió el ciclohexeno **110** (408  $\mu\text{L}$ , 4.00 mmol, 4.00 equiv), TBHP (3.00 equiv, 4.50 equiv o 6.00 equiv de una disolución acuosa al 70%) y octadecano como estándar interno, y la reacción se agitó a 82 °C. Después de 24 horas, se adicionó una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3  $\times$  10 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de AEDT (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se analizó por cromatografía de gases y se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt al 25%) para dar el ciclohexenol **122**. Los datos espectroscópicos obtenidos para el ciclohexenol **122** coincidieron con los publicados en la bibliografía.<sup>207</sup>

#### 10.2.16. Diseño Factorial Completo 3<sup>2</sup> para la síntesis de la nootkatona **161**.

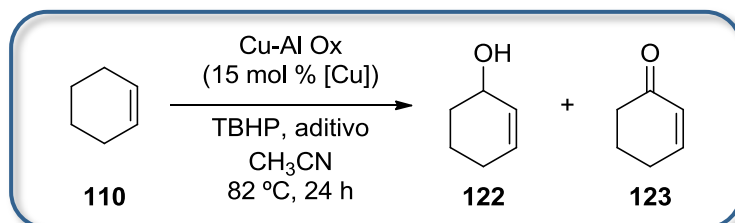


Todos los experimentos (Tabla 5.10, capítulo 5) se llevaron a cabo simultáneamente en un carrusel Radley de síntesis en paralelo de acuerdo a una matriz de un Diseño Factorial Completo 3<sup>2</sup> (9 experimentos y dos réplicas del punto central). A una suspensión de Cu-Al Ox (40, 60 o 80 mg) en acetonitrilo (4 mL) en un tubo sellado, se añadió la L-prolina **124g** (115 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv), manteniendo la mezcla con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se añadió el (+)-valenceno **142** (317  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.00 equiv), TBHP (3.00 equiv, 4.50 equiv o 6.00 equiv de una disolución acuosa al 70%) y octadecano como estándar interno, y se agitó la reacción a 82 °C. Después de 24 horas, se adicionó una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3  $\times$  10 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de AEDT (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a presión

<sup>207</sup> (a) Li, L.; Yu, Z.; Shen, Z. Copper-Catalyzed Aminooxylation of Different Types of Hydrocarbons with TEMPO: A Concise Route to N-Alkoxyamine Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3495–3500. (b) Wekesa, F. S.; Arias-Ugarte, R.; Kong, L.; Sumner, Z.; McGovern, G. P.; Findlater, M. Iron-Catalyzed Hydrosilylation of Aldehydes and Ketones under Solvent-Free Conditions. *Organometallics* **2015**, 34, 5051–5056.

reducida y el crudo resultante se analizó por cromatografía de gases y se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt al 12%) para dar la nootkatona **161**.

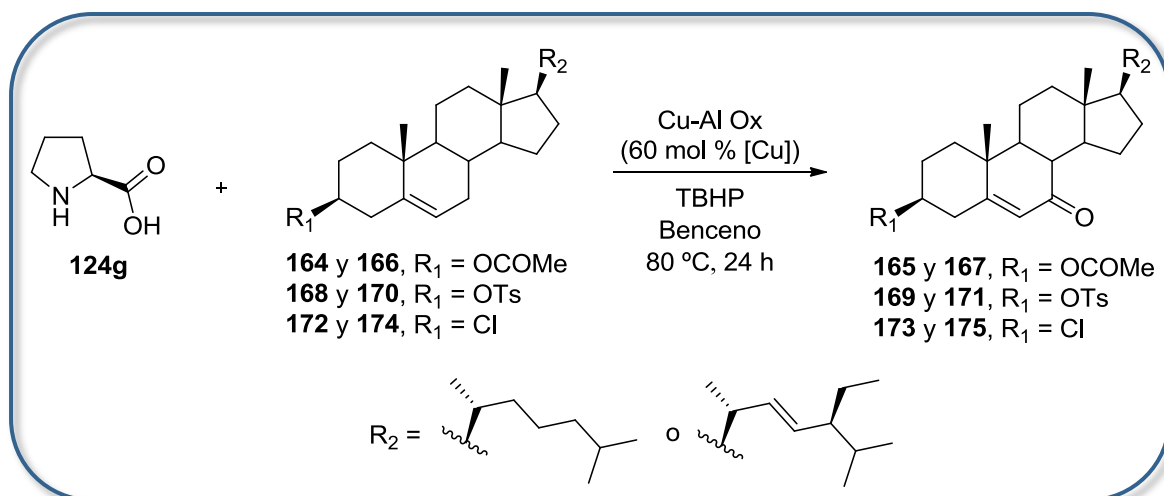
### 10.2.17. Evaluación de aminoácidos y aminas para la oxidación alílica del ciclohexeno **110**.



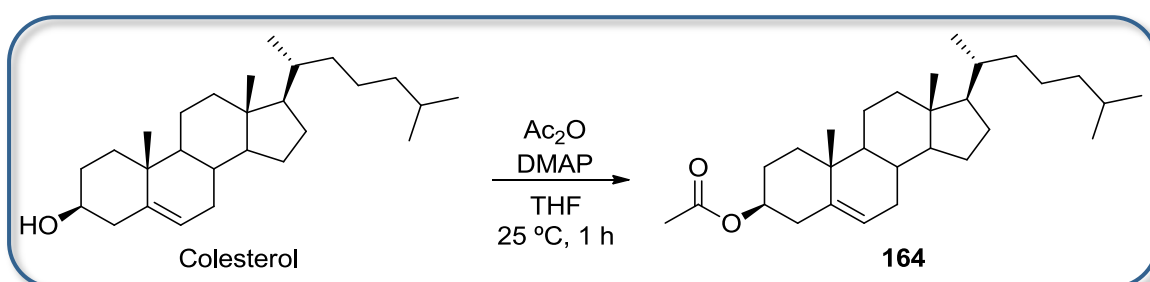
Según la Tabla 5.12 del capítulo 5, a una suspensión de Cu-Al Ox (60 mg) en acetonitrilo (4 mL) en un tubo sellado, se añadió el aditivo correspondiente (1.00 mmol, 1.00 equiv de L-prolina, Boc-L-prolinal, L-tirosina, D-valina, L-treonina, L-triptófano, L-alanina, pirrolidina, piperidina, DBU, Et<sub>3</sub>N, 2-hidroxiquinolina, imidazol, pirrol o picolilamina), manteniendo la mezcla de reacción con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se adicionó el ciclohexeno **110** (408 μL, 4.00 mmol, 4.00 equiv), TBHP (772 μL, 6.00 mmol, 6.00 equiv de una disolución acuosa al 70%) y octadecano como estándar interno, y la reacción se agitó a 82 °C. Después de 24 horas, se midieron los rendimientos para el ciclohexenol **122** y la ciclohexenona **123** mediante cromatografía de gases. Los datos espectroscópicos obtenidos para la ciclohexenona **123** coincidieron con los datos publicados en la literatura.<sup>208</sup>

<sup>208</sup> Cosner, C. C.; Cabrera, P. J.; Byrd, K. M.; Thomas, A. M. A.; Helquist, P. Selective Oxidation of Benzylic and Allylic Alcohols Using Mn(OAc)<sub>3</sub>/Catalytic 2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-1,4-Benzoquinone. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2071–2073.

## 10.2.18. Procedimiento general para la síntesis de cetonas alílicas en esteroides.



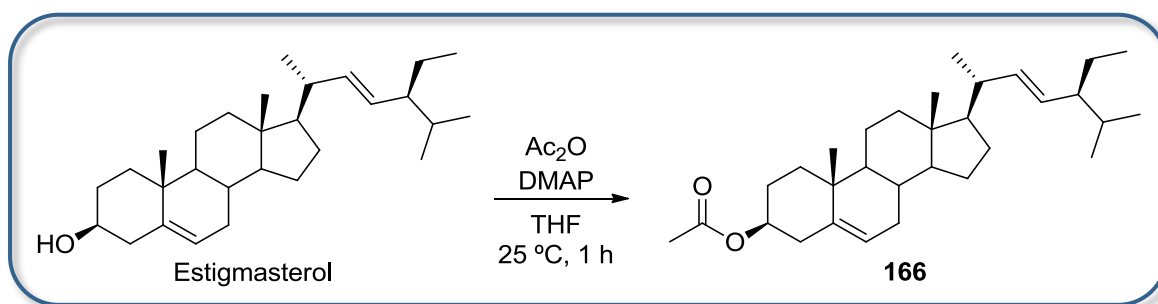
A una suspensión de Cu-Al Ox (30 mg) en benceno (2 mL) en un tubo sellado, se añadió la L-prolina **124g** (58 mg, 0.50 mmol, 1.00 equiv), manteniendo la mezcla con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se añadió el esteroide (0.50 mmol, 1.00 equiv) y TBHP (290  $\mu$ L, 2.25 mmol, 4.50 equiv de una disolución acuosa al 70%), y el sistema se calentó a 80 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/celita y se lavó con abundante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica resultante se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se analizó por RMN y se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt).

10.2.19. Síntesis del acetato de colesterilo **164**.

A una disolución de colesterol (1.93 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) en THF (40 mL), se adicionó 4-dimetilaminopiridina (305 mg, 2.50 mmol, 0.50 equiv). A continuación, se añadió anhídrido acético (978  $\mu$ L, 10.0 mmol, 2.00 equiv) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora (dejar agitar hasta observar la

desaparición del material de partida en CCF). Después de este tiempo, se adicionó MeOH (20 mL) y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo sólido se disolvió en Et<sub>2</sub>O (40 mL). Se adicionó NH<sub>4</sub>Cl saturado (40 mL) y se agitó durante 1 hora. Se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 30 mL) teniendo precaución con la formación de CO<sub>2</sub>, y después con H<sub>2</sub>O (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante no necesitó purificación por cromatografía en columna, obteniéndose directamente el acetato de colesterilo **164** (2.12 g, 99%). Los datos espectroscópicos coinciden con los publicados en la bibliografía.<sup>209</sup>

### 10.2.20. Síntesis del acetato de estigmasterilo 166.

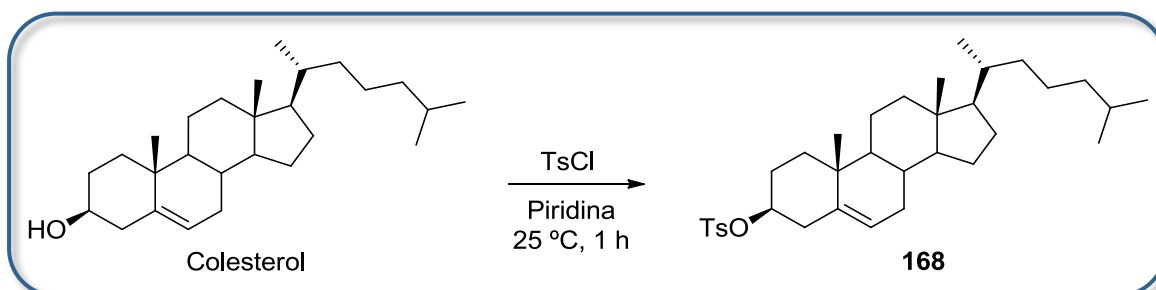


A una disolución de estigmasterol (2.06 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) en THF (40 mL), se adicionó 4-dimetilaminopiridina (305 mg, 2.50 mmol, 0.50 equiv). A continuación, se añadió anhídrido acético (978  $\mu$ L, 10.0 mmol, 2.00 equiv) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora (dejar agitar hasta observar la desaparición del material de partida en CCF). Después de este tiempo, se adicionó MeOH (20 mL) y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo sólido se disolvió en Et<sub>2</sub>O (40 mL). Se adicionó NH<sub>4</sub>Cl saturado (40 mL) y se agitó durante 1 hora. Se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 30 mL) teniendo precaución con la formación de CO<sub>2</sub>, y después con H<sub>2</sub>O (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante no necesitó purificación por cromatografía en columna, obteniéndose directamente el acetato de

<sup>209</sup> (a) Chen, C.-T.; Kuo, J.-H.; Pawar, V. D.; Munot, Y. S.; Weng, S.-S.; Ku, C.-H.; Liu, C.-Y. Nucleophilic Acyl Substitutions of Anhydrides with Protic Nucleophiles Catalyzed by Amphoteric, Oxomolybdenum Species. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1188–1197. (b) Marwah, P.; Marwah, A.; Lardy, H. A. Microwave Induced Selective Enolization of Steroidal Ketones and Efficient Acetylation of Sterols in Semisolid State. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2273–2287.

estigmasterilo **166** (2.25 g, 99%). Los datos espectroscópicos coinciden con la literatura.<sup>210</sup>

### 10.2.21. Síntesis del tosilato de colesiterilo **168**.

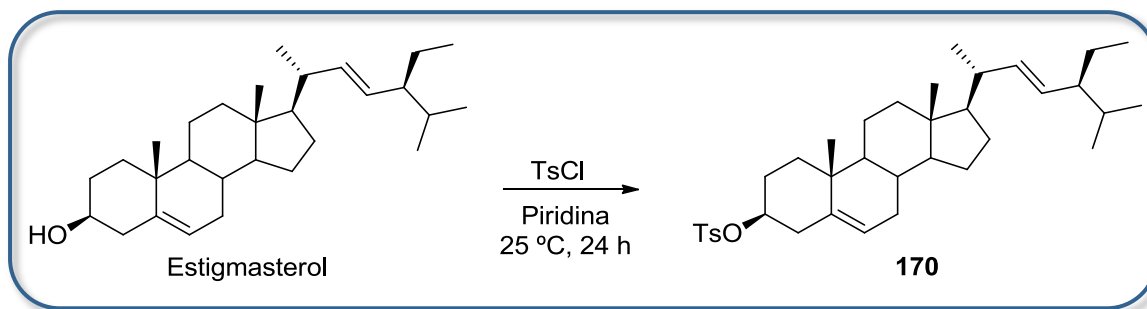


A una disolución de colesterol (2.00 g, 5.17 mmol, 1.00 equiv) en piridina seca (15 mL), se añadió cloruro de tosilato (2.00 g, 10.49 mmol, 2.03 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas (hasta observar la desaparición del material de partida por CCF). Después de este tiempo, se vertió la mezcla de reacción sobre agua helada y se filtró a vacío, lavando con agua abundante. A continuación, el sólido obtenido se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) y se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 40 mL) y con salmuera (40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante no necesitó purificación por cromatografía en columna, obteniéndose directamente el tosilato de colesiterilo **168** (2.02 g, 71%). Los datos espectroscópicos coinciden con los publicados en la bibliografía.<sup>211</sup>

<sup>210</sup> (a) Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. A Simple, General, and Highly Chemoselective Acetylation of Alcohols Using Ethyl Acetate as the Acetyl Donor Catalyzed by a Tetranuclear Zinc Cluster. *Synlett* **2009**, 1659–1663. (b) Cui, J.; Zeng, L.; Su, J.; Lu, W. Synthesis of Polyhydroxysterols (I): Synthesis of 24-Methylenecholest-4-En-3 $\beta$ ,6 $\beta$ -Diol, a Cytotoxic Natural Hydroxylated Sterol. *Steroids* **2001**, *66*, 33–38.

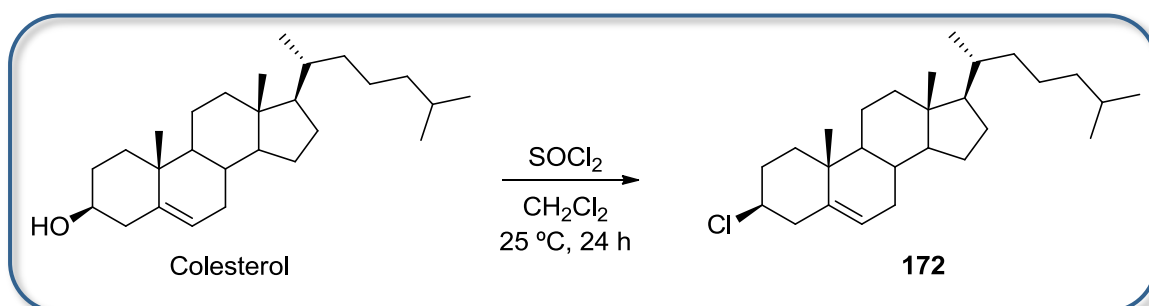
<sup>211</sup> Prehm, M.; Enders, C.; Anzahae, M. Y.; Glettner, B.; Baumeister, U.; Tschierske, C. Distinct Columnar and Lamellar Liquid Crystalline Phases Formed by New Bolaamphiphiles with Linear and Branched Lateral Hydrocarbon Chains. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 6352–6368.

### 10.2.22. Síntesis del tosilato de estigmasterilo 170.



A una disolución de estigmasterol (2.00 g, 4.85 mmol, 1.00 equiv) en piridina seca (15 mL), se añadió cloruro de tosilo (2.00 g, 10.49 mmol, 2.16 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas (hasta observar la desaparición del material de partida por CCF). Después de este tiempo, se vertió la mezcla de reacción sobre agua helada y se filtró a vacío, lavando con agua abundante. A continuación, el sólido obtenido se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) y se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 40 mL) y con salmuera (40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante no necesitó purificación por cromatografía en columna, obteniéndose directamente el tosilato de estigmasterilo **170** (2.31 g, 80%). Los datos espectroscópicos coinciden con los dados en la literatura.<sup>212</sup>

### 10.2.23. Síntesis del cloruro de colesterilo 172.



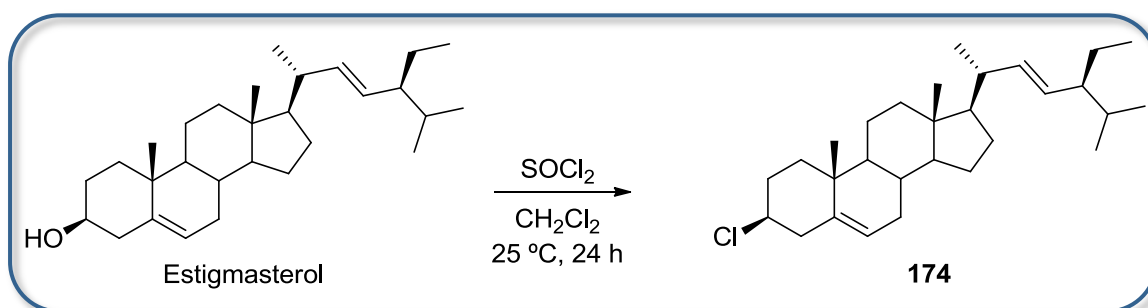
A una disolución de colesterol (2.00 g, 5.17 mmol, 1.00 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (30 mL), se añadió gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (1.50 mL, 20.6 mmol, 4.10 equiv) bajo atmósfera

<sup>212</sup> (a) Izgu, E. C.; Burns, A. C.; Hoye, T. R. Access to Functionalized Steroid Side Chains via Modified Julia Olefination. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 703–705. (b) McCarthy, F. O.; Chopra, J.; Ford, A.; Hogan, S. A.; Kerry, J. P.; O'Brien, N. M.; Ryan, E.; Maguire, A. R. Synthesis, Isolation and Characterization of  $\beta$ -Sitosterol and  $\beta$ -Sitosterol Oxide Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3059–3065.



inerte y se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas (hasta observar la desaparición del material de partida por CCF). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ /celita, lavando abundantemente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) y se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante no necesitó purificación por cromatografía en columna, obteniéndose directamente el cloruro de colesterilo **172** (2.05 g, 98%). Los datos espectroscópicos coinciden con los publicados en la bibliografía.<sup>213</sup>

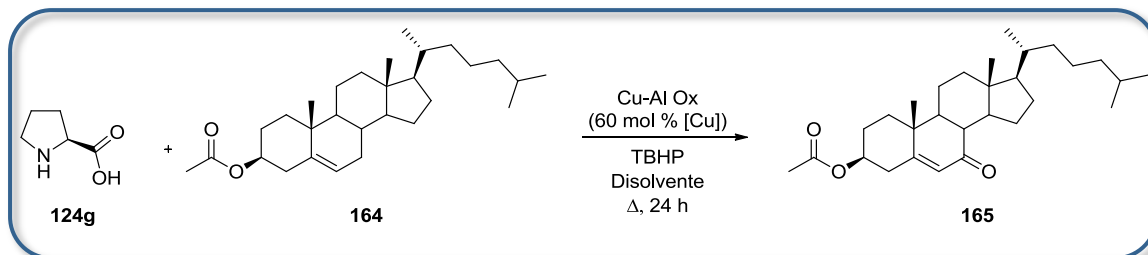
#### 10.2.24. Síntesis del cloruro de estigmasterilo **174**.



A una disolución de estigmasterol (2.10 g, 5.08 mmol, 1.00 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (30 mL), se añadió gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (1.50 mL, 20.6 mmol, 4.10 equiv) bajo atmósfera inerte y se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas (hasta observar la desaparición del material de partida por CCF). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ /celita, lavando abundantemente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) y se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante no necesitó purificación por cromatografía en columna, obteniéndose directamente el cloruro de estigmasterilo **174** (1.76 g, 81%).

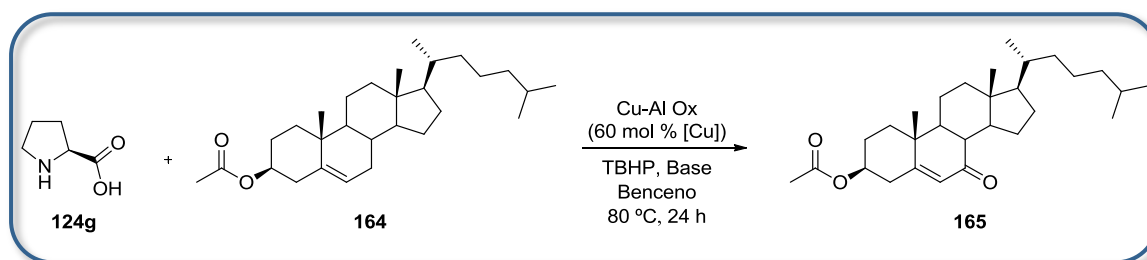
<sup>213</sup> Moerdyk, J. P.; Bielawski, C. W. Dihaloimidazolidinediones as Versatile Halodehydrating Agents. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 13487–13490.

### 10.2.25. Experimentos exploratorios para la oxidación alílica del acetato de colesterilo **164**.



Según la Tabla 5.13 del capítulo 5, a una suspensión de Cu-Al Ox (30 mg) en el disolvente seleccionado (2 mL) en un tubo sellado, se añadió la L-prolina **124g** (0.60 equiv, 1.00 equiv o 1.50 equiv), manteniendo la mezcla con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se añadió el acetato de colesterilo **164** (214 mg, 0.50 mmol, 1.00 equiv) y TBHP (4.50 equiv o 6.00 equiv de una disolución acuosa al 70%), y la reacción se calentó a la temperatura definida por el punto de ebullición del disolvente seleccionado. Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ /celita y se lavó con abundante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica resultante se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se analizó por RMN empleando trimetoxibenceno como estándar interno y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de mezcla hexanos/AcOEt del 1 al 5%) para dar el acetato de 7-oxo-colesterilo **165**.

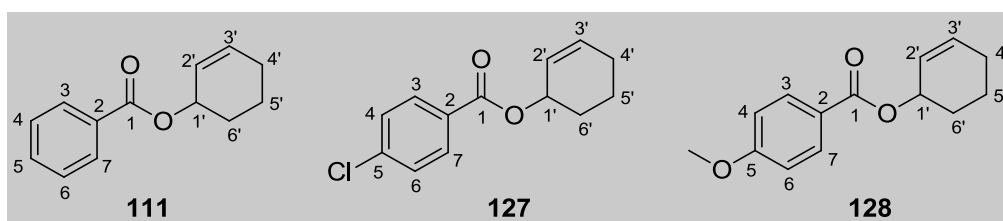
### 10.2.26. Estudio de la influencia de bases en la oxidación alílica del acetato de colesterilo **164**.



A una suspensión de Cu-Al Ox (30 mg) en benceno (2 mL) en un tubo sellado, se añadió la L-prolina **124g** (58 mg, 0.50 mmol, 1.00 equiv) y la base correspondiente según los datos de la Tabla 5.14 del capítulo 5 (4.00 equiv de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOK, KOH, *t*-BuOK,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , NaOH o TBAB), manteniendo la mezcla con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se añadió el acetato de colesterilo **164** (214 mg,

0.50 mmol, 1.00 equiv) y TBHP (290  $\mu$ L, 2.25 mmol, 4.50 equiv de una disolución acuosa al 70%), y la reacción se calentó a 80 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ /celita y se lavó con abundante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica resultante se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se analizó por RMN empleando trimetoxibenceno como estándar interno.

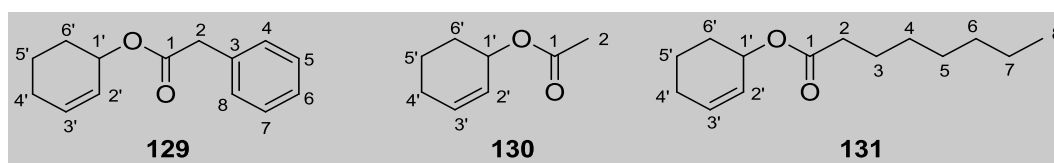
### 10.2.27. Descripción de los productos de oxidación alílica de cicloalquenos simples y alquenos más complejos.



**Benzoato de ciclohex-2-enilo 111:** aceite incoloro (167 mg, 83%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.53 (tt,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.42 (dd,  $J = 8.1, 7.1$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 5.99 (dddd,  $J = 10.0, 7.4, 3.7, 1.1$  Hz, 1H, H-2'), 5.83 (dddd,  $J = 10.0, 3.9, 2.1, 2.1$  Hz, 1H, H-3'), 5.51 (m, 1H, H-1'), 2.14 (m, 1H, H-4'), 2.04 (m, 1H, H-4'), 1.96 (m, 1H, H-6'), 1.85 (m, 2H, H-6' y H-5'), 1.70 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.2 (C-1), 132.8 (C-5), 132.7 (C-2'), 130.8 (C-2), 129.5 (C-3 y C-7), 128.2 (C-4 y C-6), 125.7 (C-3'), 68.5 (C-1'), 28.4 (C-4'), 24.9 (C-6'), 18.9 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2930, 1715, 1456, 1314, 1271, 1110, 925, 710, 691  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  202.0994; encontrado 202.1029.

**p-clorobenzoato de ciclohex-2-enilo 127:** aceite incoloro (201 mg, 85%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.00 (dddd,  $J = 10.0, 7.4, 3.6, 1.0$  Hz, 1H, H-2'), 5.81 (dddd,  $J = 10.0, 4.1, 2.1, 2.1$  Hz, 1H, H-3'), 5.48 (m, 1H, H-1'), 2.06 (m, 3H, H-4', H-6'), 1.83 (m, 2H, H-6' y H-5'), 1.68 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.3 (C-1), 139.1 (C-5), 133.0 (C-2'), 131.0 (C-3 y C-7), 129.2 (C-4 y C-6), 128.6 (C-2), 125.5 (C-3'), 68.9 (C-1'), 28.3 (C-4'), 24.9 (C-6'), 18.9 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2941, 1717, 1594, 1270, 1092, 1015, 915, 760  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$  236.0604; encontrado 236.0632.

**p-metoxibenzoato de ciclohex-2-enilo 128:** aceite incoloro (197 mg, 85%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 5.97 (dddd,  $J = 10.0, 6.8, 3.8, 1.2$  Hz, 1H, H-2'), 5.81 (dddd,  $J = 10.0, 3.6, 2.2, 2.2$  Hz, 1H, H-3'), 5.47 (m, 1H, H-1'), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.04 (m, 3H,  $\text{H}_2$ -4' y H-6'), 1.82 (m, 2H, H-6' y H-5'), 1.67 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.9 (C-1), 163.2 (C-5), 132.5 (C-2'), 131.5 (C-3 y C-7), 125.9 (C-3'), 123.2 (C-2), 113.4 (C-4 y C-6), 68.2 (C-1'), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 28.4 (C-4'), 24.9 (C-6'), 18.9 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2938, 1706, 1607, 1511, 1257, 1168, 1102, 1030, 918, 847, 771  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$  232.1099; encontrado 232.1119.

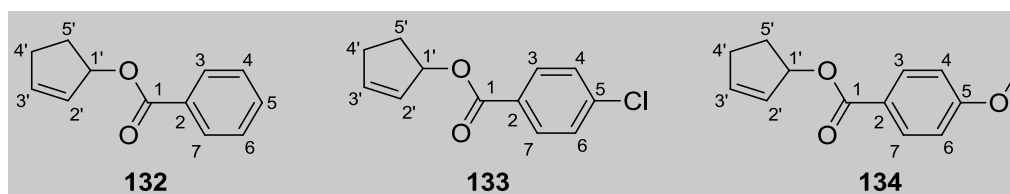


**2-fenilacetato de ciclohex-2-enilo 129:** aceite amarillo pálido (177 mg, 82%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.23 (m, 5H, H-4, H-5, H-6, H-7 y H-8), 5.94 (dddd,  $J = 10.1, 4.8, 3.8, 1.3$  Hz, 1H, H-2'), 5.70 (dddd,  $J = 10.1, 3.9, 2.1, 2.1$  Hz, 1H, H-3'), 5.28 (m, 1H, H-1'), 3.61 (s, 2H,  $\text{H}_2$ -2), 2.07 (m, 1H, H-4'), 1.97 (m, 1H, H-4'), 1.85 (m, 1H, H-6'), 1.72 (m, 2H, H-5' y H-6'), 1.60 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.1 (C-1), 134.2 (C-6), 132.6 (C-2'), 129.1 (C-4 y C-8), 128.4 (C-5 y C-7), 126.9 (C-3), 125.5 (C-3'), 68.4 (C-1'), 41.6 (C-2), 28.1 (C-4'), 24.8 (C-6'), 18.7 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3031, 2940, 1731, 1455, 1250, 1156, 1009, 908, 726  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  216.1150; encontrado 216.1192.

**Acetato de ciclohex-2-enilo 130:** aceite amarillo pálido (97 mg, 69%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.94 (dddd,  $J = 10.0, 7.4, 3.8, 1.3$  Hz, 1H, H-2'), 5.69 (dddd,  $J = 10.1, 3.6, 1.7, 1.7$  Hz, 1H, H-3'), 5.24 (m, 1H, H-1'), 2.04 (m, 1H, H-4'), 2.03 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -2), 1.97 (m, 1H, H-4'), 1.85 (m, 1H, H-6'), 1.72 (m, 2H, H-5' y H-6'), 1.61 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.8 (C-1), 132.7 (C-2'), 125.7 (C-3'), 68.1 (C-1'), 28.3 (C-4'), 24.8 (C-6'), 21.4 (C-2), 18.8 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2941, 2869, 1731, 1438, 1372, 1241, 1030, 908, 731  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  141.0916; encontrado 141.0912.

**Octanoato de ciclohex-2-enilo 131:** aceite amarillo pálido (182 mg, 81%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.93$  (dddd,  $J = 10.1, 7.5, 3.8, 1.3$  Hz, 1H, H-2'), 5.68 (dddd,  $J = 10.1, 3.6, 1.7, 1.7$  Hz, 1H, H-3'), 5.25 (m, 1H, H-1'), 2.27 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ -2), 2.02

(m, 3H, H<sub>2</sub>-4' y H-6'), 1.85 (m, 1H, H-6'), 1.71 (m, 3H, H<sub>2</sub>-3 y H-5'), 1.60 (m, 3H, H<sub>2</sub>-4 y H-5'), 1.33-1.21 (m, 6H, H<sub>2</sub>-5, H<sub>2</sub>-6 y H<sub>2</sub>-7), 0.86 (t,  $J = 9.3$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-8) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.5 (C-1), 132.5 (C-2'), 125.8 (C-3'), 67.7 (C-1'), 34.7 (C-2), 31.6 (C-4), 29.1 (C-5), 28.9 (C-6), 28.3 (C-4'), 25.1 (C-3), 24.9 (C-6'), 22.6 (C-7), 18.9 (C-5'), 14.0 (C-8) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2931, 2858, 1732, 1456, 1377, 1161 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APGC): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 225.1855; encontrado 225.1875

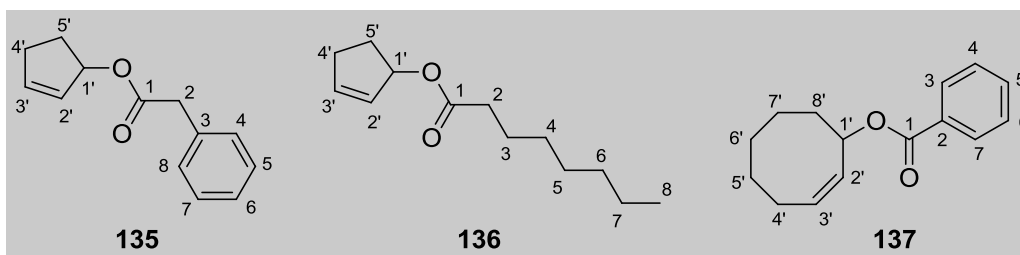


**Benzoato de ciclopent-2-enilo 132:** aceite incoloro (136 mg, 72%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02 (d,  $J = 8.4$ , Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.53 (tt,  $J = 7.2$ , 1.6 Hz, 1H, H-5), 7.41 (m, 2H, H-4 y H-6), 6.15 (m, 1H, H-2'), 5.94 (m, 2H, H-3' y H-1'), 2.59 (m, 1H, H-4'), 2.38 (m, 2H, H-4' y H-5'), 1.96 (m, 1H, H-5') ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.6 (C-1), 137.7 (C-2'), 132.7 (C-3'), 130.7 (C-5), 129.5 (C-3 y C-7), 129.4 (C-2), 128.2 (C-4 y C-6), 81.1 (C-1'), 31.2 (C-4'), 29.9 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2942, 2855, 1714, 1452, 1339, 1773, 1114, 1027, 885 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 189.0916; encontrado 189.0909.

**p-clorobenzoato de ciclopent-2-enilo 133:** sólido blanco amorfo (93 mg, 42%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.39 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.15 (m, 1H, H-2'), 5.90 (m, 2H, H-1' y H-3'), 2.57 (m, 1H, H-4'), 2.36 (m, 2H, H-4' y H-5'), 1.94 (m, 1H, H-5') ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.7 (C-1), 139.1 (C-5), 137.9 (C-2'), 131.0 (C-3'), 129.2 (C-3 y C-7), 129.1 (C-2), 128.6 (C-4 y C-6), 81.4 (C-1'), 31.2 (C-4'), 29.8 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2942, 2856, 1717, 1594, 1340, 1271, 1103, 851, 760 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 223.0526; encontrado 223.0524.

**p-metoxibenzoato de ciclopent-2-enilo 134:** Aceite incoloro (183 mg, 84%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 6.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.13 (m, 1H, H-2'), 5.92 (m, 2H, H-1' y H-3'), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.56 (m, 1H, H-4'), 2.37 (m, 2H, H-4' y H-5'), 1.93 (m, 1H, H-5') ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.3 (C-1), 163.2 (C-5), 137.4 (C-2'), 131.5 (C-3'), 129.5 (C-3 y C-7), 123.1 (C-2), 113.4 (C-4 y C-6), 80.7 (C-1'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 31.1 (C-4'), 29.9 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$

2958, 2838, 1706, 1606, 1273, 1256, 1167, 1099, 772  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  219.1021; encontrado 219.1030.

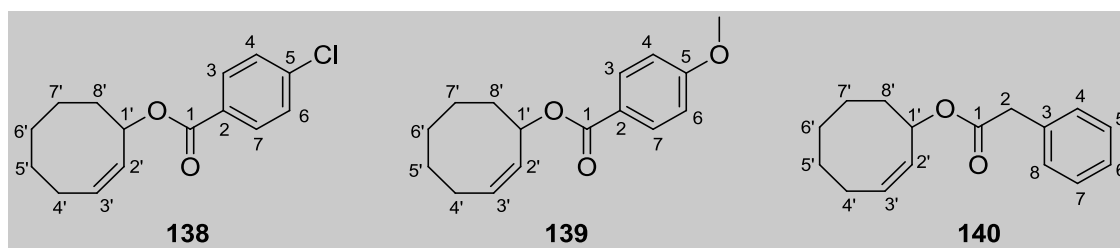


**2-fenilacetato de ciclopent-2-enilo 135:** aceite incoloro (109 mg, 54%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5H, H-4, H-5, H-6, H-7 y H-8), 6.09 (dddd,  $J = 5.6, 2.3, 2.3, 1.0$  Hz, 1H, H-2'), 5.81 (m, 1H, H-3'), 5.70 (m, 1H, H-1'), 3.58 (s, 2H, H<sub>2</sub>-2), 2.50 (m, 1H, H-4'), 2.29 (m, 2H, H-4' y H-5'), 1.79 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.4 (C-1), 137.6 (C-2'), 134.1 (C-6), 129.1 (C-3'), 129.0 (C-4 y C-8), 128.4 (C-5 y C-7), 126.9 (C-3), 80.9 (C-1'), 41.5 (C-2), 31.0 (C-4'), 29.7 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3030, 2942, 1733, 1346, 1251, 1151, 1030, 968, 722  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  202.0994; encontrado 202.0984.

**Octanoato de ciclopent-2-enilo 136:** aceite incoloro (168 mg, 80 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.07 (m, 1H, H-2'), 5.80 (m, 1H, H-3'), 5.68 (m, 1H, H-1'), 2.50 (m, 2H, H-4' y H-5'), 2.31 (m, 2H, H-4' y H-5'), 2.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H<sub>2</sub>-2), 1.78 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 1.59 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.33-1.21 (m, 6H, H<sub>2</sub>-5, H<sub>2</sub>-6 y H<sub>2</sub>-7), 0.86 (t,  $J = 8.1$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-8) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8 (C-1), 137.4 (C-2'), 129.4 (C-3'), 80.2 (C-1'), 34.6 (C-2), 31.6 (C-4), 31.0 (C-4'), 29.8 (C-5'), 29.1 (C-5), 28.9 (C-6), 25.0 (C-3), 22.6 (C-7), 14.0 (C-8) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2930, 2857, 1733, 1359, 1251, 1171, 1031, 963, 726  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  210.1620; encontrado 210.1665.

**Benzoato de ciclooct-2-enilo 137:** aceite incoloro (81 mg, 35%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.55 (tt,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H, H-5), 7.43 (ta,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-6 y H-4), 5.91 (m, 1H, H-1'), 5.72 (dddd,  $J = 10.3, 8.8, 7.2, 1.5$  Hz, 1H, H-3'), 5.61 (ddd,  $J = 10.8, 6.9, 1.1$  Hz, 1H, H-2'), 2.33 (m, 1H, H-4'), 2.16 (m, 1H, H-4'), 2.04 (m, 1H, H-8'), 1.77-1.52 (m, 6H, H-5', H<sub>2</sub>-6', H<sub>2</sub>-7', H-8'), 1.42 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.0 (C-1), 132.7 (C-5), 130.7 (C-2), 130.7 (C-2'), 129.8 (C-3'), 129.5 (C-7 y C-3), 128.2 (C-6 y C-4), 73.0 (C-1'), 35.1 (C-8'), 28.8 (C-5'), 26.4 (C-4'), 25.9 (C-7'), 23.4 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2930, 2858, 1717, 1451,

1274, 1112, 1026, 948, 710  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  253.1204; encontrado 253.1202.

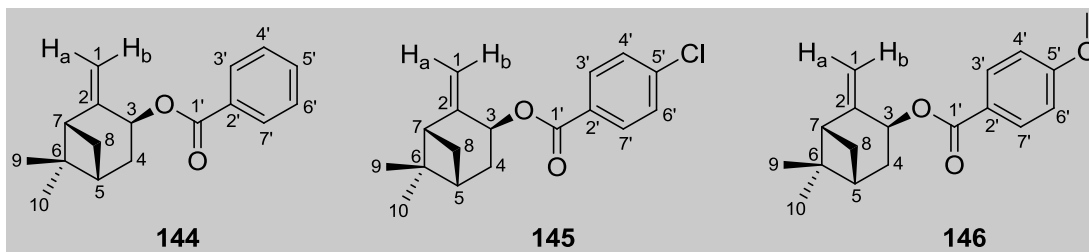


**p-clorobenzoato de ciclooct-2-enilo 138:** sólido blanco amorfo (130 mg, 49%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-7 y H-3), 7.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-6 y H-4), 5.88 (m, 1H, H-1'), 5.71 (dddd,  $J = 10.8, 8.9, 7.2, 1.6$  Hz, 1H, H-3'), 5.59 (ddd,  $J = 10.8, 7.0, 1.3$  Hz, 1H, H-2'), 2.32 (m, 1H, H-4'), 2.16 (m, 1H, H-4'), 2.03 (m, 1H, H-8'), 1.63 (m, 6H, H-5', H<sub>2</sub>-6', H<sub>2</sub>-7', H-8'), 1.42 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.1 (C-1), 139.2 (C-5), 130.9 (C-7 y C-3), 130.4 (C-2'), 130.1 (C-3'), 129.2 (C-2), 128.6 (C-6 y C-4), 73.3 (C-1'), 35.1 (C-8'), 28.8 (C-5'), 26.4 (C-4'), 25.8 (C-7'), 23.4 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2931, 2859, 1720, 1594, 1273, 1104, 1015, 946, 850, 760  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$  264.0917; encontrado 265.0967.

**p-metoxibenzoato de ciclooct-2-enilo 139:** aceite incoloro (86 mg, 33%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-7 y H-3), 6.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-6 y H-4), 5.86 (m, 1H, H-1'), 5.70 (dddd,  $J = 10.5, 8.7, 7.1, 1.4$ , 1H, H-3'), 5.60 (ddd,  $J = 10.8, 6.9, 1.1$ , 1H, H-2'), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (m, 1H, H-4'), 2.15 (m, 1H, H-4'), 2.04 (m, 1H, H-8'), 1.75-1.52 (m, 6H, H-5', H<sub>2</sub>-6', H<sub>2</sub>-7' y H-8'), 1.42 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.8 (C-1), 163.3 (C-5), 131.6 (C-7 y C-3), 131.0 (C-2'), 129.7 (C-3'), 123.3 (C-2), 113.6 (C-6 y C-4), 72.7 (C-1'), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 35.2 (C-8'), 28.9 (C-5'), 26.4 (C-4'), 26.0 (C-7'), 23.5 (C-6') pmm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2931, 1711, 1606, 1510, 1276, 1256, 1168, 1102, 1028, 949, 771  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$  260.1412; encontrado 260.1461.

**2-fenilacetato de ciclooct-2-enilo 140:** aceite incoloro (149 mg, 61%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5H, H-4, H-5, H-6, H-7 y H-8), 5.65 (m, 2H, H-1' y H-3'), 5.45 (ddd,  $J = 10.7, 7.1, 1.3$  Hz, 1H, H-2'), 3.60 (s, 2H, H<sub>2</sub>-2), 2.23 (m, 1H, H-4'), 2.09 (m, 1H, H-4'), 1.88 (m, 1H, H-8'), 1.67 (m, 1H, H-5'), 1.59-1.44 (m, 5H, H<sub>2</sub>-6', H<sub>2</sub>-7', H-8'), 1.38 (m, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.9 (C-1), 134.2 (C-6),

130.4 (C-2'), 129.8 (C-3'), 129.2 (C-4 y C-8), 128.5 (C-5 y C-7), 126.9 (C-3), 72.8 (C-1'), 41.6 (C-2), 35.0 (C-8'), 28.7 (C-5'), 26.3 (C-4'), 25.8 (C-7'), 23.3 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  3029, 2930, 2858, 1733, 1455, 1251, 1160, 1025, 974, 712  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  244.1463; encontrado 244.1466.

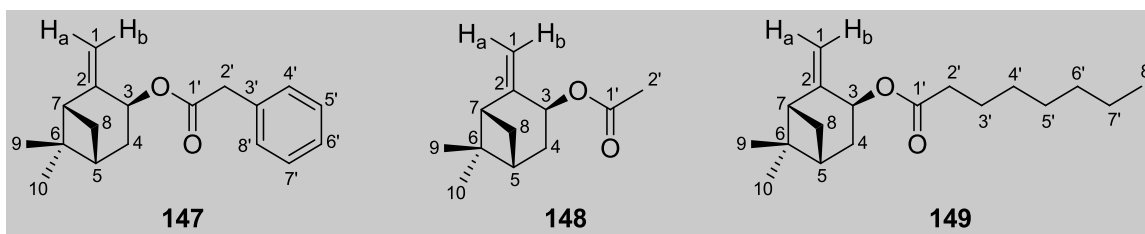


**3β-benzoiloxipineno 144:** aceite incoloro (195 mg, 76%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +23.10 (*c* 1.39,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-7' y H-3'), 7.53 (tt,  $J = 9.4, 1.4$  Hz, 1H, H-5'), 7.42 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H, H-6' y H-4'), 5.81 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-3), 5.14 (dd,  $J = 1.2, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 4.92 (sa, 1H, H<sub>a</sub>-1), 2.58 (ta,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H-7), 2.51 (m, 1H, H-8), 2.46 (m, 1H, H-4 $\alpha$ ), 2.03 (ddd,  $J = 9.9, 5.5, 2.0$  Hz, 1H, H-5), 1.94 (dd,  $J = 15.9, 4.1$  Hz, 1H, H-4 $\beta$ ), 1.76 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-8), 1.31 (s, 3H, H<sub>3</sub>-9), 0.74 (s, 3H, H<sub>3</sub>-10) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.0 (C-1'), 150.1 (C-2), 132.7 (C-5'), 130.8 (C-2'), 129.5 (C-7' y C-3'), 128.2 (C-6' y C-4'), 114.5 (C-1), 69.2 (C-3), 50.6 (C-7), 40.6 (C-6), 39.6 (C-5), 33.3 (C-4), 28.0 (C-8), 25.8 (C-9), 22.0 (C-10) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2925, 2357, 1716, 1268, 1109, 1026, 918, 710  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  257.1542; encontrado 257.1539.

**3β-(*p*-clorobenzoiloxi)pineno 145:** aceite incoloro (203 mg, 70%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +22.99 (*c* 0.57,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-7' y H-3'), 7.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-6' y H-4'), 5.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-3), 5.12 (ta,  $J = 1.2$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 4.92 (sa, 1H, H<sub>a</sub>-1), 2.56 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H-7), 2.47 (m, 1H, H-8), 2.43 (m, 1H, H-4 $\alpha$ ), 2.03 (ddd,  $J = 10.1, 5.6, 1.8$  Hz, 1H, H-5), 1.92 (dd,  $J = 15.1, 4.1$  Hz, 1H, H-4 $\beta$ ), 1.71 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-8), 1.30 (s, 3H, H<sub>3</sub>-9), 0.73 (s, 3H, H<sub>3</sub>-10) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.2 (C-1'), 149.9 (C-2), 131.0 (C-5'), 130.9 (C-7' y C-3'), 128.7 (C-6' y C-4'), 128.6 (C-2'), 114.6 (C-1), 69.5 (C-3), 50.7 (C-7), 40.6 (C-6), 39.5 (C-5), 33.3 (C-4), 28.0 (C-8), 25.9 (C-9), 22.0 (C-10) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2924, 1716, 1595, 1402, 1331, 1268, 1103, 1106, 759  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$  290.1074; encontrado 290.1083.



**3 $\beta$ -(*p*-metoxibenzoiloxi)pineno 146:** aceite incoloro (186 mg, 65%).  $[\alpha]_D^{20} +45.24$  (*c* 0.15, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-7' y H-3'), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-6' y H-4'), 5.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3), 5.12 (ta, *J* = 1.2 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 4.90 (sa, 1H, H<sub>a</sub>-1), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.57 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-7), 2.46 (m, 2H, H-4 $\alpha$  y H-8), 2.02 (ddd, *J* = 10.1, 6.5, 1.8 Hz, 1H, H-5), 1.92 (dd, *J* = 15.0, 4.1 Hz, 1H, H-4 $\beta$ ), 1.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-8), 1.31 (s, 3H, H<sub>3</sub>-9), 0.74 (s, 3H, H<sub>3</sub>-10) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  165.9 (C-1'), 163.3 (C-5'), 150.3 (C-2), 131.6 (C-7' y C-3'), 123.4 (C-2'), 114.3 (C-1), 113.5 (C-6' y C-4'), 68.8 (C-3), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 50.9 (C-7), 40.6 (C-6), 39.7 (C-5), 33.4 (C-4), 28.1 (C-8), 25.9 (C-9), 22.0 (C-10) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2924, 2446, 1708, 1608, 1257, 1167, 991, 750 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APGC): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 286.1569; encontrado 286.1610.

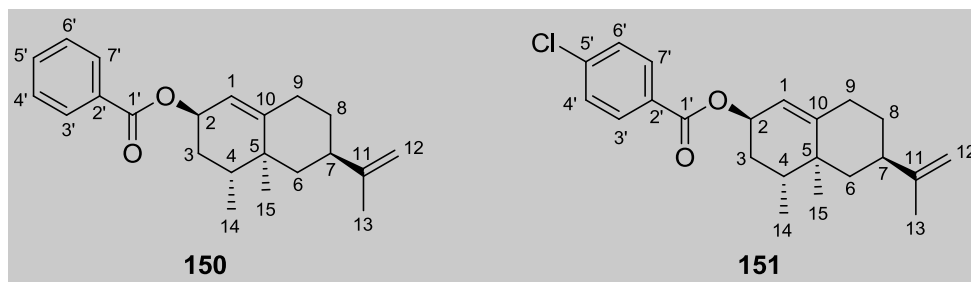


**3 $\beta$ -fenilacetoxipineno 147:** aceite amarillo (116 mg, 43%).  $[\alpha]_D^{20} -0.34$  (*c* 2.65, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5H, H-4', H-5', H-6', H-7' y H-8'), 5.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 5.02 (ta, *J* = 1.2 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 4.86 (sa, 1H, H<sub>a</sub>-1), 3.61 (s, 2H, 2H-2'), 2.51 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-7), 2.39 (m, 1H, H-8), 2.32 (m, 1H, H-4 $\alpha$ ), 1.95 (ddd, *J* = 10.1, 5.9, 1.9 Hz, 1H, H-5), 1.72 (ddd, *J* = 15.2, 4.3, 1.0 Hz, 1H, H-4 $\beta$ ), 1.54 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-8), 1.27 (s, 3H, H<sub>3</sub>-9), 0.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>-10) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.0 (C-1'), 150.1 (C-2), 134.2 (C-3'), 129.2 (C-4' y C-8'), 128.5 (C-5' y C-7'), 127.0 (C-6'), 114.2 (C-1), 69.0 (C-3), 50.7 (C-7), 41.9 (C-2'), 40.5 (C-6), 39.5 (C-5), 33.2 (C-2), 27.7 (C-8), 25.8 (C-9), 21.9 (C-10) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2936, 1731, 1455, 1254, 1141, 1074, 979, 702 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): encontrado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 271.1698; encontrado 271.1691.

**3 $\beta$ -acetoxipineno 148:** aceite incoloro (124 mg, 64%).  $[\alpha]_D^{20} -4.68$  (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 5.04 (ta, *J* = 1.3 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 4.87 (sa, 1H, H<sub>a</sub> -1), 2.51 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-7), 2.41 (m, 1H, H-8), 2.35 (m, 1H, H-4 $\alpha$ ), 2.05 (s, 3H, H<sub>3</sub>-2'), 1.97 (ddd, *J* = 10.0, 5.8, 2.0 Hz, 1H, H-5), 1.77 (ddd, *J* = 15.1, 4.2, 1.1 Hz, 1H, H-4 $\beta$ ), 1.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-8), 1.27 (s, 3H, H<sub>3</sub>-9), 0.68 (s,

3H, H<sub>3</sub>-10) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.6 (C-1'), 150.4 (C-2), 114.1 (C-1), 68.6 (C-3), 50.7 (C-7), 40.5 (C-6), 39.6 (C-5), 33.3 (C-4), 27.8 (C-8), 25.8 (C-9), 22.0 (C-2'), 21.7 (C-10) ppm. IR (film): ν<sub>max</sub> 2928, 2260, 1646, 1259, 1018, 771, 670 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APGC): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 194.1307; encontrado 194.1350.

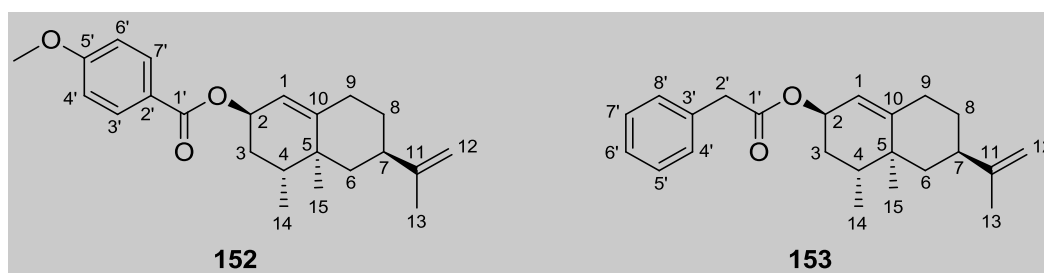
**3β-octanoiloxipineno 149:** aceite incoloro (119 mg, 45%). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.31 (c 0.43, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3), 5.02 (ta, *J* = 1.2 Hz, 1H, H<sub>b</sub> -1), 4.86 (sa, 1H, H<sub>a</sub> -1), 2.52 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-7), 2.41 (m, 1H, H-8), 2.36 (m, 1H, H-4α), 2.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2'), 1.97 (ddd, *J* = 10.0, 5.9, 1.9 Hz, 1H, H-5), 1.75 (ddd, *J* = 15.2, 4.3, 1.0, 1H, H-4β), 1.60 (m, 4H, H-8 y H-3'), 1.27 (s, 3H, H<sub>3</sub>-9), 1.31-1.21 (m, 6H, H<sub>2</sub>-4', H<sub>2</sub>-5' y H<sub>2</sub>-6'), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-7'), 0.69 (s, 3H, H<sub>3</sub>-10) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.4 (C-1'), 150.4 (C-2), 113.9 (C-1), 68.3 (C-3), 50.8 (C-7), 40.5 (C-6), 39.6 (C-5), 35.0 (C-2'), 33.4 (C-4), 31.6 (C-7'), 29.0 (C-4'), 28.9 (C-5'), 27.8 (C-8), 25.8 (C-9), 25.1 (C-3'), 22.6 (C-6'), 22.0 (C-10), 14.0 (C-8'). IR (film): ν<sub>max</sub> 2927, 2856, 1733, 1260, 1021, 806, 738 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APGC): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 278.2246; encontrado 278.2280.



**2β-benzoiloxivalenceno 150:** aceite amarillo pálido (243 mg, 75%). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +148.00 (c 0.04, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-7' y H-3'), 7.54 (tt, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H-5'), 7.43 (m, 2H, H-6' y H-4'), 5.59 (da, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-1), 5.38 (ddd, *J* = 7.0, 4.0, 2.0 Hz, 1H, H-2), 4.72 (sa, 2H, H-12), 2.37 (dddd, *J* = 14.2, 9.0, 4.6, 2.1 Hz, 1H, H-7), 2.28 (ddd, *J* = 12.6, 3.1, 3.1 Hz, 1H, H-3α), 2.20 (ddd, *J* = 14.3, 4.2, 2.6, 1H, H-3β), 1.94 (ddd, *J* = 12.9, 2.8, 2.8 Hz, 1H, H-9β), 1.83 (m, 2H, H<sub>2</sub>-8), 1.74 (sa, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.21 (m, 4H, H-4, H<sub>2</sub>-6 y H-9α), 0.96 (s, 3H, H<sub>3</sub>-15), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-14) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.3 (C-1'), 150.9 (C-10), 150.0 (C-11), 132.6 (C-5'), 131.0 (C-2'), 129.6 (C-7' y C-3'), 128.2 (C-6' y C-4'), 117.7 (C-1), 108.6 (C-12), 68.5 (C-2), 44.4 (C-9), 40.5 (C-7), 38.2 (C-6), 35.8 (C-4), 33.0 (C-8), 32.4 (C-5), 32.4 (C-3), 20.9 (C-13), 16.9 (C-15), 15.1 (C-14) ppm. IR (film): ν<sub>max</sub> 2926, 1718,

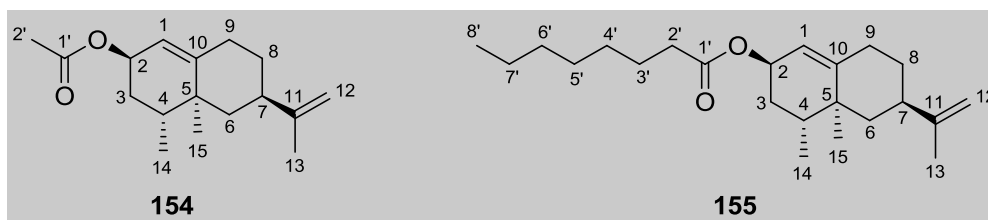
1450, 1313, 1269, 1175, 1109, 888, 712  $\text{cm}^{-1}$ . HR-MS ( $\text{Cl}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  324.2089; encontrado 324.2085.

**2 $\beta$ -(*p*-clorobenzoiloxi)valenceno 151:** aceite incoloro (323 mg, 90%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +187.14 (*c* 0.04,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-7' y H-3'), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-6' y H-4'), 5.56 (da,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H-1), 5.34 (m, 1H, H-2), 4.70 (sa, 2H, H<sub>2</sub>-12), 2.38 (dddd,  $J = 14.0, 8.7, 4.7, 2.4$  Hz, 1H, H-7), 2.28 (ddd,  $J = 12.6, 3.1, 3.1$  Hz, 1H, H-3 $\alpha$ ), 2.18 (ddd,  $J = 14.2, 4.0, 2.6$  Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 1.93 (dt,  $J = 12.9, 2.7$  Hz, 1H, H-9 $\beta$ ), 1.80 (m, 2H, H<sub>2</sub>-8), 1.73 (sa, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.26 (m, 4H, H-4, H<sub>2</sub>-6 y H-9 $\alpha$ ), 0.95 (s, 3H, H<sub>3</sub>-15), 0.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-14) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.5 (C-1'), 151.3 (C-10), 150.1 (C-11), 139.0 (C-5'), 131.0 (C-7' y C-3'), 129.5 (C-2'), 128.6 (C-6' y C-4'), 117.5 (C-1), 108.6 (C-12), 68.9 (C-2), 44.4 (C-9), 40.5 (C-7), 38.2 (C-6), 35.8 (C-4), 33.0 (C-7), 32.5 (C-5), 32.4 (C-3), 20.9 (C-13), 16.9 (C-15), 15.1 (C-14) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2924, 2356, 1599, 1268, 1008, 772, 644  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Cl}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  357.1621; encontrado 357.1602.



**2 $\beta$ -(*p*-metoxibenzoiloxi)valenceno 152:** aceite amarillo pálido (323 mg, 91%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +130.06 (*c* 1.70,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-6' y H-3'), 6.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-6' y H-4'), 5.56 (da,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H-1), 5.33 (ddd,  $J = 6.9, 3.9, 2.0$  Hz, 1H, H-2), 4.70 (sa, 2H, H<sub>2</sub>-12), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.36 (m, 1H, H-7), 2.28 (ddd,  $J = 12.5, 3.0, 3.0$  Hz, 1H, H-3 $\alpha$ ), 2.18 (ddd,  $J = 14.3, 4.1, 2.6$  Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 1.92 (dt,  $J = 12.9, 2.7$  Hz, 1H, H-9 $\beta$ ), 1.79 (m, 2H, H<sub>2</sub>-8), 1.72 (sa, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.28 (m, 4H, H-4, H<sub>2</sub>-6 y H-9 $\alpha$ ), 0.94 (s, 3H, H<sub>3</sub>-15), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-14) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.1 (C-1'), 163.1 (C-5'), 150.7 (C-10), 150.1 (C-11), 131.6 (C-7' y C-3'), 123.5 (C-2'), 117.9 (C-1), 113.4 (C-6' y C-4'), 108.6 (C-12), 68.1 (C-2), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.4 (C-9), 40.6 (C-7), 38.2 (C-6), 35.8 (C-4), 33.1 (C-8), 32.7 (C-5), 32.4 (C-3), 20.8 (C-13) y 16.9 (C-15), 15.1 (C-14) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2932, 1707, 1607, 1510, 1272, 1256, 1167, 1032, 847, 772  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  355.2273; encontrado 355.2271.

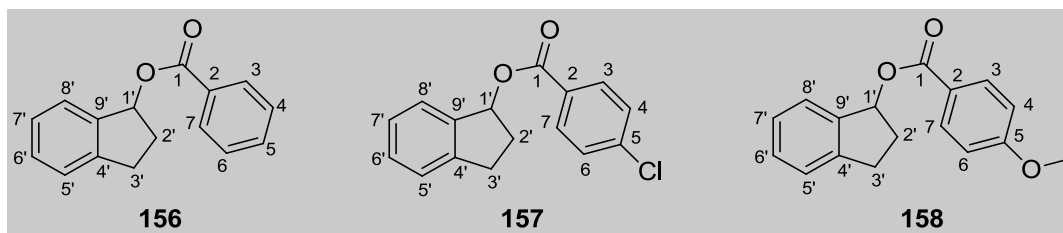
**2β-fenilacetoxivalenceno 153:** aceite amarillo pálido (325 mg, 96%).  $[\alpha]_D^{20} +148.99$  (c 2.21, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.24 (m, 5H, H-8', H-7', H-6', H-5' y H-4'), 5.45 (da, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-1), 5.13 (m, 1H, H-2α), 4.70 (sa, 2H, H<sub>2</sub>-12), 3.60 (s, 2H, H-2'), 2.34 (m, 1H, H-7), 2.25 (ddd, *J* = 12.5, 2.8, 2.8 Hz, 1H, H-3α), 2.15 (ddd, *J* = 14.2, 4.1, 2.6 Hz, 1H, H-3β), 1.89 (dt, *J* = 12.8, 2.6 Hz, 1H, H-9β), 1.80 (m, 2H, H<sub>2</sub>-8), 1.73 (sa, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.25 (m, 4H, H-4, H<sub>2</sub>-6, H-9α), 0.90 (s, 3H, H<sub>3</sub>-15), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-14) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.3 (C-1'), 151.0 (C-10), 150.1 (C-11), 134.4 (C-3'), 129.2 (C-8' y C-4'), 128.5 (C-7' y C-5'), 126.9 (C-6'), 117.5 (C-1), 108.6 (C-12), 68.4 (C-2), 44.4 (C-9), 41.7 (C-2'), 40.5 (C-7), 38.1 (C-6), 35.6 (C-4), 32.8 (C-8), 32.7 (C-5), 32.4 (C-3), 20.9 (C-13), 16.8 (C-15), 15.0 (C-14) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2966, 2932, 1731, 1455, 1255, 1143, 984, 889, 693 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado por C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 361.2143; encontrado 361.2138.



**2β-acetoxivalenceno 154:** aceite amarillo pálido (79 mg, 30%).  $[\alpha]_D^{20} +205.31$  (c 0.64, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.43 (da, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-1), 5.10 (m, 1H, H-2), 4.69 (sa, 2H, H<sub>2</sub>-12), 2.34 (dddd, *J* = 14.1, 9.0, 4.5, 2.1 Hz, 1H, H-7), 2.24 (ddd, *J* = 12.5, 3.1, 3.1 Hz, 1H, H-3α), 2.15 (ddd, *J* = 14.2, 4.1, 2.6 Hz, 1H, H-3β), 2.03 (s, 3H, H<sub>3</sub>-2'), 1.88 (ddd, *J* = 12.8, 2.7, 2.7 Hz, 1H, H-9β), 1.79 (m, 2H, H<sub>2</sub>-8), 1.70 (sa, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.26 (m, 4H, H-4, H<sub>2</sub>-6 y H-9α), 0.90 (s, 3H, H<sub>3</sub>-15), 0.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-14) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9 (C-1'), 150.9 (C-10), 150.1 (C-11), 117.6 (C-1), 108.6 (C-12), 67.9 (C-2), 44.3 (C-9), 40.6 (C-7), 38.1 (C-6), 35.6 (C-4), 32.9 (C-8), 32.4 (C-5), 32.4 (C-3), 21.6 (C-2'), 20.8 (C-13), 16.8 (C-15), 15.0 (C-14) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2931, 1732, 1441, 1372, 1243, 1016, 925, 890 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APGC): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 262.1933; encontrado 262.1964.

**2β-octanoiloxivalenceno 155:** aceite incoloro (315 mg, 91%).  $[\alpha]_D^{20} +156.71$  (c 0.24, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.44 (da, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-1), 5.11 (m, 1H, H-2), 4.68 (sa, 2H, H<sub>2</sub>-12), 2.33 (m, 1H, H-7), 2.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-2'), 2.22 (m, 1H, H-3α), 2.15 (ddd, *J* = 14.2, 4.1, 2.6 Hz, 1H, H-3β), 1.88 (ddd, *J* = 12.8, 2.8, 2.8 Hz, 1H, H-9β), 1.79 (m, 2H, H<sub>2</sub>-8), 1.71 (sa, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.58 (m, 4H, H<sub>2</sub>-4' y H<sub>2</sub>-3'), 1.33-1.18

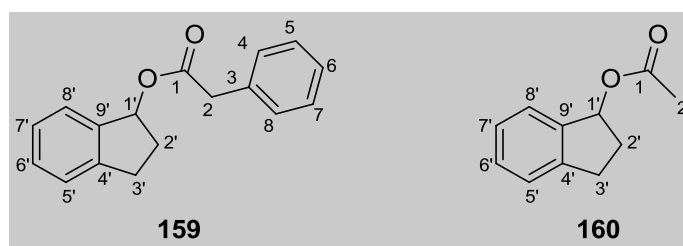
(m, 10H, H-4, H<sub>2</sub>-6, H-9 $\alpha$ , H<sub>2</sub>-5', H<sub>2</sub>-6' y H<sub>2</sub>-7'), 0.90 (s, 3H, H<sub>3</sub>-15), 0.87 (m, 6H, H<sub>3</sub>-14 y H<sub>3</sub>-8') ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.7 (C-1'), 150.7 (C-10), 150.1 (C-11), 117.7 (C-1), 108.6 (C-12), 67.6 (C-2), 44.4 (C-9), 40.6 (C-7), 38.1 (C-6), 35.6 (C-4), 34.7 (C-2'), 33.0 (C-8), 32.5 (C-5), 32.4 (C-3), 31.7 (C-7'), 29.1 (C-5'), 29.0 (C-4'), 25.1 (C-3'), 22.6 (C-6'), 20.9 (C-13), 16.9 (C-15), 15.0 (C-14), 14.1 (C-8') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2929, 2852, 1731, 1444, 1260, 1091, 822, 800, 643 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 346.2872; encontrado 346.2854.



**Benzoato de indan-1-ilo 156:** sólido blanco amorfo (138 mg, 58%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.04 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.54 (tt,  $J$  = 8.7, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.49 (da,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-8'), 7.41 (dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz, 2H, H-4 y H-6), 7.33 (dd,  $J$  = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-6'), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-7') 7.24 (m, 1H, H-5'), 6.45 (dd,  $J$  = 7.0, 4.1 Hz, 1H, H-1'), 3.18 (ddd,  $J$  = 15.6, 8.5, 6.0 Hz, 1H, H-3'), 2.94 (ddd,  $J$  = 16.0, 8.5, 5.3 Hz, 1H, H-3'), 2.64 (m, 1H, H-2'), 2.24 (ddd,  $J$  = 17.9, 8.7, 4.2 Hz, 1H, H-2') ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.6 (C-1), 144.4 (C-4'), 141.1 (C-9'), 132.9 (C-5), 130.5 (C-2), 129.7 (C-3 y C-7), 129.0 (C-6'), 128.3 (C-4 y C-6), 126.8 (C-5'), 125.7 (C-8'), 124.9 (C-7'), 79.0 (C-1'), 32.5 (C-2'), 30.3 (C-3') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  3031, 1716, 1314, 1269, 1110, 1026, 710 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APGC): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 238.0994; encontrado 238.0972.

**p-clorobenzoato de indan-1-ilo 157:** sólido blanco amorfo (139 mg, 51%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.47 (da,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-8'), 7.38 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-4 y H-6), 7.32 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.25 (m, 1H, H-5'), 6.43 (dd,  $J$  = 7.0, 3.9 Hz, 1H, H-1'), 3.17 (ddd,  $J$  = 15.7, 8.5, 6.0 Hz, 1H, H-3'), 2.95 (ddd,  $J$  = 16.0, 8.5, 5.1 Hz, 1H, H-3'), 2.63 (m, 1H, H-2'), 2.23 (m, 1H, H-2') ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  165.7 (C-1), 144.4 (C-4'), 140.9 (C-9'), 139.3 (C-5), 131.1 (C-3 y C-7), 129.1 (C-2), 128.9 (C-6'), 128.6 (C-4 y C-6), 126.8 (C-5'), 125.7 (C-8'), 124.9 (C-7'), 79.2 (C-1'), 32.4 (C-2'), 30.3 (C-3') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2941, 1716, 1399, 1268, 1092, 1015, 757 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APGC): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl [M]<sup>+</sup> 272.0604; encontrado 272.0594.

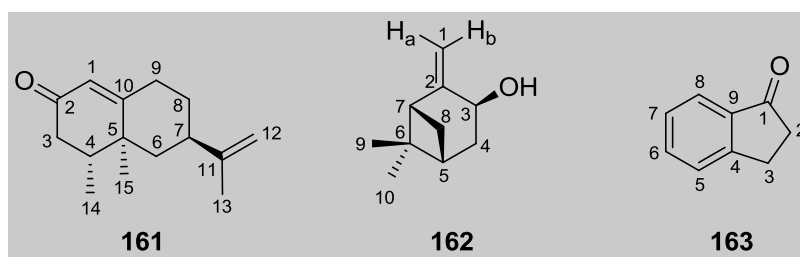
**p-metoxibenzoato de indan-1-ilo 158:** sólido amarillo pálido amorfo (220 mg, 82%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.48 (da,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-8'), 7.31 (dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H, H-6'), 7.29 (dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H, H-7') 7.24 (m, 1H, H-5'), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.42 (dd,  $J = 7.1, 4.2$  Hz, 1H, H-1'), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.17 (ddd,  $J = 15.7, 8.6, 5.8$  Hz, 1H, H-3'), 2.93 (ddd,  $J = 15.9, 8.5, 5.4$  Hz, 1H, H-3'), 2.62 (m, 1H, H-2'), 2.21 (m, 1H, H-2') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.3 (C-1), 163.3 (C-5), 144.3 (C-4'), 141.3 (C-9'), 131.7 (C-3 y C-7), 128.8 (C-6'), 126.7 (C-5'), 125.6 (C-8'), 124.8 (C-7'), 113.6 (C-2), 113.5 (C-4 y C-6), 78.6 (C-1'), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 32.5 (C-2'), 30.3 (C-3') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2967, 1708, 1607, 1256, 1167, 1101, 1030, 770  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$  268.1099; encontrado 268.1116.



**2-fenilacetato de indan-1-ilo 159:** aceite incoloro (90 mg, 36%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.19 (m, 9H, H-5', H-6', H-7', H-8', H-8, H-7, H-6, H-5 y H-4), 6.21 (dd,  $J = 7.0, 3.9$  Hz, 1H, H-1'), 3.62 (s, 2H,  $\text{H}_2$ -2), 3.10 (ddd,  $J = 15.9, 8.4, 6.1$  Hz, 1H, H-3'), 2.87 (ddd,  $J = 16.0, 8.5, 5.0$  Hz, 1H, H-3'), 2.50 (m, 1H, H-2'), 2.07 (m, 1H, H-2') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.6 (C-1), 144.3 (C-4'), 140.9 (C-9'), 134.1 (C-3), 129.2 (C-8 y C-4), 128.9 (C-6'), 128.5 (C-7 y C-5), 127.0 (C-6), 126.7 (C-5'), 125.5 (C-8'), 124.8 (C-7'), 78.8 (C-1'), 41.5 (C-2), 32.3 (C-2'), 30.2 (C-3') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3030, 2942, 1731, 1455, 1251, 1147, 1019, 962, 755  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  252.1150; encontrado 252.1169.

**Acetato de indan-1-ilo 160:** aceite incoloro (49 mg, 28%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41 (da,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-8'), 7.27 (m, 2H, H-6' y H-7'), 7.22 (m, 1H, H-5'), 6.19 (dd,  $J = 7.0, 3.7$  Hz, 1H, H-1'), 3.11 (ddd,  $J = 8.4, 7.6, 6.3$  Hz, 1H, H-3'), 2.87 (ddd,  $J = 16.1, 8.6, 4.8$  Hz, 1H, H-3'), 2.50 (m, 1H, H-2'), 2.09 (m, 1H, H-2'), 2.06 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -2) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.1 (C-1), 144.4 (C-4'), 141.0 (C-9'), 128.9 (C-6'), 126.7 (C-5'), 125.5 (C-8'), 124.8 (C-7'), 78.3 (C-1'), 32.2 (C-2'), 30.2 (C-3'), 21.3 (C-2) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2938, 1734, 1371, 1239, 1019, 957, 756  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  176.0837; encontrado 176.0884.

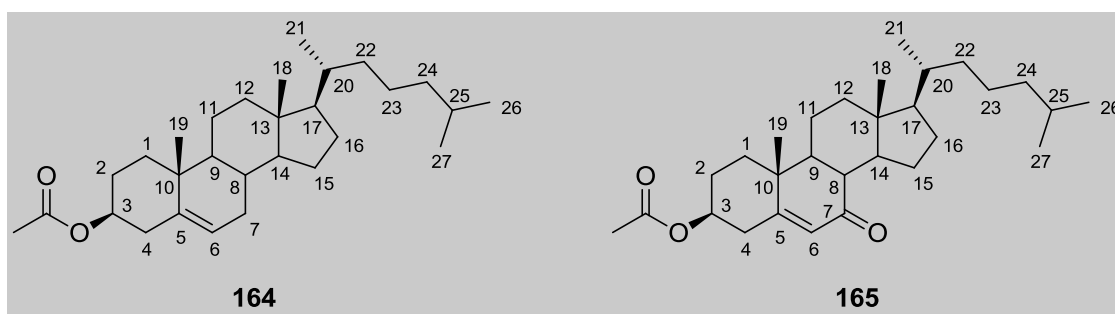
### 10.2.28. Descripción de los productos de oxidación alílica de alquenos y esteroides en presencia de L-prolina 124g.



**Nootkatona 161:** aceite amarillo pálido (131 mg, 60%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.76 (sa, 1H, H-1), 4.73 (sa, 1H, H-12), 4.71 (sa, 1H, H-12), 2.50 (m, 1H, H-7), 2.31 (m, 4H, H-3, H<sub>2</sub>-9 y H-8), 2.01 (m, 1H, H-3), 1.96 (m, 1H, H-8), 1.91 (m, 1H, H-4), 1.72 (s, 3H, H<sub>3</sub>-13), 1.36 (dd,  $J = 12.6, 4.1$  Hz, 1H, H-6 $\beta$ ), 1.31 (dd,  $J = 12.6, 4.1$  Hz, 1H, H-6 $\alpha$ ), 1.10 (s, 3H, H<sub>3</sub>-15), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-14) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.6 (C-2), 170.5 (C-10), 149.1 (C-11), 124.7 (C-1), 109.2 (C-12), 43.9 (C-9), 42.1 (C-3), 40.5 (C-7), 40.3 (C-6), 39.3 (C-5), 33.0 (C-8), 31.6 (C-13), 20.8 (C-4), 16.8 (C-15), 14.9 (C-14) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2967, 2933, 1670, 1450, 1289, 1199, 889, 630  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$   $[\text{M}]^+$  218.1671; encontrado 218.1691.

**3 $\beta$ -hidroxipineno 162:** aceite incoloro (123 mg, 81%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22.99$  (c 0.36,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.99 (sa, 1H, H-3), 4.81 (sa, 1H, H<sub>b</sub>-1), 4.41 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 2.51 (dd,  $J = 5.5, 5.5$  Hz, 1H, H-7), 2.38 (m, 1H, H-8), 2.23 (dddd,  $J = 14.6, 7.6, 2.0, 2.0$  Hz, 1H, H-5), 1.99 (ddd,  $J = 11.6, 6.0, 1.9$  Hz, 1H, H-4 $\alpha$ ), 1.83 (dd,  $J = 14.6, 4.2$  Hz, 1H, H-4 $\beta$ ), 1.70 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, H-8), 1.27 (s, 3H, H<sub>3</sub>-9), 0.63 (s, 3H, H<sub>3</sub>-10) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.2 (C-2), 111.4 (C-1), 67.0 (C-3), 50.6 (C-7), 40.4 (C-6), 39.9 (C-5), 34.5 (C-4), 27.9 (C-8), 25.9 (C-9), 21.9 (C-10) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3440, 2924, 2854, 1607, 1261, 1010, 749  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$   $[\text{M}]^+$  152.1201; encontrado 152.1201.

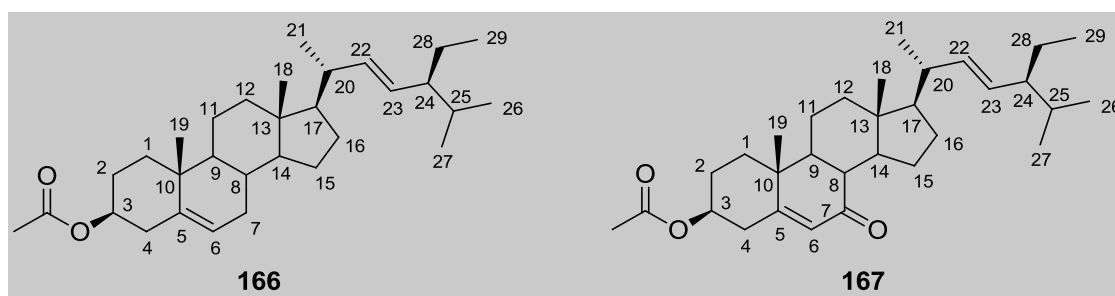
**Indanona 163:** aceite amarillo pálido (126 mg, 95%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-8), 7.56 (dd,  $J = 7.4, 7.7$  Hz, 1H, H-6), 7.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-5), 7.34 (dd,  $J = 7.4, 7.7$  Hz, 1H, H-7), 3.11 (m, 2H, H<sub>2</sub>-2), 2.66 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.0 (C-1), 155.1 (C-4), 137.0 (C-9), 134.5 (C-6), 127.2 (C-7), 126.6 (C-5), 123.6 (C-8), 36.1 (C-2), 25.7 (C-3) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3448, 708, 1610, 1279, 985, 764, 578  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APGC): calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  133.0653; encontrado 133.0688.



**Acetato de colesterol 164:** sólido blanco (2.12 g, 99%). P.f. 107-110 °C.  $[\alpha]_D^{20}$   $-40.18$  (*c* 0.56,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.36 (da,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H-6), 4.59 (m, 1H, H-3), 2.30 (m, 2H), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.63-1.40 (m, 7H), 1.33 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.17-1.02 (m, 6H), 1.01 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -19), 0.95 (m, 2H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -21), 0.86 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -26), 0.84 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -27), 0.67 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.5 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 139.6 (C-5), 122.6 (C-6), 74.0 (C-3), 56.7, 56.1, 50.0, 42.3, 39.7, 39.5, 38.1, 37.0, 36.6, 36.2, 35.8, 31.9, 31.9, 28.2, 28.0, 27.8, 24.2, 23.8, 22.8\* (C-26), 22.6\* (C-27), 21.4, 21.0, 19.3 (C-19), 18.7 (C-21), 11.9 (C-18) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2937, 2905, 2343, 1732, 1367, 1250, 1039, 771  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  428.3654; encontrado 428.3659.

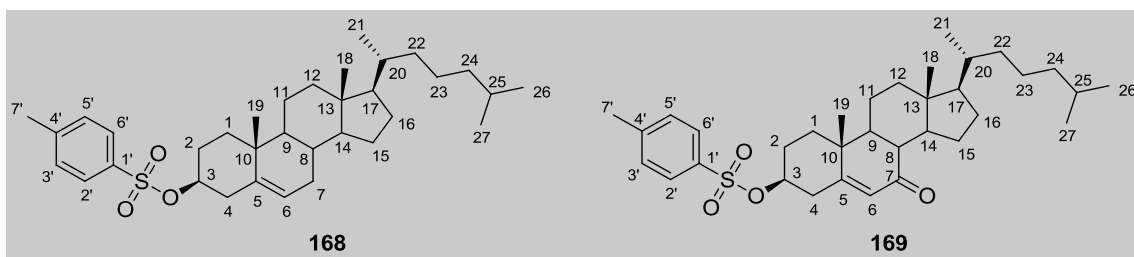
**Acetato de 7-oxocolesterol 165:** sólido blanco (261 mg, 59%). P.f. 134-136 °C.  $[\alpha]_D^{20}$   $-73.11$  (*c* 1.41,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.69 (da,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-6), 4.70 (m, 1H, H-3), 2.54 (ddd,  $J = 13.9, 5.1, 2.0$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 11.6, 1.9$  Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2.93 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 6H), 1.34 (m, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.19 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -19), 1.17-1.05 (m, 5H), 1.01 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -21), 0.86 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -26), 0.84 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -27), 0.67 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8 (C-7), 170.2 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 163.8 (C-5), 126.7 (C-6), 72.2 (C-3), 54.7, 49.9, 49.8, 45.4, 43.1, 39.4, 38.6, 38.3, 37.7, 36.1, 36.0, 35.7, 28.5, 27.9, 27.3, 26.3, 23.8, 22.6\* (C-26), 22.5\* (C-27), 21.2, 21.1, 18.8 (C-21), 17.2 (C-19), 11.9 (C-18) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2950, 2869, 1728, 1671, 1458, 1375, 1244, 1041, 763  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  443.3525; encontrado 443.3504.





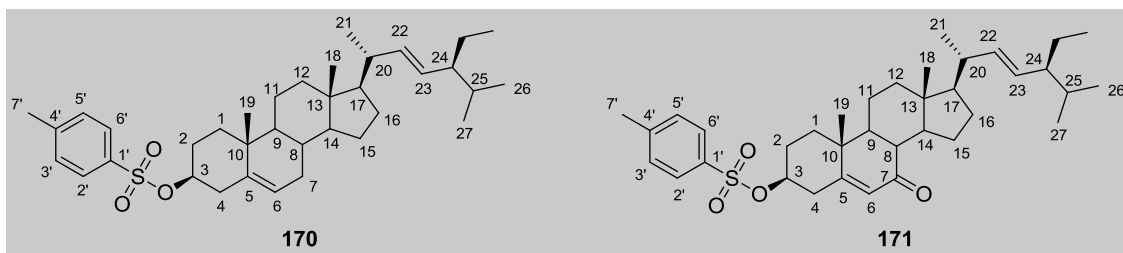
**Acetato de estigmasterilo 166:** sólido blanco (2.25 g, 99%). P.f. 127-129 °C.  $[\alpha]_D^{20}$   $-52.44$  ( $c$  0.25,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.36 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, H-6), 5.14 (dd,  $J$  = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-22), 5.00 (dd,  $J$  = 15.2, 8.7 Hz, 1H, H-23), 4.59 (m, 1H, H-3), 2.32 (m, 2H), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2.00 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.62-1.35 (m, 13H), 1.25 (m, 2H), 1.15 (m, 4H), 1.01 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -21), 1.00 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -19), 0.83 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H,  $\text{H}_3$ -26), 0.85-0.76 (m, 6H,  $\text{H}_3$ -27,  $\text{H}_3$ -29), 0.68 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.5 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 139.6 (C-5), 138.3 (C-22), 129.3 (C-23), 122.6 (C-6), 74.0 (C-3), 56.8, 55.9, 51.2, 50.0, 42.2, 40.5, 39.6, 38.1, 37.0, 36.6, 31.9, 31.9, 28.9, 27.8, 25.4, 24.4, 21.4, 21.2, 21.1, 21.0\* (C-26), 19.3, 19.0\* (C-27), 12.2, 12.0. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2957, 2938, 1731, 1262, 1033, 797  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  441.3733; encontrado 441.3750.

**Acetato de 7-oxoestigmasterilo 167:** sólido blanco (271 mg, 58%). P.f. 168-171 °C.  $[\alpha]_D^{20}$   $-70.18$  ( $c$  = 0.88,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.68 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-6), 5.16 (dd,  $J$  = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-22), 5.01 (dd,  $J$  = 15.2, 8.7 Hz, 1H, H-23), 4.69 (m, 1H, H-3), 2.53 (ddd,  $J$  = 13.9, 5.1, 2.0 Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J$  = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 1.95 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 6H), 1.38 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.19 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -19), 1.13 (m, 4H), 1.01 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -21), 0.83 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -26), 0.81-0.76 (m, 6H,  $\text{H}_3$ -27,  $\text{H}_3$ -29), 0.68 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8 (C-7), 170.2 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 163.8 (C-5), 138.0 (C-22), 129.5 (C-23), 126.7 (C-6), 72.2 (C-3), 54.6, 51.2, 50.0, 49.8, 45.4, 43.0, 40.2, 38.5, 38.3, 37.7, 36.0, 32.0, 29.0, 27.3, 26.4, 25.3, 21.4, 21.2, 21.1, 21.0\* (C-26), 19.0\* (C-27), 17.2 (C-19), 12.2, 12.2. IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  2958, 2872, 2341, 1730, 1677, 1458, 1262, 1038, 775, 672  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$  468.3603; encontrado 468.3586.



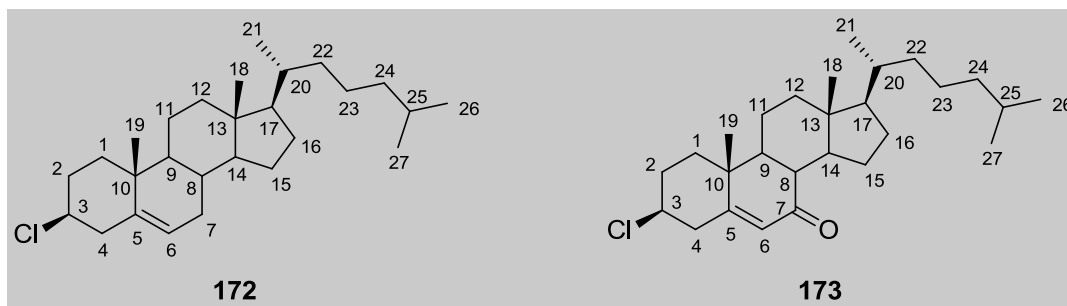
**Tosilato de colesterol 168:** sólido amarillo pálido (2.02 g, 71%). P.f. 89-92 °C.  $[\alpha]_D^{20}$   $-35.21$  ( $c$  0.45,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H-6' y H-2'), 7.32 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H-5' y H-3'), 5.29 (da,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, H-6), 4.31 (m, 1H, H-3), 2.43 (s, 3H, H<sub>3</sub>-7'), 2.26 (ddd,  $J$  = 13.4, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.68 (ddd,  $J$  = 26.0, 11.9, 3.1 Hz, 1H), 1.52 (m, 4H), 1.45-1.18 (m, 8H), 1.16-0.98 (m, 8H), 0.95 (s, 3H, H<sub>3</sub>-19), 0.89 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-21), 0.86 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-26), 0.84 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-27), 0.64 (s, 3H, H<sub>3</sub>-18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.4 (C-1'), 138.9 (C-5), 134.7 (C-4'), 129.7 (C-6' y C-2'), 127.6 (C-5' y C-3'), 123.5 (C-6), 82.4 (C-3), 56.6, 56.1, 49.9, 42.3, 39.6, 39.5, 38.9, 36.9, 36.3, 36.2, 35.7, 31.8, 31.7, 28.6, 28.2, 28.0, 24.2, 23.8, 22.8\* (C-26), 22.5\* (C-27), 21.6, 21.0, 19.1 (C-19), 18.7 (C-21), 11.8 (C-18) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2950, 2868, 1460, 1364, 1188, 1176, 942, 865, 666  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}$  [M-Ts] 385.3470; encontrado 385.3467.

**Tosilato de 7-oxocolesterol 169:** sólido amarillo pálido (150 mg, 27%). P.f. 110-113 °C.  $[\alpha]_D^{20}$   $-55.55$  ( $c$  0.05,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H-6' y H-2'), 7.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H-5' y H-3'), 5.57 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H-6), 4.35 (m, 1H, H-3), 2.54 (ddd,  $J$  = 13.7, 11.6, 1.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H, H<sub>3</sub>-7'), 2.41 (dd,  $J$  = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.17 (dd,  $J$  = 12.1, 10.8 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.56-1.39 (m, 5H), 1.37-1.15 (m, 7H), 1.14 (s, 3H, H<sub>3</sub>-19), 1.12-0.92 (m, 5H), 0.89 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-21), 0.84 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-26), 0.83 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-27), 0.64 (s, 3H, H<sub>3</sub>-18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.7 (C-7), 162.4 (C-5), 144.8 (C-1'), 134.0 (C-4'), 129.9 (C-6' y C-2'), 127.6 (C-5' y C-3'), 127.0 (C-6), 79.8 (C-3), 54.7, 49.8, 49.6, 45.3, 43.0, 39.4, 38.5, 38.3, 38.0, 36.1, 35.8, 35.6, 28.4, 28.2, 27.9, 26.2, 23.7, 22.8\* (C-26), 22.5\* (C-27), 21.6 (C-7'), 21.1, 18.8 (C-21), 17.1 (C-19), 11.9 (C-18). IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2950, 2869, 1673, 1363, 1220, 1189, 1176, 944, 772, 667  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{SO}_4$  [M+H]<sup>+</sup> 555.3508; encontrado 555.3508.



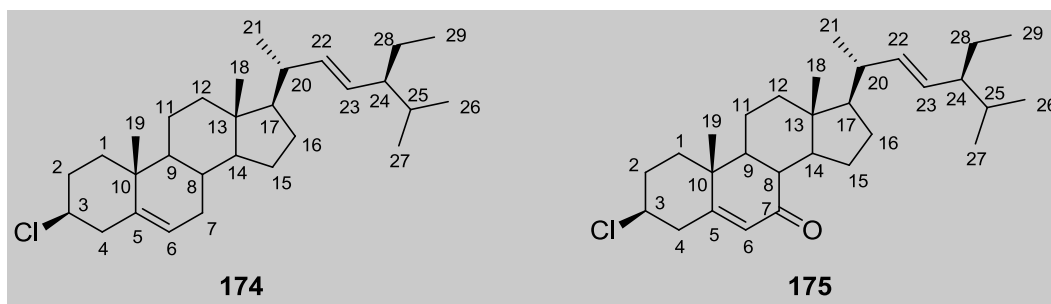
**Tosilato de estigmasterilo 170:** sólido amarillo pálido (2.31 g, 80%). P.f. 109-112 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  -46.56 (c 0.81, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-6' y H-2'), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-5' y H-3'), 5.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-6), 5.13 (dd, *J* = 15.2, 8.5 Hz, 1H, H-22), 5.00 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, 1H, H-23), 4.31 (m, 1H, H-3), 2.43 (s, 3H, H<sub>3</sub>-7'), 2.25 (ddd, *J* = 13.3, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.81 (m, 3H), 1.68 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 5H), 1.46-1.33(m, 5H), 1.19 (m, 4H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-21), 0.95 (s, 3H, H<sub>3</sub>-19), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-26), 0.81-0.75 (m, 6H, H<sub>3</sub>-27 y H<sub>3</sub>-29), 0.66 (s, 3H, H<sub>3</sub>-18) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 144.4 (C-3), 138.8 (C-5), 138.2 (C-22), 134.7 (C-4'), 129.7 (C-6' y C-2'), 129.3 (C-1'), 127.6 (C-5' y C-3'), 123.5 (C-6), 82.4, 56.7, 55.9, 51.2, 49.91, 42.2, 40.4, 39.5, 38.9, 36.9, 36.3, 31.9, 31.8, 31.7, 28.9, 28.6, 25.4, 24.3, 21.6, 21.2, 21.1, 21.0, 19.1, 19.0, 12.2, 12.0 ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2954, 2871, 1364, 1338, 1189, 1176, 1099, 938, 865 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado para C<sub>36</sub>H<sub>55</sub>SO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 537.3862; encontrado 537.3859.

**Tosilato de 7-oxoestigmasterilo 171:** sólido amarillo pálido (64 mg, 11%). P.f. 91-94 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  -58.85 (c 0.83, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-6' y H-2'), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-5' y H-3'), 5.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-6), 5.15 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-22), 5.00 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 1H, H-23), 4.35 (m, 1H, H-3), 2.55 (ddd, *J* = 13.7, 9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H, H<sub>3</sub>-7'), 2.35 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 5H), 1.45-1.18 (m, 8H), 1.15 (s, 3H, H<sub>3</sub>-19), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-21), 0.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-26), 0.80-0.75 (m, 6H, H<sub>3</sub>-27 y H<sub>3</sub>-29), 0.66 (s, 3H, H<sub>3</sub>-18) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 201.6 (C-7), 162.4 (C-5), 144.8 (C-3), 138.0 (C-22), 134.1 (C-4'), 129.9 (C-6' y C-2'), 129.5 (C-1'), 127.6 (C-5' y C-3'), 127.0 (C-6), 79.8 (C-3), 54.6, 51.2, 49.9, 49.7, 45.3, 42.9, 40.2, 38.4, 38.3, 38.1, 35.8, 31.8, 29.0, 28.3, 26.3, 25.3, 21.6, 21.4, 21.1, 21.0, 19.0 (C-29), 17.1 (C-19), 12.2, 12.1 ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2954, 2871, 1668, 1364, 1260, 1176, 945, 795 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculado para C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>SO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 581.3665; encontrado 581.3666.



**Cloruro de colesterilo 172:** sólido amarillo pálido (2.05 g, 98%). P.f. 74-77 °C.  $[\alpha]_D^{20}$   $-26.14$  ( $c$  0.83,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.35 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, H-6), 3.72 (m, 1H, H-3), 2.54 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 2.3$  Hz, 1H), 2.46 (ddd,  $J = 13.6, 4.9, 2.0$  Hz, 1H), 2.12-1.74 (m, 7H), 1.62-1.40 (m, 5H), 1.34 (m, 4H), 1.24 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 8H), 1.01 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -19), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -21), 0.86 (d,  $J = 1.7$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -26), 0.85 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -27), 0.67 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.7 (C-5), 122.4 (C-6), 60.1 (C-3), 56.7, 56.2, 50.1, 43.4, 42.3, 39.7, 39.5, 39.1, 36.3, 36.2, 35.8, 33.4, 31.8, 31.7, 28.2, 28.0, 24.2, 23.9, 22.8\* (C-26), 22.6\* (C-27), 21.0, 19.2 (C-19), 18.7 (C-21), 11.8 (C-18) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2947, 2905, 2350, 1463, 1376, 1220  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  403.3132; encontrado 403.3117.

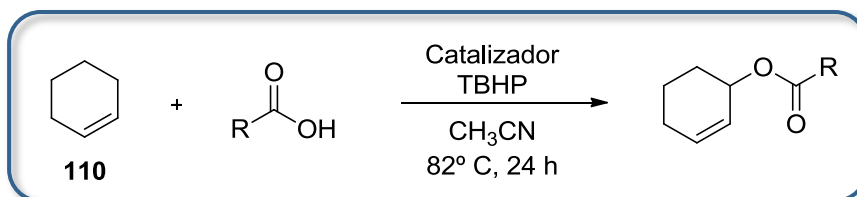
**Cloruro de 7-oxocholesterilo 173:** sólido blanco (122 mg, 29%). P.f. 97-100 °C.  $[\alpha]_D^{20}$   $-70.42$  ( $c$  0.36,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.65 (sa, 1H, H-6), 3.81 (m, 1H, H-3), 2.68 (da,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.37 (ddd,  $J = 12.6, 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 1.58-1.44 (m, 5H), 1.38-1.21 (m, 7H), 1.20 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -19), 1.17-0.94 (m, 7H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -21), 0.85 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -26), 0.83 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -27), 0.66 (s, 3H,  $\text{H}_3$ -18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8 (C-7), 163.8 (C-5), 126.1 (C-6), 57.7 (C-3), 54.7, 49.9, 49.8, 45.4, 43.0, 42.6, 39.4, 38.6, 38.0, 36.1, 35.7, 32.7, 28.5, 28.0, 26.2, 23.8, 22.8\* (C-26), 22.5\* (C-27), 21.1, 18.8 (C-21), 17.2 (C-19), 11.9 (C-18) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2950, 2869, 2350, 1667, 1463, 1384, 1220, 772  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  419.3081; encontrado 419.3072.



**Cloruro de estigmasterilo 174:** sólido amarillo pálido (1.76 g, 81%). P.f. 63-66 °C.  $[\alpha]_D^{20} -35.77$  (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.36 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, H-6), 5.15 (dd,  $J = 15.1, 8.6$  Hz, 1H, H-22), 5.01 (dd,  $J = 15.1, 8.7$  Hz, 1H, H-23), 3.74 (m, 1H, H-3), 2.54 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 2.1$  Hz, 1H), 2.47 (ddd,  $J = 13.6, 4.9, 2.0$  Hz, 1H), 2.11-1.92 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.61-1.35 (m, 8H), 1.34-1.06 (m, 6H), 1.02 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-21), 1.01 (s, 3H, H<sub>3</sub>-19), 0.85 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-26), 0.83-0.77 (m, 6H, H<sub>3</sub>-27 y H<sub>3</sub>-29), 0.69 (s, 3H, H<sub>3</sub>-18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.7 (C-5), 138.2 (C-22), 129.3 (C-23), 122.4 (C-6), 60.1 (C-3), 56.8, 55.9, 51.2, 50.1, 43.4, 42.1, 40.5, 39.6, 39.1, 36.3, 33.7, 31.8, 31.8, 31.7, 28.9, 25.4, 24.3, 21.2, 21.1, 20.9, 19.2, 19.0, 12.2\* (C-26), 12.0\* (C-27). IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2953, 2869, 2350, 1454, 1376, 1219, 772  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{47}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$  430.3366; encontrado 430.3350.

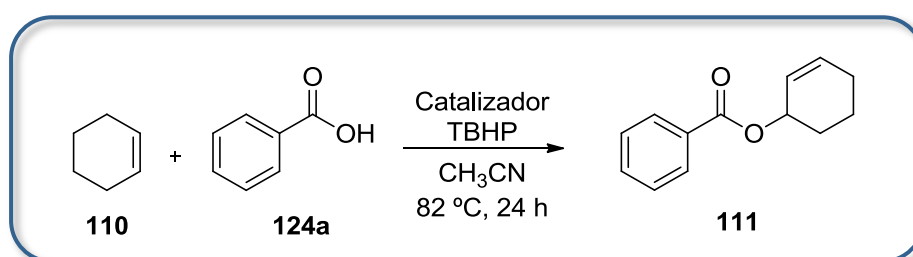
**Cloruro de 7-oxoestigmasterilo 175:** sólido blanco (102 mg, 23%). P.f. 108-111 °C.  $[\alpha]_D^{20} -71.47$  (c 0.34,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.66 (sa, 1H, 6-H), 5.16 (dd,  $J = 15.2, 8.6$  Hz, 1H, H-22), 5.01 (dd,  $J = 15.2, 8.7$  Hz, 1H, H-23), 3.82 (m, 1H, H-3), 2.68 (m, 2H), 2.35 (ddd,  $J = 19.8, 10.2, 3.3$  Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 5H), 1.78 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 5H), 1.34 (m, 4H), 1.21 (s, 3H, H<sub>3</sub>-19), 1.14 (m, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-21), 0.83 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-26), 0.81-0.75 (m, 6H, H<sub>3</sub>-27 y H<sub>3</sub>-29), 0.68 (s, 3H, H<sub>3</sub>-18) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8 (C-7), 163.8 (C-5), 138.0 (C-22), 129.5 (C-23), 126.1 (C-6), 57.7 (C-3), 54.7, 51.2, 50.0, 49.8, 45.4, 42.9, 42.6, 40.2, 38.5, 38.1, 38.1, 32.8, 31.9, 29.0, 26.3, 25.3, 21.4 (C-21), 21.1, 21.0, 19.0, 17.2 (C-19), 12.2, 12.2 (C-18) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2958, 2869, 2359, 1673, 1456, 1261, 1090, 1022, 804, 646  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  445.3237; encontrado 445.3234.

**10.2.29. Procedimiento general para la oxidación alílica de ciclohexeno **110** empleando muestras trituradas de monolitos de carbón Cu/C-c y Cu/C-m.**

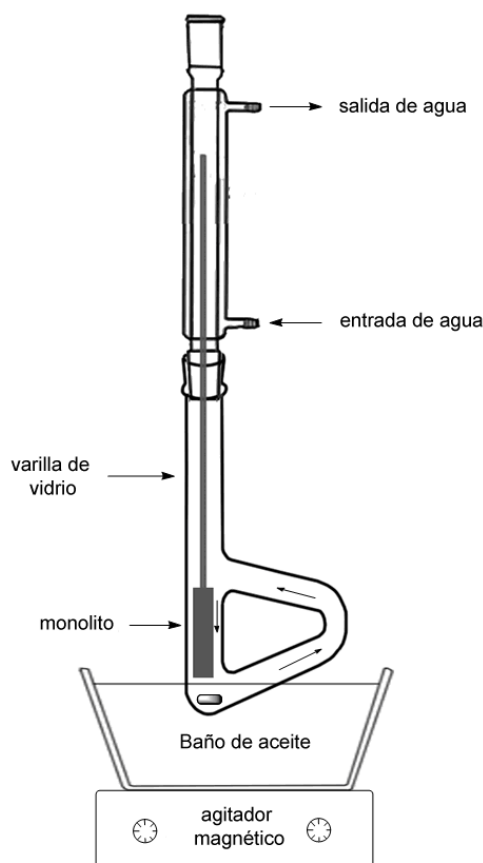


De acuerdo a la Tabla 6.2 del capítulo 6, todas las reacciones se llevaron a cabo simultáneamente en un carrusel Radley de síntesis en paralelo. A una suspensión del catalizador monolítico triturado (60 mg) en acetonitrilo (4 mL) en un tubo sellado, se añadió el ácido (1.00 mmol, 1.00 equiv), manteniendo la mezcla con agitación vigorosa durante 10 minutos. A continuación, se adicionó el ciclohexeno **110** (408  $\mu$ L, 4.00 mmol, 4.00 equiv), TBHP (193  $\mu$ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv de una disolución acuosa al 70%) y octadecano como patrón interno, y la mezcla de reacción se agitó a 82 °C. Después de 24 horas, se añadió una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3  $\times$  10 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de AEDT (10 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se analizó por cromatografía de gases y se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt).

**10.2.30. Procedimiento general para la oxidación alílica de ciclohexeno **110** empleando los catalizadores de monolitos de carbón Cu/C-c y Cu/C-m.**



Con el fin de asegurar la recirculación de la mezcla de reacción a través del monolito *honeycomb*, la reacción se llevó a cabo en un tubo de Thiele con agitación magnética



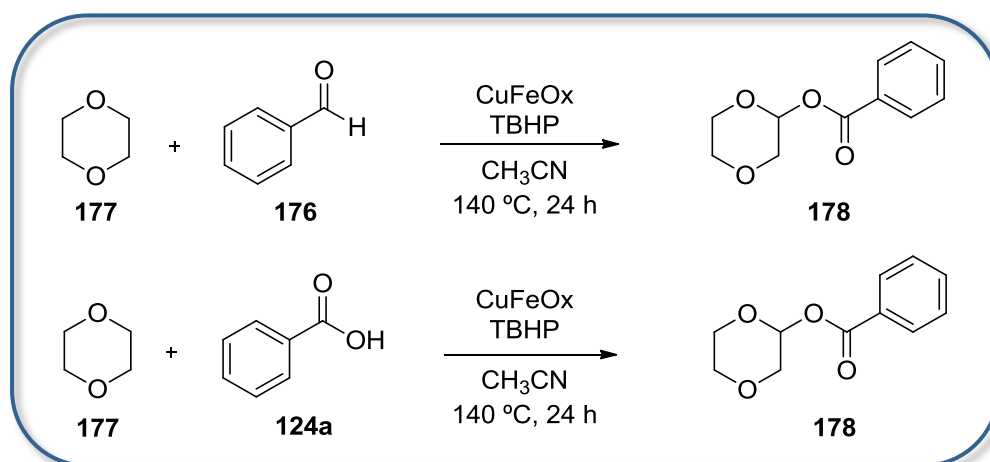
Tal y como se muestra en el esquema de montaje, el monolito se sumergió en el brazo más ancho de un tubo de Thiele que contenía acetonitrilo (30 mL). A continuación, se añadió el ácido benzoico **124a** (1.22 g, 10.0 mmol, 10.0 equiv), el ciclohexeno **110** (4.08 mL, 40.0 mmol, 40.0 equiv), TBHP (1.93 mL, 15.0 mmol, 15.0 equiv de una disolución acuosa al 70%) y octadecano como estándar interno. La mezcla de reacción se calentó hasta ebullición constante y la reacción se analizó por cromatografía de gases a las 4, 6 y 24 horas (Tabla 6.3, capítulo 6). Después de 24 horas, se adicionó una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (40 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 40 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de AEDT (40 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt al 5%) para dar el benzoato de ciclohex-2-enilo **111**. El monolito se recuperó y se lavó exhaustivamente con acetonitrilo, secándolo al aire antes de utilizarlo para el siguiente ciclo de reacción.

### 10.2.31. Preparación del $\text{CuFeOx}$ .

La preparación del óxido mixto de cobre y hierro ( $\text{CuFeOx}$ ) se llevó a cabo siguiendo el método de síntesis del óxido mixto de cobre y aluminio ( $\text{Cu-Al Ox}$ ),<sup>107,155</sup>

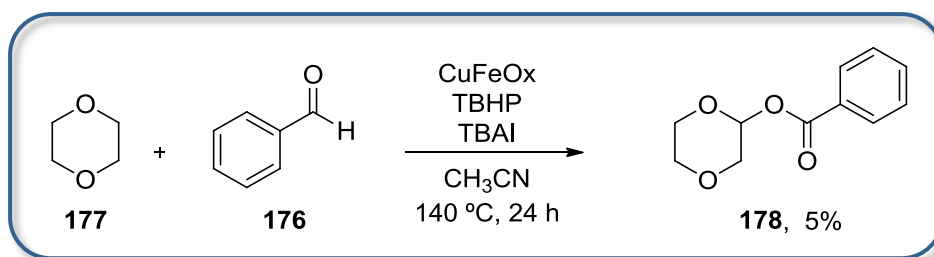
que está basado en el procedimiento descrito por Guida y col.<sup>100</sup> para la síntesis de hidrotalcitas. Para este fin, una disolución precipitante de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.27 g) y  $\text{NaOH}$  (5.20 g) en agua (100 mL) se añadió gota a gota durante aproximadamente 1.5 horas sobre una segunda disolución en agitación que contenía  $\text{CuCl}_2$  (5.00 g) y  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (4.00 g) en agua (50 mL). La suspensión resultante, con agitación continuada, se calentó a 70 °C durante 22 horas. Se observó que la suspensión adquirió un color marrón oscuro. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con agua caliente (3 x 200 mL). El sólido resultante se secó en un horno a 105 °C durante 24 horas, triturándose en reiteradas ocasiones durante el proceso de secado para aumentar la pulverulencia del material. Antes de su uso, el material sintetizado se dejó en exposición al aire durante 3 días. El procedimiento de síntesis se repitió varias veces y las diferentes partidas del catalizador presentaron siempre propiedades idénticas y el mismo comportamiento catalítico.

#### 10.2.32. Ensayos preliminares I y II para la síntesis del benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo **178**.

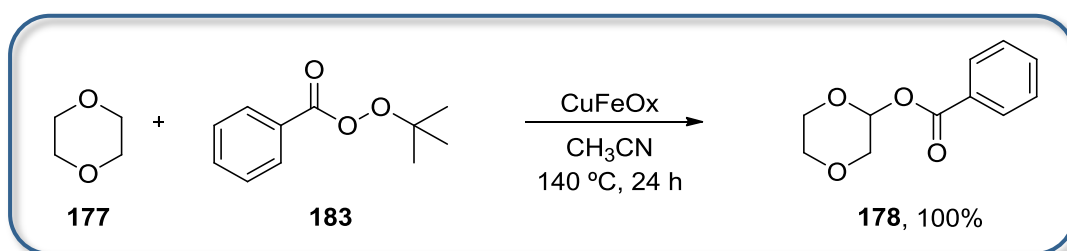


Una suspensión de  $\text{CuFeOx}$  (30 mg) en acetonitrilo (2 mL) se mantuvo en agitación durante 5 minutos en un tubo sellado. A continuación, se añadió el 1,4-dioxano **177** (426  $\mu\text{L}$ , 5.00 mmol, 1.00 equiv) y el benzaldehído **176** (204  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol, 0.50 equiv) o el ácido benzoico **124a** (305 mg, 2.5 mmol, 0.50 equiv), según el caso. Se adicionó TBHP (967  $\mu\text{L}$ , 7.50 mmol, 1.50 equiv de una disolución acuosa al 70%) y la reacción se agitó a 140 °C (¡Precaución! Puede desarrollarse una presión considerable). Después de 24 horas, se tomó una pequeña alícuota y se analizó por cromatografía de gases usando octadecano como estándar interno. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de Sephadex LH-20 con metanol como eluyente para obtener el producto **178** puro.



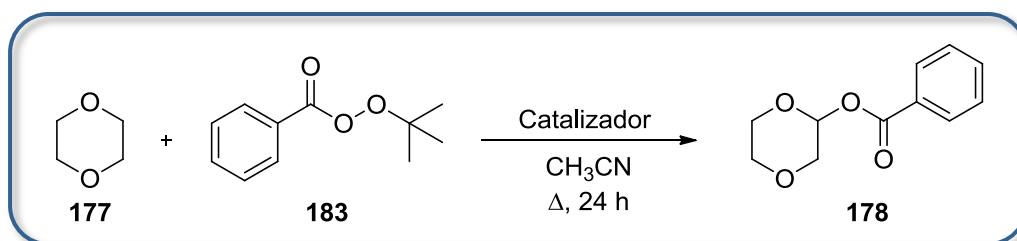


Una suspensión de  $\text{CuFeOx}$  (30 mg) en acetonitrilo (2 mL) se mantuvo en agitación durante 5 minutos en un tubo sellado. A continuación, se añadió el 1,4-dioxano **177** (426  $\mu\text{L}$ , 5.00 mmol, 1.00 equiv), el benzaldehído **176** (204  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol, 0.50 equiv),  $\text{TBHP}$  (967  $\mu\text{L}$ , 7.50 mmol, 1.50 equiv de una disolución acuosa al 70%) y  $\text{TBAI}$  (185 mg, 0.50 mmol, 0.1 equiv), y la reacción se agitó a  $140\text{ }^\circ\text{C}$  (¡Precaución! Puede desarrollarse una presión considerable). Después de 24 horas, se tomó una pequeña alícuota y se analizó por cromatografía de gases usando octadecano como estándar interno.



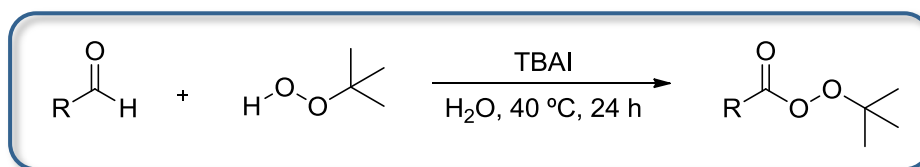
Una suspensión de  $\text{CuFeOx}$  (30 mg) en acetonitrilo (2 mL) se mantuvo en agitación durante 5 minutos en un tubo sellado. A continuación, se añadió el 1,4-dioxano **177** (426  $\mu\text{L}$ , 5.00 mmol, 1.00 equiv) y el  $\text{TBPB}$  **183** (480  $\mu\text{L}$ , 2.50 mmol, 0.50 equiv), y la reacción se agitó a  $140\text{ }^\circ\text{C}$  (¡Precaución! Puede desarrollarse una presión considerable). Después de 24 horas, se tomó una pequeña alícuota y se analizó por cromatografía de gases usando octadecano como estándar interno.

### 10.2.33. Experimentos para la síntesis del benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo **178** con diferentes catalizadores.



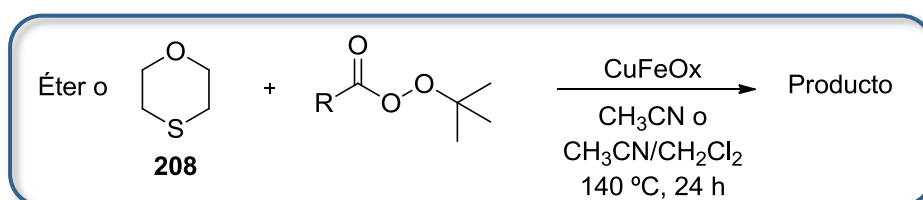
Según la Tabla 7.2 del capítulo 7, una suspensión o disolución del catalizador correspondiente (CuFeOx, Cu(AcO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, CuCl<sub>2</sub> + FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, Cu<sub>2</sub>O, CuO, CuCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O) en acetonitrilo (2 mL) se mantuvo en agitación durante 5 minutos en un tubo sellado. A continuación, se añadió el 1,4-dioxano **177** (426 µL, 5.00 mmol, 1.00 equiv) y el TBPB **183** (480 µL, 2.50 mmol, 0.50 equiv), y la reacción se agitó a 80 °C, 100 °C, 120 °C o 140 °C, según la temperatura indicada (¡Precaución! Puede desarrollarse una presión considerable). Después de 24 horas, se tomó una pequeña alícuota y se analizó por cromatografía de gases usando octadecano como estándar interno.

#### 10.2.34. Procedimiento general para la preparación de peroxiésteres.



A una disolución del aldehído (20.0 mmol, 1.00 equiv) en agua (80 mL), se añadió TBHP (60.0 mmol, 3.00 equiv) y TBAI (4.00 mmol, 0.20 equiv), y la reacción se calentó a 40 °C. Después de 24 horas, se añadió una disolución 0.10 M de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 mL), se extrajo con AcOEt (3 × 40 mL) y se lavó con salmuera (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt). Los datos espectroscópicos coinciden con los publicados en la bibliografía.<sup>184</sup>

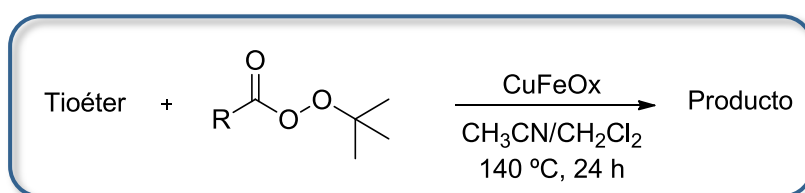
#### 10.2.35. Procedimiento general para la α-aciloxilación de éteres y 1,4-oxatiano **208**.



Una suspensión de CuFeOx (30 mg) en acetonitrilo (2 mL) se mantuvo en agitación durante 5 minutos en un tubo sellado. A continuación, se añadió el éter (5.00

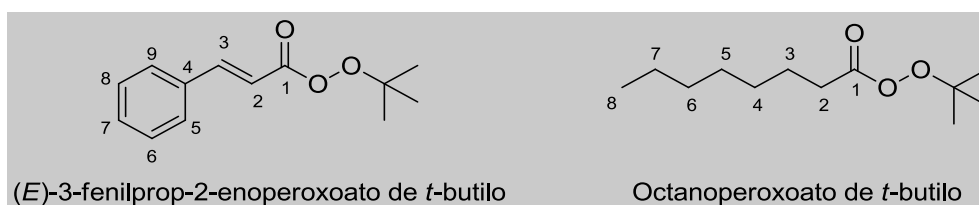
mmol, 1.00 equiv) y el peroxiéster de *tert*-butilo (2.50 mmol, 0.50 equiv), y la reacción se agitó a 140 °C (¡Precaución! Puede desarrollarse una presión considerable). Después de 24 horas, se tomó una pequeña alícuota y se analizó por cromatografía de gases usando octadecano como estándar interno. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de Sephadex LH-20 con metanol como eluyente. Cuando se usó el 1,4-oxatiano **208** como sustrato, se empleó acetonitrilo:diclorometano (1:1, 2 mL) como disolvente de la reacción.

### 10.2.36. Procedimiento general para la $\alpha$ -aciloxilación de tioéteres.



Una suspensión de CuFeOx (12 mg) en acetonitrilo (1 mL) se mantuvo en agitación durante 5 minutos en un tubo sellado. A continuación, se añadió el tioéter (2.00 mmol, 1.00 equiv) y el peroxiéster de *tert*-butilo (1.00 mmol, 0.50 equiv, disuelto en 1 mL de diclorometano), y la reacción se agitó a 140 °C (¡Precaución! Puede desarrollarse una presión considerable). Después de 24 horas, se tomó una pequeña alícuota y se analizó por cromatografía de gases usando octadecano como estándar interno. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (mezcla de hexanos/AcOEt).

### 10.2.37. Descripción de los peroxiésteres sintetizados por primera vez.

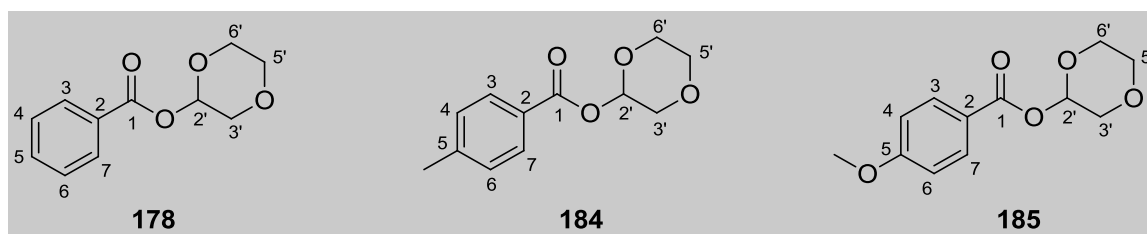


**(*E*)-3-fenilprop-2-enoperoxoato de *t*-butilo:** aceite incoloro (894 mg, 20%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, H-3), 7.36 (dd,  $J = 6.7, 2.9$  Hz, 2H, H-9 y H-5), 7.23 (m, 3H, H-6, H-7 y H-8), 6.27 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, H-2), 1.24 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.7 (C-1), 145.5 (C-3), 133.5 (C-4), 130.3 (C-7),

128.5 (C-6 y C-8), 127.7 (C-5 y C-9), 112.7 (C-2), 83.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3063, 2936, 2983, 1755, 1634, 1450, 1367, 1190, 1108, 980, 763  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  243.0997; encontrado 243.0997.

**Octanoperoxoato de *t*-butilo:** aceite incoloro (804 mg, 18%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_2\text{-2}$ ), 1.64 (tt,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_2\text{-3}$ ), 1.30 (s, 9H,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 1.29-1.20 (m, 8H,  $\text{H}_2\text{-4}$ ,  $\text{H}_2\text{-5}$ ,  $\text{H}_2\text{-6}$  y  $\text{H}_2\text{-7}$ ), 0.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{H}_3\text{-8}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.1 (C-1), 83.2 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.6 (C-2), 31.3 (C-4), 29.0 (C-5), 28.8 (C-6), 26.1 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 25.0 (C-3), 22.5 (C-7), 14.0 (C-8) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2957, 2930, 2859, 1779, 1467, 1367, 1191, 854  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$   $[\text{M}-t\text{Bu}]$  159.1021; encontrado 159.1015.

### 10.2.38. Descripción de los productos de $\alpha$ -aciloxilación de éteres, tioéteres y 1,4-oxatiano 208.

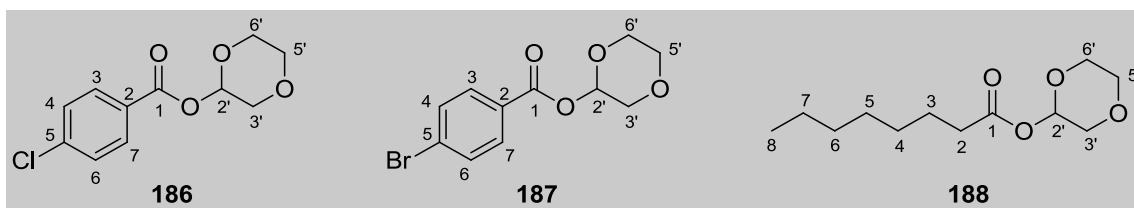


**Benzoato de 1,4-dioxan-2-ilo 178:** aceite incoloro (380 mg, 73%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.58 (tt,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H, H-5), 7.45 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.09 (sa, 1H, H-2'), 4.21 (ddd,  $J = 11.8, 6.6, 6.6$  Hz, 1H, H-6'), 3.88 (sa, 2H,  $\text{H}_2\text{-3}'$ ), 3.81 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{-5}'$ ), 3.66 (ddd,  $J = 5.2, 2.6, 2.6$  Hz, 1H, H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.2 (C-1), 133.3 (C-5), 129.9 (C-3 y C-7), 129.7 (C-2), 128.4 (C-4 y C-6), 89.8 (C-2'), 67.8 (C-3'), 66.1 (C-5'), 61.7 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2973, 2858, 1731, 1601, 1453, 1259, 1155, 881, 711  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  231.0633; encontrado 231.0640.

***p*-metilbenzoato de 1,4-dioxan-2-ilo 184:** aceite amarillo pálido (450 mg, 81%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.07 (sa, 1H, H-2'), 4.20 (ddd,  $J = 12.0, 6.5, 6.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.88 (sa, 2H,  $\text{H}_2\text{-3}'$ ), 3.81 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{-5}'$ ), 3.66 (ddd,  $J = 5.3, 2.6, 2.6$  Hz, 1H, H-6'), 2.41 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.3 (C-1), 144.2 (C-5), 129.9 (C-3 y C-7), 129.1 (C-4 y C-6), 126.9 (C-2), 89.6 (C-2'), 67.9 (C-3'), 66.1 (C-5'), 61.8 (C-6'), 21.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2974, 2857, 1726, 1612, 1277, 1087, 883, 754  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  221.0814; encontrado 221.0818.

***p*-metoxibenzoato de 1,4-dioxan-2-ilo 185:** sólido blanco amorfo (506 mg, 85%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.05 (sa, 1H, H-2'), 4.18 (ddd,  $J = 11.8, 5.5, 5.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.86 (sa, 2H, H<sub>2</sub>-3'), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (m, 2H, H<sub>2</sub>-5'), 3.65 (ddd,  $J = 5.3, 2.7, 2.7$  Hz, 1H, H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.9 (C-1), 163.7 (C-5), 132.0 (C-3 y C-7), 122.0 (C-2), 113.7 (C-4 y C-6), 89.5 (C-2'), 67.9 (C-3'), 66.1 (C-5'), 61.8 (C-6'), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2972, 2856, 1720, 1607, 1512, 1257, 1170, 1088, 1020, 913, 883, 771  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  261.0739; encontrado 261.0736.

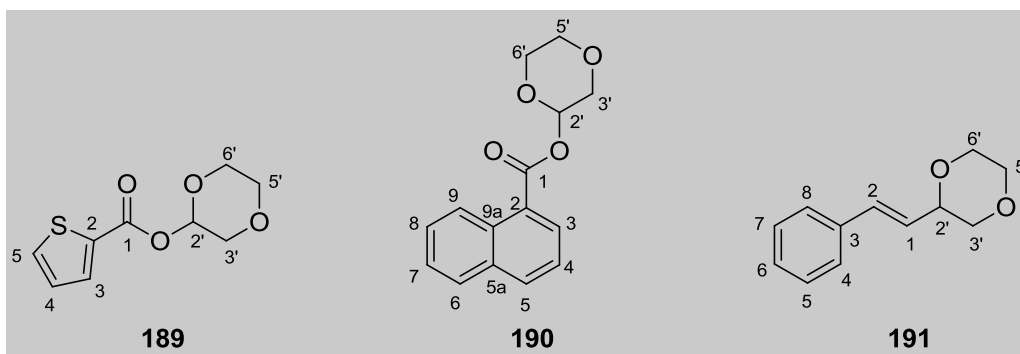


***p*-clorobenzoato de 1,4-dioxan-2-ilo 186:** sólido blanco amorfo (504 mg, 83%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.07 (sa, 1H, H-2'), 4.19 (ddd,  $J = 11.8, 6.6, 6.6$  Hz, 1H, H-6'), 3.88 (sa, 2H, H<sub>2</sub>-3'), 3.82 (m, 2H, H<sub>2</sub>-5'), 3.67 (ddd,  $J = 5.1, 2.6, 2.6$  Hz, 1H, H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.4 (C-1), 139.9 (C-5), 131.2 (C-3 y C-7), 128.8 (C-4 y C-6), 128.1 (C-2), 90.0 (C-2'), 67.7 (C-3'), 66.1 (C-5'), 61.8 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2960, 2856, 1718, 1594, 1236, 1152, 1087, 882, 758  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  241.0268; encontrado 241.0258; calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4^{37}\text{Cl}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  243.0238, encontrado 243.0250.

***p*-bromobenzoato de 1,4-dioxan-2-ilo 187:** sólido blanco amorfo (567 mg, 79%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.07 (sa, 1H, H-2'), 4.19 (ddd,  $J = 13.3, 6.6, 6.6$  Hz, 1H, H-6'), 3.88 (sa, 2H, H<sub>2</sub>-3'), 3.82 (m, 2H, H<sub>2</sub>-5'), 3.67 (ddd,  $J = 5.2, 2.6, 2.6$  Hz, 1H, H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.5 (C-1), 131.8 (C-3 y C-7), 131.6 (C-5), 131.4 (C-4 y C-6), 128.6 (C-2), 90.0 (C-2'), 67.8 (C-3'), 66.1 (C-5'), 61.8 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2974, 2863, 1727, 1589, 1260, 1068, 880, 746  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4^{79}\text{BrNa}$

$[M+Na]^+$  308.9738; encontrado 308.9749; calculado para  $C_{11}H_{11}O_4^{81}BrNa$   $[M+Na]^+$  310.9718; encontrado 308.9756.

**Octanoato de 1,4-dioxan-2-ilo 188:** aceite amarillo (294 mg, 51%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.83 (sa, 1H, H-2'), 4.08 (ddd,  $J = 12.3, 6.5, 6.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.72 (m, 4H, H<sub>2</sub>-3' y H<sub>2</sub>-5'), 3.60 (ddd,  $J = 5.5, 2.8, 2.8$  Hz, 1H, H-6'), 2.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-2), 1.63 (tt,  $J = 14.5, 14.5$  Hz, 2H, H<sub>2</sub>-3), 1.36-1.19 (m, 8H, H<sub>3</sub>-4, H<sub>2</sub>-5, H<sub>2</sub>-6 y H<sub>2</sub>-7), 0.85 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-8) ppm.  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  172.5 (C-1), 89.0 (C-2'), 67.7 (C-3'), 66.0 (C-5'), 61.7 (C-6'), 34.3 (C-2), 31.6 (C-4), 29.0 (C-5), 28.8 (C-6), 24.7 (C-3), 22.5 (C-7), 14.0 (C-8) ppm. IR (film):  $\nu_{max}$  2958, 2930, 2857, 1747, 1456, 1232, 1147, 1069, 917, 856, 756  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $C_{12}H_{21}O_4$   $[M-H]^-$  229.1440; encontrado 229.1441.

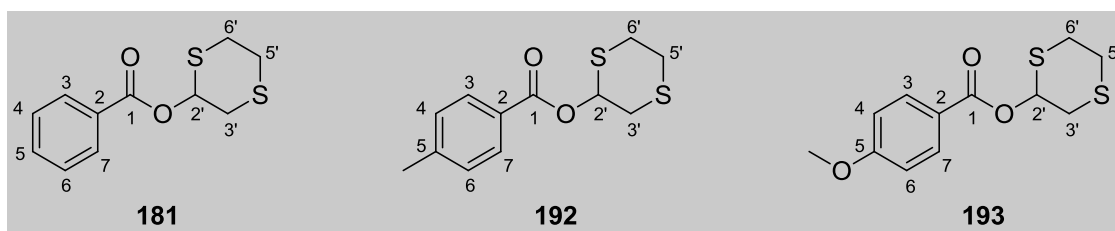


**2-carboxilato de 1,4-dioxan-2-il-tiofeno 189:** aceite amarillo (391 mg, 73%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.88 (dd,  $J = 3.8, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.59 (dd,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 1H, H-3), 7.11 (dd,  $J = 5.0, 3.8$  Hz, 1H, H-4), 6.04 (sa, 1H, H-2'), 4.20 (ddd,  $J = 11.8, 7.1, 5.9$  Hz, 1H, H-6'), 3.86 (sa, 2H, H<sub>2</sub>-3'), 3.80 (m, 2H, H<sub>2</sub>-5'), 3.65 (ddd,  $J = 5.3, 2.6, 2.6$  Hz, 1H, H-6') ppm.  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  160.8 (C-1), 134.1 (C-5), 133.2 (C-3), 127.8 (C-4), 89.9 (C-2'), 67.7 (C-3'), 66.0 (C-5'), 61.8 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{max}$  3103, 2975, 2858, 1715, 1418, 1256, 1062, 1013, 909, 750  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $C_9H_9O_4S$   $[M-H]^-$  213.0222; encontrado 213.0226.

**Naftoato de 1,4-dioxan-2-ilo 190:** sólido blanco amorfo (336 mg, 52%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H-9), 8.35 (dd,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H, H-3), 8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-5), 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-6), 7.63 (ddd,  $J = 8.4, 8.4, 1.4$  Hz, 1H, H-8), 7.54 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.2$  Hz, 1H, H-7), 7.51 (dd,  $J = 8.2, 7.4$  Hz, 1H, H-4), 6.21 (sa, 1H, H-2'), 4.26 (ddd,  $J = 11.8, 6.2, 6.2$  Hz, 1H, H-6'), 3.95 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3'), 3.84 (m, 2H, H<sub>2</sub>-5'), 3.71 (ddd,  $J = 5.2, 2.6, 2.6$  Hz, 1H, H-6') ppm.  $^{13}C$  RMN (100 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.8 (C-1), 134.0 (C-5a), 133.8 (C-5), 131.5 (C-9a), 130.9 (C-3), 128.5 (C-6), 128.0 (C-8), 126.2 (C-2), 126.1 (C-7), 125.7 (C-9), 124.4 (C-4), 89.8 (C-2'), 67.9 (C-3'), 66.1 (C-5'), 61.8 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2973, 2856, 1721, 1510, 1233, 1131, 1067, 883, 783  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_4$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  257.0814; encontrado 257.0815.

**1-(1,4-dioxan-2-il)estireno 191**: sólido amarillo pálido amorfo (128 mg, 27%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-8 y H-4), 7.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-5 y H-7), 7.25 (tt,  $J = 6.5, 1.3$  Hz, 1H, H-6), 6.69 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, H-2), 6.09 (dd,  $J = 16.1, 6.2$  Hz, 1H, H-1), 4.25 (dddd,  $J = 10.1, 6.2, 2.8, 1.4$  Hz, 1H, H-2'), 3.84 (m, 3H, H-3' $\alpha$ , H-5' y H-6' $\alpha$ ), 3.75 (dd a,  $J = 11.6, 2.6$  Hz, 1H, H-5'), 3.66 (ddd,  $J = 11.5, 10.8, 3.2$  Hz, 1H, H-6' $\beta$ ), 3.42 (dd,  $J = 11.5, 10.0$  Hz, 1H, H-3' $\beta$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.3 (C-3), 132.6 (C-2), 128.5 (C-7 y C-5), 127.8 (C-6), 126.5 (C-8 y C-4), 125.1 (C-1), 76.0 (C-2'), 70.9 (C-3'), 66.6 (C-6'), 66.3 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3026, 2968, 2868, 1452, 1118, 967, 923, 870, 746, 695  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  191.1072; encontrado 191.1079.

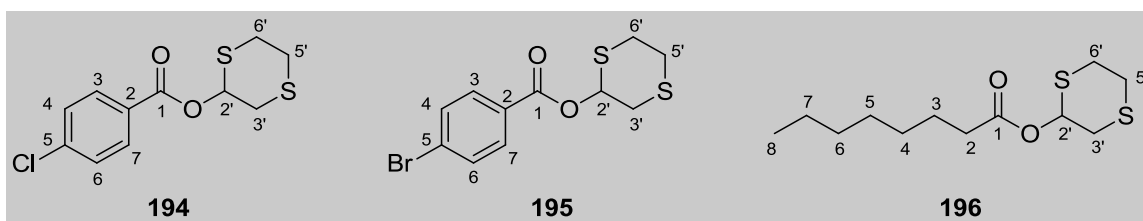


**Benzoato de 1,4-ditian-2-ilo 181**: sólido amarillo pálido amorfo (192 mg, 80%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.14 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.58 (tt,  $J = 6.8, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.46 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.06 (dd,  $J = 5.0, 1.9$  Hz, 1H, H-2'), 3.41 (m, 2H, H-3' $\beta$  y H-6'), 3.10 (dd,  $J = 11.7, 11.7$  Hz, 1H, H-5' $\beta$ ), 3.01 (dd,  $J = 14.2, 5.1$  Hz, 1H, H-3' $\alpha$ ), 2.76 (m, 2H, H-5' $\alpha$  y H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.9 (C-1), 133.3 (C-5), 129.8 (C-3 y C-7), 129.7 (C-2), 128.4 (C-4 y C-6), 67.7 (C-2'), 33.5 (C-3'), 28.0 (C-5'), 26.2 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3063, 2911, 1721, 1601, 1451, 1324, 1265, 1095, 1069, 965, 917, 710  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  263.0176; encontrado 263.0145.

**p-metilbenzoato de 1,4-ditian-2-ilo 192**: sólido blanco amorfo (226 mg, 89%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.26 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.06 (sa, 1H, H-2'), 3.41 (sa, 2H, H-3' y H-6'), 3.04 (sa, 2H, H-3' y H-5'),

2.77 (sa, 2H, H-5' y H-6'), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.0 (C-1), 144.1 (C-5), 129.9 (C-3 y C-7), 129.2 (C-4 y C-6), 127.1 (C-2), 68.1 (C-2'), 38.7 (C-3'), 28.1 (C-5'), 23.0 (C-6'), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2913, 1718, 1612, 1265, 1092, 914, 749  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  277.0333; encontrado 277.0340.

**p-metoxibenzoato de 1,4-ditian-2-ilo 193:** sólido blanco amorfo (224 mg, 83%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 6.93 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.04 (da,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H-2'), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.41 (m, 2H, H-3' y H-6'), 3.05 (m, 2H, H-3' y H-5'), 2.77 (m, 2H, H-5' y H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.6 (C-1), 163.7 (C-5), 131.9 (C-3 y C-7), 122.1 (C-2), 113.7 (C-4 y C-6), 67.6 (C-2'), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 33.6 (C-3'), 28.1 (C-5'), 26.3 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2913, 2839, 1715, 1606, 1511, 1258, 1093, 1029, 967, 847, 769  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  293.0282; encontrado 293.0288.



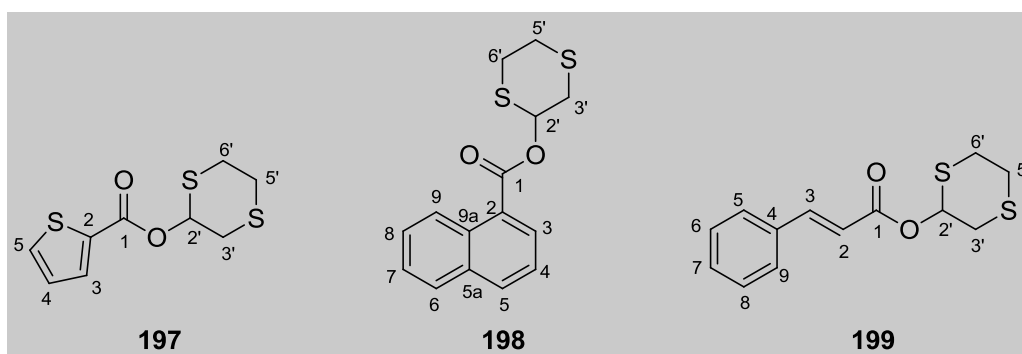
**p-clorobenzoato de 1,4-ditian-2-ilo 194:** sólido amarillo pálido amorfo (234 mg, 85%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.05 (da,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H-2'), 3.41 (m, 2H, H-3' y H-6'), 3.10 (dd,  $J = 12.5, 12.5$  Hz, 1H, H-5'), 3.00 (dd,  $J = 14.2, 5.0$  Hz, 1H, H-3'), 2.75 (m, 2H, H-5' y H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.1 (C-1), 139.8 (C-5), 131.2 (C-3 y C-7), 128.8 (C-4 y C-6), 128.2 (C-2), 68.1 (C-2'), 33.5 (C-3'), 28.1 (C-5'), 26.2 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2956, 2913, 1723, 1594, 1264, 1092, 1014, 964, 915, 757  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}_2^{35}\text{ClNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  296.9787, encontrado 296.9790; calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}_2^{37}\text{ClNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  298.9757, encontrado 298.9755.

**p-bromobenzoato de 1,4-ditian-2-ilo 195:** sólido blanco amorfo (287 mg, 90%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.05 (da,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H-2'), 3.43 (m, 2H, H-3' y H-6'), 3.07 (m, 2H, H-3' y H-5'), 2.75 (m, 2H, H-5' y H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.3 (C-1), 131.8 (C-3 y C-7), 131.4 (C-4 y C-6), 128.7 (C-2), 128.6 (C-5), 68.2 (C-2'), 33.4 (C-3'),



28.0 (C-5'), 26.3 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2912, 1725, 1590, 1398, 1263, 1096, 1011, 963, 753  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2^{79}\text{Br}$   $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{S}_2]^-$  198.9395; encontrado 198.9391; calculado para  $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2^{81}\text{Br}$   $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{S}_2]^-$  200.9374; encontrado 200.9372.

**Octanoato de 1,4-ditian-2-ilo 196:** aceite amarillo (60 mg, 23%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.82 (dd,  $J = 5.2, 1.9$  Hz, 1H, H-2'), 3.29 (m, 2H, H-3' y H-6'), 3.03 (m, 1H, H-5'), 2.88 (dd,  $J = 14.1, 5.2$  Hz, 1H, H-3'), 2.73 (m, 2H, H-5' y H-6'), 2.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H<sub>2</sub>-2), 1.65 (tt,  $J = 14.7, 14.7$  Hz, 2H, H<sub>2</sub>-3), 1.39-1.16 (m, 8H, H<sub>2</sub>-4, H<sub>2</sub>-5, H<sub>2</sub>-6 y H<sub>2</sub>-7), 0.87 (t,  $J = 5.2$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-8) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.4 (C-1), 67.4 (C-2'), 34.4 (C-2), 33.3 (C-3'), 31.6 (C-4), 29.0 (C-5), 28.9 (C-6), 28.0 (C-5'), 26.3 (C-6'), 24.9 (C-3), 22.6 (C-7), 14.0 (C-8) ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2955, 2927, 2857, 1740, 1466, 1153, 966, 725  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  285.0959; encontrado 285.0954.

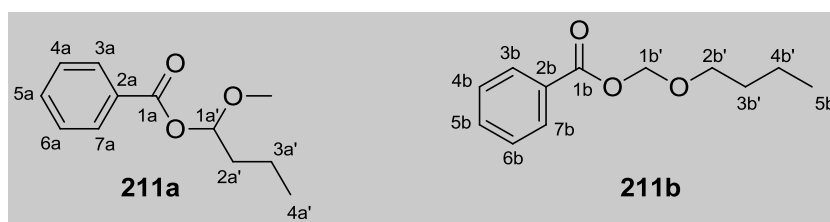


**2-carboxilato de 1,4-ditian-2-il-tiofeno 197:** sólido amarillo pálido amorfo (101 mg, 41%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90 (dd,  $J = 3.8, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.60 (dd,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 1H, H-3), 7.12 (dd,  $J = 5.0, 3.8$  Hz, 1H, H-4), 6.02 (m, 1H, H-2'), 3.40 (m, 2H, H-3' y H-6'), 3.08 (dd,  $J = 11.8, 11.8$  Hz, 1H, H-5'), 3.00 (dd,  $J = 14.2, 5.2$  Hz, 1H, H-3'), 2.76 (m, 2H, H-5' y H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.6 (C-1), 134.1 (C-2), 133.2 (C-5), 133.1 (C-3), 127.8 (C-4), 68.2 (C-2'), 33.4 (C-3'), 28.0 (C-5'), 26.3 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  3099, 2911, 1709, 1523, 1416, 1253, 1072, 961, 744  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  268.9741; encontrado 268.9734.

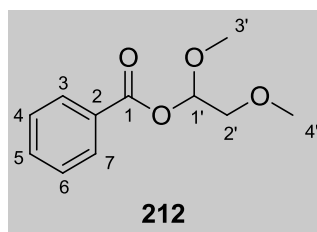
**Naftoato de 1,4-ditian-2-ilo 198:** sólido amarillo pálido amorfo (154 mg, 53%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H-9), 8.40 (dd,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H, H-3), 8.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-5), 7.89 (m, 1H, H-6), 7.64 (ddd,  $J = 8.6, 5.6, 1.4$  Hz, 1H, H-8), 7.54 (m, 2H, H-4 y H-7), 6.20 (m, 1H, H-2'), 3.48 (m, 2H, H-3' y H-6'), 3.11

(m, 2H, H-3' y H-5'), 2.80 (m, 2H, H-5' y H-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.7 (C-1), 133.9 (C-5a), 133.8 (C-5), 131.4 (C-9a), 131.1 (C-3), 128.6 (C-6), 128.0 (C-8), 126.3 (C-2), 126.3 (C-7), 125.8 (C-9), 124.5 (C-4), 68.1 (C-2'), 33.6 (C-3'), 28.1 (C-5'), 26.3 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3051, 2911, 1716, 1510, 1237, 1191, 1126, 995, 780  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  313.0333; encontrado 313.0347.

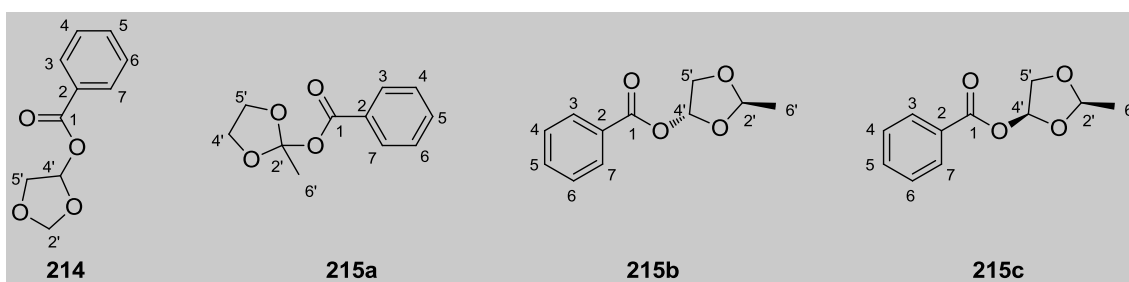
**Cinamato de 1,4-ditian-2-ilo 199:** sólido amarillo amorfo (69 mg, 26%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, H-3), 7.55 (m, 2H, H-5 y H-9), 7.39 (m, 3H, H-6, H-7 y H-8), 6.53 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, H-2), 5.97 (dd,  $J = 5.2, 2.0$  Hz, 1H, H-2'), 3.37 (m, 2H, H-3' y H-6'), 3.07 (dd,  $J = 11.5, 11.5$  Hz, 1H, H-5'), 2.98 (dd,  $J = 14.2, 5.2$  Hz, 1H, H-3'), 2.77 (m, 2H, H-5' y H-3') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.4 (C-1), 146.0 (C-3), 134.2 (C-4), 130.5 (C-7), 128.9 (C-6 y C-8), 128.2 (C-5 y C-9), 117.4 (C-2), 67.7 (C-2'), 33.4 (C-3'), 28.0 (C-5'), 26.3 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3060, 2911, 1713, 1636, 1336, 1151, 977, 768  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  289.0333; encontrado 289.0342.



**Benzoato de 1-metoxibutilo 211a y Benzoato de butoximetilo 211b (mezcla de regioisómeros):** aceite incoloro (120 mg, 23%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.08 (m, 4H, H-3b, H-7b, H-3a y H-7a), 7.57 (m, 2H, H-5b y H-5a), 7.45 (m, 4H, H-4b, H-6b, H-4a, H-6a), 6.02 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, H-1a'), 5.54 (s, 2H, H<sub>2</sub>-1b'), 3.72 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H<sub>2</sub>-2b'), 3.47 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.81 (m, 2H, H<sub>2</sub>-2a'), 1.61 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3b'), 1.47 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3a'), 1.39 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4b'), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-4a'), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-5b') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.3 (C-1a), 166.0 (C-1b), 133.1 (C-5b), 133.1 (C-5a), 130.1 (C-2a), 130.0 (C-2b), 129.7 (C-3b y C-7b), 129.5 (C-3a y C-7a), 128.4 (C-4a y C-6a), 128.4 (C-4b y C-6b), 100.4 (C-1a'), 90.0 (C-1b'), 70.4 (C-2b'), 56.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.5 (C-2a'), 31.6 (C-3b'), 19.1 (C-4b'), 17.3 (C-3a'), 13.8 (C-4a'), 13.7 (C-5b') ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  231.0997, encontrado 231.0994 para **211a**; calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  231.0997, encontrado 231.0999 para **211b**.



**Benzoato de 1,2-dimetoxietilo 212:** aceite incoloro (158 mg, 30%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.56 (tt,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H, H-5), 7.43 (dd,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.12 (dd,  $J = 5.2, 4.6$  Hz, 1H, H-1'), 3.62 (dd,  $J = 10.7, 5.3$  Hz, 1H, H-2'), 3.59 (dd,  $J = 10.7, 4.6$  Hz, 1H, H-2'), 3.52 (s, 3H, H<sub>3</sub>-3'), 3.41 (s, 3H, H<sub>3</sub>-4') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.0 (C-1), 133.3 (C-5), 129.8 (C-3 y C-7), 129.5 (C-2), 128.3 (C-4 y C-6), 97.4 (C-1'), 72.7 (C-2'), 59.5 (C-4'), 57.1 (C-3') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2940, 1724, 1452, 1273, 1093, 926, 713  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  233.0790, encontrado 233.0783.



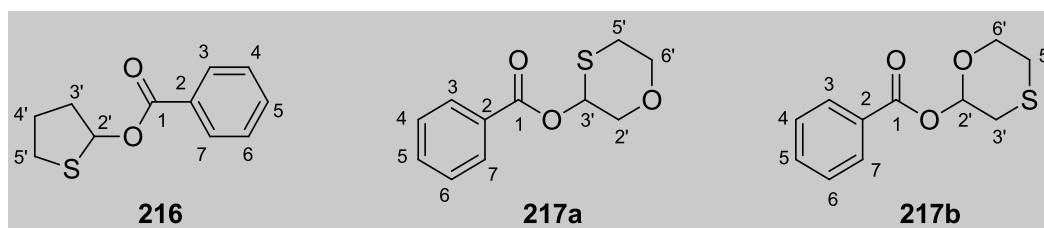
**Benzoato de 1,3-dioxolan-4-ilo 214:** aceite incoloro (73 mg, 15%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.57 (m, 1H, H-5), 7.43 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.58 (dd,  $J = 4.1, 1.9$  Hz, 1H, H-4'), 5.17 (d,  $J = 21.1, 21.1$  Hz, 2H, H<sub>2</sub>-2'), 4.17 (dd,  $J = 9.5, 4.2$  Hz, 1H, H-5'), 4.12 (dd,  $J = 9.5, 1.9$  Hz, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.8 (C-1), 133.5 (C-5), 129.8 (C-3 y C-7), 129.4 (C-2), 128.4 (C-4 y C-6), 95.9 (C-2'), 94.6 (C-4'), 70.7 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2881, 1728, 1452, 1271, 1092, 922, 712  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  217.0477, encontrado 217.0470.

**Benzoato de 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo 215a:** aceite incoloro (270 mg, 52%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.52 (tt,  $J = 6.8, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.39 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 4.47 (m, 2H, H-4' y H-5'), 4.37 (m, 2H, H-4' y H-5'), 2.04 (s, 3H, H<sub>3</sub>-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (120 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.6 (C-2'), 166.1 (C-1), 133.0 (C-5), 129.6 (C-2), 129.5 (C-3 y C-7), 128.2 (C-4 y C-6), 62.5 (C-4'),

62.0 (C-5'), 20.6 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2960, 1743, 1722, 1452, 1375, 1278, 1232, 1062, 712  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  231.0633, encontrado 231.0628.

**trans-benzoato de 2-metil-1,3-dioxolan-4-ilo 215b:** aceite incoloro (52 mg, 10%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.58 (tt,  $J = 6.9, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.44 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.57 (dd,  $J = 4.8, 2.7$  Hz, 1H, H-4'), 5.37 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H-2'), 4.37 (dd,  $J = 9.5, 4.8$  Hz, 1H, H-5'), 4.01 (dd,  $J = 9.5, 2.7$  Hz, 1H, H-5'), 1.45 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.8 (C-1), 133.5 (C-5), 129.8 (C-3 y C-7), 129.5 (C-2), 128.4 (C-4 y C-6), 102.4 (C-2'), 95.5 (C-4'), 71.0 (C-5'), 19.2 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2994, 2894, 1729, 1452, 1272, 1158, 1057, 981, 712  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  231.0633, encontrado 231.0626.

**cis-benzoato de 2-metil-1,3-dioxolan-4-ilo 215c:** aceite incoloro (21 mg, 4%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.58 (tt,  $J = 6.9, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.45 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.52 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H-4'), 5.31 (q,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H-2'), 4.32 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-5'), 4.02 (dd,  $J = 9.8, 3.7$  Hz, 1H, H-5'), 1.51 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-6') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.9 (C-1), 133.4 (C-5), 129.8 (C-3 y C-7), 129.7 (C-2), 128.4 (C-4 y C-6), 104.6 (C-2'), 94.9 (C-4'), 71.6 (C-5'), 21.2 (C-6') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2999, 2884, 1726, 1272, 1157, 1067, 1024, 981, 712  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  231.0633, encontrado 231.0634.



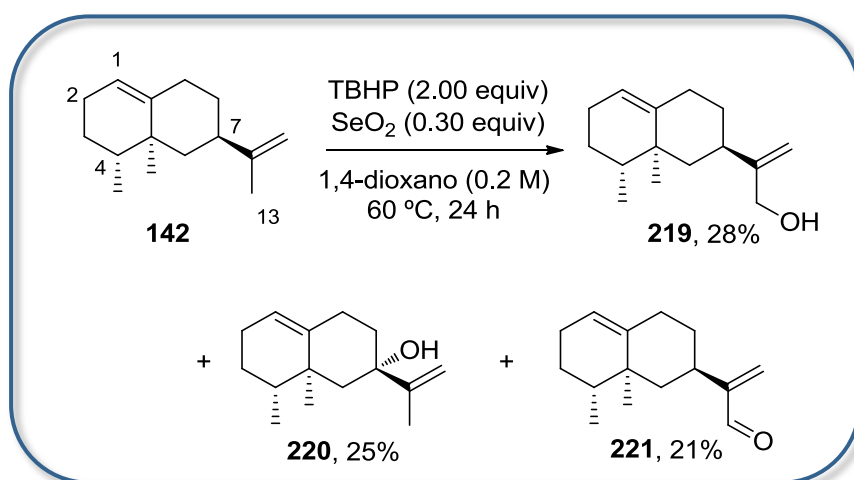
**Benzoato de tetrahidrotiofen-2-ilo 216:** sólido amarillo pálido amorfo (96 mg, 46%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.54 (m, 1H, H-5), 7.42 (m, 2H, H-4 y H-6), 6.42 (dd,  $J = 4.8, 1.4$  Hz, 1H, H-2'), 3.07 (ddd,  $J = 9.8, 7.1, 2.3$  Hz, 1H, H-5'), 2.86 (ddd,  $J = 10.4, 10.4, 6.2$  Hz, 1H, H-5'), 2.44 (m, 1H, H-3'), 2.27 (m, 1H, H-4'), 2.16 (m, 1H, H-4'), 2.02 (m, 1H, H-3') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.0 (C-1), 133.0 (C-5), 130.1 (C-2), 129.6 (C-3 y C-7), 128.3 (C-3 y C-7),

83.6 (C-2'), 37.4 (C-3'), 32.4 (C-5'), 28.4 (C-4') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  2961, 2936, 1717, 1451, 1269, 1096, 1025, 921, 710  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  231.0456; encontrado 231.0453.

**Benzoato de 1,4-oxatian-3-ilo 217a:** sólido blanco amorfo (308 mg, 55%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.12 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.57 (tt,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H, H-5), 7.45 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 5.79 (sa, 1H, H-2'), 4.27 (sa, 1H, H-3'), 4.24 (sa, 1H, H-6'), 4.02 (dd,  $J = 12.6, 1.7$  Hz, 1H, H-2'), 3.86 (ddd,  $J = 11.8, 11.8, 2.0$  Hz, 1H, H-5'), 3.36 (ta, 1H, H-6'), 2.30 (da,  $J = 13.6$  Hz, 1H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.35 (C-1), 133.3 (C-5), 129.9 (C-3 y C-7), 129.8 (C-2), 128.4 (C-4 y C-6), 71.2 (C-2'), 68.7 (C-3'), 68.0 (C-6'), 23.5 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  3063, 2952, 2854, 1719, 1451, 1262, 1097, 1008, 711  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  247.0405; encontrado 247.0404.

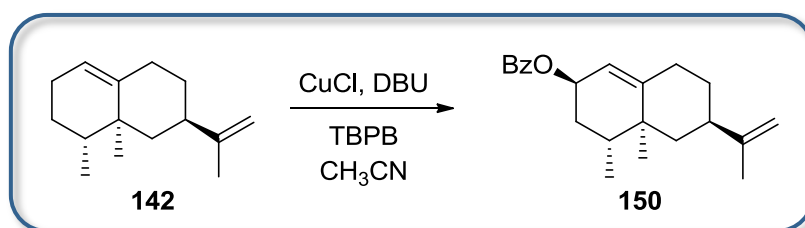
**Benzoato de 1,4-oxatian-2-ilo 217b:** sólido blanco amorfo (84 mg, 15%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 2H, H-3 y H-7), 7.58 (m, 1H, H-5), 7.45 (dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz, 2H, H-4 y H-6), 6.17 (sa, 1H, H-2'), 4.35 (sa, 1H, H-6'), 4.01 (sa, 1H, H-6'), 2.83 (sa, 2H, H-3'), 2.64 (sa, 2H, H-5') ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.7 (C-1), 133.4 (C-5), 129.86 (C-3 y C-7), 129.5 (C-5'), 128.4 (C-4 y C-6), 91.2 (C-2'), 66.0 (C-6'), 29.5 (C-3'), 25.8 (C-5') ppm. IR (film):  $\nu_{\max}$  3063, 2920, 1728, 1452, 1269, 1062, 955  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI):  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  247.0405; encontrado 247.0402.

### 10.2.39. Ensayos de oxidación del valenceno 142 con $\text{SeO}_2$ .



A una disolución de valenceno **142** (317  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.00 equiv) en 1,4-dioxano **177** (5 mL) se adicionó  $\text{SeO}_2$  (33 mg, 0.30 mmol, 0.30 equiv), TBHP (257  $\mu\text{L}$ , 2.00 mmol, 2.00 equiv) y octadecano como patrón interno. A continuación, la reacción se calentó a 60  $^\circ\text{C}$  durante 24 horas. Después de este tiempo, se adicionó una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3  $\times$  15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de mezcla de hexanos/AcOEt del 20 al 100%) para dar los productos hidroxilados primario **219** y terciario **220**, y el aldehído **221**. Los rendimientos fueron dados mediante cromatografía de gases. Los datos espectroscópicos de los productos **219**, **220** y **221** coinciden con los publicados en la literatura.<sup>214</sup>

#### 10.2.40. Diseño Factorial Fraccionado $2^{5-1}$ para la síntesis del 2-benzoiloxivalenceno **150**.

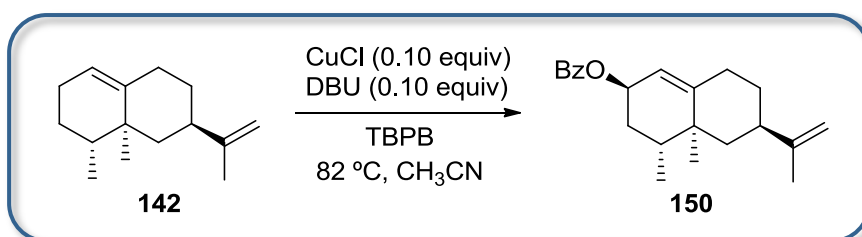


Todos los experimentos (Tabla 8.2, capítulo 8) se realizaron de acuerdo a una matriz de un Diseño Factorial Fraccionado  $2^{5-1}$  (16 experimentos y dos réplicas del punto central). Se llevaron a cabo simultáneamente en un carrusel Radley de síntesis en paralelo aquellos experimentos con el mismo valor de temperatura. A una disolución en agitación de  $\text{CuCl}$  (10 mg, 0.10 mmol, 0.10 equiv; 55 mg, 0.55 mmol, 0.55 equiv; 100 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv) en acetonitrilo (3 mL) se añadió el DBU (15  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol, 0.10 equiv; 83  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol, 0.55 equiv; 150  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.00 equiv). Luego, se adicionó el valenceno **142** (19  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol, 0.06 equiv; 105  $\mu\text{L}$ , 0.33 mmol, 0.33 equiv; 190  $\mu\text{L}$ , 0.60 mmol, 0.60 equiv), el TBPB **183** (192  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.00 equiv; 336  $\mu\text{L}$ , 1.75 mmol, 1.75 equiv; 480  $\mu\text{L}$ , 2.50 mmol, 2.50 equiv) y

<sup>214</sup> (a) Khasawneh, M. A.; Xiong, Y.; Peralta-Cruz, J.; Karchesy, J. J. Biologically Important Eremophilane Sesquiterpenes from Alaska Cedar Heartwood Essential Oil and Their Semi-Synthetic Derivatives. *Molecules* **2011**, *16*, 4775–4785. (b) Nagano, H.; Torihata, A.; Matsushima, M.; Hanai, R.; Saito, Y.; Baba, M.; Tanio, Y.; Okamoto, Y.; Takashima, Y.; Ichihara, M.; Gong, X.; Kuroda, C.; Tori, M. Chemical and Genetic Study of Ligularia Cyathiceps in Yunnan Province of China. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 2071–2081.

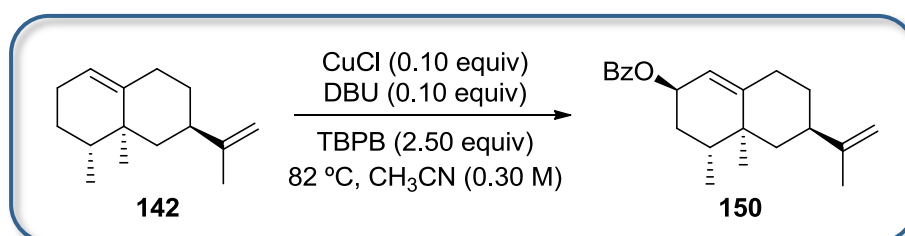
octadecano como estándar interno. Después de 24 horas a la temperatura indicada por la matriz de experimentos (25 °C, 54 °C o 82 °C), se midieron los rendimientos para el 2-benzoiloxivalenceno **150** mediante cromatografía de gases.

#### 10.2.41. Diseño Factorial Completo 3<sup>2</sup> para la síntesis del 2-benzoiloxivalenceno **150**.



Todos los experimentos (Tabla 8.4, capítulo 8) se llevaron a cabo simultáneamente en un carrusel Radley de síntesis en paralelo de acuerdo a una matriz de un Diseño Factorial Completo 3<sup>2</sup> (9 experimentos y dos réplicas del punto central). A una disolución de CuCl (10 mg, 0.10 mmol, 0.10 equiv) en acetonitrilo (3 mL) se añadió el DBU (15  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol, 0.10 equiv). Luego, se adicionó el valenceno **142** (95  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol, 0.30 equiv; 190  $\mu\text{L}$ , 0.60 mmol, 0.60 equiv; 285  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol, 0.90 equiv), el TBPB **183** (192  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.00 equiv; 480  $\mu\text{L}$ , 2.50 mmol, 2.50 equiv; 768  $\mu\text{L}$ , 4.00 mmol, 4.00 equiv) y octadecano como estándar interno, y la reacción se calentó a 82 °C. Después de 24 horas, se midieron los rendimientos para el 2-benzoiloxivalenceno **150** mediante cromatografía de gases.

#### 10.2.42. Procedimiento optimizado para la oxidación alílica de Kharasch-Sosnovsky del valenceno **142**.



A una disolución de CuCl (10.0 mg, 0.10 mmol, 0.10 equiv) en acetonitrilo (3 mL) se añadió el DBU (15.0  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol, 0.10 equiv). Luego, se adicionó el valenceno **142** (317  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.00 equiv), el TBPB **183** (480  $\mu\text{L}$ , 2.50 mmol, 2.50

equiv) y octadecano como estándar interno, y la reacción se calentó a 82 °C. Después de 24 horas, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con AcOEt (2 × 15 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se analizó por cromatografía de gases y se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de hexanos/AcOEt al 1%) para dar el 2-benzoiloxivalenceno **150**.



# **ANEXO DE DISEÑO DE EXPERIMENTOS**

**Diseños de *screening***

**Diseños para modelos de segundo orden**

---



**DISEÑOS DE CRIBADO O SCREENING.**<sup>215</sup>

Al plantear por primera vez una optimización, no es extraño encontrar una larga lista de variables potencialmente influyentes. Puesto que el número de experimentos aumenta exponencialmente con el número de factores estudiados, es necesario reducir la lista de factores a un número más manejable. Los factores no se deberían conservar o eliminar utilizando solo el criterio del investigador. Se deben cribar en función de su influencia en la respuesta. Para determinar dicha influencia, se puede realizar una investigación exploratoria con un diseño experimental sencillo, que permita determinar, empleando el menor número de experimentos posible, qué factores tienen más influencia en la respuesta para poder ser estudiados en detalle. Entre los diseños más adecuados para realizar un cribado, destacan:

- Diseño Factorial Reducido a 2 o 3 niveles, si hay muchas variables. Uno de los más empleados son los Diseños Factoriales Fraccionados a dos niveles del tipo  $2^{k-1}$ , donde  $k$  representa el número de variables. Por ejemplo, un Diseño Factorial Fraccionado a dos niveles  $2^{5-1}$  solo realiza una fracción (16 experimentos) del total de experimentos que requiere un Diseño Factorial Completo a dos niveles  $2^5$  (32 experimentos). Otro ejemplo de Diseño Factorial Reducido es el Diseño Plackett-Burman.
- Diseño Factorial Completo a 2 niveles, si hay pocas variables.

En los siguientes apartados, los valores de cada variable están codificados con +1 y -1, siendo +1 el valor máximo y -1 el valor más pequeño.

❖ Diseño Plackett-Burman.

Se trata de un tipo de Diseño Factorial Fraccionado que asume que las interacciones pueden ser completamente ignoradas, por lo que los efectos principales son calculados con un número reducido de experimentos. El número mínimo de experimentos que debe realizarse con el fin de evaluar los factores iniciales en estudio se presentan en la Tabla 1-Anexo.

<sup>215</sup> Araujo, P. W.; Brereton, R. G. Experimental Design. I. Screening. *TrAC Trends Anal. Chem.* **1996**, *15*, 26–31.

**Tabla 1-Anexo.** Número de experimentos a desarrollar según el número de variables independientes cuando se usa un Diseño Plackett-Burman.

Nº de experimentos	Nº de variables	Nº de columnas
4	De 2 a 3	4
8	De 4 a 7	7
12	De 8 a 11	11
20	De 12 a 19	19
24	De 20 a 23	23

Si, por ejemplo, se quieren estudiar 3 variables ( $x_1, x_2, x_3$ ), el número de columnas de un Diseño Plackett-Burman no será 3, sino que incluye una columna más con una variable ficticia  $x_4$ , como por ejemplo, el momento del día en que se realiza el experimento, por la mañana (-1) o por la tarde (+1). Así pues, para 3 variables, la matriz de experimentos quedaría tal y como se expresa en la Tabla 2-Anexo.

**Tabla 2-Anexo.** Matriz de experimentos de un Diseño Plackett-Burman con tres variables.

Experimento	Variables			
	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$
1	+1	-1	-1	+1
2	+1	+1	-1	-1
3	-1	+1	+1	-1
4	-1	-1	+1	+1

Para distinto número de variables, las matrices están tabuladas y se pueden elaborar mediante procedimientos sencillos descritos en la bibliografía.<sup>215</sup>

❖ Diseño Factorial Completo a 2 niveles ( $2^k$ ).

Si hay pocas variables, es preferible usar un Diseño Factorial Completo a 2 niveles. Por ejemplo, para tres variables y dos niveles (máximo y mínimo), se representa el Diseño Factorial Completo como  $2^3$ . En este tipo de experimentos, cada factor se estudia solo a dos niveles y sus experimentos contemplan todas las

combinaciones posibles de cada nivel de una variable con todos los niveles de los otros factores (Tablas 3-Anexo y 4-Anexo).

**Tabla 3-Anexo.** Matriz de experimentos para el Diseño Factorial Completo  $2^2$ .

Experimento	Variables	
	$x_1$	$x_2$
1	-1	-1
2	+1	-1
3	-1	+1
4	+1	+1

**Tabla 4-Anexo.** Matriz de experimentos para un Diseño Factorial Completo  $2^3$ .

Experimento	Variables		
	$x_1$	$x_2$	$x_3$
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	+1	+1	-1
5	-1	-1	+1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1

## DISEÑOS PARA MODELOS DE SEGUNDO ORDEN.<sup>71,216</sup>

### ❖ Diseño Factorial Completo a 3 niveles ( $3^k$ ).

El Diseño Factorial Completo a 3 niveles consiste en una matriz experimental que tiene una aplicación limitada en la Metodología de Superficie de Respuesta cuando el número de factores es superior a 2. En este caso, el número de experimentos requeridos ( $N = 3^k$ ) es muy grande, perdiendo eficiencia en la modelización de las funciones cuadráticas. El caso más útil es cuando se utilizan 2 variables, siendo 9 el número total de experimentos a realizar. Debido a que un Diseño

<sup>216</sup> Araujo, P. W.; Brereton, R. G. Experimental Design II. Optimization. *TrAC Trends Anal. Chem.* **1996**, 15, 63–70.

Factorial a 3 niveles para más de 2 variables requiere un número de experimentos demasiado alto, en la práctica se suele preferir aquellos diseños que presentan un número más pequeño de experimentos, tales como el Diseño Box-Behnken, el Diseño Central Compuesto y el Diseño Doehlert.

❖ Diseño Box-Behnken.

Se trata de un Diseño Factorial a 3 niveles, lo que permite la estimación eficiente de los coeficientes de primer y segundo orden del modelo matemático. Son más eficientes cuando el número de variables es 3 o superior.

Requiere un número de experimentos de acuerdo con  $N = 2k(k-1) + C_p$ , donde  $k$  es el número de variables y  $C_p$  es el número de réplicas del punto central que quieran ser incluidas. Si se supone un Diseño Box-Behnken en el que se quieran estudiar 3 factores, repitiendo tres veces el punto central de la matriz de experimentos, se deben realizar un total de 15 experimentos (Tabla 5-Anexo). En comparación con un Diseño Factorial Completo a 3 niveles, que requeriría 27 experimentos, es más económico y eficiente.

Además, todos los niveles de cada variable tienen que ser ajustados a tres valores, con intervalos igualmente espaciados entre estos niveles (la codificación en la matriz de experimentos sería +1, para el valor máximo, 0 para el valor intermedio y -1 para el valor mínimo).

**Tabla 5-Anexo.** Matriz de experimentos para un Diseño Box-Behnken de tres variables con tres puntos centrales.

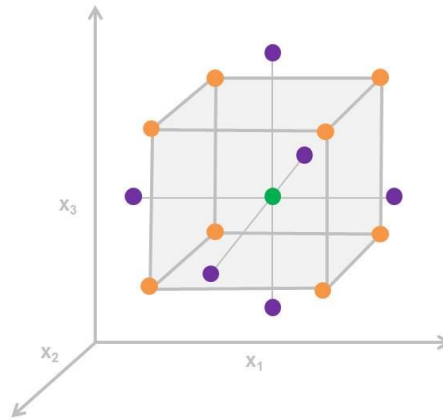
Experimentos	Variables		
	$x_1$	$x_2$	$x_3$
1	-1	-1	0
2	-1	+1	0
3	+1	-1	0
4	+1	+1	0
5	-1	0	-1
6	-1	0	+1
7	+1	0	-1
8	+1	0	+1
9	0	-1	-1
10	0	-1	+1
11	0	+1	-1
12	0	+1	+1
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

❖ Diseño Central Compuesto.

El Diseño Central Compuesto consiste en realizar puntos seleccionados de un Diseño Factorial Completo junto con algunos experimentos fuera del dominio experimental establecido y equiespaciados a una distancia  $\alpha$  (Figura 1-Anexo).

Requiere un número de experimentos de acuerdo con  $N = k^2 + 2k + C_p$  donde  $k$  es el número de variables y  $C_p$  es el número de veces que se repite el punto central de la matriz de experimentos. Suponiendo de nuevo que se quiere optimizar 3 variables por medio de un Diseño Central Compuesto, se deberían realizar 18 experimentos si se realizan tres réplicas del punto central (Tabla 6-Anexo).

Todos los niveles de cada factor tienen que ser ajustados a 5 posibles niveles:  $+\alpha, +1, 0, -1, -\alpha$ . Para 2, 3 y 4 variables, los valores de  $\alpha$  son 1.41, 1.68 y 2.00, respectivamente.



**Figura 1-Anexo.** Representación espacial del dominio experimental de un Diseño Central Compuesto para tres variables. (●) Puntos del diseño, (●) puntos axiales y (●) punto central.

**Tabla 6-Anexo.** Matriz de experimentos para un Diseño Central Compuesto de tres variables con tres réplicas del punto central.

Experimentos	Variables		
	$x_1$	$x_2$	$x_3$
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	-1	-1	+1
5	+1	+1	-1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1
9	-1.68	0	0
10	+1.68	0	0
11	0	-1.68	0
12	0	+1.68	0
13	0	0	-1.68
14	0	0	+1.68
15	0	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0
18	0	0	0



❖ Diseño Doehlert.

El Diseño Doehlert es un tipo de diseño menos extendido. Requiere un número de experimentos de acuerdo con  $N = k^2 + k + C_p$ , siendo  $k$  el número de variables y  $C_p$  el número de repeticiones del punto central.

Cada variable se estudia en un número diferente de niveles, una característica particularmente importante cuando algunas variables están sujetas a restricciones tales como las limitaciones instrumentales. Los intervalos entre sus niveles presentan una distribución uniforme.

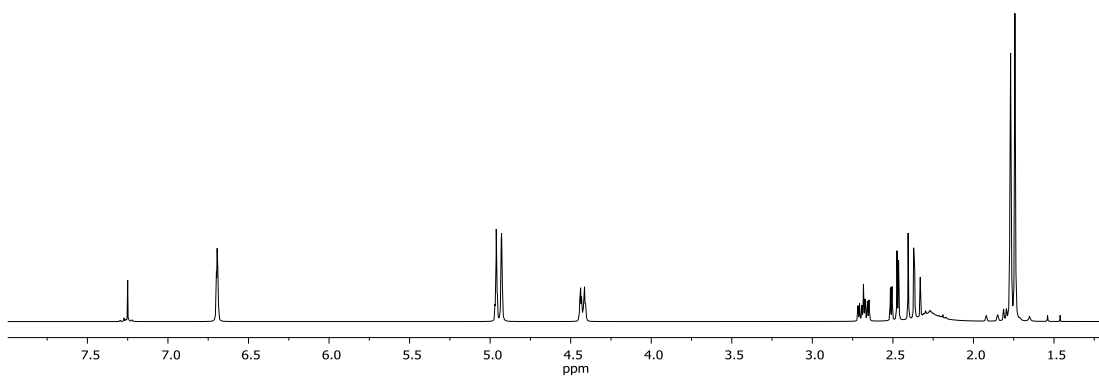
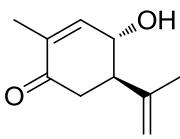


## **ANEXO DE ESPECTROS**

**Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN**

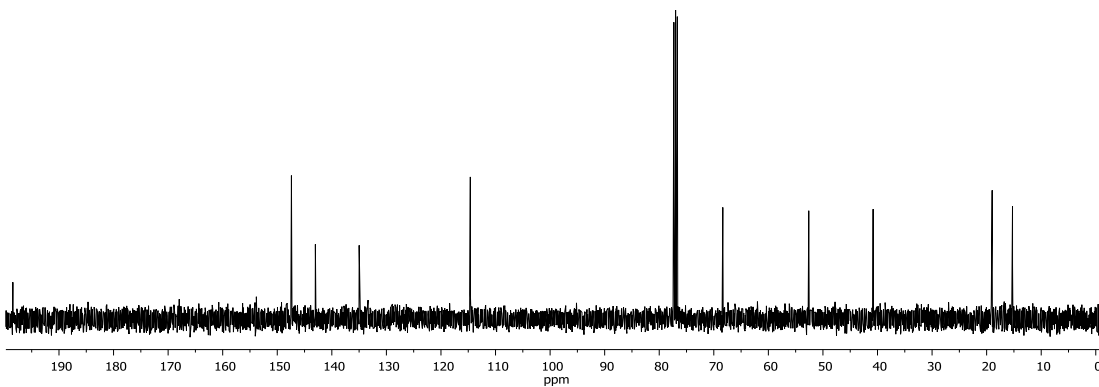
---





4α-Hidroxicarvona 78

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN



4α-Hidroxicarvona 78

Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN

