

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE AZEPINA MEDIANTE
EL EMPLEO DE CARBENOS METÁLICOS, DEL
GRUPO VI, NO ESTABILIZADOS POR
HETEROÁTOMO.**

JAIRO GONZÁLEZ GARCÍA

TRABAJO FIN DE MÁSTER

2011-2012

Los Drs. Javier Santamaría Victorero y Alfredo Ballesteros Gimeno, Profesor Titular Y Catedrático del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Oviedo,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “Síntesis de derivados de azepina mediante el empleo de carbenos metálicos, del grupo VI, no estabilizados por heteroátomo”, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Oviedo, por el Licenciado en Química Jairo González García, y autorizan su presentación como memoria, para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster.

En Oviedo, a 19 de Julio de 2012.

Fdo: Jairo González García

Fdo: Dr. Javier Santamaría Victorero

Fdo: Dr. Alfredo Ballesteros Gimeno

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	
1. Azepinas y derivados	
1.1. Introducción	1
1.2. Síntesis de azepinas y derivados	4
1.2.1. Síntesis intramoleculares	5
1.2.2. Síntesis intermoleculares	9
1.2.3. Síntesis a partir de carbenos metálicos con iminas y derivados	12
2. Carbenos metálicos	
2.1. Introducción	18
2.2. Síntesis de carbenos metálicos, del grupo 6, no estabilizados por heteroátomo	20
2.3. Reactividad de los alquilcarbenos, del grupo 6, no estabilizados por heteroátomo	22
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	25
1. Introducción	27
2. Resultados experimentales	31
PARTE EXPERIMENTAL	43
CONCLUSIONES	61
BIBLIOGRAFÍA	65

INTRODUCCIÓN

1. Azepinas y derivados

En esta memoria se describe la síntesis de derivados de azepina a partir de carbenos metálicos del grupo 6 no estabilizados por heteroátomo. Se estudiarán los distintos métodos de síntesis que aparecen en la bibliografía. Se pondrá de manifiesto la relevancia de este trabajo en comparación con las síntesis descritas en la bibliografía.

1.1 Introducción

La estructura de azepina consiste en un heterociclo poliinsaturado de tamaño medio, siete eslabones, conteniendo un átomo de nitrógeno como parte del anillo. Dicha estructura está presente en muchos compuestos con actividad biológica o farmacológica. En la figura 1 se muestran algunas de estas moléculas potencialmente activas, conteniendo el anillo de azepina o derivados en su estructura. El compuesto **1** se trata de un potencial antibacteriano¹, mientras que la estructura **2** muestra actividad como agente inhibidor del VIH². Por lo que respecta al compuesto **3**, actúa como inhibidor de la acetilcolinesterasa.³ Otros dos ejemplos de estructura menos compleja son los compuestos **4** y **5**. Ambos compuestos presenta potencial actividad biológica, con

propiedades inhibitorias de la actividad de crecimiento celular⁴ o anti adrenérgicos,⁵ respectivamente.

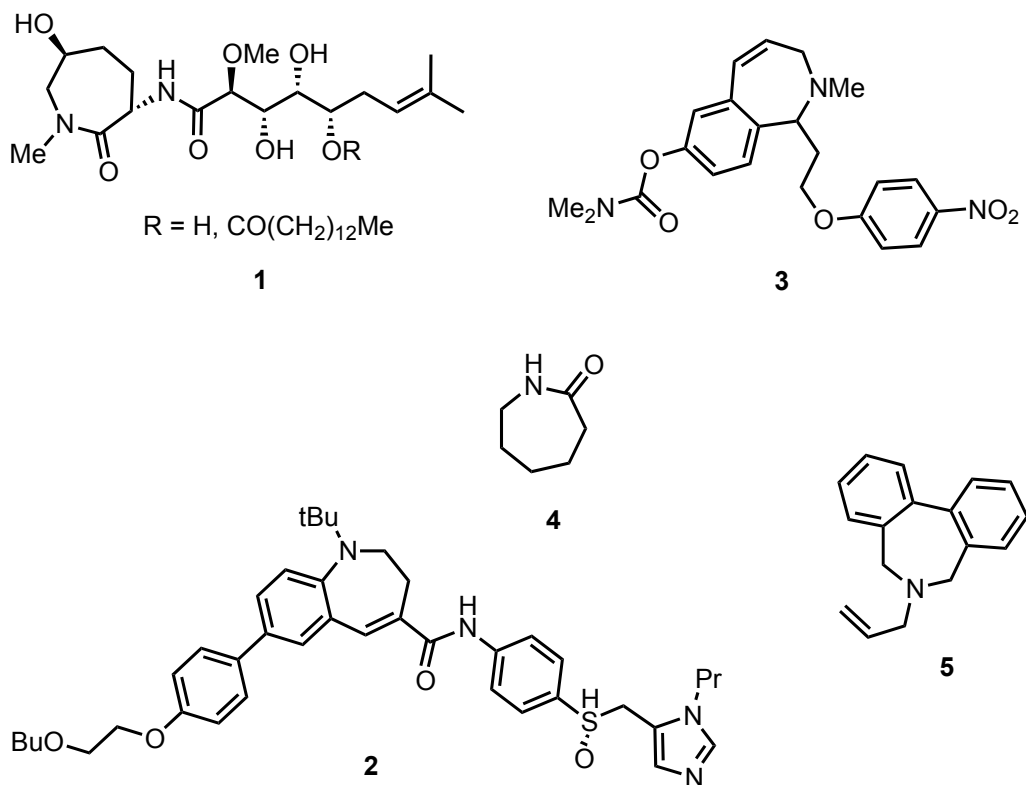


Figura 1: Ejemplos de compuestos con actividad biológica o farmacológica que incluyen estructuras de azepina.

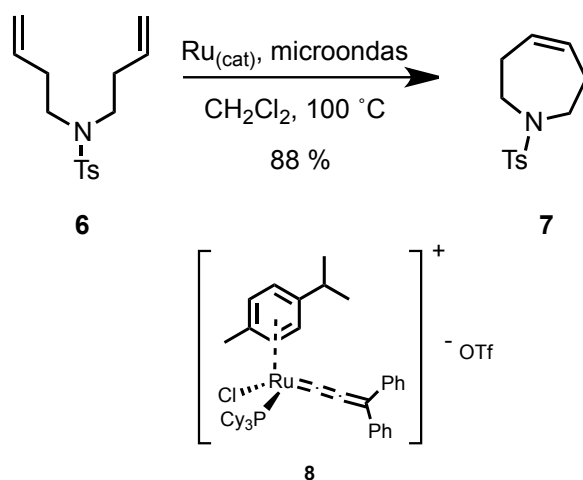
1.2 Síntesis de azepinas y derivados

Debido a la relevancia de las estructuras de tipo azepina y derivados, en la bibliografía aparecen recogidos numerosos esfuerzos encaminados hacia la síntesis de dichos compuestos. En esta memoria se recogen algunas de los procedimientos más relevantes en relación con dicha síntesis.

1.2.1 Síntesis intramoleculares

Buena parte de la metodología desarrollada para la síntesis de azepinas y derivados descrita en la bibliografía, está basada en procesos intramoleculares de cierre del anillo.

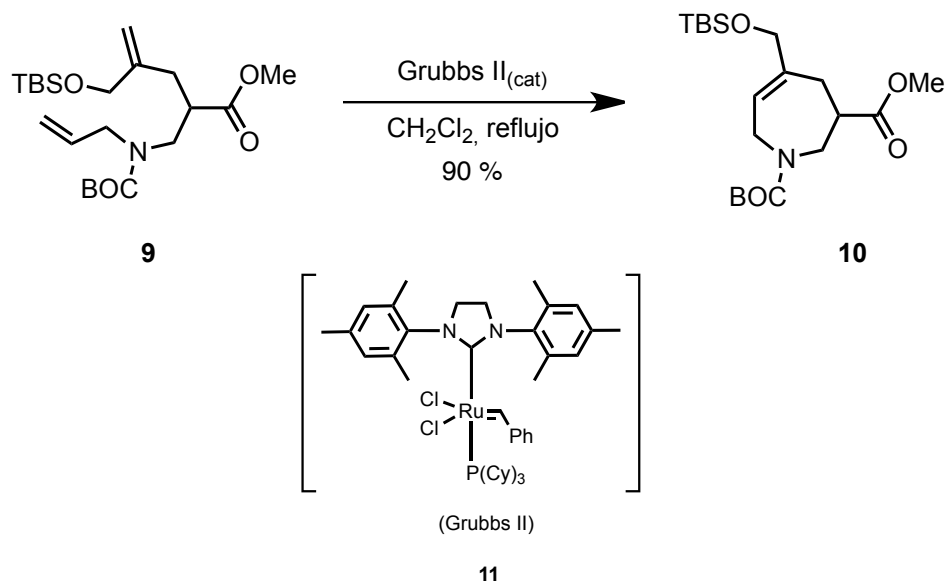
Dentro de los procesos intramoleculares, la conocida reacción de metátesis que involucra la formación de un anillo (RCM), es quizás el procedimiento más ampliamente utilizado⁶. Así, en el esquema 1 se muestra uno de los muchos ejemplos presentes en la bibliografía que implican la aplicación de esta metodología de síntesis. Se trata de un cierre de anillo mediante una reacción de metátesis en la que el catalizador, el complejo aniónico de rutenio **8**, mediante reacciones [2+2] y retro [2+2], conduce a la formación de la molécula de tetrahidroazepina **7**. La reacción se lleva a cabo mediante la aplicación de energía de microondas.⁷



Esquema 1: Reacción de metátesis con catalizador aniónico.

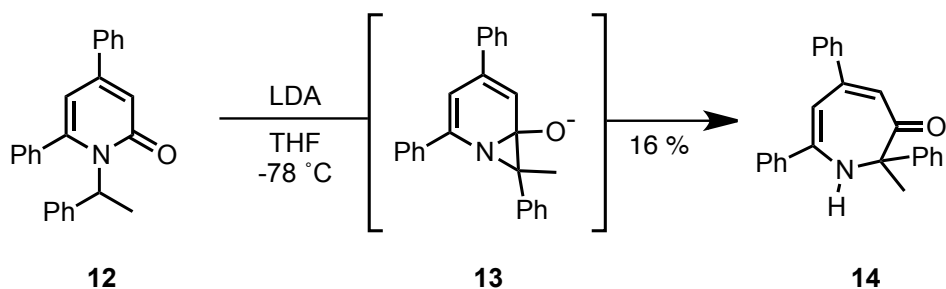
Otro ejemplo, en condiciones más suaves que el anterior, aparece recogido en el esquema 2. En dicho esquema se presenta una reacción de metátesis en la que el dieno **9**

experimenta un cierre catalítico mediante la utilización del complejo de rutenio que se muestra, conocido como catalizador de Grubbs de segunda generación.⁸



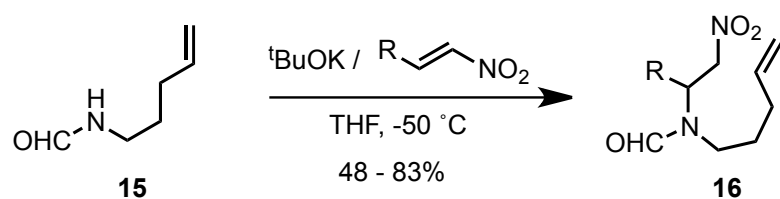
Esquema 2: Reacción de metátesis empleando un catalizador de Grubbs de segunda generación.

Otro tipo de reacciones intramoleculares, que implican la formación de azepinas, son las reacciones de expansión del anillo. Podemos ver un ejemplo de este tipo de procesos en el esquema 3, en el que la 2-piridona **12** mediante un tratamiento básico evoluciona a través de un intermedio de tipo alcoxiaziridina para dar lugar a la azepinona **14**.⁹



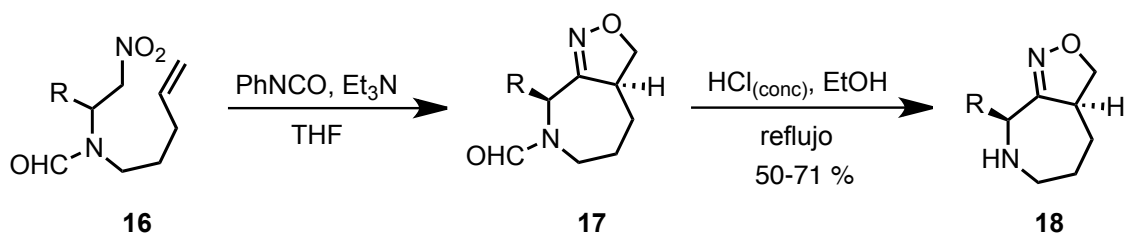
Esquema 3: Transformación de la 2-piridona **12** en la azepinona **14** mediante una expansión del anillo.

Recientemente se recoge en la bibliografía una metodología interesante de síntesis de azepinas a través de un método conocido como INOC (cicloadición intramolecular con oxidación de nitrilo). Se trata de un proceso de cicloadición dipolar y se describe en la bibliografía como un método muy útil en la construcción de heterociclos.¹⁰ La utilización de este procedimiento en la síntesis de azepinas, requiere la formación previa de un precursor de tipo nitroolefina a través de la adición conjugada, en presencia de una base, de una formamida secundaria a un nitrocompuesto (Esquema 4).¹¹



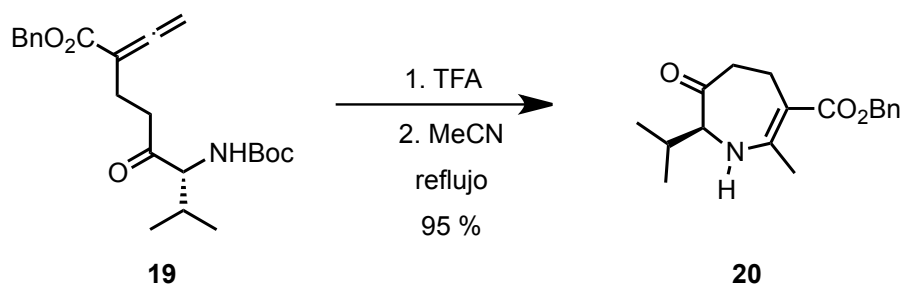
Esquema 4: Preparación del nitrocompuesto **16**.

Si este precursor es sometido nuevamente a condiciones básicas, en presencia de fenilisocianato, se genera un óxido de nitrilo que ataca al carbono interno del alqueno formándose consecuentemente una estructura bicíclica (Esquema 5).¹²



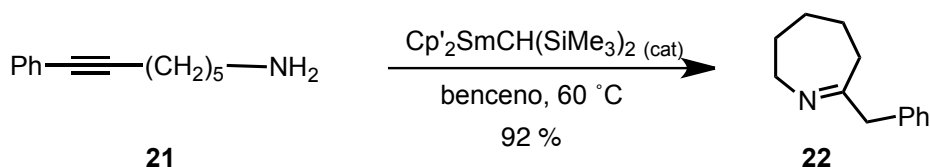
Esquema 5: Cicloadición intramolecular con oxidación de nitrilo (INOC).

También es posible la obtención de anillos de tipo azepina mediante cierres intramoleculares basados en ataques nucleófilos. Así, las alenilaminas **19**, mediante un tratamiento con ácido trifluoroacético para desproteger el grupo amino, y en acetonitrilo a reflujo como condiciones de reacción, conducen a las azepinonas **20** mediante un ataque nucleófilo¹³ del nitrógeno de la amina al carbono central del aleno (Esquema 6).



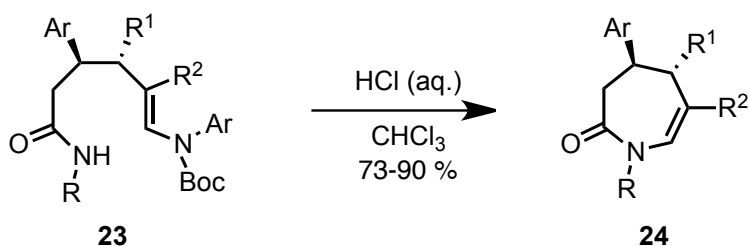
Esquema 6: Formación de azepinonas a partir de alenilaminas.

El empleo de determinados complejos de lantánidos como catalizadores, como es el caso del samario, favorece en ocasiones la formación de azepinas a través de ciclaciones intramoleculares mediante ataques nucleófilos. Atendiendo a esta metodología, en el esquema 7 se muestra una ciclación intramolecular de la alquililamina **21** que evoluciona hacia la formación de tetrahydroazepinas **22** en las condiciones de reacción mostradas.¹⁴



Esquema 7: ciclación de una alquini lamina catalizada por un complejo de samario.

Para concluir en este punto el repaso a algunos de los métodos más relevantes de síntesis intramoleculares de azepinas, es interesante mencionar el ejemplo recogido en el esquema 8 en el que la amida **23**, mediante el tratamiento con ácido clorhídrico, da lugar a la azepinona **24**. La reacción tiene lugar a través de la hidrólisis de la enamina para dar el correspondiente aldehído, que experimenta un ataque nucleófilo por parte del nitrógeno de la amida, obteniéndose como resultado la tetrahidroazepinona **24**.¹⁵

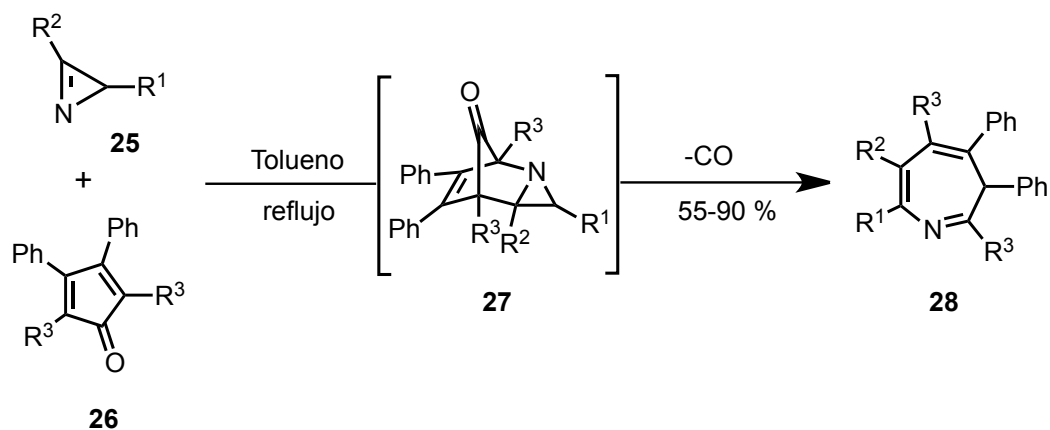


Esquema 8: Reacción de ciclación por ataque del nitrógeno a un carbonilo.

1.2.2 Síntesis intermoleculares

Por lo que respecta a la síntesis de azepinas a través de procesos intermoleculares, se trata de un campo en el que aparecen menos ejemplos descritos en la bibliografía. Sin embargo, la ventaja fundamental que ofrece este tipo de síntesis frente a los procesos intramoleculares, es que, en general, permiten una mayor versatilidad en cuanto a los sustituyentes a colocar sobre la azepina.

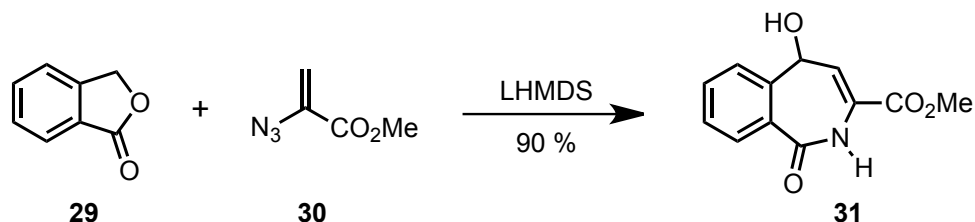
En el esquema 9 se describe un primer ejemplo de este tipo de síntesis. En este caso, la reacción comenzaría a través de una cicloadición [2+2] en condiciones térmicas. Así, la azirina **25** actuaría como dienófilo y la 2,4-ciclopentadienona **26** funcionaría como dieno para dar lugar a un anillo de 6 eslabones como parte del intermedio tricíclico **27**. Dicho intermedio, mediante una expansión de anillo con pérdida de CO, genera finalmente la azepina **28** con rendimientos de moderados a buenos.¹⁶



Esquema 9: Síntesis de la azepina **28** iniciada por una cicloadición seguido de una expansión de anillo.

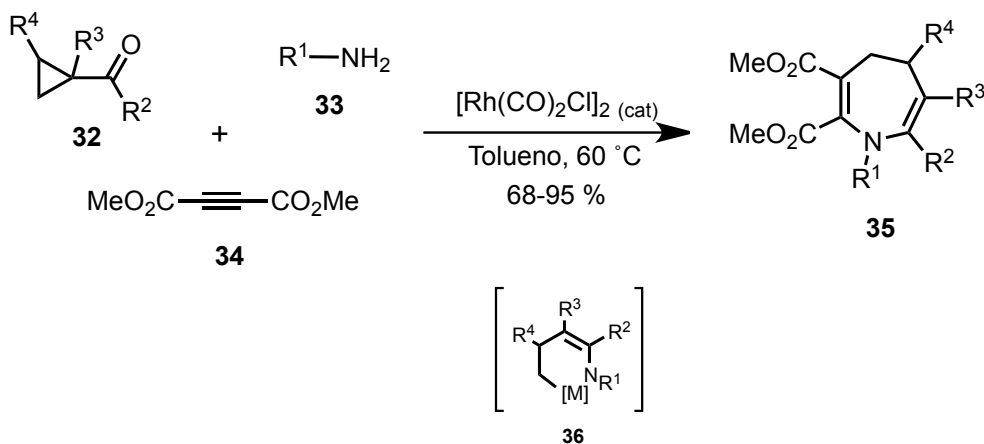
Otro ejemplo más reciente de síntesis intermoleculares de derivados de azepinas es la heteroanulación [4+3], en condiciones aniónicas, de ftalidas con 2-azidoacrilatos, tal como se muestra en el esquema 10.¹⁷ La reacción transcurre, tras tratamiento básico, a través de un mecanismo de adición conjugada al acrilato por parte del anión generado en el anillo de lactona. Posteriormente la pérdida de nitrógeno favorece la evolución hacia la formación de la benzoazepina **31** por ataque del nitrógeno restante al carbonilo del benzofurano. Los autores proponen también un mecanismo alternativo de reacción

en el que primero tiene lugar la ciclación de la molécula y finalmente la pérdida de nitrógeno.



Esquema 10: Síntesis de la benzoazepinona **31** a través de una reacción de heteroanulación [4+3].

Una metodología interesante de síntesis de azepinas, ya que se trata de un proceso catalítico que además implica la participación de tres componentes, aparece recogida en el esquema 11. Se trata de un procedimiento en el que la ciclopropilcetona **32**, a través de una condensación con la amina **33**, forma una imina que reacciona con el complejo de rodio que se muestra, dando lugar al intermedio **36**, de tipo metalaciclo. Dicho metalaciclo experimenta una reacción posterior de inserción del alquino **34** conduciendo finalmente a la dihidroazepina **35**, con recuperación del catalizador.¹⁸

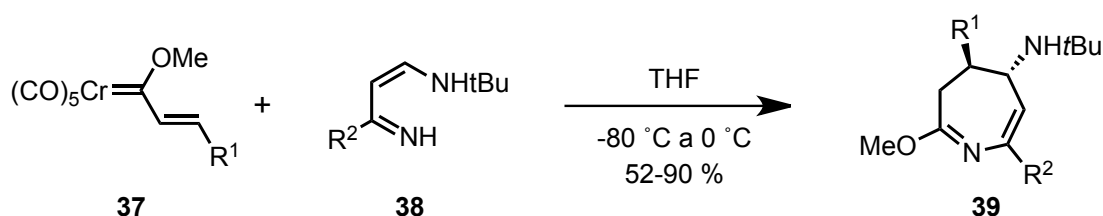


Esquema 11: Reacción de tres componentes catalizada por un complejo de rodio.

1.2.3 Síntesis de azepinas y derivados a partir de carbenos metálicos con iminas o derivados.

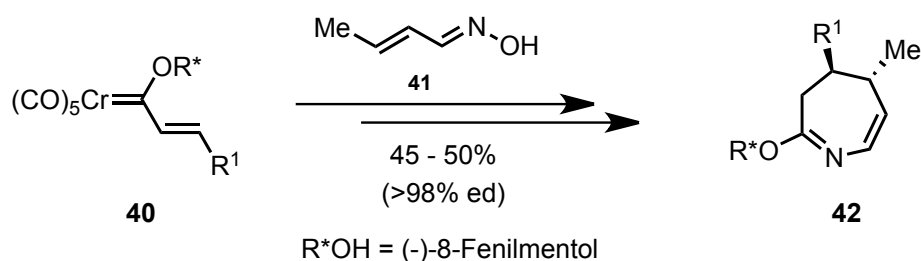
En este punto, como parte del repaso general a la síntesis de azepinas y derivados, se ha creído conveniente dedicar un apartado especial a los métodos de síntesis de estos compuestos mediante reacciones de heterocicloación formal [4+3] de carbenos metálicos e iminas o derivados. Estos antecedentes guardan relación directa con los resultados expuestos en la presente memoria.

Como primer ejemplo de este repaso bibliográfico, en el esquema 12, se muestra una reacción de heterocicloación [4+3] que tiene lugar al reaccionar el alquenilcarbeno de Fischer **37** con el 4-amino-1-aza-1,3-butadieno **38**.¹⁹ El mecanismo de esta reacción ha sido puesto de manifiesto mediante diferentes estudios de resonancia magnética nuclear a través de la caracterización de intermedios.^{19b} Así, la reacción transcurre a través de un ataque inicial del nitrógeno de la imina al carbono carbénico. Tras este ataque tiene lugar una migración [1,2] del fragmento metálico que facilita el cierre del anillo. Finalmente, el intermedio cíclico así formado evoluciona, con pérdida de metal, hacia la 3,4-dihidroazepina **39** que se obtiene como producto de reacción.



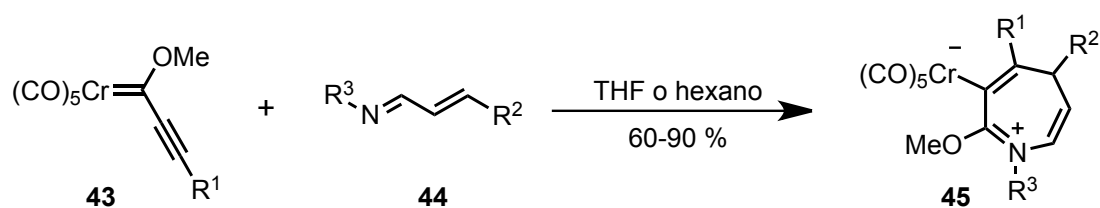
Esquema 12: Síntesis de azepinas por reacción de un alquenilcarbeno de Fischer con un aminoazadieno.

Del mismo modo, los alquencilcarbenedos de Fischer y las aldoximas α,β -insaturadas **41** reaccionan de forma similar para dar lugar a los heterociclos de siete eslabones **42**^{19b}. Así, cuando se enfrenta el alquencilcarbenedo de cromo **40** con el 1-hidroxi-1-aza-1,3-butadieno **41**, se produce, de forma similar al caso anterior, un ataque del nitrógeno imínico al carbono carbénico, y posterior cierre del anillo. Esta metodología, en combinación con la utilización de alquencilcarbenedos de Fischer quirales no racémicos, ha permitido la obtención de dihidroazepinas diastereo- y enantioméricamente puras (Esquema 13).



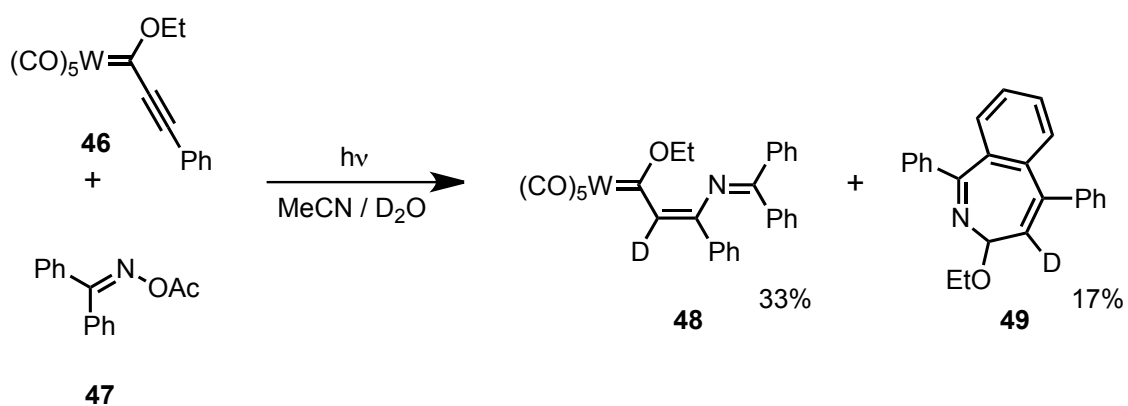
Esquema 13: Síntesis de azepinas enantiopuras.

La síntesis de azepinas y derivados mediante el empleo de carbenedos de Fischer no sólo ha sido descrita a partir de alquencilcarbenedos sino que también los alquencilcarbenedos de Fischer pueden reaccionar con azadienos para dar azepinas.²⁰ En el esquema 14 se pone de manifiesto la reacción entre un alquencilcarbenedo de cromo y un 1-azadieno para dar lugar al pentacarbonilmetalato de azepinio **45**. Al igual que en los casos anteriores, el nitrógeno del azadieno ataca al carbono carbénico y tras una migración del fragmento metálico, se produce el cierre del anillo. En este caso se obtiene el derivado de azepina en forma de zwitterión.



Esquema 14: Síntesis de derivados zwitteriónicos de azepinas.

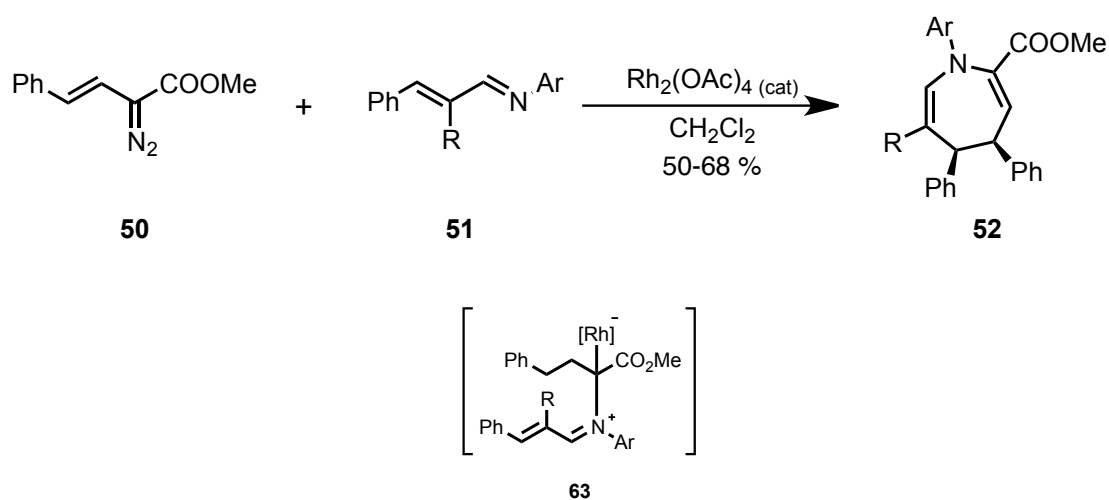
Además de las reacciones aquí mostradas, también aparece descrita en la bibliografía la formación de azepinas a partir de alquínilcarbenos de Fischer e iminas derivadas de benzofenona.²¹ La reacción tiene lugar en condiciones fotoquímicas. En este caso, la azepina **49** es únicamente un producto secundario obtenido con bajos rendimientos junto al compuesto principal (Esquema 15).



Esquema 15: Formación de la azepina **49** como subproducto de una reacción fotoquímica entre una imina y un alquínilcarbeno de Fischer.

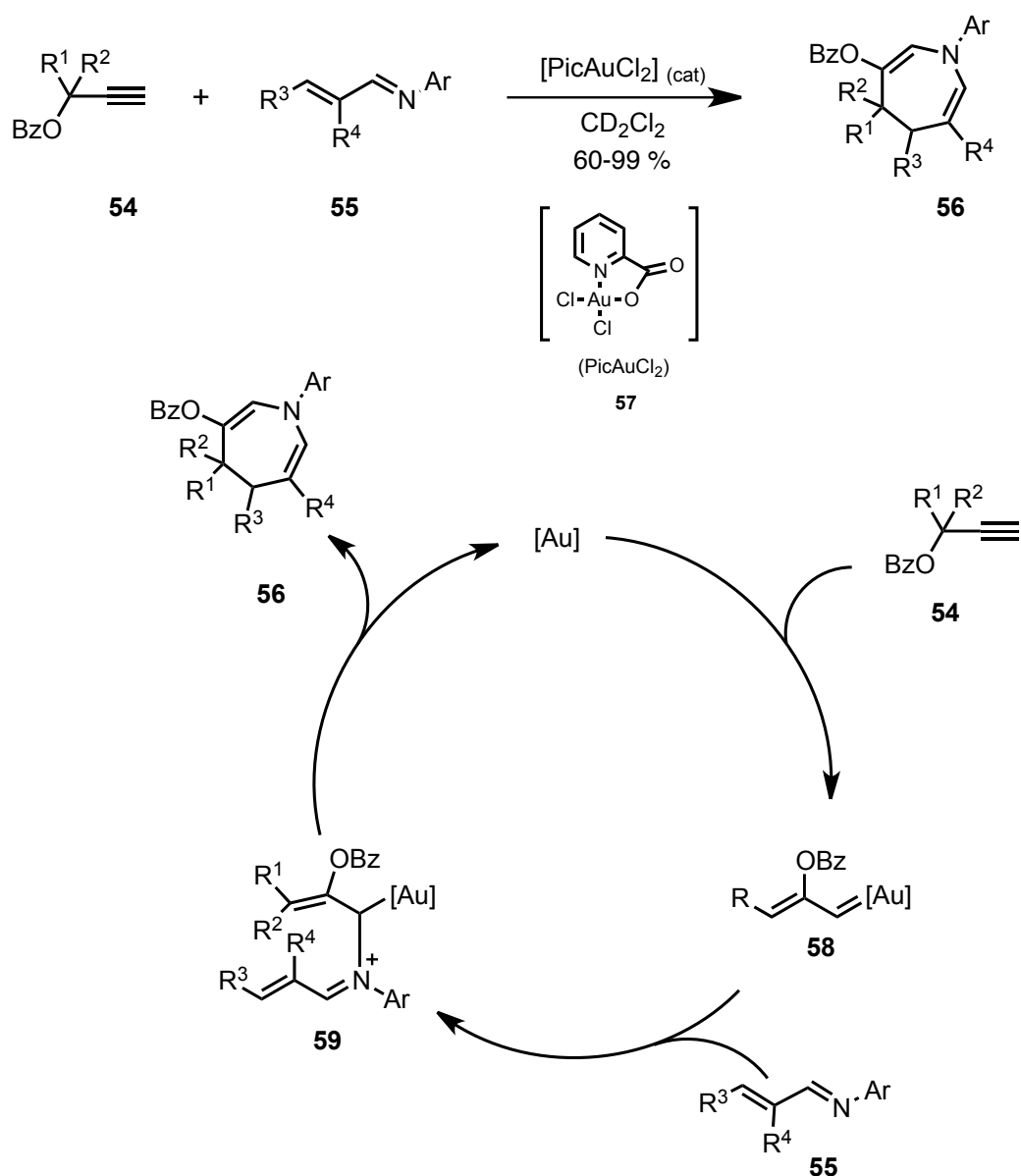
Además de los procesos de naturaleza estequiométrica que se acaban de describir, en la bibliografía también podemos encontrar ejemplos de síntesis de azepinas mediante procesos catalíticos con participación de intermedios de tipo carbeno o carbenoide metálico. Como se puede ver en el esquema 16, el empleo de diazocompuestos en

presencia de un complejo de rodio como catalizador genera una dihidroazepina en su reacción con 1-azadienos **51**.²² Es conocido que el tetraacetato de dirrodio (II) es un catalizador que se emplea en la descomposición de diazocompuestos mediante la formación de carbenos. Estos carbenos son especies electrófilas que pueden experimentar el ataque de nucleófilos como el azadieno **51**. Tras el ataque del nitrógeno se formaría el intermedio zwitteriónico **63** que evolucionaría hacia la formación de la dihidroazepina **52**.



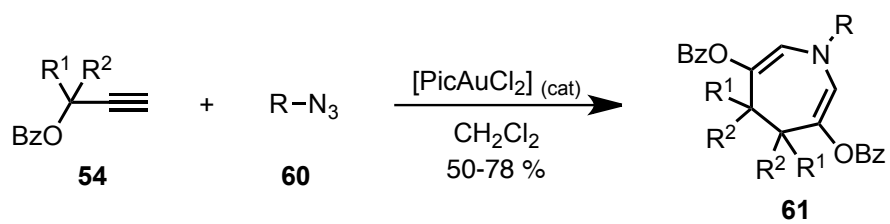
Esquema 16: Síntesis de azepinas mediante un proceso catalítico a partir de diazocompuestos catalizada por un complejo de rodio.

Más interesante desde el punto de vista de la simplicidad de los compuestos de partida es el trabajo llevado a cabo por Toste y colaboradores, que implica la síntesis de azepinas mediante un proceso catalizado por complejos de oro (III).²³ En este trabajo se describe la síntesis de dihidroazepinas a través de una heterocicloaddición formal [4+3] entre un 1-azadieno **55** y un éster propargílico **54**, catalizada por un complejo de oro derivado del ácido picolínico **57** (Esquema 17). La propuesta mecanística implicaría la generación de un carbeno de oro **58**, que es atacado por el nitrógeno del azadieno, seguido de la evolución del intermedio **59** hacia la dihidroazepina **56**.



Esquema 17: Síntesis de dihidroazepinas catalizada por complejos de oro (III).

Recientemente, ha aparecido publicado un trabajo muy parecido al que se acaba de mencionar, en el que en lugar de emplear el 1-azideno lo que hacen es generarlo “in situ” a partir del mismo éster propargílico precursor del carbeno de oro y una azida (Esquema 18). Consecuentemente la dihidroazepina que se forma es simétrica.²⁴



Esquema 18: Síntesis de dihidroazepinas a partir de azidas a través de un proceso catalizado mediante un complejo de oro.

2. Carbenos Metálicos

2.1 Introducción

Un carbeno es una especie neutra cuya estructura consiste en un átomo de carbono divalente con seis electrones en su capa de valencia, de los cuales dos son no enlazantes.²⁵ Debido a la presencia de, únicamente, seis electrones en su capa de valencia, el carbono carbénico es muy reactivo, por lo que debido a su inestabilidad se suelen generar “in situ”.²⁶ Sin embargo, el carbono carbénico se puede estabilizar a través de dos vías: por la presencia de sustituyentes dadores de densidad electrónica que atenúa la deficiencia electrónica del carbono carbénico²⁷ o mediante su coordinación a un metal de transición, formando un complejo metal-carbeno.

El enlace metal-carbono carbénico en estos complejos, se considera formalmente como un enlace doble formado por dos componentes: una componente σ por donación del par de electrones no enlazante del carbeno al metal, y otra componente π por retrodonación del fragmento metálico al orbital vacío del ligando carbeno.²⁸

Atendiendo al carácter electrónico del carbono carbénico, que viene determinado por la naturaleza del fragmento metálico y por los restos a los que está unido, los complejos metal-carbena se han clasificado en dos grupos: carbenos nucleófilos **62** y carbenos electrófilos **63** (Figura 2).²⁹ Los carbenos del grupo 6 no estabilizados por heteroátomo, que serán objeto de estudio, pertenecen a este último grupo.



Figura 2: Distintos complejos metal-carbena atendiendo al carácter electrónico del carbono carbénico.

En los complejos carbena electrófilos es el metal el que posee una mayor densidad de carga, generándose una deficiencia electrónica sobre el carbono carbénico. Estos complejos presentan un metal generalmente de los grupos 6, 7 u 8, en bajo estado de oxidación y coordinativamente saturado, es decir, con 18 electrones en su esfera de coordinación. Generalmente, el metal se encuentra unido a ligandos con carácter π -aceptor lo que hace que el carbono carbénico presente carácter electrófilo. Dentro de este grupo se encuentran los complejos carbena de Fischer clásicos,³⁰ cuya electrofilia se encuentra rebajada por la presencia de un heteroátomo que cede densidad electrónica al carbono carbénico, y los complejos carbena no estabilizados por heteroátomo.

Los complejos carbena electrófilos no estabilizados por heteroátomo son aquellos que presentan un enlace entre un metal en bajo estado de oxidación y un carbono carbénico sustituido únicamente por grupos alquilo, arilo, alqueno, alquino o

hidrógeno (Figura 3). La falta de un heteroátomo que compense la deficiencia electrónica del carbono carbénico hace de estos sistemas, especies muy reactivas.

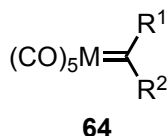


Figura 3: Carbeno metálico no estabilizado por heteroátomo.

La principal característica de estos sistemas, es decir, su elevada electrofilia en el carbono carbénico se pone de manifiesto en el desplazamiento químico de los carbonos carbénicos en experimentos de RMN-¹³C (Figura 4).

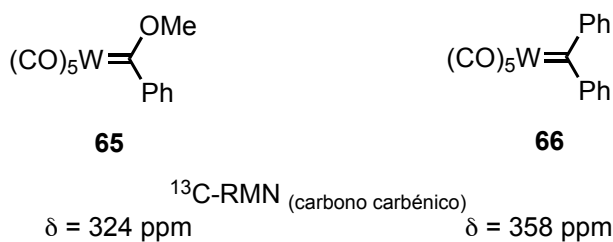


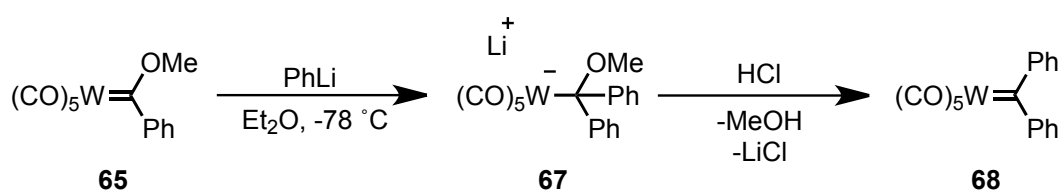
Figura 4: Desplazamientos químicos de los carbonos carbénicos.

Puesto que la presente memoria se centra en el estudio de la reactividad de los alquilcarbenos no estabilizados por heteroátomo de metales del grupo 6, presentaré unos breves antecedentes sobre dichos complejos.

2.2 Síntesis de carbenos metálicos, del grupo 6, no estabilizados por heteroátomo

La síntesis de carbenos no estabilizados por heteroátomo fue descrita en primer lugar por el Profesor Casey en 1973.³¹ Logró sintetizar estos compuestos a través de la

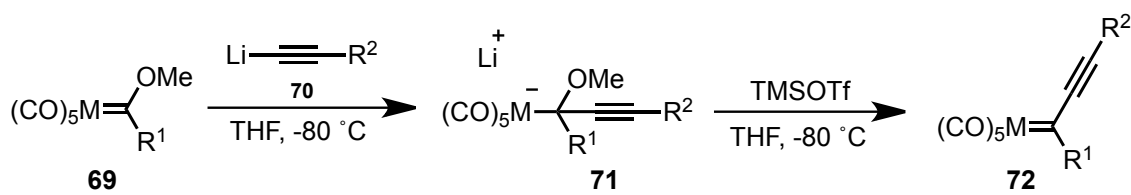
adición nucleófila, a baja temperatura, de un compuesto organolítico a un alcoxycarbeneo de Fischer (Esquema 19). La adición del organolítico al carbono carbénico de dicho complejo, genera un intermedio tetraédrico, cuya protonación por tratamiento con cloruro de hidrógeno, provoca la eliminación de metanol y la formación del carbeneo no estabilizado.



Esquema 19: Primera síntesis de carbenos no estabilizados por heteroátomo.

Además de los trabajos llevados a cabo por Casey y colaboradores, otros carbenos no estabilizados por heteroátomo han sido sintetizados siguiendo otras metodologías, como es el caso de los carbenos enmascarados de Rudler y colaboradores^{32a} o el sintetizado por Dötz a partir de un diazocompuesto.^{32b}

Tras una serie de resultados preliminares,³³ en nuestro grupo de investigación se ha puesto a punto una metodología para la síntesis de alquínilcarbenos no estabilizados por heteroátomo que permite sintetizar estos compuestos de una forma más controlada (Esquema 20).³⁴ Esta metodología emplea un alcoxycarbeneo de Fischer **69**, que reacciona con un organolítico **70** a baja temperatura, para formar el intermedio tetraédrico **71**. El tratamiento de este intermedio con triflato de trimetilsililo a baja temperatura, permite la obtención de los alquínilcarbenos no estabilizados por heteroátomo **72** en condiciones suaves. Estos sistemas son estables hasta temperaturas próximas a temperatura ambiente, aunque deben ser utilizados “in situ”.

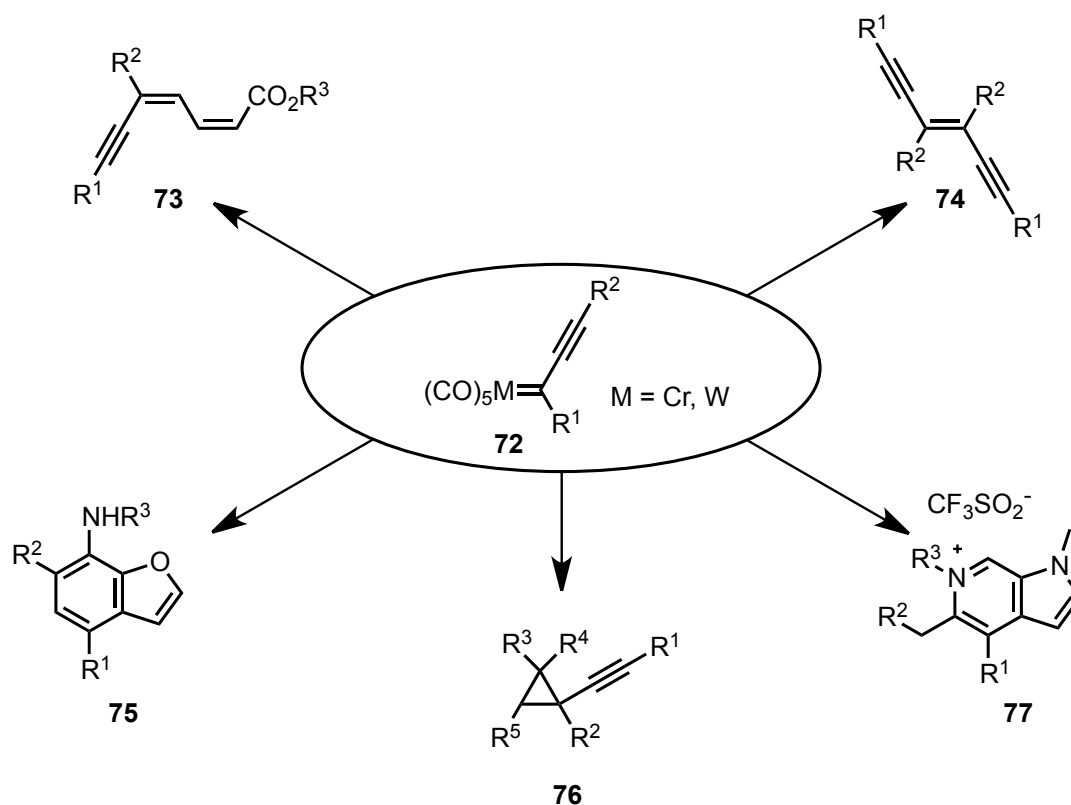


M = Cr, W

Esquema 20: Síntesis de alquini-carbenos del grupo 6 no estabilizados por heteroátomo.

2.3 Reactividad de los alquini-carbenos, del grupo 6, no estabilizados por heteroátomos

La elevada electrofilia, tanto en el carbono carbénico como en la posición β , confiere a estos sistemas diferencias en su reactividad con respecto a los carbenos de Fischer convencionales. Estos alquini-carbenos no estabilizados por heteroátomo sintetizados “in situ” están demostrando una elevada versatilidad en su reacción con diferentes sustratos, mostrando nuevos patrones de reactividad. En el esquema 21 se muestra un resumen de algunas de los resultados proporcionados, hasta el momento, por estos sistemas.



Esquema 21: Reactividad de los alquini-carbenos no estabilizados por heteroátomo.

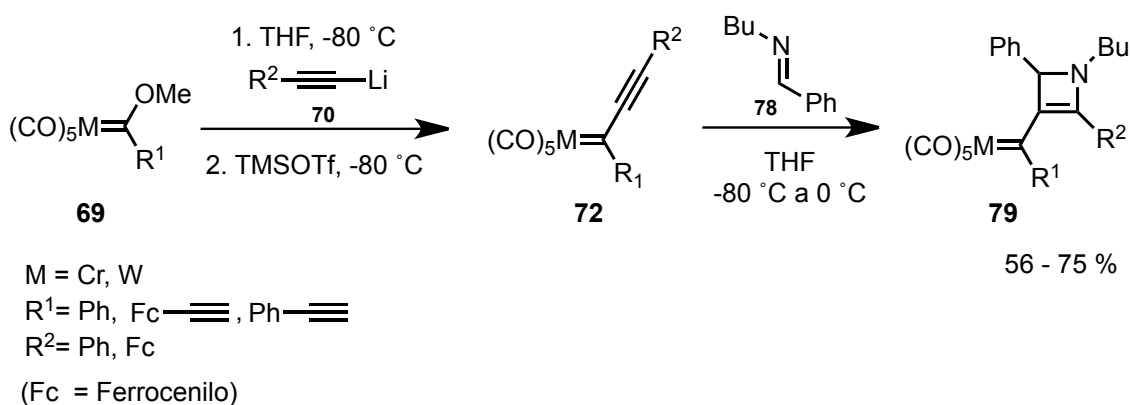
Así, cuando se enfrenta un alquini-carbeno no estabilizado por heteroátomo con un 2-alcoxifurano se obtiene como resultado un sistema poliinsaturado de tipo dienino **73**.³⁵ Otro ejemplo de la versatilidad que presentan estos carbenos consiste en la formación de sistemas de tipo endiínico a través de la reacción de dimerización que experimentan en presencia de tert-butóxido de potasio en cantidades subestequiométricas.³⁶ En ambos casos, la reacción se inicia por un ataque nucleófilo a la posición β del carbeno. Por otro lado, también es conocida la reacción de ciclopropanación que experimentan este tipo de carbenos en presencia de olefinas.³⁷ Finalmente, los alquini-carbenos de cromo o wolframio, no estabilizados por heteroátomo, han permitido también la obtención de compuestos de naturaleza cíclica

como benzofuranos³⁸ **75** o derivados de 6-azaindoles **77**.³⁹ En ambos casos, dichos productos se obtienen en su reacción con iminas, en un caso de furfural y en el otro de N-metilpirrolcarbaldehído, y la reacción se inicia por ataque desde el carbono tres del heterociclo y no desde el nitrógeno imínico.

DISCUSION DE RESULTADOS

1. Introducción

Como se ha puesto de manifiesto en los antecedentes, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado la reactividad de los alquini-carbenos del grupo 6 no estabilizados por heteroátomo frente a iminas derivadas de furfural o pirrolcarbaldehído. Adicionalmente, la reacción de alquini-carbenos no estabilizados por heteroátomo con otras iminas, como las derivadas de benzaldehído, ha dado como resultado productos de cicloadición formal [2+2] (Esquema 22).⁴⁰



Esquema 22: Síntesis de carbenos derivados de 2-azetinas.

La formación de los carbenos de Fischer estabilizados por homologación **79**, derivados de 2-azetina, se puede explicar a través de un mecanismo por pasos en el que, a diferencia de los casos anteriores, es el nitrógeno de la imina el que ataca inicialmente, al carbono de la posición conjugada dando lugar presumiblemente a un intermedio de tipo alenilmetalato **80** (Figura 5). Dicho intermedio evolucionaría hacia la formación de la 2-azetina **79** con recuperación de la función carbeno.

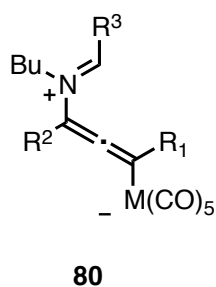
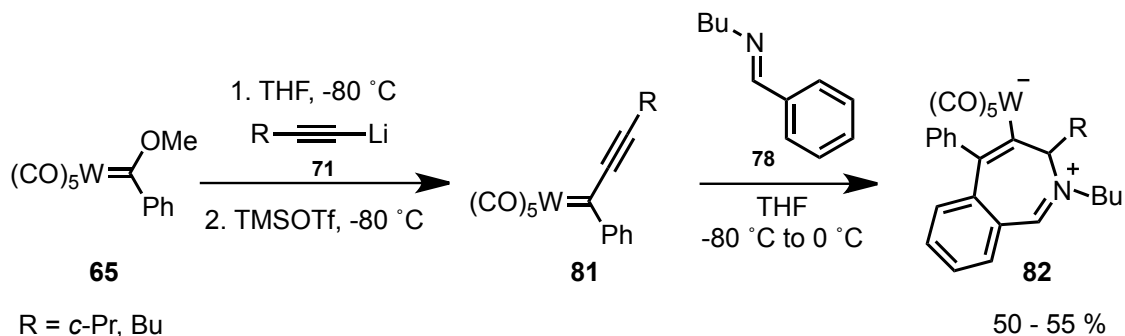


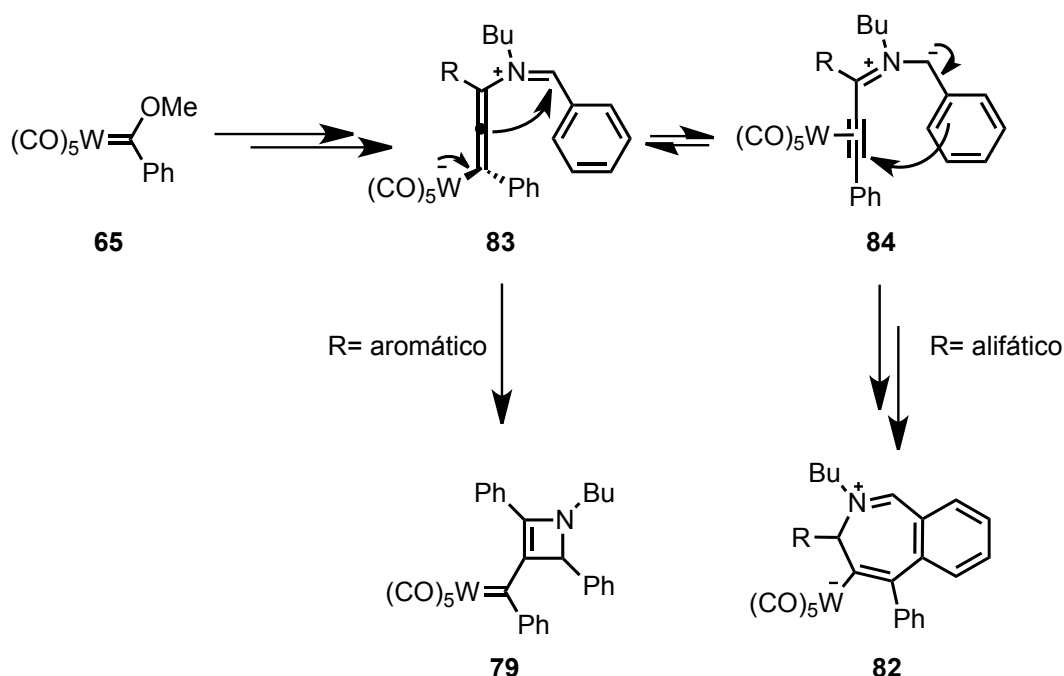
Figura 5: Intermedio alenilmetalato propuesto.

Sin embargo, cuando esta misma reacción se llevó a cabo con alquínilcarbenos no estabilizados, sintetizados a partir de acetiluros de 1-hexino o ciclopropilacetileno, el resultado obtenido fue una benzoazepina (Esquema 23). Es decir, tiene lugar una heterocicloaddición formal [4+3] en lugar de [2+2].



Esquema 23: Síntesis de derivados de benzoazepinio a partir de alquínilcarbenos no estabilizados por heteroátomo.

La formación de estos derivados de benzoazepinio **82** se explicaría³⁹ mediante un equilibrio entre el alenilmetalato **83** y el propargilmetalato **84** (Esquema 24). Se propone que si el sustituyente R es un compuesto aromático el aleno estaría estabilizado por conjugación y evolucionaría hacia la formación de la 2-azetina **79**. Sin embargo, cuando R es un sustituyente alifático la especie alenilmetalato **83** no presentaría conjugación con el aleno y, por tanto, el equilibrio se desplazaría hacia la especie de tipo propargilmetalato **84**, que evolucionaría hacia el derivado de benzoazepina **82**.



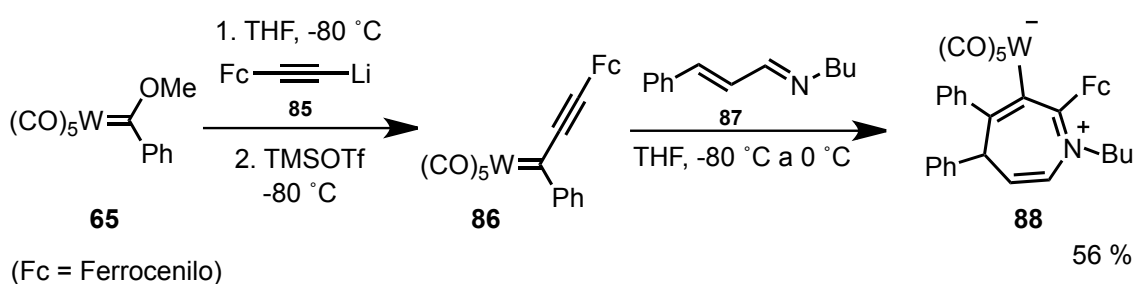
Esquema 24: Formación de los posibles productos en función de la evolución de los intermedios **83** y **84**.

Las conclusiones que se pueden deducir a la vista de estos resultados es que en este caso, en el que se obtiene una benzoazepina, la imina se comporta como un sistema azadiénico, cosa que no sucedía con carbenos derivados de fenilacetileno.

Teniendo en cuenta estos resultados, y el interés que presentan las estructuras de tipo azepina, nos hemos propuesto estudiar la reactividad de los complejos alquilcarbeno no estabilizados por heteroátomo frente a sistemas azadiénicos.

2. Resultados experimentales

Continuando con lo mencionado anteriormente, el objeto de esta memoria es el estudio de la reactividad de los alquini-carbenos no estabilizados por heteroátomo frente a sistemas azadiénicos. Así, cuando se llevó a cabo la reacción de un alquini-carbeno no estabilizado por heteroátomo derivado del ferrocenilacetileno, y una imina, derivada del cinamaldehído, como sistema azadiénico, se obtuvo el pentacarbonilcromato de azeplinio **88** (Esquema 25).



Esquema 25: Reactividad frente a sistemas azadiénicos.

La estructura de dicho derivado de azequina pudo ser determinada de forma inequívoca mediante un experimento de difracción de Rayos X realizado sobre un

monocristal obtenido a partir de una disolución del compuesto en una mezcla de diclorometano y pentano (Figura 7).

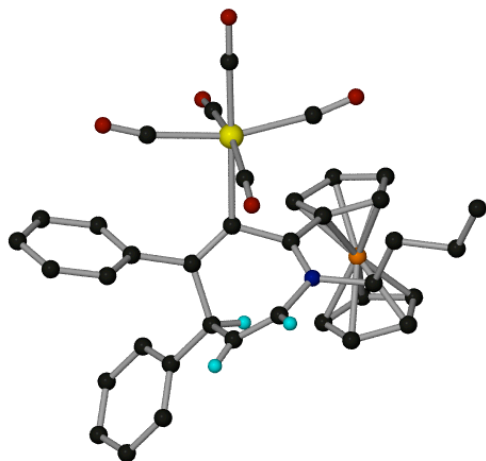
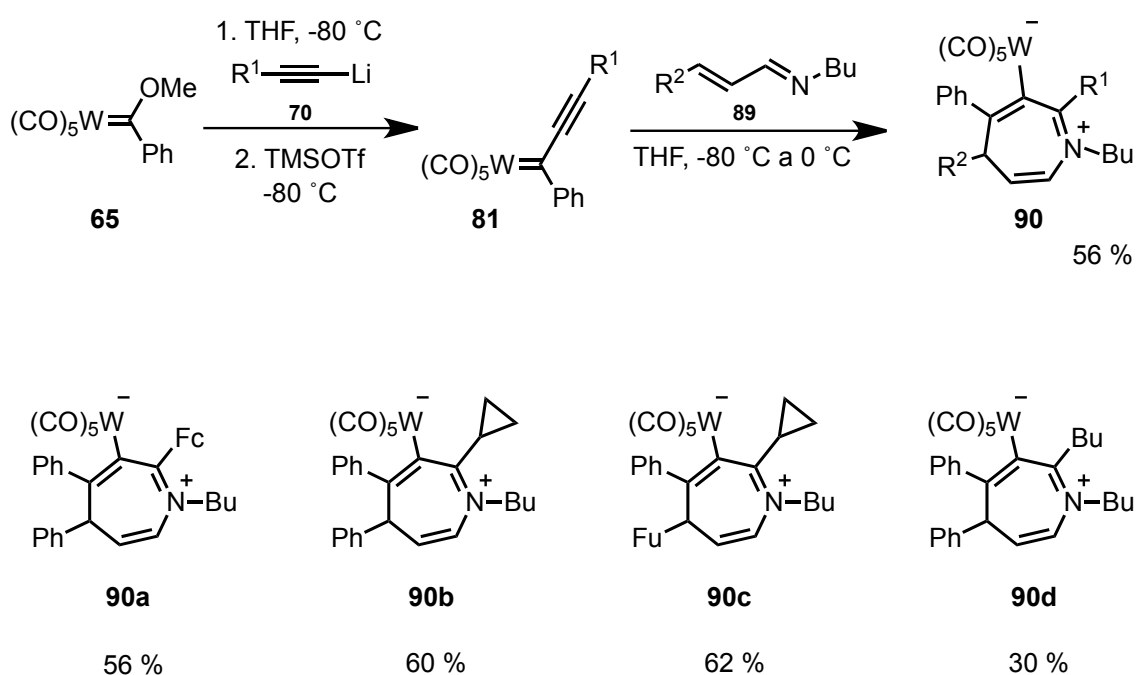


Figura 7: Estructura molecular del pentacarbonilcromato de azepinio **88**.

Del experimento de difracción de rayos-X, que confirma la estructura propuesta, se desprende que el nitrógeno del azadieno se encuentra unido a la posición 4 del complejo carbeno no estabilizado original **86**, y no al carbono carbénico. Por lo tanto, se trata de un resultado interesante ya que, es el primer caso conocido de formación de un derivado de azepina a través de una reacción de heterocicloación formal [4+3] totalmente regioselectiva y con la regioquímica que se muestra, mediante la participación de carbenos metálicos.

Llegados a este punto, y tras la puesta a punto de las condiciones de reacción, nos hemos propuesto llevar a cabo la generalización de la misma. Así, el procedimiento comienza mediante la adición, en tetrahidrofurano a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, del acetiluro de litio **70** previamente formado, sobre el pentacarbonil(metoxibenciliden)wolframio(0) **65** y posterior tratamiento con triflato de trimetilsililo. De este modo se obtiene el carbeno de

wolframio no estabilizado por heteroátomo **81**, que debe ser utilizado “in situ”. Posteriormente se lleva a cabo la adición del azadieno correspondiente **89** y, tras el ascenso de la temperatura, eliminación de disolventes y purificación cromatográfica con sílica desactivada,⁴¹ se obtienen los derivados de azepina **90** que se muestra en el esquema 26, con rendimientos de moderados a buenos.



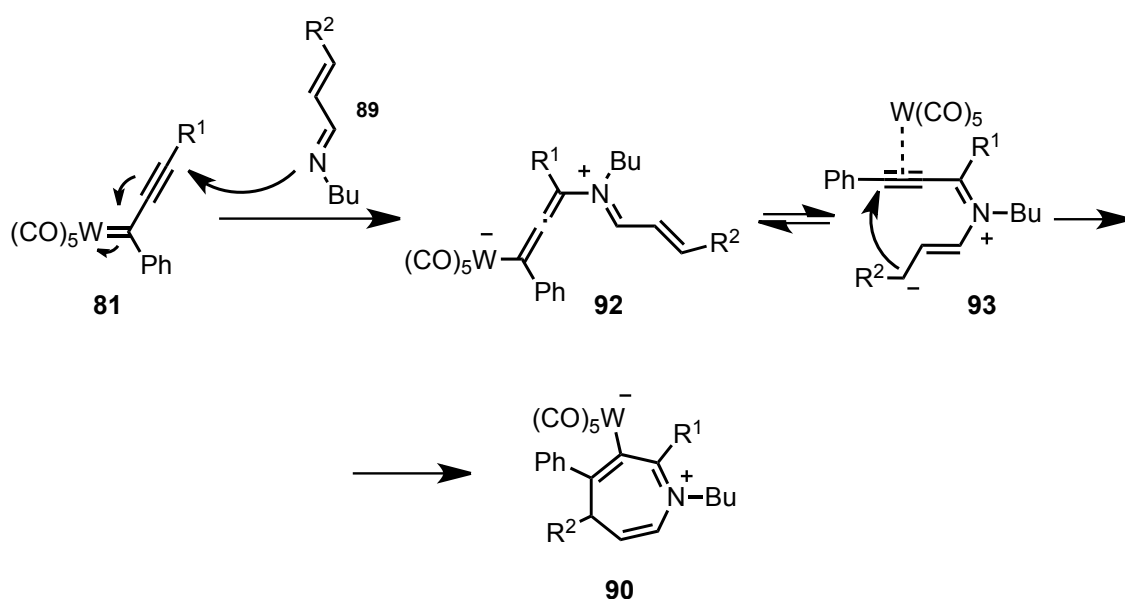
(Fc = Ferrocenilo)

(Fu = 2-Furilo)

Esquema 26: Síntesis de pentacarbonilwolframatos de azepinio a partir de alquini-carbenos no estabilizados por heteroátomo y sistemas azadiénicos.

Según se desprende del esquema, ha sido posible emplear alquini-carbenos no estabilizados por heteroátomo derivados de ciclopropilacetileno, 1-hexino o ferrocenilacetileno, así como azadienos derivados de cinamaldehído o 3-(2-furil)acroleína.

Tras haberse obtenido esta serie de heterociclos, hemos procedido a realizar una propuesta mecanística que pudiera resultar razonable para la formación de estos derivados de azepina **90** (Esquema 27). En esta propuesta mecanística se plantea en primer lugar el ataque del nitrógeno del azadieno **89** al carbono de la posición 4 del alquinilcarbeno no estabilizado por heteroátomo, al contrario que en los casos que aparecían en la bibliografía en los que el ataque era al carbono carbénico, formándose un intermedio de tipo alenilmetalato **92**. Dicho intermedio se hallaría en equilibrio con la especie de tipo propargilmetalato **93**, la cual podría evolucionar mediante un cierre del anillo dando lugar al derivado de azepina **90** tal y como se indica en el esquema 27.

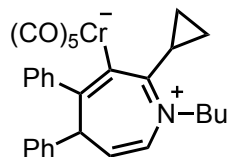
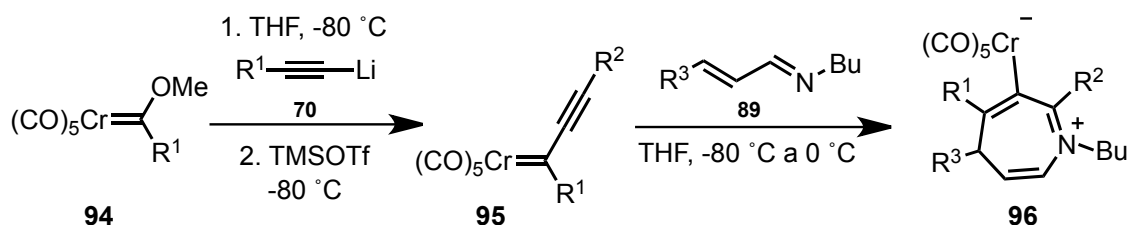


Esquema 27: Propuesta mecanística de la síntesis de pentacarbonilwolfratos de azepinio **90**.

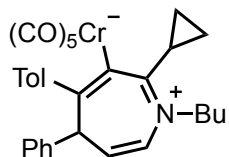
Debido a los bajos rendimientos obtenidos para algunos de los compuestos, efecto en parte incrementado por la dificultad de purificación de estos sistemas de naturaleza zwitteriónica para crudos de reacción con diferentes especies, nos planteamos la posibilidad de emplear alquinilcarbénos no estabilizados por heteroátomo

de cromo en lugar de los análogos de wolframio. Es bien conocido, tanto para carbenos de Fischer como para carbenos no estabilizados por heteroátomo, que un cambio en la naturaleza del metal puede provocar variaciones significativas.

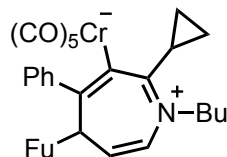
Dicho esto, se ha observado que los compuestos derivados de alquinilcarbenos no estabilizados por heteroátomo de cromo reaccionan de forma similar con sistemas azadiénicos dando como resultado pentacarbonilcromatos de azeplinio **96** (Esquema 28).



85 %

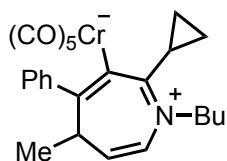


84 %

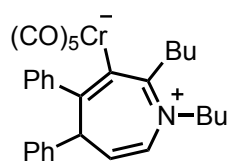


70 %

(Fu = 2-Furilo)
(Tol = *p*-Tolilo)



66 %



35 %

Esquema 28: Síntesis de derivados de azeplinio a partir de alquinilcarbenos, no estabilizados por heteroátomo, de cromo.

A la vista de estos resultados, se puede concluir que al emplear alquiniocarbenos de cromo no estabilizados por heteroátomo se produce un incremento considerable en el rendimiento de la reacción de heterociclación con respecto a los análogos de wolframio.

De los resultados que se muestran, es reseñable comentar que cuando se ha llevado a cabo la reacción con alquiniocarbenos no estabilizados por heteroátomo derivados de 1-hexino, se ha observado que el rendimiento del derivado de azepina **96e** que se obtiene es muy bajo. Además, se ha constatado que en el crudo de reacción aparece, en cantidad casi equimolecular con dicho azepinio, un compuesto que se identifica como el producto de dimerización⁴² del carbeno no estabilizado **97** (Figura 8). Por otra parte, la formación de este producto de dimerización consume dos equivalentes de carbeno lo que permite explicar el bajo rendimiento obtenido para el derivado de azepina **96e**.

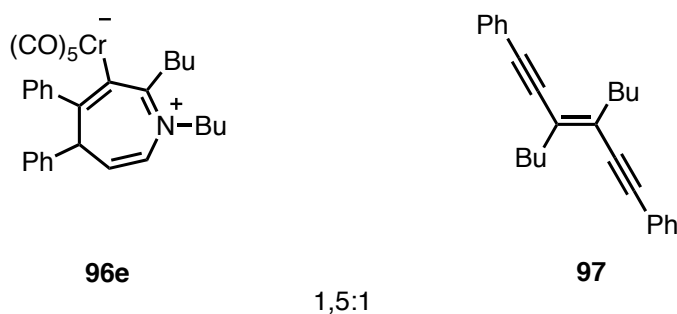
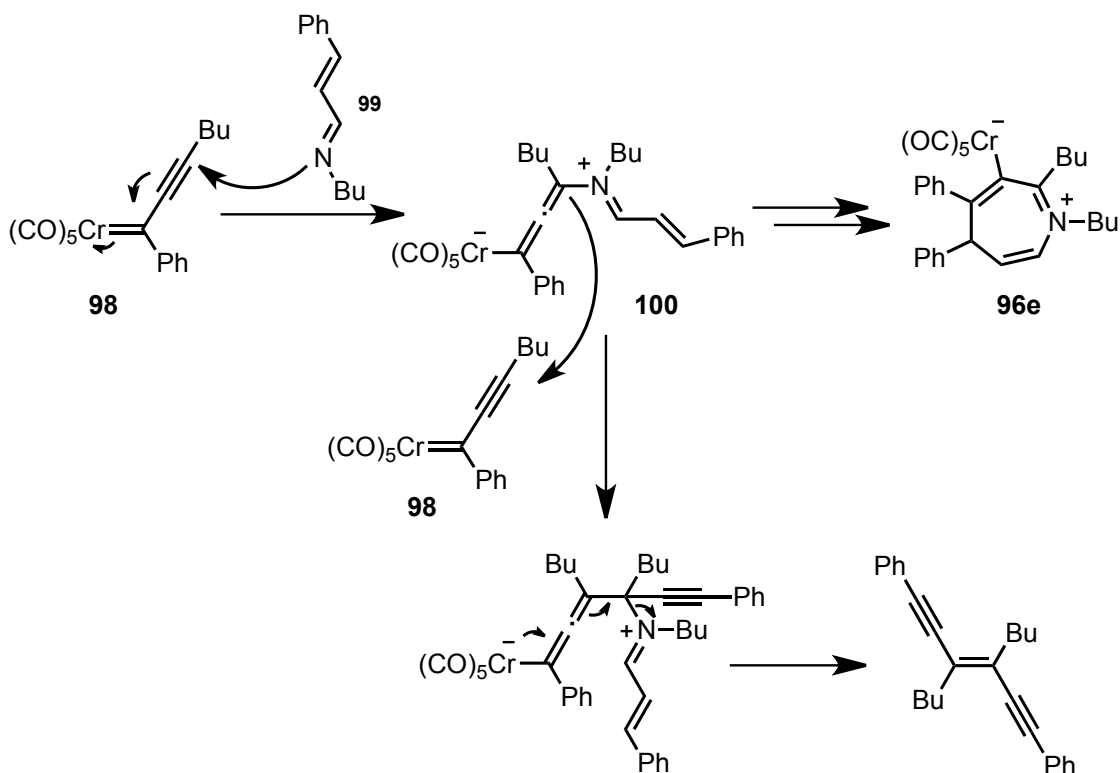


Figura 8: Derivado de azepinio comparado con el producto de dimerización.

El producto de dimerización **97** se obtiene debido a que la especie intermedia de tipo alenilmetalato **100** puede evolucionar no solo hacia la formación del derivado de azepinio mediante un proceso de ciclación intramolecular, sino que podría tener lugar un ataque de la posición contigua al nitrógeno a otro carbeno no estabilizado por

heteroátomo (Esquema 29). Finalmente, el producto de dimerización **97** se obtendría como consecuencia de la pérdida del resto metálico acompañado de la recuperación de azadieno.



Esquema 29: Mecanismo de formación del producto de dimerización **97** como reacción de competencia con la síntesis de derivados de azepinio **96e**.

Una vez conocida esta reacción de competencia, presente en la síntesis de los derivados de azepinio, se han propuesto unas medidas para minimizar todo lo posible esta reacción de dimerización. Para ello se ha aumentado la dilución de forma que se favorezca la reacción intramolecular, que conduce a la formación del derivado de azepinio, frente a la intermolecular que evoluciona hacia la formación del producto de dimerización. Por otro lado, se ha observado que el producto de dimerización del carbeno **97** sólo aparece de forma significativa, cuando el sustituyente del triple enlace,

como el butilo en este caso, es un grupo poco voluminoso. En este sentido, se ha optado por abordar este problema mediante un aumento en el volumen del sustituyente del nitrógeno, es decir, la posición contigua al punto de ataque, dificultando así la aproximación a otro alquilcarbeno no estabilizado por heteroátomo. Mediante estas modificaciones, se han obtenido los derivados de azepinio de la figura 9 constatándose que un mayor volumen en el átomo de nitrógeno supone una mejora considerable en el rendimiento del proceso.

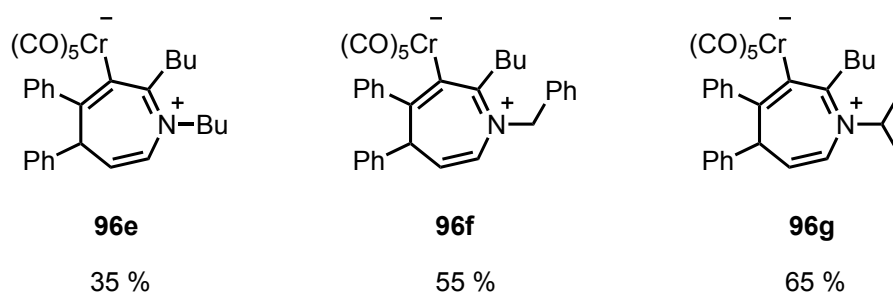
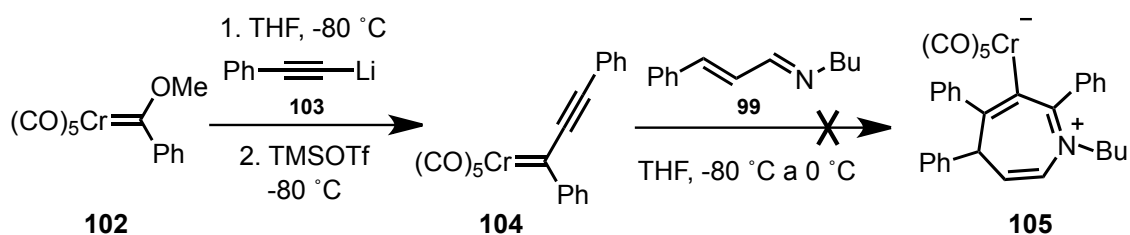


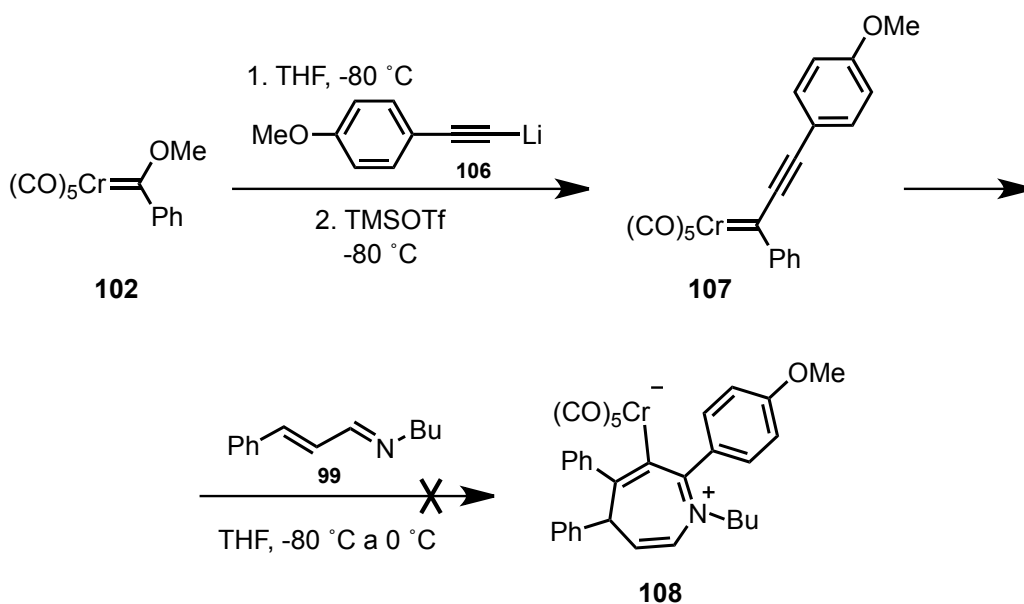
Figura 9: Derivados de azepinio empleando para ello distintos

Una vez llevada a cabo la generalización de la reacción, se plantearon otros objetivos. En primer lugar, según la hipótesis citada anteriormente, (ver introducción, Esquema 24) acerca de que la especie alenilmetalato con sustituyentes aromáticos está estabilizada por conjugación y no evoluciona hacia la heterociclación [4+3], un alquilcarbeno no estabilizado por heteroátomo derivado de fenilacetileno **104** no debería conducir hacia la formación del correspondiente derivado de azepinio en su reacción con un 1-azadieno. Así, cuando se ha llevado a cabo la reacción del alquilcarbeno no estabilizado por heteroátomo **104**, derivado de fenilacetileno, en las condiciones habituales, no se han observado indicios de la formación del correspondiente derivado de azepinio **105**.



Esquema 30: Reacción de un alquinilcarbeno no estabilizado por heteroátomo derivado de fenilacetileno y un 1-azadieno.

Por otra parte, en todos los casos en los que se ha producido una evolución hacia la síntesis de los derivados de azepinio, los alquinos empleados para generar “in situ” el alquinilcarbeno no estabilizado por heteroátomo tenían sustituyentes dadores. En un intento de reforzar la hipótesis previamente comentada, de que un sustituyente aromático estabiliza el intermedio alenilmetalato e impide su evolución hacia el derivado de azepinio, hemos decidido emplear un grupo aromático dador como el *p*-metoxifenilo. Así, cuando se lleva a cabo la reacción, en las condiciones habituales, entre el alquinilcarbeno no estabilizado por heteroátomo derivado del *p*-metoxifenilacetileno **107** y el 1-azadieno derivado de cinamaldehído **99**, tampoco se observa como resultado la formación del derivado de azepina.

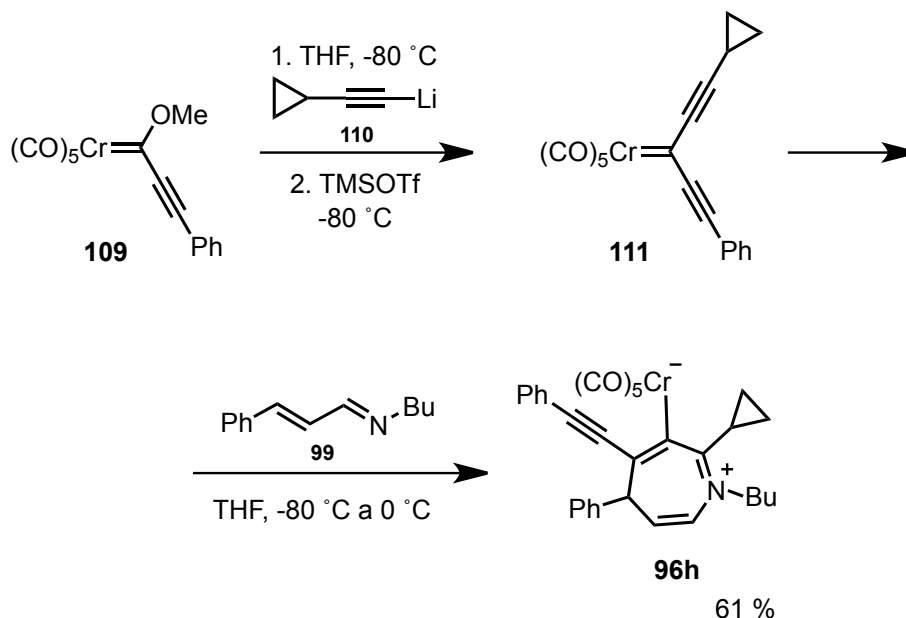


Esquema 31: Reacción entre un alquini-carbena no estabilizado por heteroátomo derivado de *p*-metoxifenilacetileno y un 1-azadieno.

A la vista de estos resultados se puede descontar que el carácter dador del sustituyente procedente del acetileno sea responsable de la evolución del intermedio alenilmetalato hacia el propargilmetalato. Por otra parte, refuerza la hipótesis de que parece ser que una conjugación en el intermedio alenilmetalato estabilizaría dicho intermedio y no evoluciona hacia la otra especie de tipo propargilmetalato y por lo tanto, no evoluciona hacia la formación del derivado de azepina.

Finalmente, para evaluar una posible competencia de reactividad se ha empleado el dialquini-carbena no estabilizado por heteroátomo con conjugación cruzada **111**, obtenido a través de la adición de ciclopropilacetiluro de litio sobre el correspondiente alquini-carbena de Fischer **109** (Esquema 32). En este caso, el nitrógeno del 1-azadieno **99** podría, potencialmente, atacar a la posición 4 de ambos alquinos. Sin embargo, tras llevar a cabo la reacción en las condiciones habituales, se observa la formación del derivado de azepina **96h** por ataque a la posición 4 que tiene el sustituyente

ciclopropilo. La estructura del derivado de azepina **96h** se determinó mediante experimentos de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C mono- y bidimensionales.



Esquema 32: Síntesis del derivado de azepinio a partir de un dialquinilcarbeno no estabilizado por heteroátomo.

La obtención del producto derivado del ataque del nitrógeno del azadieno **99** (Esquema 32) a la posición 4 contigua al ciclopropilo puede explicarse como un equilibrio entre el ataque a ambas posiciones conjugadas, de forma que, a través de la posición conjugada contigua al ciclopropilo, experimenta una evolución favorable, que no se produce mediante ataque a la otra posición conjugada.

En resumen, se ha puesto a punto una metodología de síntesis de derivados de azepina a partir de alquinilcarbénos no estabilizados por heteroátomo y 1-azadienos con la regioquímica mostrada a lo largo de esta memoria y con buenos rendimientos. Por

otro lado, se trata del primer ejemplo de este tipo de reacciones de heterocicloación [4+3] iniciadas por ataque a la posición conjugada del carbeno.

Llegados a este punto, y como objetivos de futuro, se planteará la obtención de estructuras derivadas de azepina libres de metal. Atendiendo a la estructura de estos derivados de azepinio **96** se observan una serie de puntos potencialmente reactivos en la molécula. Como se muestra en la figura 11, una base podría abstraer el protón potencialmente ácido de la posición 4. Por otro lado, el derivado de azepinio podría sufrir el ataque de un nucleófilo sobre la posición 7 o bien sobre su posición conjugada. Finalmente, el compuesto presenta también una posición nucleófila (posición 6) susceptible de reaccionar con electrófilos.

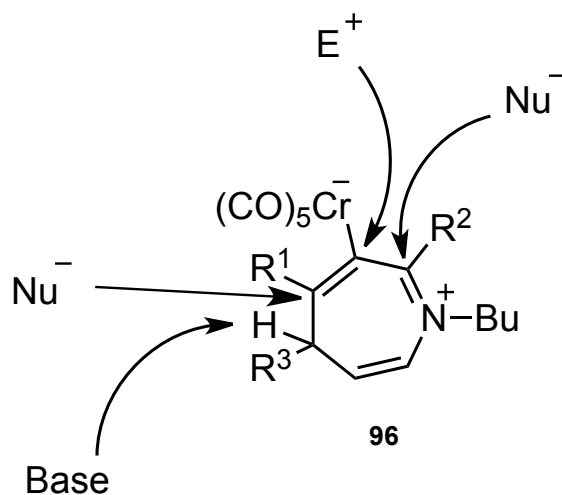


Figura 10: Posibles puntos reactivos del derivado de azepinio **96**.

PARTE EXPERIMENTAL

1. Condiciones de trabajo y disolventes

Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de argón, aplicando técnicas de Schlenk. El material de vidrio se secó y evacuó antes de su utilización.

El tetrahidrofurano utilizado se secó y destiló desde una mezcla con sodio y benzofenona como indicativo de sequedad.⁴³ Los disolventes empleados en cromatografía de columna se adquirieron con el grado de pureza adecuado, sin purificación previa.

Las reacciones a temperaturas inferiores a -10°C se llevaron a cabo en baños Dewar con acetona o dietiléter enfriados con nitrógeno líquido.

Las purificaciones cromatográficas se han llevado a cabo empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-400) mesh desactivada. La desactivación del gel de sílice se realizó por el siguiente procedimiento: sobre gel de sílice (125 g) se adicionan 500mL de una disolución de K_2HPO_4 en agua (4% en peso) y se agita durante 3h. Transcurrido este tiempo, el gel de sílice se filtra y se seca durante 48 horas a 120°C .

La cromatografía en capa fina se realizó empleando placas de gel de sílice 60, con indicador F₂₅₄, sobre soporte de aluminio que se revelaron por exposición a luz UV o utilizando disoluciones de permanganato potásico y posterior calefacción. Los factores de retención (R_f) descritos se obtuvieron sobre gel de sílice.

2. Técnicas instrumentales

Los *espectros de resonancia magnética nuclear* se obtuvieron en los espectrómetros Bruker DPX-300 y Bruker AV-400. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm, y referidos a la señal residual del disolvente empleado. Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica con las siguientes abreviaturas: (s) = singulete, (d) = doblete, (dd) = doble doblete, (t) = triplete, (sp) = septuplete, (m) = multiplete.

Los *espectros de masas de alta resolución* (EMAR) se han obtenido mediante ionización por impacto electrónico (70 eV) o electrospray.

3. Reactivos comerciales y productos de partida

Los reactivos comerciales líquidos se destilaron antes de su uso y el resto se adquirieron con el mejor grado de pureza accesible y se emplearon sin ningún tratamiento previo.

Los complejos alcoxycarbena de Fischer empleados a lo largo de la memoria se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.⁴⁴ Los

azadienos empleados se prepararon siguiendo el procedimiento clásico a través de una reacción de condensación entre las correspondientes aminas y aldehídos.⁴⁵

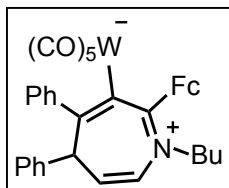
4. Procedimiento general para la síntesis de complejos alquinilcarbena no estabilizados por heteroátomo.

Sobre una disolución de 0.75 mmol del acetileno correspondiente en tetrahidrofurano seco (40 ml), a -80°C, bajo atmósfera de argón, se adicionan 453 µl de una disolución de butil-litio (0.725 mmol) (1.6 M en hexano). A continuación, se añaden 0.5 mmol del alcóxicarbena de Fischer correspondiente y se deja reaccionar a esa temperatura hasta que la disolución cambia de color, desde naranja o rojo a amarillo (5-30 minutos). Posteriormente, se añaden 163 µl de triflato de trimetilsililo (TMSOTf) (0.98 mmol), observándose un cambio instantáneo en el color de la disolución de amarillo a azul oscuro brillante. Este nuevo cambio de color indica la formación de los complejos alquinilcarbena no estabilizados por heteroátomo que fueron utilizados *in situ* a lo largo de todos los experimentos descritos en la presente Memoria.

5. Procedimiento general para la síntesis de los pentacarbonilmetalatos de azepinio.

Sobre la disolución del carbena no estabilizado por heteroátomo, anteriormente preparada y mantenida a -80°C, se añaden 0.55 mmol del 1-azadieno correspondiente. La reacción se mantiene con agitación hasta alcanzar los 0°C. Posteriormente se eliminan los disolventes a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂ desactivada); (hexano/acetato de etilo, 10:1) para obtener el derivado de azepinio **90** y **96**.

1-Butil-4,5-difenil-7-ferrocenil-6-pentacarbonilwolframato-4*H*-azepinio (**88**)



Rendimiento: 56 %

Fórmula molecular: C₃₇H₃₁FeNO₅W

Peso molecular (g/mol): 810

Rf: 0.21 (Hex/AcOEt: 10:1)

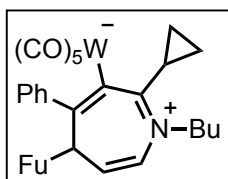
EMAR: Calculada para C₃₇H₃₁FeNO₅W: 809,1065

Obtenida: 809,1080

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.0-7.4 (m, 10 H), 6.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 7.6 y 1.2 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4.2 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4,15 (s, 5H), 4.1 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 9.7 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 Hz, CDCl₃): δ (ppm) = 205.3 (C), 200.3 (C), 169.0 (C), 155.2 (C), 149.3 (C), 141.9 (C), 138.2 (C), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 122.7 (CH), 84.0 (C), 72.3 (CH), 72.1 (CH), 70.6 (CH), 70.4 (CH), 70.3 (CH), 55.2 (CH), 52.8 (CH₂), 31.0 (CH₂), 20.3 (CH₂), 14.0 (CH₃).

1-butil-7-ciclopropil-4-fenil-5-(2-furil) 6-pentacarbonilwolframato-4*H*-azepinio (**90c**)



Rendimiento: 62 %

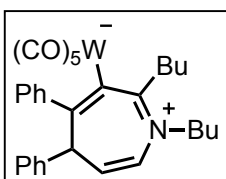
Fórmula molecular: C₂₈H₂₅WNO₆

Peso molecular (g/mol): 655.34

Rf: 0.27 (Hex/AcOEt: 10:1)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.55-7.12 (m, 5H), 6.23 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.14 (m, 1H), 6.08 (m, 2H), 6.06 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.37 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.04 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 0.61 (m, 1H).

1,7-Dibutil-4,5-difenil-6-pentacarbonilcromato-4*H*-azepinio (**90d**)



Rendimiento: 30 %

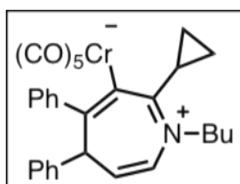
Fórmula molecular: C₃₁H₃₁WNO₅

Peso molecular (g/mol): 681.42

Rf: 0.27 (Hex/AcOEt: 10:1)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.15-7.03 (m, 10 H), 6.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 7.6, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.42(d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.50 (m, 4H), 1.08 (m, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

1-Butil-7-ciclopropil-4,5-difenil-6-pentacarbonilcromato-4*H*-azepinio (**96a**)



Rendimiento: 85 %

Fórmula molecular: C₃₀H₂₇CrNO₅

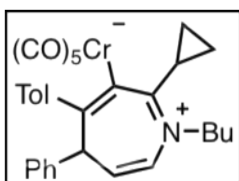
Peso molecular (g/mol): 533

Rf: 0.26 (Hex/AcOEt: 10:1)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.16-7.00 (m, 10 H), 6.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.6 y 1.5 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.93 (dt, *J* = 17.6 y 8.2 Hz, 2H), 1.50 (dd, *J* = 15.0 y 7.5 Hz, 3H), 1.20 (m, 4H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (dd, *J* = 6.9 y 6.2 Hz, 1H), 0.6 (dt, *J* = 9.7 y 5.4 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 Hz, CDCl₃): δ (ppm) = 225.5 (C), 218.3 (C), 167.8 (C), 154.9 (C), 148.5 (C), 140.8 (C), 137.9 (C), 131.23 (CH), 129.53 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 121.9 (CH), 55.3 (CH), 52.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 20.9 (CH), 20.3 (CH₂), 16.4 (CH₂), 13.8 (CH₃), 10.5 (CH₂).

1-Butil-7-ciclopropil-4-fenil-5-(4-metilfenil)-6-pentacarbonilcromato-4*H*-azepinio (**96b**)



Rendimiento: 84 %

Fórmula molecular: C₃₁H₂₉CrNO₅

Peso molecular (g/mol): 547

Rf: 0.24 (Hex/AcOEt: 10:1)

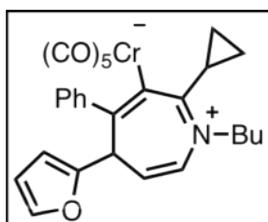
EMAR: Calculada para C₃₁H₃₀N: 356,2378

Obtenida: 356,2337

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.34-6.98 (m, 9H), 6.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.52 (dd, *J* = 14.8 y 7.4 Hz, 1H), 1.37-1.06 (m, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.61 (dd, *J* = 9.3 y 4.3 Hz, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 225.7 (C), 218.4 (C), 167.5 (C), 154.7 (C), 148.6 (C), 138.1 (C), 138.0 (C), 136.3 (C), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.3 (CH), 121.9 (CH), 55.3 (CH), 52.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 21.1 (CH₃), 20.8 (CH), 20.3 (CH₂), 16.4 (CH₂), 13.8 (CH₃), 10.5 (CH₂).

1-butil-7-ciclopropil-4-fenil-5-(2-furil) 6-pentacarbonilcromato-4*H*-azepinio (**96c**)



Rendimiento: 70 %

Fórmula molecular: C₂₈H₂₅CrNO₅

Peso molecular (g/mol): 523

Rf: 0.26 (Hex/AcOEt: 10:1)

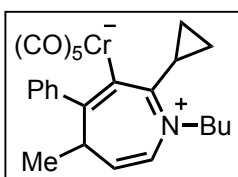
EMAR: Calculada para C₂₃H₂₅N: 331,1936

Obtenida: 331,1930

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.25-7.10 (m, 6H), 6.05-6.14 (m, 3H), 5.93 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.61 (m, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 225.43 (C), 218.17 (C), 168.0 (C), 155.3 (C), 152.1 (C), 147.0 (C), 141.4 (CH), 141.0 (C), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 120.9 (CH), 110.1 (CH), 106.6 (CH), 52.9 (CH₂), 49.2 (CH), 31.4 (CH₂), 21.0 (CH), 20.3 (CH₂), 16.8 (CH₂), 13.8 (CH₃), 10.5 (CH₂).

1-Butil-7-ciclopropil-5-fenil-4-metil-6-pentacarbonilcromato-4*H*-azepinio (**96d**)



Rendimiento: 66 %

Fórmula molecular: C₂₅H₂₅CrNO₅

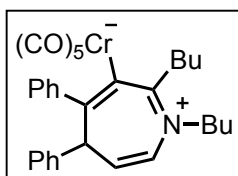
Peso molecular (g/mol): 471

Rf: 0.28 (Hex/AcOEt: 10:1)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.25-7.45 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 5.94 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5.48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.0 (d, *J* = 6,9. Hz, 3H), 0.8 (m, 1H), 0.45 (m, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 225.7 (C), 218.6 (C), 168.7 (C), 154.7 (C), 149.3 (C), 141.4 (C), 130.9 (CH), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 125.5 (CH), 52.3 (CH₂), 43.7 (CH), 31.4 (CH₂), 21.0 (CH), 20.3 (CH₂), 16.7 (CH₃), 16.0 (CH₂), 13.8 (CH₃), 10.2 (CH₂).

1,7-Dibutil-4,5-difenil-6-pentacarbonilcromato-4*H*-azepinio (**96e**)



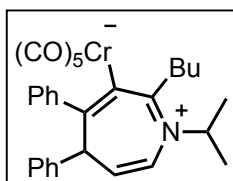
Rendimiento: 35 %

Fórmula molecular: C₃₁H₃₁CrNO₅

Peso molecular (g/mol): 549

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.14-7.01 (m, 10H), 6.25 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.44 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.53-1.36 (m, 4H), 1.08-0.96 (m, 6H).

7-Butil-4,5-difenil-1-isopropil-6-pentacarbonilcromato-4*H*-azepinio (96g)



Rendimiento: 65 %

Fórmula molecular: C₃₀H₂₉CrNO₅

Peso molecular (g/mol): 535

Rf: 0.24 (Hex/AcOEt: 10:1)

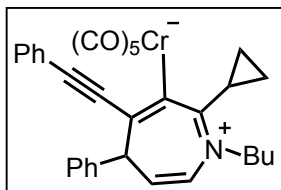
EMAR: Calculada para C₂₅H₃₀N: 344,2378

Obtenida: 344,2349

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.0-7.2 (m, 9H), 6.8 (m, 1H), 6.35 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*= 9.4 Hz, 1H), 4.78 (sp, *J*= 9.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.72 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H), 1.47 (d, *J*= 6.7 Hz, 3H), 1.3-1.7 (m, 4H), 1.01 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 225.6 (C), 218.8 (C), 169.3 (C), 157.0 (C), 146.1 (C), 141.5 (C), 138.2 (C), 131.2 (CH), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 123.7 (CH), 120.2 (CH), 55.8 (CH), 52.4 (CH), 40.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 23.3 (CH₃), 23.0 (CH₂), 20.6 (CH₃), 13.7 (CH₃).

1-Butil-7-ciclopropil-4-fenil-5-(feniletinil)-6-pentacarbonilcromato-4*H*-azepinio (**96h**)



Rendimiento: 61%

Fórmula molecular: C₃₂H₂₇CrNO₅

Peso molecular (g/mol): 557

Rf: 0.21 (Hex/AcOEt: 10:1)

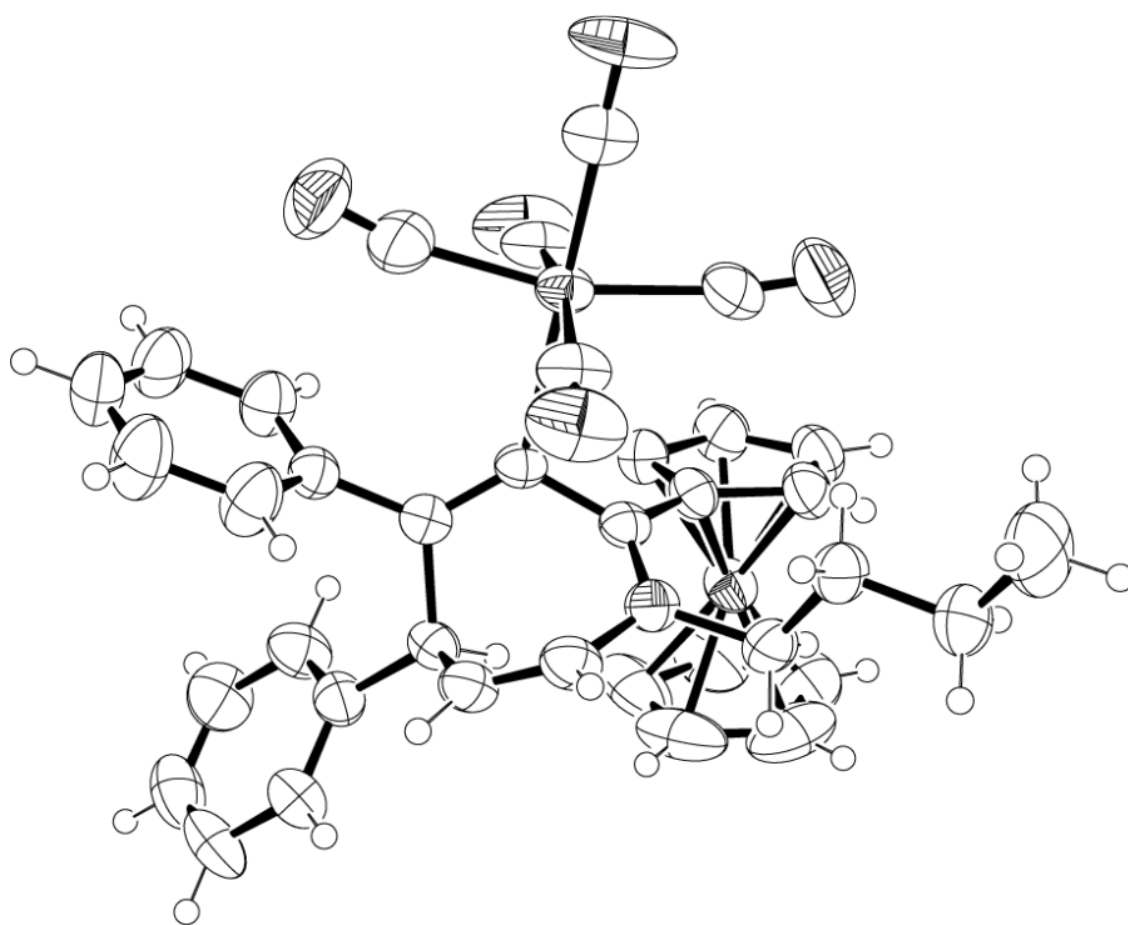
EMAR: Calculada para C₂₇H₂₈N: 366,2222

Obtenida: 366,2221

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): d (ppm) = 7.1-7.6 (m, 10H), 6.15 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.1 (d, *J*= 6.4 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.05 (t, *J*= 7.04 Hz, 3H), 0.9 (m, 1H), 0.6 (m, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): d (ppm) = 225.7 (C), 218.2 (C), 172.9 (C), 166.9 (C), 138.0 (C), 131.7 (CH), 129.1 (C), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 125.5 (CH), 123.1 (C), 93.2 (C), 91.2 (C), 53.2 (CH), 52.9 (CH₂), 31.4 (CH₂), 20.5 (CH), 20.2 (CH₂), 15.7 (CH₂), 13.7 (CH₃), 10.6 (CH₂).

Datos cristalográficos para el compuesto 88



Empirical formula	$C_{37}H_{31}FeNO_5W$
Formula weight	809.33
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54180 Å
Crystal system	orthorombic

Space group	P 21 21 21	
Unit cell dimensions	a = 8.8407 (1) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 16.1661 (1) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 23.2643 (1) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	3324.93(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.617 Mg/m ³	
Absorption coefficient	10.146 mm ⁻¹	
F(000)	1600	
Crystal size	0.126 x 0.058 x 0.031 mm ³	
Theta range for data collection	3.33 to 73.94°.	
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 10, -19 ≤ k ≤ 19, -28 ≤ l ≤ 28	
Reflections collected	17702	
Independent reflections	6246 [R(int) = 0.0273]	
Completeness to theta = 70.00°	99.6 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	6246 / 0 / 407	
Goodness-of-fit on F ²	1.081	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0198, wR2 = 0.0518	
R indices (all data)	R1 = 0.0207, wR2 = 0.0521	
Absolute structure parameter	0.004(5)	
Largest diff. peak and hole	0.302 and -0.691 e.Å ⁻³	

CONCLUSIONES

- Se ha puesto a punto una metodología para la síntesis de derivados de azepina, con buenos rendimientos, a través de una heterocicloaddición formal [4+3] totalmente regioselectiva, entre alquín-carbenos de cromo, no estabilizados por heteroátomo y 1-aza-1,3-butadienos.
- La regioselectividad de la reacción supone una novedad importante ya que se trata de la primera heterocicloaddición formal [4+3], en que los derivados de azepina se obtienen a través del ataque del nitrógeno del azadieno a la posición conjugada y no al carbono carbénico.
- Los alquín-carbenos del grupo 6, no estabilizados por heteroátomo, han mostrado una vez más su elevada versatilidad en Síntesis Orgánica.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Thale, Z.; Kinder, F. R.; Bair, K. W.; Botempo, J.; Czuchta, A. M.; Versace, R. W.; Phillips, P. E.; Sanders, M. L.; Wattanasin, S.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1733.
- ² Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 363.
- ³ Toda, N.; Tago, K.; Marumoto, S.; Takami, K.; Ori, M.; Yamada, N.; Koyama, K.; Naruto, S.; Abe, K.; Yamazaki, R.; Hara, T.; Aoyagi, A.; Abe, Y.; Kaneko, T.; Kogen, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4389.
- ⁴ Tin, W. W. T.; Hayashi, H.; Otomatsu, T.; Hirose, K.; Hasegawa, K.; Shigemori, H. *Heterocycles* **2009**, *78*, 2439.
- ⁵ Ishida, Y.; Sasaki, Y.; Kimura, Y.; Watanabe, K. *J. Pharmacobio-Dynamics* **1985**, *8*, 917.
- ⁶ Donoho, T. J.; Fishlock, L. P.; Procopiou, P. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5716.
- ⁷ Garbacia, S.; Desai, B.; Lavastre, O.; Kappe, O. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9136.
- ⁸ Brass, S.; Chan, N.; Gerlach, C.; Luksch, T.; Böttcher, J.; Diederich, W. E. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5406.
- ⁹ Katritzky, A. R.; Arrowsmith, J.; Bahari, Z.; Jayaram, C.; Siddiqui, T.; Vassilatos, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2851.
- ¹⁰ a) Nair, V.; Suja, T. D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12247; b) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235; c) Namboothiri, I. N. N.; Hassner, A. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *216*, 1.
- ¹¹ Kamimura, A.; Kadowaki, A.; Nagata, Y.; Uno, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2471.
- ¹² Kamimura, A.; Yoshida, T.; Uno, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11081.
- ¹³ Evans, C. A.; Cowen, B. J.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6309.

-
- ¹⁴ Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9295.
- ¹⁵ Lee, S. J.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2178.
- ¹⁶ Hassner, A.; Anderson, D. J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3070.
- ¹⁷ Dinda, B. K.; Jana, A. K.; Mal, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3999.
- ¹⁸ Wender, P. A.; Pedersen, T. M.; Scanio, M. J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15154.
- ¹⁹ a) Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; López-Ortiz, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *3*, 321. b) Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; Carbajo, R. J.; López-Ortiz, F.; García-Granda, S.; Pertierra, P. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 88.
- ²⁰ Barluenga, J.; Tomás, M.; Rubio, E.; López-Pelegrín, J. A.; García-Granda, S.; Pertierra, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 695.
- ²¹ Blanco-Lomas, M.; Caballero, A.; J. Campos, P.; F. González, H.; López-Sola, S.; Rivado-Casas, L.; Rodríguez, M. A.; Sampedro, D. *Organometallics* **2011**, *30*, 3677.
- ²² Doyle, M. P.; Hu, W.; Timmons, D. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 3471.
- ²³ Saphiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244.
- ²⁴ Liu, H.; Li, .; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5184.
- ²⁵ Döring, W. E.; Hoffmann, K. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *71*, 6162.
- ²⁶ Simmons, K. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256. b) Salomon, R. G., Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300.
- ²⁷ Revisiones Recientes: a) Arduengo III, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913. B) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39. C) Roth, H. D. *Nature* **2001**, *412*, 569. D) Präsang, C.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *J. Am.*

-
- Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10182. E) Itoh, T.; Nakata, Y.; Hirai, K.; Tomioka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 957.
- ²⁸ Elschembroich, C.; Salzer, A. *Organometallics: A concise Introduction*, VCH Publishers: New York, **1989**, 212.
- ²⁹ Frenking, G.; Sola, M.; Vyboishchikov, S. F. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6178.
- ³⁰ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 645.
- ³¹ Casey, C. P.; Burkhardt, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5833.
- ³² a) Rudler, H.; Durand-Réville, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 571. b) Pfeiffer, J.; Dötz, K. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 4353.
- ³³ Barluenga, J.; Ballesteros, A.; Bernardo de la Rúa, R.; Santamaría, J.; Rubio, E.; Tomás, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1834.
- ³⁴ Barluenga, J.; Bernardo de la Rúa, R.; de Saa D.; Ballesteros, A.; Tomás, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4981.
- ³⁵ Barluenga, J.; García-García, P.; de Saa, D.; Fernández-Rodríguez, M. A.; de la Rúa, B. R.; Ballesteros, A.; Aguilar, E.; Tomás, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2610.
- ³⁶ Barluenga, J.; de Saa, D.; Gómez, A.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; de Prado, A.; Tomás, M.; Suárez-Sobrino, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6225.
- ³⁷ Barluenga, J.; Tudela, E.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2349.
- ³⁸ Barluenga, J.; Gómez, A.; Santamaría, J.; Tomás M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14628.
- ³⁹ Gómez A. *Tesis doctoral* **2009**, *Universidad de Oviedo*.
- ⁴⁰ Barluenga, J.; Gómez, A.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1306.

⁴¹ Para la desactivación del gel de sílice: ver parte experimental.

⁴² Ver ref. 37

⁴³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed. Pergamon Press, **1980**.

⁴⁴ a) Aumann, R.; Fischer, E. O. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 954. b) Harvey, D. F.; Brown, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2529. c) Fogel, L.; Hsung, R. P.; Wulff, W. D.; Sommer, R. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5580.

⁴⁵ Layer, R. W. *Chem. Rev.* **1963**, 489.