



CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

# **REACTIVIDAD DE HETEROCICLOS TENSIONADOS DE TIPO DADOR- ACEPTOR**

## **REACTIVITY OF DONOR- ACCEPTOR STRAINED HETEROCYCLES**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**  
**Máster Interuniversitario en Descubrimiento de**  
**Fármacos Curso 2019-2020**

**TOMÁS GARRIDO DE ÁVILA**

Director:

**Rubén Manzano San José**

Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica  
Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá



**CEU**  
*Universidad  
San Pablo*



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



**Universidad  
de Alcalá**

**Autorización de la presentación del TFM en Descubrimiento de Fármacos  
Curso 2019-2020**

**Nombre y apellidos del director del TFM: Rubén Manzano San José**

**Categoría Profesional: Profesor Ayudante Doctor**

**Departamento/Unidad: Química Orgánica y Química Inorgánica**

**Centro: Facultad de Farmacia**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo titulado:

**“Reactividad de heterociclos tensionados de tipo dador-aceptor”**

que ha realizado **D. Tomás Garrido de Ávila** como Trabajo Fin de Máster, para el Máster Interuniversitario en Descubrimiento de Fármacos, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección y autoriza su presentación.

En Alcalá de Henares, a 24 de junio de 2020

Firma: Rubén Manzano San José

## **RESUMEN:**

La reactividad de anillos tensionados de tres eslabones, tales como ciclopropanos, epóxidos o aziridinas, ha suscitado un gran interés en química orgánica debido a su versatilidad como sustratos de partida de compuestos de interés bioactivo. En esta revisión bibliográfica, se presentan los trabajos más relevantes sobre la reactividad de epóxidos y aziridinas con un grupo dador y otro aceptor de electrones en carbonos contiguos dentro del anillo (epóxidos y aziridinas D-A). Esta disposición facilita la ruptura selectiva del enlace C–C en condiciones suaves, especialmente en presencia de ácidos de Lewis, formando así un intermedio de tipo iluro clave para su posterior reacción con otros compuestos.

## **ABSTRACT:**

The reactivity of strained three-membered rings, such as cyclopropanes, epoxides or aziridines, has arisen a great interest in organic chemistry due to their versatility as substrates for the synthesis of bioactive compounds. In this review, the most relevant studies on the reactivity of epoxides and aziridines with a donor and an acceptor group on adjacent carbons (D-A epoxides and aziridines) are presented. This arrangement facilitates the C–C bond cleavage under mild conditions, especially in the presence of Lewis acids, thus forming a key ylide intermediate that determines the subsequent reactivity with other compounds.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

Ar: Aromático.

Az: Aziridina.

Box: Bisoxazolina.

D-A: Dador-aceptor.

DCE: Dicloroetano

DCM: Diclorometano

EA: Electroattractor.

ED: Electrodonador.

ee: exceso enantiomérico.

eq: equivalentes

er: relación enantiomérica

In: Intermedio.

L: Ligando.

PyBox: Piridinabisoxazolina.

t.a: Temperatura ambiente

THIQ: Tetrahidroisoquinolinas

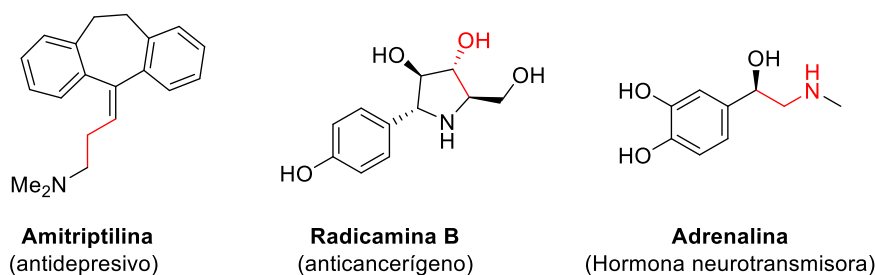
T.M: Tamices moleculares

## ÍNDICE

1	Introducción .....	1
2	Reactividad de aziridinas D-A.....	3
2.1	Reacción con nucleófilos.....	4
2.2	Cicloadiciones .....	7
2.2.1	Cicloadiciones [3+2] .....	7
2.2.1.1	Reacciones con indoles.....	7
2.2.1.2	Reacciones con olefinas.....	11
2.2.1.3	Reacciones con aldehídos .....	15
2.2.1.4	Reacción con iminas .....	18
2.2.1.5	Otros casos .....	19
2.2.2	Cicloadiciones [4+2] .....	21
2.2.3	Cicloadiciones [3+3] .....	21
3	Reactividad de epóxidos D-A.....	24
4	Conclusiones y perspectiva de futuro .....	30
5	Bibliografía.....	31

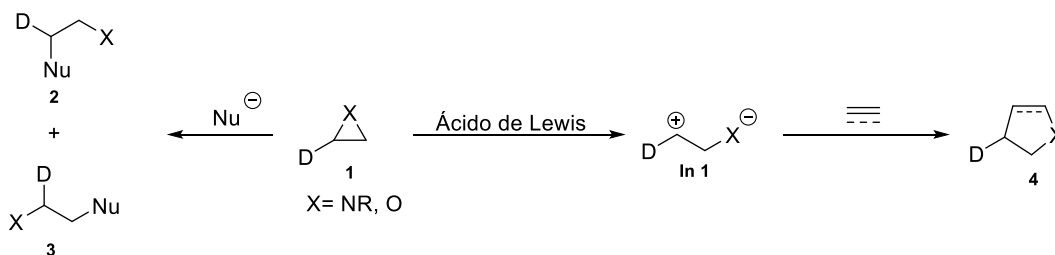
# 1 Introducción

Los anillos tensionados de tres eslabones, como ciclopropanos, epóxidos o aziridinas, son intermedios muy versátiles en química orgánica tanto para la fabricación industrial de productos químicos básicos (como polietilenamina, etilenglicol o resinas epoxi) como para la síntesis de estructuras biológicas de interés, como fármacos y productos naturales (Figura 1).<sup>1,2,3,4,5</sup>



*Figura 1: Ejemplos de fármacos sintetizados a partir de ciclopropanos, epóxidos y aziridinas*

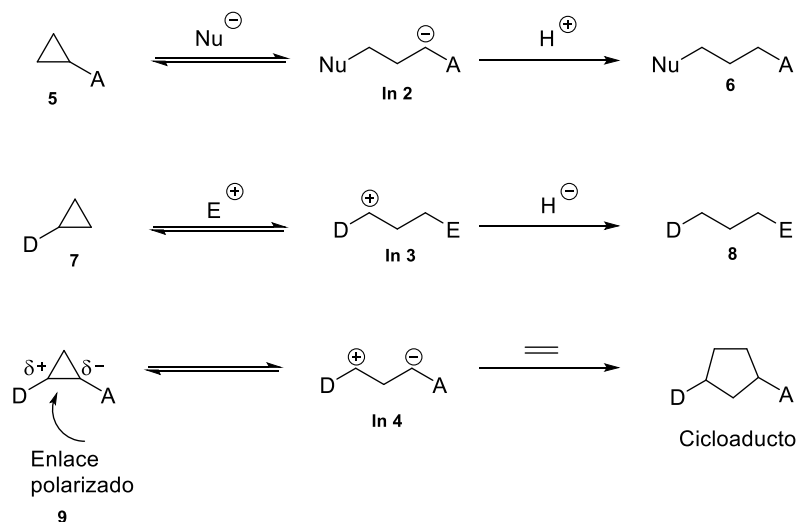
La reactividad convencional de epóxidos y aziridinas, consiste en la ruptura del enlace C–X debido a la polarización del mismo. En este contexto, se enmarcan las reacciones con nucleófilos, en las que la ruptura del enlace C–X determina la selectividad del proceso o las cicloadiciones formales catalizadas por ácidos de Lewis, con dipolarófilos como alquenos, alquinos, aldehídos o cetonas (Esquema 1).<sup>6,7,8,9</sup> Únicamente bajo condiciones termolíticas o fotoquímicas, ha sido posible la ruptura C–C de epóxidos y aziridinas.<sup>10</sup>



*Esquema 1: Reactividad convencional de epóxidos y aziridinas (ruptura del enlace C–X)*

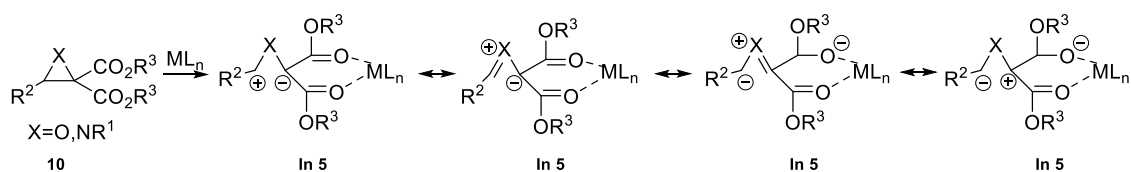
La reactividad de ciclopropanos depende en gran medida de sus sustituyentes, de manera que un grupo dador o aceptor polariza el enlace C–C, favoreciendo así la reacción con un electrófilo o un nucleófilo respectivamente.<sup>11,12</sup> Un tipo particular de ciclopropanos, son aquellos que tienen un grupo dador y otro

aceptor en carbonos contiguos. En estos ciclopropanos, conocidos como ciclopropanos dador-aceptor (D-A),<sup>13</sup> uno de los enlaces C–C está muy polarizado y se puede romper generando un dipolo, lo que determina su reactividad con nucleófilos, electrófilos, reacciones de cicloadiciones o reagrupamiento de anillo (Esquema 2).<sup>14</sup>



**Esquema 2: Reactividad de ciclopropanos**

De forma análoga, el concepto dador-aceptor en ciclopropanos se puede extender a otras estructuras tensionadas, como epóxidos y aziridinas. En este caso, la ruptura del enlace C–C en aziridinas y epóxidos D-A origina un intermedio de tipo iluro de azometina o de carbonilo respectivamente (Esquema 3) lo que puede permitir el descubrimiento de nuevos patrones de reactividad para acceder a estructuras de interés biológico.



**Esquema 3: Formación de un iluro de azometina o carbonilo a partir de una aziridina o epóxido**

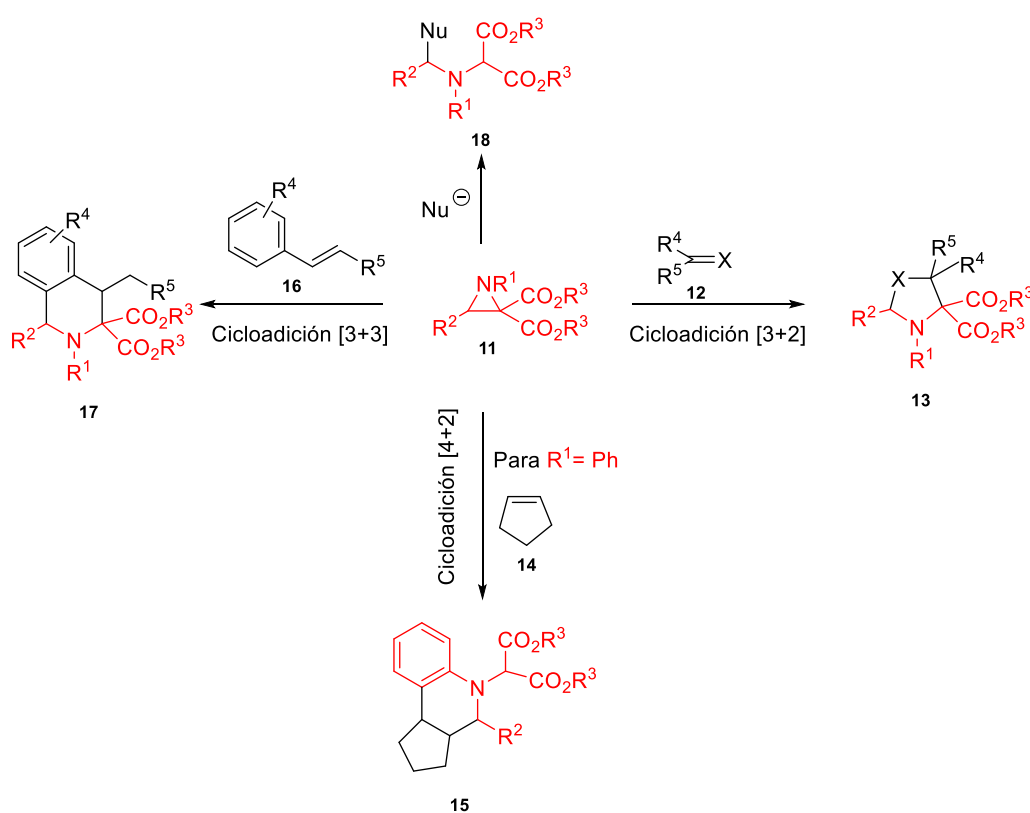
A diferencia de los ciclopropanos D-A, los análogos nitrogenados y oxigenados han sido mucho menos estudiados, y no hay tanta bibliografía de esta reactividad, por ello se presentan a continuación los trabajos más relevantes de reacciones con aziridinas y epóxidos D-A con ruptura del enlace C–C, desde que Johnson en 2004 consiguió, por primera vez, trasladar el concepto D-A de

ciclopropanos a aziridinas para sintetizar, con éxito, policiclos de interés mediante reacciones de cicloadición.<sup>15</sup>

## 2 Reactividad de aziridinas D-A

Debido al interés que presentan las aziridinas como precursores nitrogenados de estructuras con actividad biológica y conociendo los antecedentes de la reactividad D-A de los ciclopropanos, se ha llevado a cabo un estudio de este mismo tipo de reactividad en aziridinas.

La presencia de un grupo dador y otro aceptor en carbonos contiguos de un anillo de aziridina produce la labilización del enlace C–C, favoreciendo así su ruptura selectiva frente a la del enlace C–N. Este efecto está aún más favorecido en presencia de un ácido de Lewis u otros aditivos. El intermedio resultante es un iluro de azometina (Esquema 3, para X=NR), que puede dar reacciones con nucleófilos y cicloadiciones (Esquema 4).

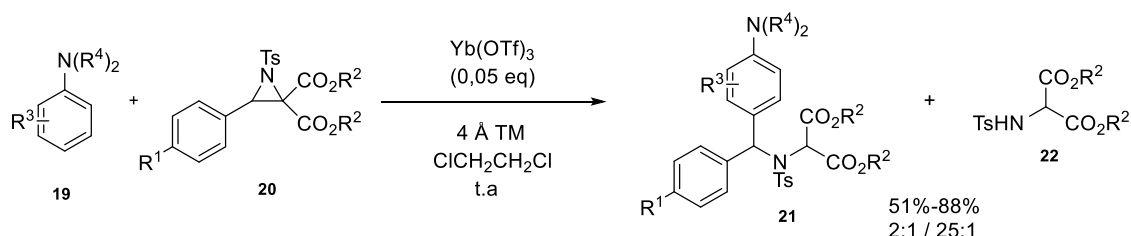


Esquema 4: Reactividad de aziridinas D-A basada en la ruptura del enlace C–C



## 2.1 Reacción con nucleófilos

La reacción de aziridinas D-A con anilinas, como nucleófilo, catalizada por ácidos de Lewis permite obtener diarilmetilaminas con ruptura selectiva del enlace C–C (Esquema 5).<sup>16</sup>

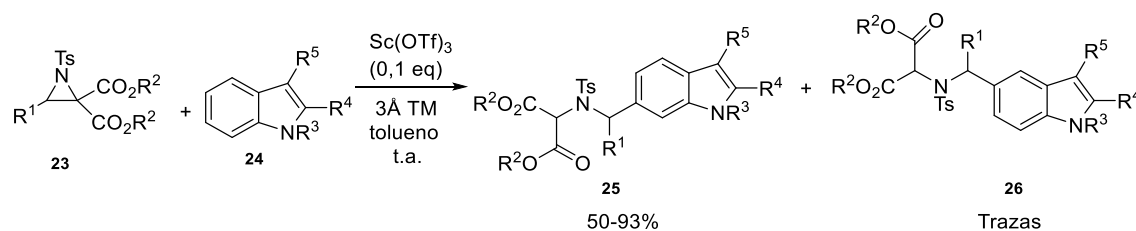


Esquema 5: Reacción de aziridinas D-A con anilinas

Mediante la optimización de las condiciones de reacción se consiguieron buenos rendimientos, minimizando además la formación del subproducto de descomposición de la aziridina (**22**). Es muy significativo el impacto de catalizador sobre la reacción, ya que esta no tiene lugar con otros ácidos de Lewis como  $Zn(OTf)_2$  o  $Mg(OTf)_2$ .

Se estudió la influencia de distintos sustituyentes sobre la aziridina y la anilina. Al modificar el sustituyente  $R^1$  sobre la aziridina, se obtuvieron generalmente buenos resultados, y no se observaron efectos electrónicos. También se estudió el efecto de los grupos éster ( $CO_2R^2$ ) y se obtuvo que los ésteres bencílicos proporcionaban mayor rendimiento (88%), aunque con una mayor formación del subproducto **22**. La modificación de la anilina no afectó significativamente al rendimiento obtenido, aunque en alguna ocasión provocó un aumento del subproducto, como por ejemplo al emplear N-fenilpirrolidina como nucleófilo. Modificar el nucleófilo a 1,3-dimetoxibenceno, en vez de la anilina, permitió obtener la correspondiente diarilmetilamina con un 72% de rendimiento.

La reacción de aziridinas D-A con indoles fue estudiada por el grupo de Zheng en 2014.<sup>17</sup> En particular se estudió la alquilación de 2,3-dialquilindoles en posiciones C5 y C6 (Esquema 6), lo que resulta interesante por la presencia de este tipo de compuestos en fármacos y productos naturales.

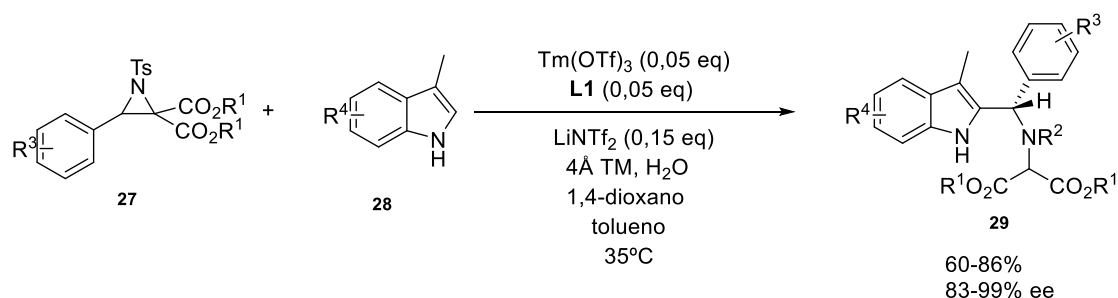


**Esquema 6: Reacción de aziridinas D-A con 2,3-dialquilindoles**

La formación preferente de los productos de alquilación se consiguió mediante el empleo de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$  o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como catalizadores. El producto mayoritario fue el de alquilación en C6 (**25**), aunque en algunos casos se obtuvo el producto de alquilación en C5 de forma minoritaria. Mediante un estudio computacional (ver más adelante en apartado **2.2.1.1**), se comprobó que el estado de transición para obtener el producto de alquilación en C5 es de mayor energía (15,1 Kcal/mol) que para obtener el producto de alquilación en C6, lo que explica la selectividad observada. Además, al utilizar tolueno como disolvente, tamices moleculares de 3Å (0,1 equivalentes) y duplicar la cantidad del indol el rendimiento mejoraba.

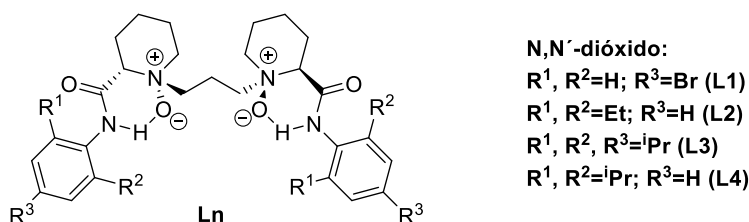
Se estudió la influencia de los distintos sustituyentes en las aziridinas D-A y se comprobó que la reacción toleraba bien sustituyentes aromáticos, con grupos electrodonadores y electroattractores, por lo que no tienen gran impacto los efectos electrónicos en este caso. Por el contrario, la reacción no toleraba bien un sustituyente dador ciclohexilo ( $\text{R}^1$ ), ya que no se observó transformación de los materiales de partida. También se estudió la influencia de distintos sustituyentes alifáticos en posiciones C2 y C3 ( $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ ) del indol y se comprobó la importancia de la presencia de ambos para obtener un buen rendimiento y selectividad. Así, con indoles monosustituídos en posición C3, el rendimiento de la alquilación en C6 disminuyó a un 50% y con indoles monosustituídos en posición C2 la reacción no tuvo lugar.

La alquilación enantioselectiva de 3-metilindoles, mediante aziridinas D-A, fue estudiada por el grupo de Feng en 2018 (Esquema 7)<sup>18</sup> y permitió sintetizar compuestos con estructura de indol de forma estereocontrolada.



**Esquema 7: Reacción enantioselectiva de aziridinas D-A con 3-metilindoles**

Mediante una optimización inicial de las condiciones de reacción se comprobó que los mejores resultados en cuanto a rendimiento y enantioselectividad se obtenían al emplear  $\text{Tm(OTf)}_3$  como precursor metálico y el N,N'-dióxido **L1** como ligando quiral (Figura 2), además de una mezcla H<sub>2</sub>O/dioxano como aditivo. La coordinación del aditivo con el complejo metálico cambia la geometría octaédrica del catalizador a una geometría dodecaédrica, mejorando la enantioselectividad del proceso. Se estudió, en la aziridina, la influencia de distintos aromáticos con sustituyentes electrodonadores y electroattractores y se obtuvieron en general buenos rendimientos y enantioselectividades, siendo los sustituyentes halogenados los que proporcionaron mayor enantiocontrol. Sin embargo, se observaron posibles efectos estéricos al introducir un halógeno en posición meta del sustituyente aromático, lo que provocó una disminución del rendimiento al 60% (no se estudiaron restos arilo orto-sustituidos). También se estudió el efecto de distintos grupos protectores sobre el nitrógeno de la aziridina, así como de diferentes ésteres, obteniendo elevadas enantioselectividades en la mayoría de los casos, aunque al introducir un éster isopropílico en R<sup>1</sup> la enantioselectividad se redujo ligeramente (83%).



**Figura 2: Ligandos quirales tipo N,N'-dioxido**

## 2.2 Cicloadiciones

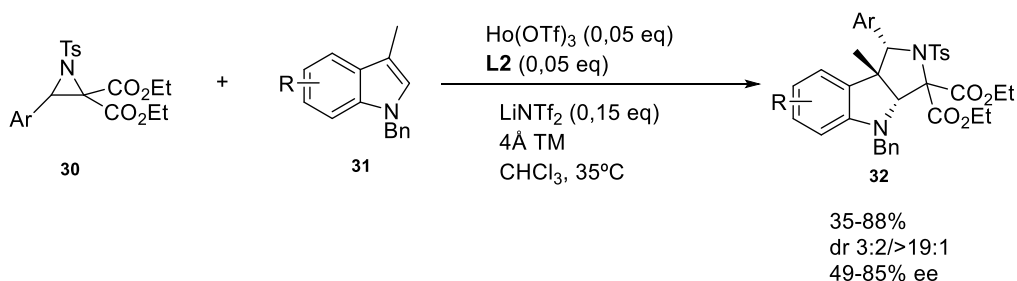
Las reacciones de cicloadición basadas en la ruptura del enlace C–C de aziridinas D-A permite obtener compuestos heterocíclicos nitrogenados, de interés por su potencial bioactividad. A continuación, se presentan los estudios más relevantes clasificados en: cicloadiciones [3+2], [4+2] y [3+3] (Esquema 4).

### 2.2.1 Cicloadiciones [3+2]

La ruptura del enlace C–C de una aziridina D-A genera un iluro de azometina, que puede reaccionar como 1,3-dipolo con un dipolarófilo a través de una cicloadición [3+2] y producir heterociclos nitrogenados de cinco eslabones, como imidazolinas, pirrolidinas u oxazolidinas (Esquema 4).

#### 2.2.1.1 Reacciones con indoles

La reacción de N-bencilindoles con aziridinas D-A, catalizada mediante ácidos de Lewis, permitió la obtención de los productos de cicloadición [3+2] correspondientes (Esquema 8).<sup>18</sup> Se comprobó el marcado efecto del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno del indol, ya que en condiciones similares los indoles NH análogos producían únicamente los correspondientes productos de alquilación en C2 (Esquema 7). Por lo tanto, se puede tener un control de la reactividad modificando el sustituyente sobre el átomo de nitrógeno.



Esquema 8: Reacción de aziridinas D-A con N-bencilindoles

Para la reacción de cicloadición se comprobó que el sistema catalítico óptimo implicaba el empleo de  $\text{Ho}(\text{OTf})_3$  y el ligando quiral **L2** (Figura 2), y en este caso no fue necesario el empleo de otros aditivos aparte de  $\text{LiNTf}_2$ . Se estudió la influencia de distintos sustituyentes aromáticos en la aziridina y se obtuvieron buenos resultados, en cuanto a rendimiento y selectividad. Se observó un mayor impacto sobre la eficacia y selectividad de la reacción al introducir sustituyentes en distintas posiciones del indol. Al introducir un halógeno en posiciones 5 ó 6 del indol el rendimiento se reduce drásticamente, y la reacción no tiene lugar con un cloro en posición 4. Un sustituyente metilo en posiciones 5, 6 ó 7 produce una disminución en el rendimiento y la selectividad. Además, otro sustituyente metilo en posición C2 provoca una disminución drástica en cuanto a la diastereo- y enantioselectividad, aunque mantiene el rendimiento de la reacción. Se concluye que tanto los efectos estéricos como electrónicos son importantes para el rendimiento y la estereoselectividad de la reacción.

Se propone un mecanismo para las distintas reactividades observadas en función del sustituyente sobre el átomo de N, es decir alquilación o cicloadición (Figura 3). Inicialmente se rompe el enlace C–C de la aziridina y se genera un iluro de azometina, que se coordina al metal (**In 6**). Este intermedio puede seguir dos vías: en la vía **a** se da en primer lugar una migración 2,3 seguida de la pérdida de un hidrógeno, para la rearomatización del indol, dándose así el producto de alquilación; en la vía **b**, favorable para N-bencilindoles, el enolato metálico ataca al carbocatión en posición C2 del indol, dándose la cicloadición [3+2].

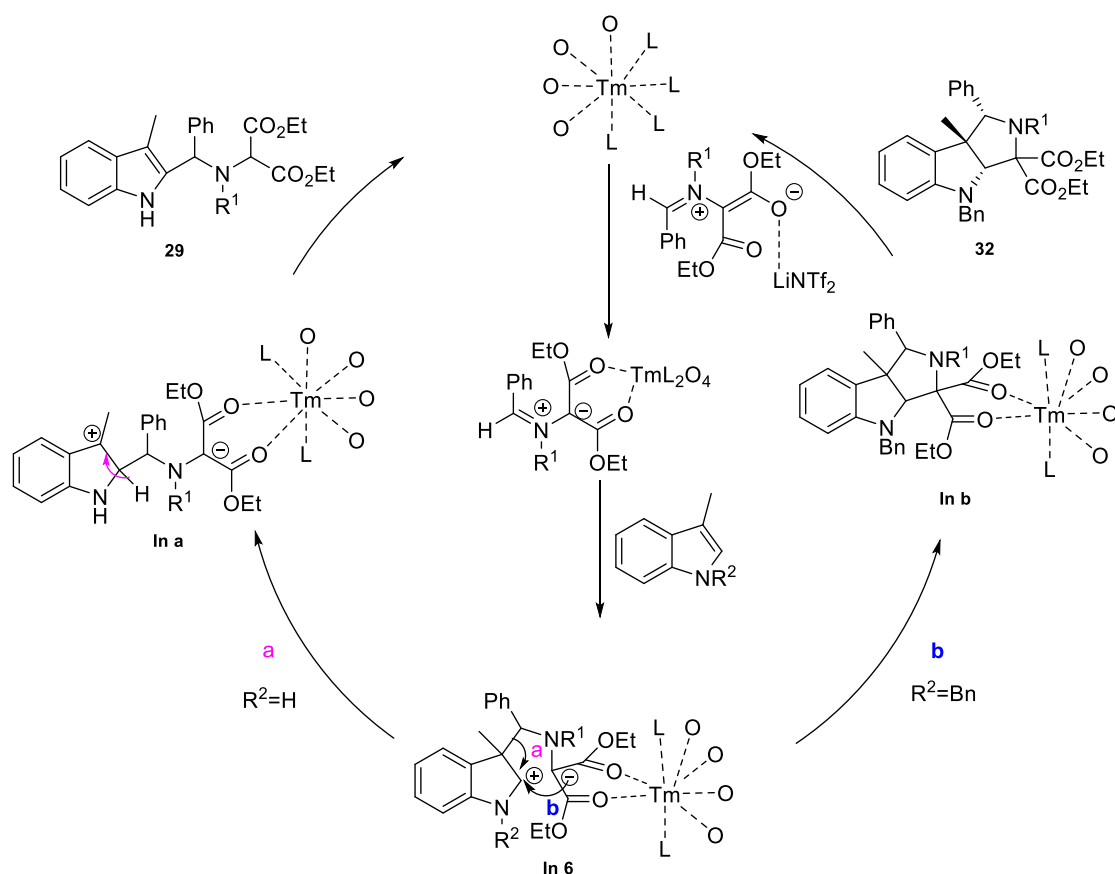
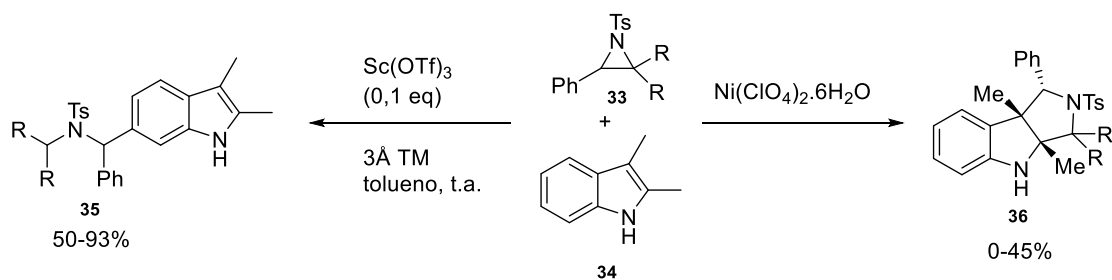


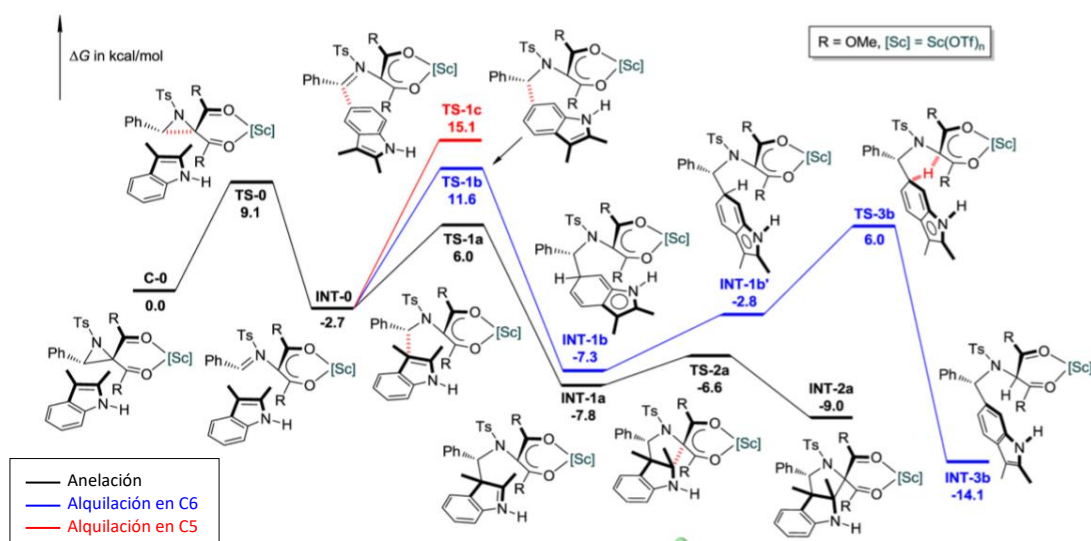
Figura 3: Mecanismo de la reactividad de indoles según su N-sustituyente

En la reacción entre aziridinas D-A e indoles 2,3-disustituídos es posible la formación selectiva de los productos de cicloadición [3+2] mediante la elección adecuada del catalizador ácido de Lewis.<sup>17</sup> Así, por ejemplo, con  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como catalizador el producto mayoritario es el de alquilación en posiciones C6 del indol, como se vio anteriormente (apartado 2.1) y con  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  el producto principal es el de cicloadición [3+2] (Esquema 9).



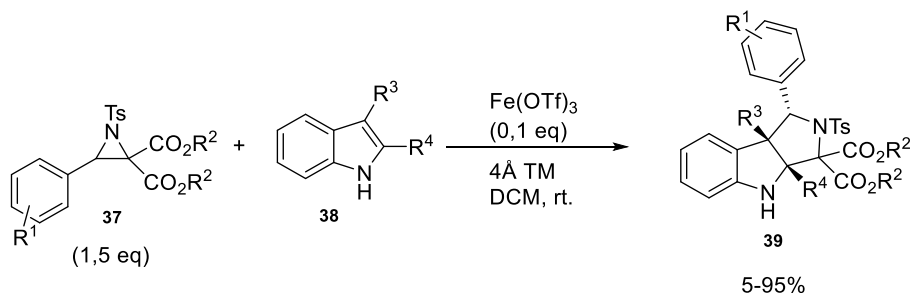
Esquema 9: Reacción de aziridinas D-A con 2,3-dialquilindoles en función del catalizador (para  $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$ )

Para intentar elucidar el origen de la diferencia de selectividad observada se llevó a cabo un estudio, en el que se comprobó que al añadir el catalizador  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  al cicloaducto **36** se convertía en el producto de alquilación **35**. A partir de estos experimentos se concluyó que tanto en la reacción de anelación como en la de alquilación, se obtienen inicialmente los productos de anelación. Con el fin de explicar el mecanismo de la reacción se llevó a cabo un estudio computacional (Figura 4). Se comprueba que la anelación es la vía cinéticamente más favorable, pero es reversible, de manera que en condiciones termodinámicas se puede revertir la situación hacia la vía azul, que conduce al producto de alquilación C6, termodinámicamente más estable. Esto explica por qué siempre se observa la formación inicial de los productos de anelación. El intermedio que conduce a la alquilación C5, **TS-1c** es de muy alta energía (15,1 Kcal/mol), lo que explica que éste se obtenga de manera minoritaria.



**Figura 4: Mecanismo para la formación de productos de anelación o alquilación**

Un estudio relacionado con el anterior sobre la reacción de aziridinas D-A e indoles 2,3-disustituidos catalizada por  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ , un ácido de Lewis más débil, condujo también a los productos de cicloadición [3+2] (Esquema 10).<sup>19</sup>

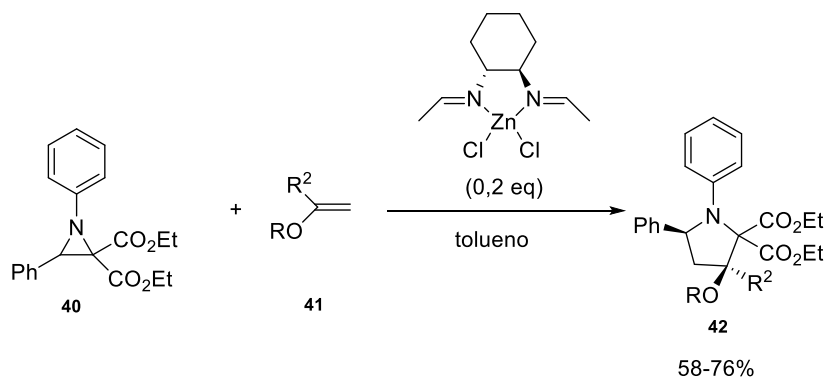


**Esquema 10: Reacción de aziridinas D-A con 2,3-dialquilindoles catalizada por un complejo de hierro**

Se estudió la influencia de distintos sustituyentes tanto en la aziridina como en el indol a la reacción, y por lo general se obtuvieron buenos resultados en cuanto a rendimiento y selectividad. Solo bajó el rendimiento considerablemente con indoles monosustituídos ( $R^3=H$  o  $R^4=H$ ). Como excepción se observó que al introducir un sustituyente p-nitrofenilo en el  $R^1$  aromático de la aziridina se obtenía una mezcla del cicloadducto **39** y un producto de alquilación del indol, lo que apunta a la importancia de los efectos electrónicos para el control de la reacción. También se observó que indoles N-alquilsustituídos conducían a productos de alquilación, por lo que se confirma la importancia de los sustituyentes del indol sobre el átomo de nitrógeno para el control de la reactividad.

### 2.2.1.2 Reacciones con olefinas

En un trabajo pionero del grupo de S.Johnson en 2004,<sup>15</sup> se publicó la reacción de cicloadición [3+2] de olefinas con aziridinas D-A con ruptura del enlace C–C del heterociclo tensionado catalizada por ácidos de Lewis (Esquema 11).

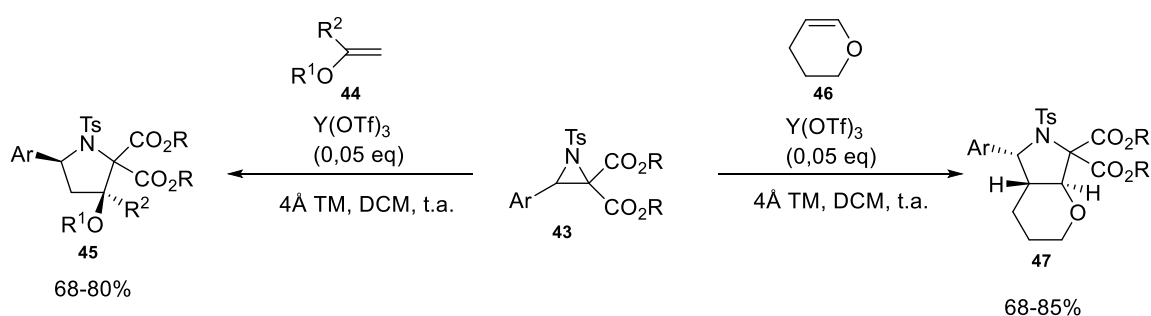


**Esquema 11: Reacción de aziridinas D-A con viniléteres acíclicos**



Las condiciones óptimas de reacción implicaban el empleo de un complejo de cinc como catalizador y tolueno como disolvente. Se comprobó que este tipo de cicloadición [3+2] únicamente se daba con rendimientos aceptables al emplear viniléteres acíclicos como sustratos, ya que al emplear otro tipo de olefinas se obtenía otro tipo de reactividad (ver apartado **2.2.2**). Además, esta reacción se llevó a cabo en ausencia de agua para evitar la formación de productos de descomposición.

Gracias al trabajo de S.Johnson y su grupo,<sup>15</sup> se dio paso a multitud de trabajos de ruptura C–C, muchos de ellos con olefinas como sustratos para la síntesis de ciclos nitrogenados. En línea con el trabajo pionero de S.Johnson, el grupo de Zhang publicó en 2011 la reacción de aziridinas D-A con éteres vinílicos cíclicos y acíclicos,<sup>20</sup> catalizada por Y(OTf)<sub>3</sub>, mediante la cual se obtienen pirrolidinas de interés para la síntesis de fármacos y productos naturales (Esquema 12).

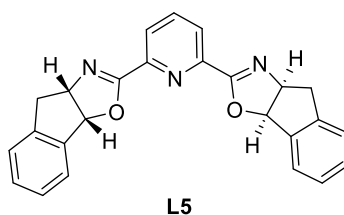


*Esquema 12: Reacción de aziridinas D-A con viniléteres y dihidropirano*

Para la reacción con dihidropirano se comprobó que la presencia de grupos electrodonadores y electroattractores en el anillo aromático de la aziridina D-A (Ar) conducía a buenos rendimientos, por lo que los efectos electrónicos no tienen gran influencia en este caso. Sin embargo, la presencia de un sustituyente en la posición orto del anillo aromático condujo a una ligera disminución del rendimiento (68%), atribuido a efectos estéricos. Se obtuvieron resultados análogos en cuanto a rendimiento con éteres vinílicos acíclicos en su reacción con aziridinas D-A diferentemente sustituidas. Se observó una ligera disminución del rendimiento cuando la olefina rica en electrones era

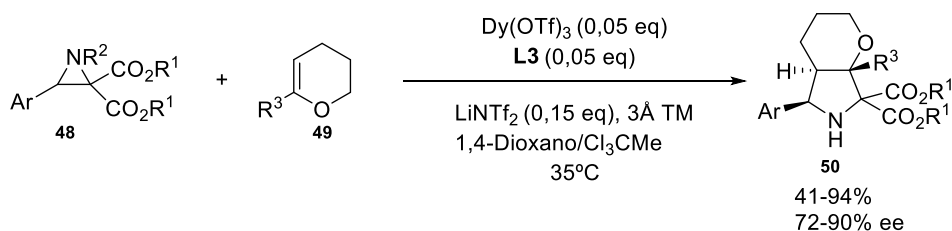
1,1-disustituida ( $R^2=Me$ ,  $OR^1=OMe$ ), que puede responder a una mezcla de efectos estéricos y electrónicos.

Además, en un intento de desarrollar una versión enantioselectiva de la reacción se empleó **L5**, PyBox (Figura 5) como ligando quiral, obteniendo los productos correspondientes con un 57-59% ee. Estos resultados suponen un precedente prometedor para una posterior síntesis asimétrica.



**Figura 5:** Ligando quiral de tipo PyBox

El grupo de Feng desarrolló en 2017 la cicloadición enantioselectiva entre aziridinas D-A y olefinas ricas en electrones (Esquema 13).<sup>21</sup> Una de las dificultades de este estudio fue el control de la selectividad en la formación de los tres estereocentros.

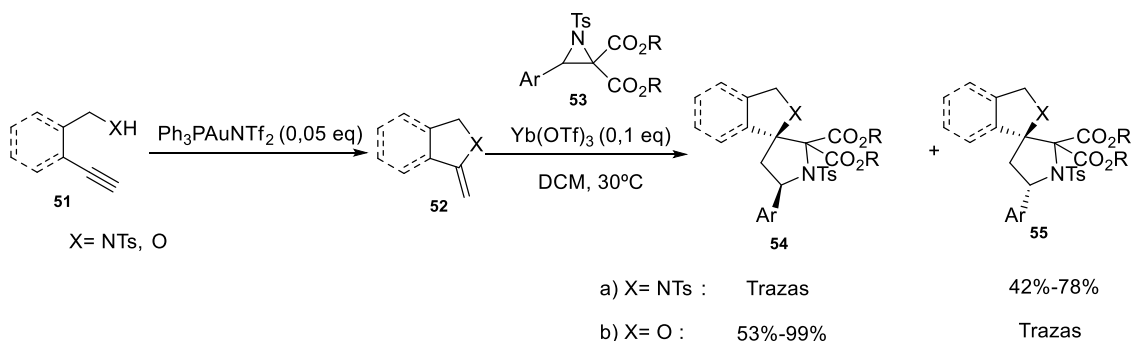


**Esquema 13:** Reacción de aziridinas D-A con olefinas ricas en electrones

Las condiciones óptimas implicaban el empleo de  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$  como catalizador ácido de Lewis y el N,N'-dióxido, **L3** (Figura 2), como ligando quiral. Se estudió la influencia de los distintos sustituyentes sobre la aziridina en el rendimiento y selectividad de la reacción. Los rendimientos obtenidos son, en general, moderados o buenos, aunque se redujeron considerablemente (41%) al introducir un sustituyente en posición orto debido a efectos estéricos. La presencia de distintos sustituyentes electrodonadores y electroattractores en el anillo aromático (Ar) condujo a rendimientos similares por lo que no se observaron importantes efectos electrónicos. Las enantioselectividades obtenidas fueron buenas en la mayoría de los casos, solo se observó un

descenso importante (72% ee) al emplear N-fosforilaziridinas en vez de las N-sulfonilaziridinas habituales. Por otro lado, la reacción no toleró la presencia de un sustituyente alifático como grupo dador en la aziridina, ya que tanto el rendimiento como la selectividad disminuyó drásticamente.

El grupo de Z. Xu publicó en 2016 la reacción en cascada de alcoholes o aminas alquínlicas con aziridinas D-A para la preparación de espirociclos nitrogenados catalizada por una combinación de ácidos de Lewis (Esquema 14).<sup>22</sup> En la primera etapa de esta transformación tiene lugar la cicloisomerización del sustrato de partida catalizada por un complejo de oro y se obtiene la olefina rica en electrones necesaria para la segunda etapa, que consiste en la cicloadición con el iluro de azometina procedente de la ruptura del enlace C–C de la aziridina catalizada por Yb(OTf)<sub>3</sub>. La combinación de los complejos metálicos resultó ser óptima para esta reacción, ya que permite un buen control diastereomérico en función del sustrato.



**Esquema 14:** Reacción en cascada de aziridinas D-A con alcoholes y aminas alquínlicas de partida

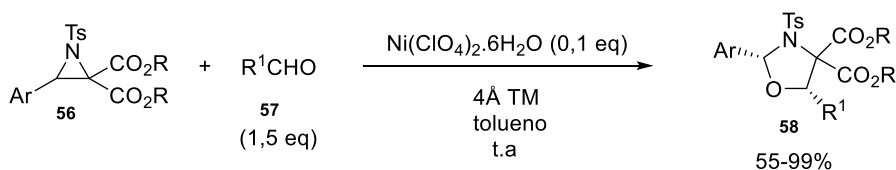
A partir de varias aminas y alcoholes alquínlicos con aziridinas, se obtuvo una variedad de compuestos espirocíclicos distintos con rendimientos generalmente moderados o buenos. Los rendimientos obtenidos para las aminas eran más bajos al introducir los sustituyentes en meta del anillo aromático de la aziridina, lo que se puede atribuir a efectos estéricos. En el caso de los alcoholes, se emplearon sustituyentes electrodonadores y electroattractores en el aromático de la aziridina, obteniendo buenos rendimientos por lo general, aunque ligeramente superiores con sustituyentes halogenados en cualquier posición

del anillo. A diferencia de las aminas alquinílicas, en el caso de los alcoholes no tienen influencia los factores estéricos en la reacción. Solo la excepción de introducir un sustituyente en el anillo aromático del sustrato alcohólico de partida disminuyó el rendimiento considerablemente (53%). También, para ambos casos se introdujo un sustituyente alifático como dador de la aziridina, sin que tuviera lugar la reacción.

Al introducir un ligando quiral de tipo PyBox (**L5**) en la reacción, para estudiar la versión enantioselectiva, se consiguió alcanzar un 39% ee, que es un resultado modesto, pero supone un precedente para estudios asimétricos posteriores.

### 2.2.1.3 Reacciones con aldehídos

La síntesis diastereoselectiva de oxazolidinas fue llevada a cabo por el grupo de Zhang en 2011,<sup>23</sup> partiendo de aziridinas D-A y aldehídos (Esquema 15).



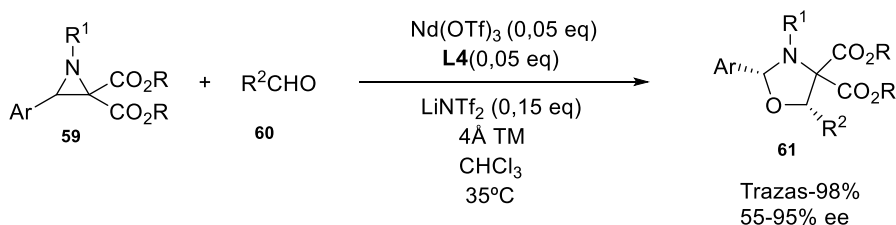
Esquema 15: Reacción general de aziridinas D-A con aldehídos

Las condiciones óptimas de reacción se obtuvieron empleando  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como catalizador. Se llevó a cabo un estudio de distintos sustituyentes en la aziridina y el aldehído de partida, con buenos resultados por lo general. Todos los ésteres alifáticos dieron resultados satisfactorios. También toleraban bien la reacción los sustituyentes electrodonadores y electroattractores que se introdujeron en cualquier posición del anillo aromático de la aziridina, aunque siendo ligeramente mejores los resultados obtenidos con estos últimos, por lo que no parecen tener gran impacto los efectos estéricos y electrónicos en la aziridina D-A. Se estudiaron diferentes aldehídos aromáticos, observándose en este caso importantes efectos electrónicos y estéricos, ya que los resultados eran mejores cuanto más ricos en electrones eran los sustituyentes del anillo aromático y más alejados se encontraban del grupo carbonilo (posición para),

así pues, introducir un sustituyente en posición orto disminuyó drásticamente el rendimiento (55%).

Al introducir un ligando quiral de tipo PyBox en la reacción, para estudiar la versión enantioselectiva de síntesis de oxazolidinas, se consiguió alcanzar un 60% ee, que es un resultado aún moderado, pero prometedor para estudios asimétricos posteriores.

En relación con el anterior trabajo, el grupo de Feng en 2016 se propuso sintetizar oxazolidinas de forma asimétrica.<sup>24</sup> Para ello, se partió también de aziridinas D-A y aldehídos, como sustratos de partida (Esquema 16).

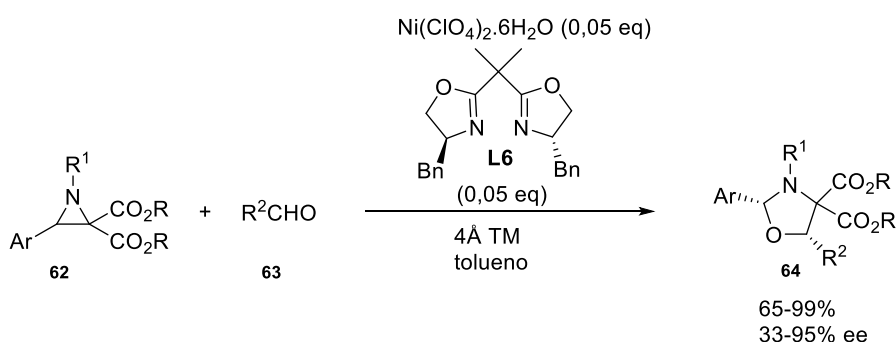


**Esquema 16: Reacción asimétrica de aziridinas D-A con aldehídos, para la síntesis de oxazolidinas**

Las condiciones óptimas de la reacción implicaban el empleo de  $\text{Nd}(\text{OTf})_3$  como catalizador ácido de Lewis y un N,N'-dióxido como ligando quiral, **L4** (Figura 2), así como la presencia de  $\text{LiNTf}_2$  como aditivo. Se estudió la influencia de distintos sustituyentes tanto para la aziridina D-A como para el aldehído con resultados variables. En el caso de los N-sustituyentes sulfonílicos aromáticos, se observó que al introducir un sustituyente en posición orto del anillo los rendimientos disminuían, atribuido a factores estéricos. Los efectos electrónicos fueron, de igual modo, relevantes, al mejorar los sustituyentes electroattractores del anillo aromático (Ar) los rendimientos. Ambos tipos de sustituyentes en posición orto disminuyeron considerablemente el rendimiento, debido a efectos estéricos. Diversos aromáticos, como el naftilo, dieron excelentes resultados de rendimiento y selectividad. La naturaleza electrónica del aldehído también tuvo un gran impacto en la eficacia y la selectividad de la reacción, ya que se comprobó que la reacción no se llegaba a dar con aldehídos alifáticos y sí con aromáticos. Especialmente buenos

fueron los rendimientos con heteroaromáticos, como el furfural, y con cinamaldehído, aunque este último disminuyó de forma considerable la enantioselectividad (55% ee).

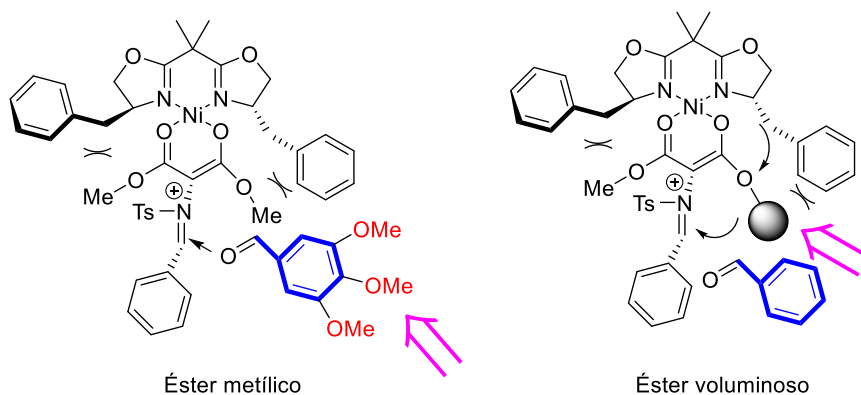
En el mismo contexto de síntesis asimétrica de oxazolidinas, se encuentra el trabajo del grupo de Zhang en 2017,<sup>25</sup> siguiendo con la estrategia de hacer reaccionar aziridinas D-A con aldehídos. En este caso se empleó el ligando quiral, **L6**, de tipo Box y un complejo de níquel como catalizador ácido de Lewis (Esquema 17).



**Esquema 17:** Síntesis asimétrica de oxazolidinas, mediante el empleo del ligando quiral Box

En el estudio de los distintos sustituyentes en la aziridina D-A, se obtuvieron buenos resultados para el rendimiento, por lo general, y variables para la selectividad. Resultó que los distintos ésteres tuvieron gran impacto en el resultado de la reacción, dando un alto rendimiento los de etilo (99%) aunque con baja enantioselectividad (33% ee). Se observó que los ésteres de terc-butilo eran los que mejor equilibrio tenían entre altos rendimientos y selectividades, poniendo de manifiesto la importancia de efectos estéricos, en el caso de la selectividad. Se propone la influencia de los ésteres más voluminosos en la orientación de la interacción entre el iluro de azometina y el aldehído hacia una determinada cara, aumentando la enantioselectividad (Figura 6). Por el contrario, no se observaron marcados efectos electrónicos ni estéricos en los distintos sustituyentes del anillo aromático (Ar), dándose la reacción, generalmente con buenos resultados. En cuanto a los aldehídos, se observaron marcados efectos electrónicos, ya que al introducir sustituyentes electrodonadores para un R<sup>2</sup> aromático mejoraba ligeramente la selectividad,

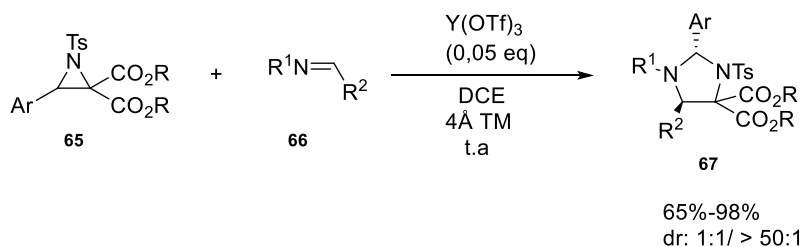
aunque se mantenían los rendimientos. En este caso, los aldehídos alifáticos dieron excelentes resultados, a diferencia del trabajo relacionado de Feng en 2016.<sup>24</sup>



**Figura 6: Influencia de los ésteres en la selectividad de la reacción**

#### 2.2.1.4 Reacción con iminas

La síntesis de imidazolidinas de interés fue estudiada por el grupo de Zhang en 2012,<sup>26</sup> partiendo de aziridinas D-A e iminas (Esquema 18).



**Esquema 18: Reacción de aziridinas D-A con iminas**

La reacción se obtuvo, de forma óptima, empleando  $Y(OTf)_3$  como catalizador. Distintos sustituyentes se estudiaron para la aziridina D-A y la imina, con moderados y buenos resultados. Todos los ésteres ( $CO_2R$ ) que se estudiaron toleraban la reacción con buenos resultados. Los efectos electrónicos tuvieron impacto en la diastereoselectividad de la reacción, ya que los sustituyentes electrodonadores presentes en el aromático dador de la aziridina (Ar) disminuían la misma. También se observaron efectos de tipo electrónico para las iminas, puesto que los sustituyentes electrodonadores en distintos  $R^2$

aromáticos disminuían la selectividad, aunque los rendimientos se mantenían. Las aldiminas heteroaromáticas también se probaron, y se observó un aumento considerable del rendimiento (98%), aunque en ausencia total de diastereoselectividad (dr 1:1). En ningún caso se observaron efectos estéricos considerables para los distintos sustituyentes. Para explicar la formación del diastereoisómero observado como producto de la reacción, se propone que el isómero trans se da mayoritariamente debido a la mayor estabilidad del confórmero, ya que en el cis hay una mayor repulsión entre el anillo aromático (Ar) y R<sup>2</sup> (Figura 7).

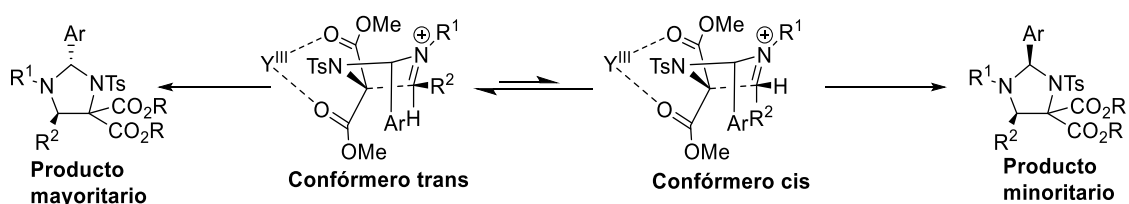
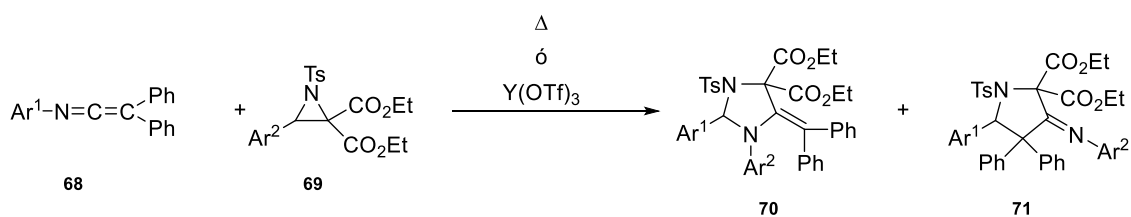


Figura 7: Formación preferente de imidazolidinas trans en la reacción de aziridinas D-A con iminas

### 2.2.1.5 Otros casos

También se han realizado estudios de cicloadición [3+2] partiendo de otros sustratos menos comunes en síntesis orgánica, como las ceteniminas. El grupo de A.Vidal sintetizó imidazolidinas y pirrolidinas de interés bioactivo,<sup>27</sup> partiendo de aziridinas D-A (Esquema 19).



Esquema 19: Síntesis de imidazolidinas y pirrolidinas partiendo de aziridinas D-A y ceteniminas

Las ceteniminas pueden dar la cicloadición con dos reactividades distintas, actuando como dipolarófilo a través del doble enlace N=C o del C=C, y los correspondientes productos de reacción con aziridinas son los heterociclos **70** y **71**. Se destaca en este estudio que un cambio en las condiciones de reacción



provocó diferente reactividad. Experimentalmente, en condiciones termolíticas se obtuvo la imidazolidina **70** y mediante el empleo de un ácido de Lewis en condiciones suaves se obtuvo la pirrolidina **71**. Para explicarlo, se propone, en base a un estudio computacional, un mecanismo (Figura 8) que consta de dos vías (azul y roja). La vía azul, con intermedios de reacción más altos en energía, se corresponde con la formación de la imidazolidina como producto final. Estos cálculos son coherentes con los resultados experimentales ya que, como se propone en el mecanismo, se requiere una gran cantidad de energía mediante tratamiento térmico para favorecer la formación de la imidazolidina. Por el contrario, la vía roja, que se corresponde con la formación de la pirrolidina, también explica de forma coherente que esta vía de control cinético se dé en condiciones más suaves, como es el empleo de un ácido de Lewis como catalizador, ya que sus intermedios están más bajos en energía. Este es un hecho de gran relevancia, ya que pone de manifiesto que el empleo de ácidos de Lewis como catalizadores puede modificar la reactividad tradicional para la ruptura C–C de tratamiento térmico.

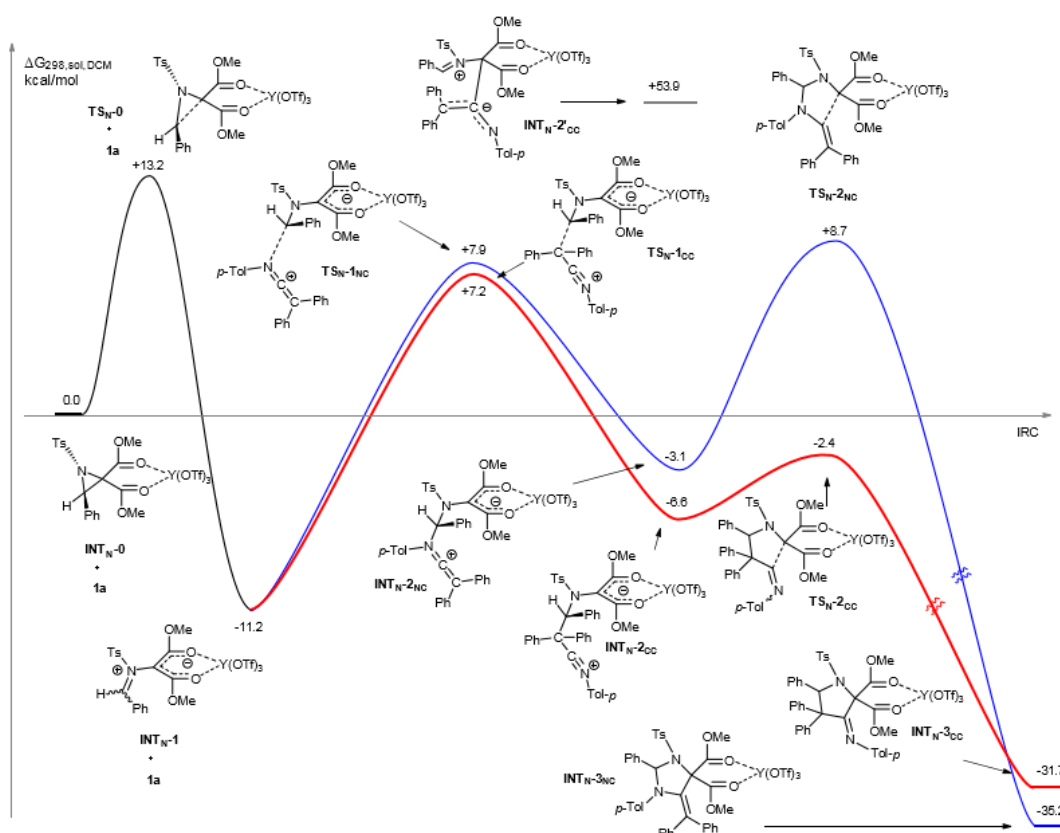
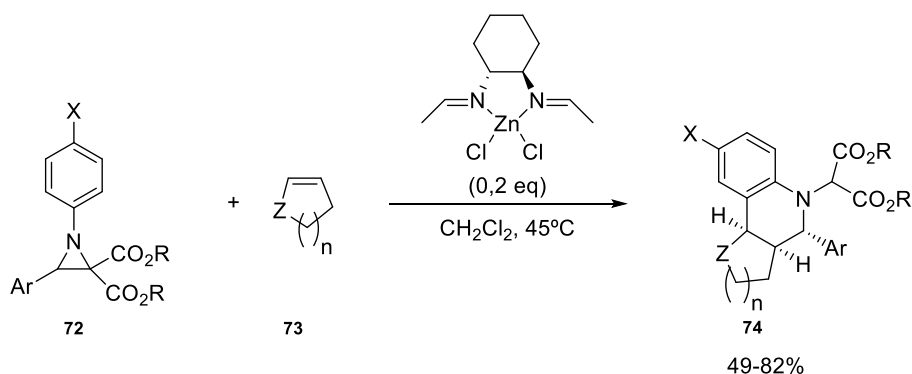


Figura 8: Mecanismo de reacción para la síntesis de imidazolinas y pirrolidinas

## 2.2.2 Cicloadiciones [4+2]

S. Johnson en 2004 observó que, al tratar N-arilaziridinas D-A con alquenos cíclicos ricos en electrones en presencia de ácidos de Lewis, se daba mayoritariamente el producto de una reacción de cicloadición [4+2] (Esquema 20).<sup>15</sup> Este resultado contrasta con la distinta reactividad observada con alquenos acíclicos ricos en electrones, que proporcionaban el cicloaducto [3+2] (apartado 2.2.1, Esquema 11).



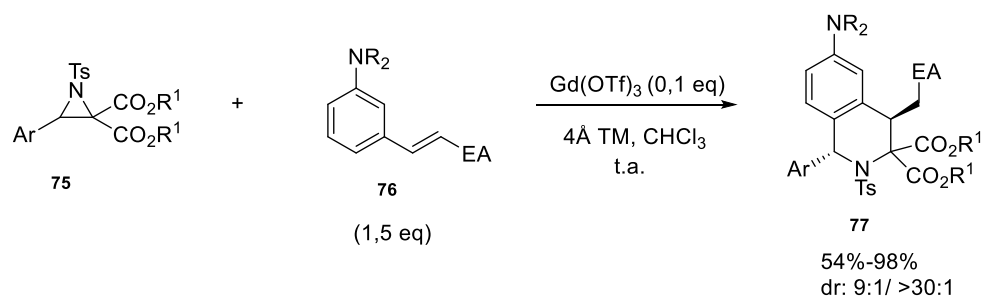
Esquema 20: Reacción de aziridinas D-A con alquenos cíclicos ricos en electrones

En este caso, también se utilizó un complejo de cinc como ácido de Lewis. En el estudio de los distintos sustituyentes de la aziridina D-A y de los alquenos cíclicos, se observaron buenos resultados por lo general, sin influencia de efectos electrónicos o estéricos. Solo se dio una excepción, al tratar la aziridina con 2,3-dihidrofurano, que disminuyó considerablemente el rendimiento (49%). Además, aún no se pudo conseguir un buen estereocontrol de la reacción.

## 2.2.3 Cicloadiciones [3+3]

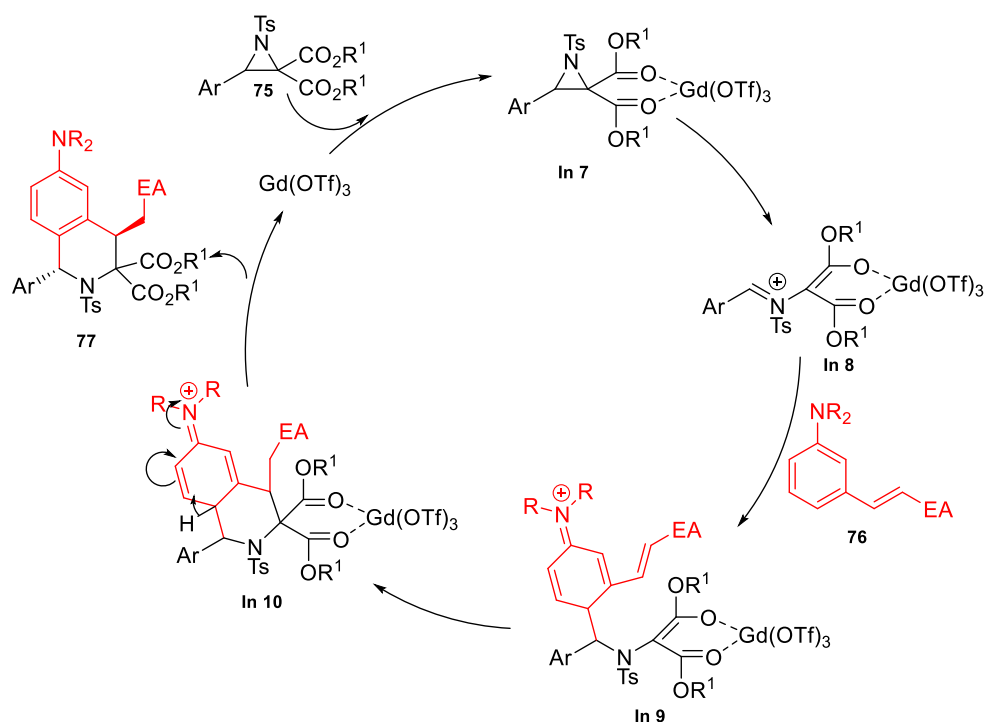
Aunque tradicionalmente las cicloadiciones [3+2] han sido las más estudiadas, en las últimas fechas se han empezado a desarrollar también cicloadiciones [3+3], con la intención de conseguir un método eficiente de síntesis de estructuras de interés biológico, como las tetrahydroisoquinolinas (THIQ).

En este contexto se encuentra el trabajo realizado por el grupo de S.-G. Kim en 2018,<sup>28</sup> logrando sintetizar THIQ partiendo de aziridinas D-A y anilinas sustituidas con una cadena alifática insaturada tipo aceptor de Michael (Esquema 21).



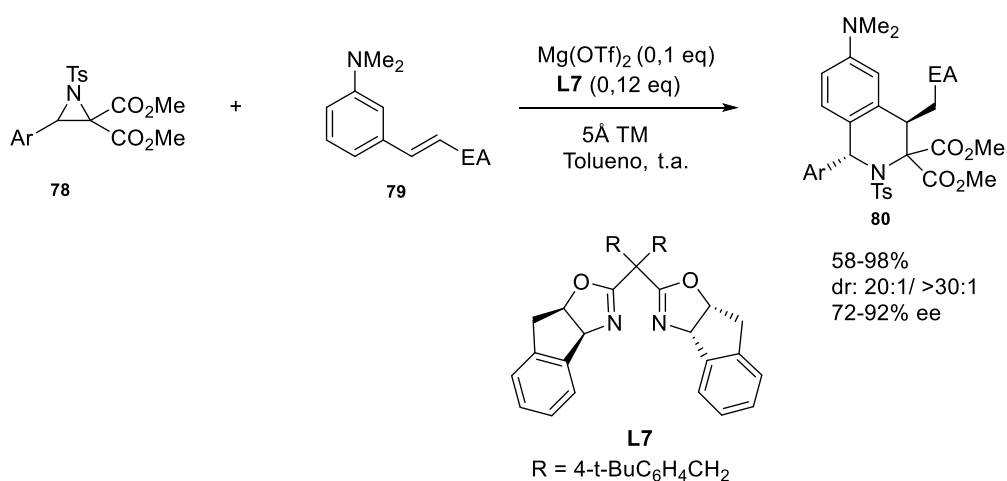
**Esquema 21: Síntesis de THIQ a partir de aziridinas D-A y anilinas con un grupo aceptor de Michael**

La formación del cicloaducto se consiguió empleando  $\text{Gd}(\text{OTf})_3$  como catalizador ácido de Lewis. Se llevó a cabo un estudio de la influencia de los distintos sustituyentes tanto en la aziridina como en la anilina, observándose entre moderados y buenos resultados. El mejor resultado, en cuanto a rendimiento, se observó con un derivado de N-fenilpiperidina (98%). Distintos aceptores de Michael, como ésteres y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados (EA) proporcionaron buenos resultados. Para la aziridina, se estudió la reacción con distintos ésteres, observándose que los isopropílicos bajaban considerablemente el rendimiento (54%) y los etílicos la selectividad (9:1), siendo los metílicos los que daban un mejor equilibrio entre altos rendimientos y selectividades. No se observaron efectos electrónicos ni estéricos relevantes al introducir distintos tipos de sustituyentes en las posiciones del anillo aromático (Ar) de la aziridina. Se propone un mecanismo (Figura 9) donde en primer lugar se da una reacción con un nucleófilo (tipo Friedel-Crafts) y posteriormente una adición de Michael.



**Figura 9: Mecanismo para la formación de THIQ**

El grupo de S.-G. Kim también consiguió llevar a cabo una síntesis asimétrica de THIQ en 2019,<sup>29,30</sup> partiendo de aziridinas D-A y anilinas, y añadiendo a la reacción el ligando quiral **L7** (Esquema 22).



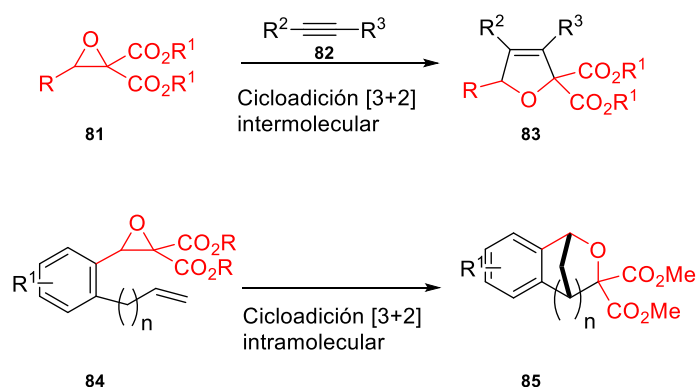
**Esquema 22: Síntesis asimétrica de THIQ**

En este caso se comprobó que el sistema catalítico óptimo implicaba el empleo de  $\text{Mg}(\text{OTf})_2$  y el ligando quiral **L7**. El estudio de los distintos sustituyentes en la aziridina y la anilina dio entre moderados y buenos resultados para el

rendimiento, y buenas selectividades por lo general. En cuanto al aceptor de Michael sobre la anilina, se ensayaron distintos ésteres y cetonas como grupos electroattractores, observándose resultados considerablemente mejores para las cetonas en cuanto a rendimiento, aunque se mantenían similares las selectividades. En el caso de las aziridinas, se observaron efectos electrónicos al introducir grupos electrodonadores en el aromático (Ar), debido a una ligera disminución de la enantioselectividad.

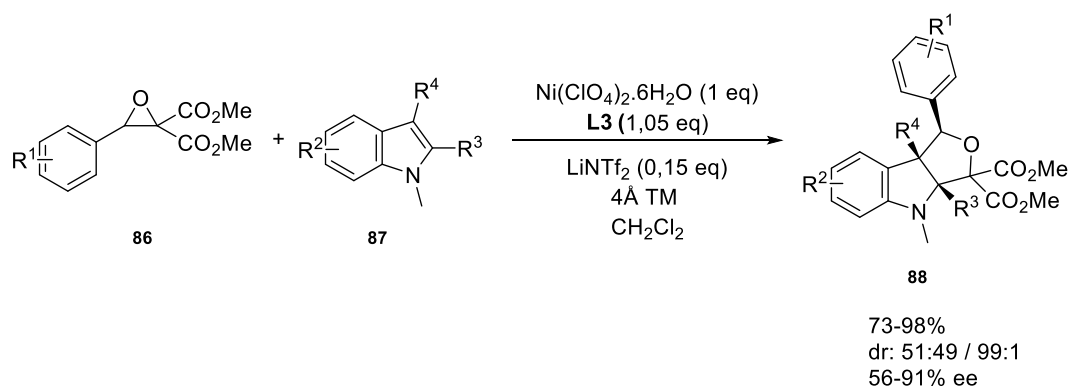
### 3 Reactividad de epóxidos D-A

De forma análoga a las aziridinas, los epóxidos presentan gran interés como precursores oxigenados de estructuras con actividad biológica. Mediante una aproximación dador-aceptor análoga a la descrita para ciclopropanos y aziridinas, la ruptura selectiva del enlace C–C, favorecida con el empleo de un ácido de Lewis, implica la formación de un iluro de carbonilo como intermedio (Esquema 3, para X=O). La principal reactividad estudiada de estos iluros ha sido la cicloadición [3+2], tanto intermolecular como intramolecular (Esquema 23), consiguiendo así productos de interés biológico como dihidrofuranos, tetrahydrofuranos u oxazolidinas.



Esquema 23: Esquema general de la reactividad de epóxidos D-A

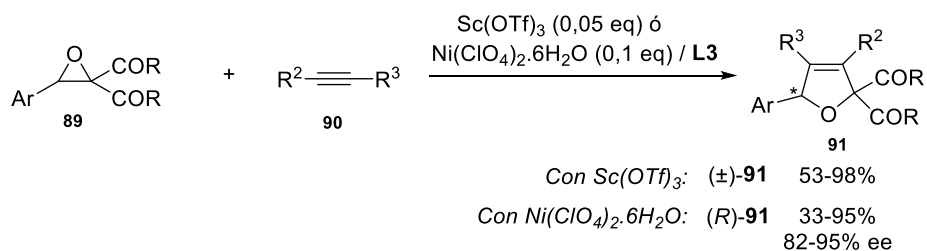
En esta línea, se encuentra el trabajo del grupo de X. Feng en 2015,<sup>31</sup> en el que se consiguen sintetizar furoindoles de forma enantioselectiva, a partir de N-metilindoles y epóxidos D-A (Esquema 24).



**Esquema 24: Síntesis enantioselectiva de furoindoles a partir de epóxidos D-A e indoles**

El empleo de cantidades estequiométricas de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y el ligando quiral **L3** (Figura 2) fue necesario para las condiciones óptimas de esta reacción. Se estudiaron distintos sustituyentes tanto en los epóxidos como en los N-metilindoles, con resultados variables. En el caso de los epóxidos hay una posible influencia de efectos estéricos, ya que los rendimientos disminuían al introducir sustituyentes en meta con respecto en para (no se estudiaron en posición orto). También se observaron efectos estéricos en el caso de los indoles, puesto que los productos con sustituyentes en posición C4 se obtenían con menor rendimiento y selectividad que los productos con sustituyentes en posiciones C5 y C6. A su vez, en estas posiciones se observaron efectos electrónicos de relevancia, debido a que los sustituyentes  $\text{R}^2$  electroattractores aumentaban el rendimiento y la selectividad. En cuanto a las posiciones C2 y C3 ( $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ ), los resultados mejoraban cuando solo  $\text{R}^4$  estaba sustituido, mientras que para los indoles 2,3-disustituídos el rendimiento y la selectividad empeoraba.

La síntesis de dihidrofuranos de interés fue estudiada por el grupo de Zhang en 2011,<sup>32</sup> y su versión enantioselectiva por Feng en 2014.<sup>33</sup> En ambos trabajos se obtuvieron 2,5-dihidrofuranos, de forma regioselectiva, partiendo de epóxidos D-A y alquinos (Esquema 25).

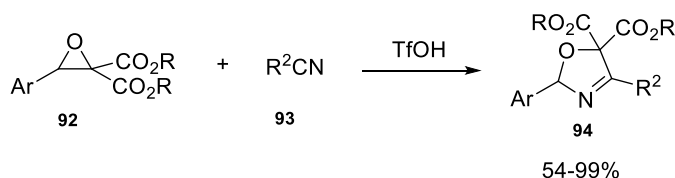


**Esquema 25: Reacción de epóxidos D-A con alquinos**

La reacción se dio de manera óptima empleando el catalizador ácido de Lewis  $\text{Sc(OTf)}_3$ , en el caso de Zhang, y la versión enantioselectiva se consiguió mediante  $\text{Ni(ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y el ligando **L3** (Figura 2), obteniéndose el producto de manera enantioselectiva.

Se estudió la influencia de diferentes sustituyentes en los epóxidos D-A y los alquinos, con resultados entre modestos y buenos. En el caso de los distintos aceptores en los epóxidos (COR), las cetonas aumentaban el rendimiento con respecto a los ésteres. Para los distintos sustituyentes que se estudiaron en el aromático dador (Ar), todos daban resultados satisfactorios en cualquier posición del anillo, no observándose considerables efectos electrónicos ni estéricos. Esto contrasta con lo observado con los alquinos, en los que al introducir sustituyentes ricos en electrones disminuía de forma significativa el rendimiento.

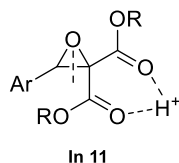
En este contexto de reactividad de cicloadición [3+2] entre epóxidos y enlaces triples, se encuentra el trabajo del grupo de Zhong en 2015,<sup>34</sup> en el que se sintetizan oxazolinas partiendo de epóxidos D-A y nitrilos (Esquema 26).



**Esquema 26: Reacción de epóxidos D-A con nitrilos**

Se debe destacar el empleo de ácido trifluorometanosulfónico, como catalizador ácido de Brønsted. En contraposición con la mayoría de los trabajos de epóxidos D-A, donde se emplea un ácido de Lewis como catalizador, se

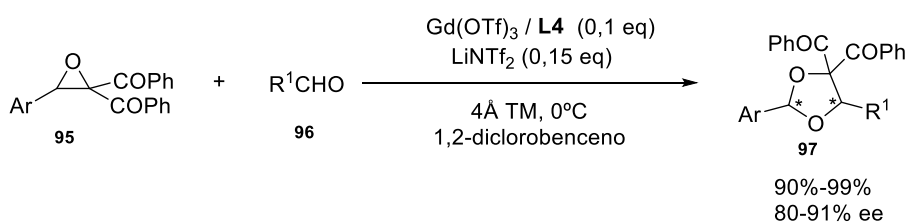
propone que el protón se coordina con los átomos de oxígeno de los ésteres, facilitando así la ruptura selectiva del enlace C–C del epóxido (Figura 10).



**Figura 10: Activación de un epóxido D-A mediante un ácido de Brønsted**

En el estudio de los distintos sustituyentes en los epóxidos D-A y los nitrilos se observaron buenos rendimientos, en general. La eficacia disminuía significativamente al introducir un grupo nitro (NO<sub>2</sub>) en el anillo aromático del epóxido. También disminuyeron drásticamente los rendimientos al emplear nitrilos aromáticos con sustituyentes electroattractores (R<sup>2</sup>) (54%).

La síntesis asimétrica de dioxolanos de interés ha sido estudiada por el grupo de Feng en 2014,<sup>35</sup> partiendo de epóxidos D-A y aldehídos (Esquema 27).

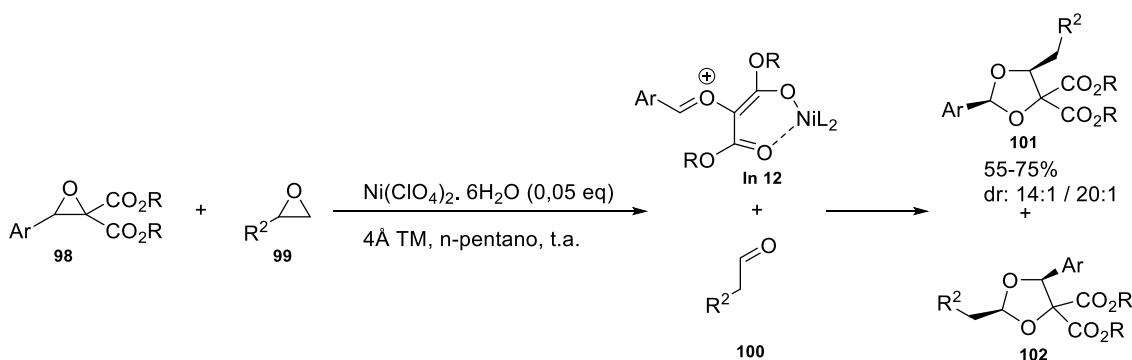


**Esquema 27: Reacción de epóxidos D-A con aldehídos**

La formación enantioselectiva del producto se consiguió gracias al empleo de Gd(OTf)<sub>3</sub> como catalizador y del ligando quiral **L4** (Figura 2), aunque no pudo determinarse la configuración absoluta. Los resultados de la reacción fueron muy buenos, por lo general, para los distintos sustituyentes que se estudiaron. No se observaron efectos electrónicos ni estéricos de relevancia, solamente en el transcurso de la reacción se observó que las aziridinas con sustituyentes electroattractores en su anillo aromático dador (Ar), necesitaban tiempos mayores. En el caso de los aldehídos, aunque también todos dieron buenos rendimientos, este aumentaba ligeramente al emplear furfural.



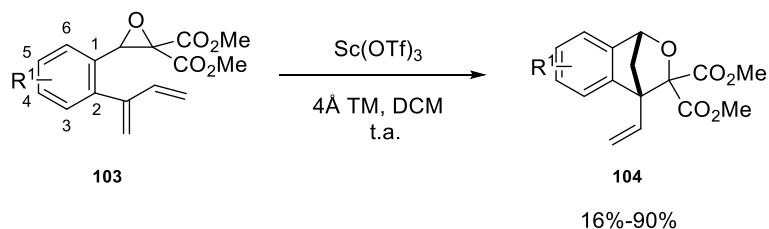
Otra estrategia para la obtención de dioxolanos fue estudiada por el grupo de Zhang en 2013,<sup>36</sup> partiendo de dos epóxidos, uno de ellos un epóxido D-A, y un ácido de Lewis como catalizador. El enlace C–C del epóxido D-A se rompe selectivamente y se obtiene un iluro de carbonilo. Por otro lado, en el otro epóxido de partida, con un solo sustituyente dador, se rompe el enlace C–O convirtiéndose, mediante un reordenamiento, en un aldehído dipolarófilo, que reacciona con el iluro de carbonilo anterior, dándose la cicloadición [3+2] (Esquema 28).



*Esquema 28: Formación de dioxolanos a partir de dos epóxidos*

Para ambos epóxidos se estudió la influencia de los distintos sustituyentes, con resultados entre modestos y buenos. Tanto con grupos electrodonadores como electroattractores en el aromático dador (Ar) se completó la reacción, formándose el producto **101** con buenos resultados. Solo al introducir un grupo metoxi (OMe) en posición para cambió la selectividad en favor de la formación del regioisómero **102**, por lo que no se descarta la influencia de factores electrónicos. Al estudiar la influencia de los grupos aceptores en los epóxidos D-A (CO<sub>2</sub>R), se observó la disminución del rendimiento al emplear ésteres de etilo. Para el epóxido **99** se probaron distintos dadores, R<sup>2</sup>, generalmente aromáticos, mediante los que se observó el impacto de efectos electrónicos y estéricos en la reacción al disminuir los grupos electroattractores en orto la diastereoselectividad. Es destacable que la presencia de un grupo p-metoxifenilo sobre el epóxido **99** (R<sup>2</sup>=PMP) impidió la reacción, por lo que se concluye que un grupo fuertemente dador afecta notablemente al resultado de la reacción, modificando la regioselectividad al introducirlo en **98** o impidiendo la reacción al introducirlo en **99**.

La síntesis de esqueletos policíclicos se estudió por el grupo de Wang en 2019.<sup>37</sup> La reacción se dio mediante una cicloadición [3+2] intramolecular catalizada por un ácido de Lewis de un epóxido D-A, con un grupo vinilfenilo como dador (Esquema 29).



**Esquema 29: Cicloadición [3+2] intramolecular de un epóxido D-A**

El ciclo catalítico se completaba de forma óptima al emplear el ácido de Lewis  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . La reacción abarcó un amplio espectro de resultados, en función de las posiciones del anillo aromático donde se encontraban los distintos sustituyentes ( $\text{R}^1$ ) electrodonadores y electroattractores. Así pues, se observaron efectos electrónicos importantes, y solo los grupos electrodonadores daban resultados satisfactorios en posición C4 y los electroattractores en posición C5.

Una estrategia similar de cicloadiciones [3+2] intramoleculares a partir de epóxidos D-A para sintetizar policiclos oxigenados fue seguida también por el grupo de Zhang en 2011,<sup>32</sup> y permitió la síntesis de furocromanos de interés biológico (Esquema 30).



**Esquema 30: Síntesis de furocromanos mediante cicloadición [3+2] intramolecular**

## 4 Conclusiones y perspectiva de futuro

Mediante esta revisión bibliográfica se ha comprobado, tanto la eficacia como la utilidad de emplear ciclos tensionados de tres eslabones como sustratos para sintetizar compuestos de interés bioactivo, concretamente de aziridinas y epóxidos D-A. Esta aproximación dador-aceptor es relativamente nueva en aziridinas y epóxidos, y permite ampliar el rango de sus reactividades conocidas. El empleo de ácidos de Lewis labiliza el enlace C–C de estos heterociclos tensionados y permite la formación de los correspondientes iluros, que son capaces de reaccionar con distintos dipolarófilos. De este modo, se complementa la reactividad típica de este tipo de compuestos, que surge de la ruptura C–X (para X= O, NR). Los pocos casos estudiados hasta entonces de ruptura C–C se conseguían habitualmente mediante condiciones termolíticas o fotoquímicas, con resultados, en general, bastante pobres. Sin embargo, mediante esta nueva aproximación, la ruptura del enlace C–C se lleva a cabo en condiciones mucho más suaves y con resultados más eficaces.

Se ha comprobado también que los factores electrónicos y estéricos influyen en el resultado de la reacción, de tal forma que solo los dadores aromáticos se ajustan bien a la estrategia D-A, no tolerándose los grupos alifáticos como dadores. También se ha observado la importancia de los sustituyentes en estructuras como indoles para el control de la reactividad, en especial sobre el átomo de nitrógeno, pero también en las posiciones C2 y C3. Aunque los resultados experimentales evidencian la influencia de este tipo de efectos, no se ha observado una tendencia general para poder predecir, con alto porcentaje de acierto, en qué sentido van a influir en cada caso concreto.

A pesar de haberse desarrollado en los últimos años grandes avances en este campo, queda camino por recorrer. Aún no se puede controlar en todos los casos las estereoselectividades de estas reacciones y tampoco se ha explotado el empleo de ácidos de Brønsted como posibles catalizadores, habiendo ya precedentes de que pueden ser útiles para ello. Estos últimos objetos de estudio pueden ser buenas perspectivas de futuro para seguir trabajando con el concepto dador-aceptor en aziridinas y epóxidos. Cuanto más se avance en este estudio, de mejor y más eficaz manera se podrán obtener

estructuras de interés que puedan sustituir a otros métodos de síntesis más costosos y menos eficaces.

## 5 Bibliografía

- (1) Kulinkovich, O. G. *Cyclopropanes in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 2015.
- (2) *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; John Wiley & Sons, 2006.
- (3) *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K., Eds.; John Wiley & Sons, 2011.
- (4) Cruz, S. V.; Mirón, C. E.; García, P. C. *Fundamentos de Síntesis de Fármacos*; Universitat Barcelona, 2005.
- (5) Shankaraiah, G.; Sateesh Chandra Kumar, R.; Poornima, B.; Babu, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4885-4887.
- (6) Wu, B.; Parquette, J. R.; RajanBabu, T. V. *Science* **2009**, *326*, 1662–1662.
- (7) Nakagawa, M.; Kawahara, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 953–955.
- (8) Wender, P. A.; Strand, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7528–7529.
- (9) Ghorai, M. K.; Ghosh, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3191–3195.
- (10) Garner, P.; Dogan, Ö.; Youngs, W. J.; Kennedy, V. O.; Protasiewicz, J.; Zaniwski, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 71–85.
- (11) Dieter, R. K.; Pounds, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3174–3177.
- (12) Dunn, J.; Dobbs, A. P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7386–7414.
- (13) Reissig, H.-U.; Hirsch, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 813–814.
- (14) Schneider, T.-F.; Kaschel, J.; Werz, D.-B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504-5523.
- (15) Pohlhaus, P. D.; Bowman, R. K.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2294–2295.
- (16) Kim, Y.; Kwon, Y. I.; Kim, S.-G. *Synthesis* **2020**, *52*, 281–289.
- (17) Liu, H.; Zheng, C.; You, S.-L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1047–1054
- (18) Xu, Y.; Chang, F.; Cao, W.; Liu, X.; Feng, X. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10261–10266.
- (19) Liu, H.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 709–714.
- (20) Li, L.; Wu, X.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5049-5051.
- (21) Liao, Y.; Zhou, B.; Xia, Y.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3934–3939.
- (22) Wang, B.; Liang, M.; Tang, J.; Deng, Y.; Zhao, J.; Sun, H.; Tung, C.-H.; Jia, J.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4614–4617.
- (23) Wu, X.; Li, L.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7824-7826.
- (24) Liao, Y.; Liu, X.; Zhang, Y.; Xu, Y.; Xia, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3775–3779.
- (25) Wu, X.; Zhou, W.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5661–5664.
- (26) Wu, X.; Zhang, J. *Synthesis* **2012**, *44*, 2147–2154.
- (27) Alajarin, M.; Bañón, D.; Egea, A.; Marín-Luna, M.; Orenes, R.-A.; Vidal, A. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2020–2029.
- (28) Lee, S. G.; Kim, S.-G. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3671–3678.

- (29) Kim, S.; Kim, S. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1621–1625.
- (30) Kim, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2019**, *40*, 747–750.
- (31) Chen, W.; Xia, Y.; Lin, L.; Yuan, X.; Guo, S.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15104–15107.
- (32) Liu, R.; Zhang, M.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12870–12872.
- (33) Chen, W.; Fu, X.; Lin, L.; Yuan, X.; Luo, W.; Feng, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11480–11483.
- (34) Zhou, H.; Zeng, X.; Ding, L.; Xie, Y.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2385–2387.
- (35) Chen, W.; Lin, L.; Cai, Y.; Xia, Y.; Cao, W.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2161–2163.
- (36) Chen, Z.; Xiao, Y.; Zhang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4748–4751.
- (37) Chen, L.; Tian, J.; Zhan, Y.; Ren, J.; Wang, Z. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 695–699.