

Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

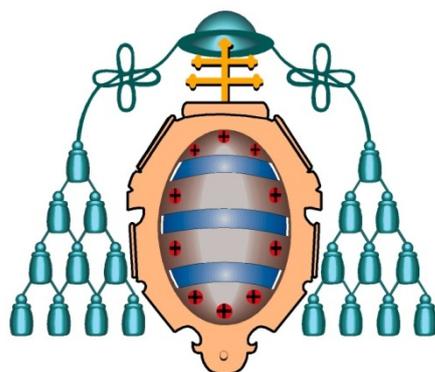
Programa de doctorado: Química Organometálica

**Procesos en Cascada Iniciados por
Activación Catalítica de Alquinos para la
Síntesis Estereoselectiva de Heterociclos**

Jonás Calleja Priede

Tesis Doctoral

2012



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de doctorado: Química Organometálica

**Procesos en Cascada Iniciados por
Activación Catalítica de Alquinos para la
Síntesis Estereoselectiva de Heterociclos**

Jonás Calleja Priede

Memoria para optar al grado de Doctor

Índice

ÍNDICE**Antecedentes Generales**

A.1 Introducción	3
A.2 Conceptos Básicos en la Activación Carbofílica mediante Complejos de Metales de Transición	4
A.2.1 Interacción metal-insaturación: Ácidos π	4
A.2.2 Mecanismo general de la ciclación electrofílica catalizada por metales de transición	8
A.2.3 Regioquímica de la ciclación	11
A.3 Síntesis de Heterociclos mediante la Activación Electrofílica de Alquinos Catalizada por Metales de Transición	11
A.3.1 Reacciones de hidroalcoxilación intramolecular de alquinos con alcoholes	13
A.3.1.1 Reacciones en cascada iniciadas por un proceso de hidroalcoxilación de un alquino	20
A.3.1.1.1 Doble adición formal de dos grupos hidroxilo	20
A.3.1.1.1.1 Doble hidroalcoxilación intermolecular	20
A.3.1.1.1.2 Doble hidroalcoxilación intramolecular	21
A.3.1.1.1.3 Reacciones de hidroalcoxilación / adición de un alqueno a un triple enlace carbono-carbono	23
A.3.1.1.1.4 Reacciones de hidroalcoxilación / hidroarilación de un triple enlace carbono-carbono	26
A.3.1.1.1.5 Reacciones de hidroalcoxilación / cicloadición	28
A.3.2 Reacciones de hidroaminación intramolecular de alquinos	30

Capítulo 1

Síntesis Estereoselectiva de Furo[3,2-c]quinolinas

Parte A

Síntesis Multicomponente Diastereoselectiva de Furo[3,2-c]quinolinas

1.A.1 Introducción	45
1.A.2 Antecedentes Bibliográficos	46
1.A.2.1 La reacción de Povarov	46
1.A.2.2 Catalizadores de la reacción de Povarov	47
1.A.2.3 Generalidad de la reacción de Povarov	49
1.A.2.3.1 Generalidad del dienófilo	49
1.A.2.3.2 Generalidad en el dieno	50
1.A.2.4 Aplicaciones de la reacción de Povarov	50
1.A.2.5 Mecanismo de la reacción de Povarov	52
1.A.3 Síntesis Multicomponente Diastereoselectiva de Furo[3,2-c]quinolinas	53
1.A.3.1 Objetivos	53
1.A.3.2 Discusión de Resultados	55
1.A.3.2.1 Primeros resultados	55
1.A.3.2.2 Generalización de la reacción	56
1.A.3.2.3 Determinación estructural de las furo[3,2-c]quinolinas	60
1.A.3.2.4 Mecanismo de la reacción de formación de furo[3,2-c]quinolinas	64

1.A.3.3 Resumen	67
------------------------	-----------

Parte B

Síntesis Enantioselectiva de Furo[3,2-*c*]quinolinas a través de una Reacción de Povarov Asimétrica

1.B.1 Introducción y Objetivo General	71
1.B.2 Antecedentes Bibliográficos: La reacción de Povarov Asimétrica	71
1.B.3 Síntesis Enantioselectiva de Furo[3,2-<i>c</i>]quinolinas a través de una Reacción de Povarov Asimétrica	76
1.B.3.1 Estrategia	76
1.B.3.2 Discusión de Resultados	77
1.B.3.2.1 Primeros resultados	77
1.B.3.2.2 Optimización de las condiciones de la reacción	80
1.B.3.2.3 Generalización de la reacción	81
1.B.3.2.4 Origen de la enantioselectividad	86
1.B.3.3 Resumen	89

Capítulo 2

Síntesis de *N*-carbamoilpirrolidinas 2,2-disustituidas y de Pirrolo[1,2-*c*]oxazinonas a través de un Proceso en Cascada de Cicloisomerización / Adición Nucleofílica

2.1 Introducción y Objetivos	93
2.2 Síntesis de <i>N</i>-carbamoilpirrolidinas 2,2-disustituidas y de Pirrolo[1,2-<i>c</i>]oxazinonas a través de un Proceso en Cascada de Cicloisomerización / Adición Nucleofílica	94
2.2.1 Discusión de resultados	94
2.2.1.1 Primeros resultados	94

2.2.1.2 Mecanismo de la reacción	95
2.2.1.3 Generalización de la reacción	96
2.2.1.4 Reacciones en cascada de cicloisomerización / adición nucleófila con (4- aril-3-butin-1-il)carbamatos de <i>tert</i> -butilo	98
2.2.1.5 Generalización de la reacción	101
2.2.2 Resumen	107

Capítulo 3

Síntesis de Compuestos Policíclicos a través de Reacciones en Cascada de Cicloisomerización / Cicloadición de Diels-Alder

3.1 Introducción y objetivos	111
3.2 Síntesis de Compuestos Policíclicos a través de Reacciones en Cascada de Cicloisomerización / Cicloadición de Diels-Alder	112
3.2.1 Discusión de resultados	112
3.2.1.1 Primeros resultados	112
3.2.1.2 Generalidad de la reacción	113
3.2.1.3 Determinación estructural de los compuestos 45 y 47	116
3.2.2 Mecanismo de la reacción	119
3.2.3 Síntesis de compuestos espiropolicíclicos a través de reacciones en cascada de cicloisomerización / cicloadición de Diels-Alder	122
3.2.4 Síntesis de derivados de hexahidro-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de metilo a través de reacciones en cascada de cicloisomerización / cicloadición de	
Diels-Alder	126
3.2.5 Resumen	127

Conclusiones

Conclusiones	131
---------------------	------------

Parte Experimental

Aspectos Generales	135
---------------------------	------------

Condiciones de trabajo	135
-------------------------------	------------

Disolventes	135
--------------------	------------

Reactivos de partida	135
-----------------------------	------------

Cromatografía	136
----------------------	------------

Técnicas analíticas	136
----------------------------	------------

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear	136
--	------------

Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)	136
---	------------

Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)	137
---	------------

Capítulo 1	137
-------------------	------------

Sección 1.A.3	137
----------------------	------------

Síntesis de los compuestos 6	137
-------------------------------------	------------

Sección 1.B.3	172
----------------------	------------

Síntesis de los compuestos 23	172
--------------------------------------	------------

Capítulo 2	192
-------------------	------------

Sección 2.2	192
--------------------	------------

Síntesis de los compuestos 29, 33 y 38	192
---	------------

Capítulo 3	209
-------------------	------------

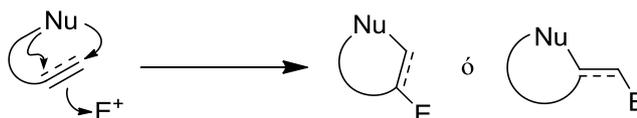
Sección 3.2	209
Síntesis de los compuestos 45, 47, 53 y 57	209

Antecedentes Generales

A.1 Introducción

Las reacciones de ciclación electrofílicas son aquellas en las cuales un reactivo electrófilo activa un enlace múltiple carbono-carbono (alqueno, aleno o alquino), favoreciendo la adición intramolecular de un nucleófilo (Esquema A.1).¹ El enlace carbono-electrófilo formado en dicha ciclación puede ser manipulado en posteriores etapas sintéticas.

A través de esta estrategia se puede acceder a sistemas carbocíclicos cuando el nucleófilo es una especie carbonada o a sistemas heterocíclicos cuando el nucleófilo es un heteroátomo contenido en la molécula.



Esquema A.1 Concepto de ciclación electrofílica

Los primeros trabajos recogidos en la bibliografía sobre ciclaciones electrofílicas datan de principios del siglo XX y se deben al Prof. Bougault. Concretamente, dichos trabajos se basan en el estudio de reacciones de yodociclación de ácidos carboxílicos insaturados.² Quizás los iones halonio (I^+ , Br^+ y Cl^+) han sido los electrófilos más ampliamente utilizados en las ciclaciones electrofílicas. Esto se puede aducir a dos motivos principalmente, por un lado, son especies fácilmente accesibles a partir de su especie molecular (X_2) y, por otro lado, la molécula resultante contiene un átomo de halógeno, lo cual permite llevar a cabo posteriores transformaciones sobre el enlace carbono-halógeno. Además, de los iones halonio, ciertos derivados de azufre, selenio y sales de metales de transición han sido empleados frecuentemente como electrófilos.

¹ a) M.D. Dowle, D.I. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 171. b) P.A. Barlett, *Asymmetric Synthesis* (Ed.: J. D. Morrison), Academic Press, San Diego, **1984**, Vol. 3, cap. 6. c) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321. d) K. E. Harding, T. H. Tiner, *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: B. Trost), Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 4, 363. e) S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681. f) S. Ranganathan, K. M. Muraleedharan, N. K. Vaish, N. Jayaraman, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273. g) R. C. Larock, *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski), Wiley-VHC, New York, **2005**, 51. h) A. N. French, S. Bissmire, T. Wirth, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354. i) F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Handbook of Cyclization Reactions* (Ed.: S. Ma), Wiley-VHC, Weinheim, **2010**, Vol. 2, 951.

² M. J. Bougault, *C. R. Acad. Sci.* **1904**, *139*, 864.

En este contexto, resulta importante resaltar el desarrollo de nuevas metodologías para llevar a cabo reacciones de ciclación electrofílica de forma catalítica empleando para ello complejos de metales de transición como promotores del proceso.³ La búsqueda de nuevos catalizadores y/o nuevas reacciones en cascada basadas en la activación electrofílica de sistemas insaturados, supone uno de los campos de investigación más interesantes de la Química Orgánica en la actualidad.

La presente Memoria de Investigación se centra principalmente en el desarrollo de nuevas reacciones en cascada que implican uno o varios pasos de ciclación electrofílica catalizado por metales de transición para la síntesis de diferentes heterociclos. Por ello, a continuación se comentarán algunos aspectos básicos de la ciclación electrofílica mediada o catalizada por complejos metálicos.

A.2 Conceptos Básicos en la Activación Carbofílica mediante Complejos de Metales de Transición

A.2.1 Interacción metal-insaturación: Ácidos π

Tanto las ciclaciones electrofílicas clásicas como los métodos catalíticos comparten un mecanismo similar. Dicho mecanismo se inicia por la interacción del electrófilo (catalizador) con el sistema π de la insaturación dando lugar a un intermedio activado. Para el caso concreto en el que el electrófilo es una especie metálica M (Figura A.1), el intermedio activado puede ser representado por medio de dos estructuras límite: un complejo dativo π **A1** o un intermedio metalacíclico **A2**. La representación **A2** implica una interacción pseudo-covalente del metal con ambos átomos de carbono. En cambio, el complejo dativo π **A1** se puede entender, como una interacción electrostática entre el dador y el aceptor que apenas influye en el orden de enlace del sistema insaturado (respecto del ligando libre).⁴ Cualquiera de las dos aproximaciones, como se discutirá a continuación, no es más que una simplificación de la realidad. De hecho, la interacción entre sistemas insaturados y metales de transición ha sido motivo de estudio en los últimos años dada su relativa complejidad.

³ F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Targets in Heterocyclic Systems* (Eds: O. A. Attanasi, D. Spinelli), Springer, **2009**, Vol. 13, 273.

⁴ D. M. P. Mingos en *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol 3, (Eds.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, 1.

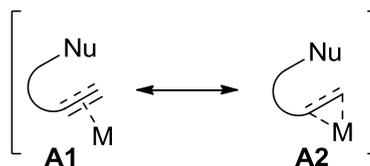


Figura A.1 Interacción metal-insaturación en la activación electrofílica de sistemas insaturados.

El enlace entre complejos metálicos y alquenos o alquinos como ligandos η^2 se suele discutir habitualmente según el modelo de Dewar-Chatt-Duncanson (DCD),⁵ que considera este enlace como una interacción aceptor-dador entre fragmentos de capa cerrada.⁶ En general, el modelo DCD asume que la formación de un enlace tipo σ se produce por el solapamiento efectivo entre el sistema π del ligando con un orbital del metal de simetría adecuada. Además, existe una contribución de tipo π debido a la retrodonación de densidad electrónica por parte del metal hacia un orbital antienlazante π^* del correspondiente alqueno o alquino. Aunque esta interpretación fue aceptada por la comunidad científica cuando fue publicada en los años 50 del pasado siglo, es importante tener en cuenta que en ocasiones la contribución electrostática en este tipo de complejos no es desdeñable.⁷

Si nos centramos únicamente en los complejos metal-alquino, se han de tener en cuenta cuatro interacciones que contribuyen mayoritariamente al enlace (Figura A.2). Así pues, los orbitales de tipo π del alquino contenidos en el plano (orbitales π_{\parallel}) son los responsables de la contribución simétrica- σ en el enlace metal-alquino ($M \leftarrow L$, $L =$ alquino), así como de la retrodonación simétrica- π de los orbitales δ_{xz} del metal al alquino ($M \rightarrow L$) mencionada anteriormente. Por otro lado, los orbitales ortogonales π del alquino, que se encuentran fuera del plano (orbitales π_{\perp}) pueden participar en la donación $M \leftarrow L$ de tipo π . En cuanto a la retrodonación de tipo $M \rightarrow L$ tipo δ , ésta es debida al solapamiento de uno de los orbitales d ocupados del metal con simetría apropiada con el orbital π_{\perp}^* del alquino.

⁵ a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71-C79. b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

⁶ a) G. Frenking, N. Frölich, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717. b) A. Dedieu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543. c) A. Dedieu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543, y las referencias en dichas publicaciones.

⁷ a) T. Ziegler, A. Rauk, *Inor. Chem.* **1979**, *18*, 1558. b) R. H. Hertwig, W. Koch, D. Schröder, H. Schwarz, J. Hrušák, P. Schwerdtfeger, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253. c) M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A.* **2004**, *108*, 3134.

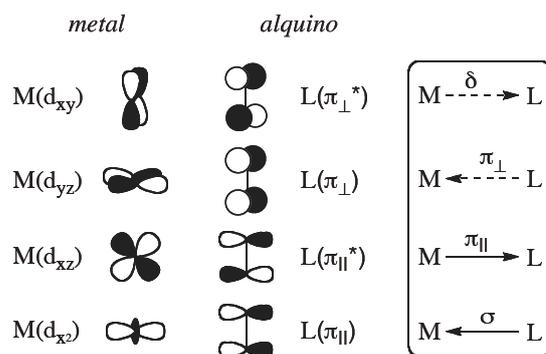


Figura A.2 Modelo de Dewar-Chatt-Duncanson.

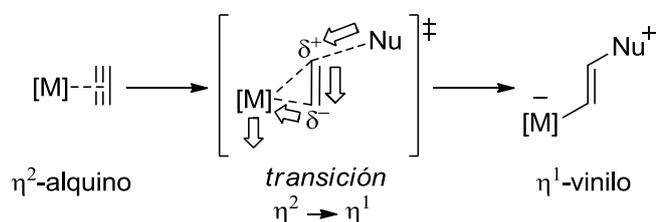
En una primera aproximación, la contribución relativa de cada una de estas componentes al enlace entre el metal y el ligando insaturado, define las propiedades del complejo. Mediante estudios de modelización computacional de series sistemáticas de complejos de metales de transición con alquenos y alquinos se ha podido determinar que generalmente, la donación σ del ligando suele ser la componente más importante del enlace.⁸ Así mismo, el aumento de la retrodonación π aumenta la densidad de carga alojada en el orbital $L(\pi_{\parallel}^*)$. Por lo tanto, cuando la retrodonación π es importante, la coordinación del ligando insaturado al metal implica formalmente una transferencia neta de carga del orbital $L(\pi_{\parallel})$ al orbital $L(\pi_{\parallel}^*)$ respecto al ligando no coordinado. Esto conlleva un descenso en el orden de enlace carbono-carbono y la deformación de la geometría del ligando (consecuencia de la rehibridación).

Cuando nos referimos a enlaces metal-alquino, la transferencia neta de carga que se produce desde el alquino al metal se asemeja en muchos casos al modo de activación de grupos funcionales heteroatómicos mediante ácidos de Lewis clásicos (p. ej. los grupos funcionales carbonílicos). Debido a esta analogía, Fürstner y Davies definen el concepto de “ácidos π ” para designar a un grupo de complejos metálicos electrófilos que interactúan preferentemente con sistemas insaturados.⁹ Su intrínseca baja afinidad relativa por ligandos heteroatómicos los hacen muy selectivos, activando funciones generalmente poco coordinantes (alquenos o alquinos) en presencia de grupos habitualmente mucho más reactivos. Dichos autores se refieren a la afinidad de estos compuestos metálicos hacia sistemas carbonados insaturados con el término de “carbofilia”.

⁸ Como ilustración, se han calculado computacionalmente las contribuciones relativas al enlace en el complejo $[\text{Au}(\text{C}_2\text{H}_2)]^+$: 65% donación σ , 27% retrodonación π_{\parallel} , 7% donación π_{\perp} y 1% retrodonación δ . Véase referencias 6 c) y 7 c).

⁹ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.

Experimentalmente se observa que en moléculas que contienen en su estructura tanto dobles como triples enlaces carbono-carbono, la activación del ácido π tiene lugar preferentemente por el triple enlace. Esta afinidad aparente por los alquinos se denomina habitualmente “alquinofilia”. Los estudios computacionales llevados a cabo en varios sistemas modelo indican que el estado de transición de la reacción de adición de un nucleófilo a un complejo η^2 -alquino está muy lejos estructuralmente de una topología η^2 simétrica (Esquema A.2). Para alcanzar este estado de transición distorsionado, el complejo metálico debe desplazarse paralelamente al eje del ligando insaturado. Se acepta, por tanto, que la activación electrofílica se produce precisamente por este desplazamiento $\eta^2 \rightarrow \eta^1$. Concretamente, en el caso de los complejos metal-alquino, la nube π perpendicular del ligando, que en la estructura η^2 apenas contribuye al enlace (ver donación π_{\perp} y retrodonación δ ; Figura A.2),^{6c,7c} se recombina favoreciendo el cambio de hapticidad y la transferencia de carga que tiene lugar desde el nucleófilo al ligando y del ligando al complejo metálico. Por esta razón los ácidos π son más eficaces en la activación electrofílica de alquinos (alquinofilia) que en la de alquenos.



Esquema A.2 La activación electrofílica implica un cambio en la hapticidad.

Al descender en un grupo de la tabla periódica aumenta la polarizabilidad de los orbitales de la capa de valencia como consecuencia del descenso de la carga nuclear efectiva. Dicho aumento de la polarizabilidad tiene un efecto directo en la carbofilia que, por lo tanto, aumenta a medida que descendemos en un grupo.

Resumiendo, podemos extraer varias conclusiones generales en cuanto a la capacidad de determinados complejos de metales de transición para participar en procesos de activación electrofílica de alquenos y alquinos. Así, los complejos más apropiados para este tipo de activación son los derivados de metales de los grupos 9 a 12 en un estado de oxidación que permita una configuración electrónica de capa cerrada (d^8 ó d^{10}). En general, los complejos catiónicos son más eficaces que sus análogos neutros al maximizarse la interacción electrostática y minimizar la retrodonación del metal al ligando, que como se ha discutido anteriormente resulta negativa para la activación electrofílica del ligando alquino. Dentro de un mismo grupo en la tabla periódica, la carbofilia aumenta al descender en un grupo debido al aumento de la polarizabilidad, provocado por el descenso en la carga nuclear efectiva. Los

complejos de los metales del 6° periodo, donde los efectos relativistas se hacen más patentes,¹⁰ son especialmente útiles para la activación carbófila de sistemas insaturados debido a su alta afinidad por ligandos blandos como son los ligandos carbonados insaturados. Además, el aumento simultáneo de la carga efectiva y el estado de oxidación conduce a complejos (catalizadores) capaces de interactuar de forma efectiva con ligandos más duros como pueden ser las funciones carbonílicas. Estos catalizadores son especialmente interesantes ya que permiten una dualidad entre ácido de Lewis σ (ácido de Lewis convencional) y ácido de Lewis π (ácido π) en reacciones en cascada que se discutirán con posterioridad. A la vista de todos los factores que han sido mostrados, los complejos metálicos más empleados a la hora de llevar a cabo procesos de activación electrofílica son aquellos derivados de rodio(I), iridio(I), paladio(II), platino (II ó IV), plata (I), oro (I ó III) y mercurio (II) (Figura A.3).

9	10	11	12
27 Co [Ar] 4s ² 3d ⁷	28 Ni [Ar] 4s ² 3d ⁸	29 Cu [Ar] 4s ¹ 3d ¹⁰	30 Zn [Ar] 4s ² 3d ¹⁰
45 Rh [Kr] 5s ¹ 4d ⁸	46 Pd [Kr] 4d ¹⁰	47 Ag [Kr] 5s ¹ 4d ¹⁰	48 Cd [Kr] 5s ² 4d ¹⁰
77 Ir [Xe] 6s ² 4f ¹⁴ 5d ⁷	78 Pt [Xe] 6s ¹ 4f ¹⁴ 5d ⁹	79 Au [Xe] 6s ¹ 4f ¹⁴ 5d ¹⁰	80 Hg [Xe] 6s ² 4f ¹⁴ 5d ¹⁰

Figura A.3 Situación de los ácidos π más habituales en el sistema periódico de los elementos.

A.2.2 Mecanismo general de la ciclación electrofílica catalizada por metales de transición

Como se ha señalado con anterioridad, el mecanismo general de la ciclación electrofílica comienza por la interacción entre el complejo metálico y la insaturación dando lugar a un nuevo complejo intermedio activado (Figura A.1). Una vez producida la activación del alquino (o alqueno) la electrofilia de los carbonos de la insaturación inicial aumenta favoreciendo el ataque de un nucleófilo. De este modo se genera un nuevo complejo η^1 -vinilo que contiene un nuevo enlace carbono-nucleófilo y un enlace carbono-metal. La naturaleza del enlace carbono-metal define su estabilidad y sus propiedades químicas. En este sentido, es muy

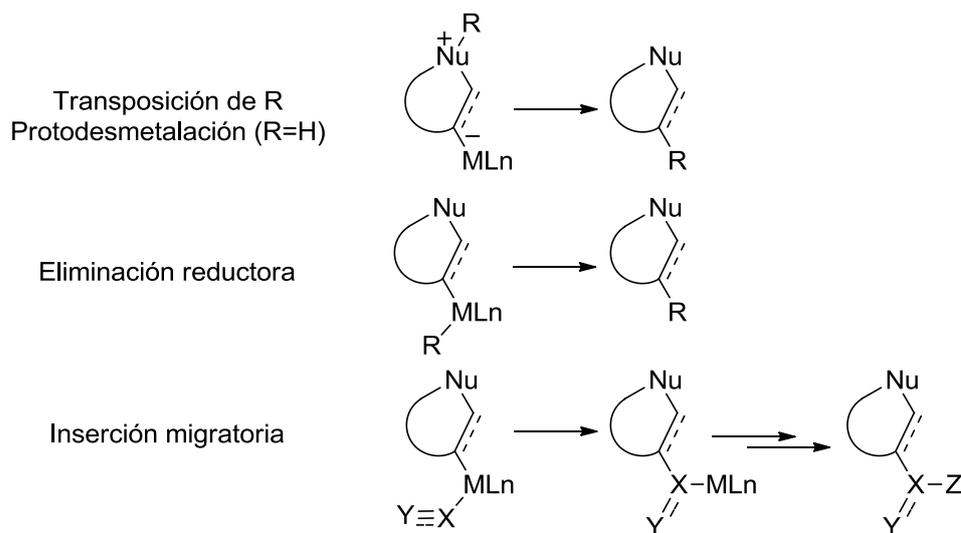
¹⁰ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395.

importante la labilidad del enlace carbono-metal a la hora de llevar a cabo procesos catalíticos ya que es necesario que se pueda liberar el complejo metálico para cerrar el ciclo catalítico. Por ejemplo, pese a que el mercurio(II) es un excelente activador de sistemas insaturados, el enlace carbono-mercurio (en complejos alquilmercurio) tiene una fortaleza que dificulta su empleo en procesos de activación de olefinas de forma catalítica.^{11,12}

Como se ha mencionado anteriormente, en las reacciones catalíticas el proceso de desmetalación cierra el ciclo catalítico completándose la reacción de adición electrofílica. Este proceso de desmetalación ocurre generalmente a través de una reacción con un electrófilo, que puede provenir del medio de reacción o estar contenido en la propia molécula (Esquema A.3). Habitualmente, dicho electrófilo es un protón y su reacción con el enlace metal-carbono se conoce como protodesmetalación. Por otro lado, también puede producirse la transposición de un fragmento carbonado (carbodesmetalación). Procesos más complicados implican a la esfera de coordinación del metal. Uno de estos procesos es la eliminación reductora. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que la eliminación reductora es un proceso en el cual se recupera un complejo metálico con un estado de oxidación dos unidades inferior al de partida. Por lo tanto, es necesario un proceso adicional de adición oxidante para recuperar la especie metálica inicial y completar el ciclo catalítico. Otro proceso que permite cerrar el ciclo catalítico y en el que también participa otro ligando de la esfera de coordinación del metal es la inserción migratoria. Este proceso da lugar a un nuevo complejo metálico capaz de seguir evolucionando mediante procesos en cascada.

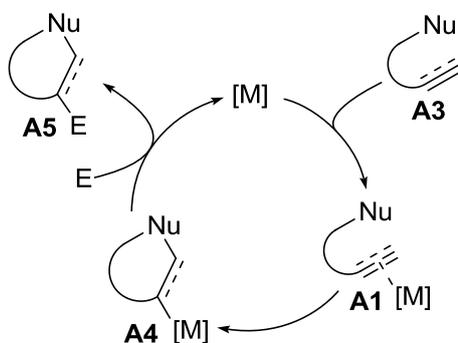
¹¹ Para el uso de Hg(II) como catalizador en reacciones de adición de diferentes nucleófilos a alquinos ver: a) J. Barluenga, F. Aznar, *Synlett* **1975**, 704. b) J. Drouin, M.-A. Boaventura, J.-M. Conia, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1726. c) C. J. Forsyth, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3497. d) M. Nishizawa, V. K. Yadav, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1609. e) M. Nishizawa, V. K. Yadav, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4563. f) H. Imagawa, T. Iyenaga, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 451. g) G. Biswas, S. Ghorai, A. Bhattacharjya, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 313. h) H. Imagawa, Y. Asai, H. Takano, H. Hamagaki, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 447. i) D. Ménard, A. Vidal, C. Barhometeuf, J. Lebreton, P. Gosselin, *Synlett* **2006**, 57. j) H. Imagawa, Y. Fujikawa, A. Tsuchihiro, A. Kinoshita, T. Yoshinaga, H. Takao, M. Nishizawa, *Synlett* **2006**, 639. k) H. Imagawa, A. Kinoshita, T. Fukuyama, H. Yamamoto, M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 4729. l) H. Yamamoto, I. Sasaki, Y. Hirai, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1244.

¹² R. C. Lorock en *Solvomercuration/Demercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**.



Esquema A.3 Posibles vías de evolución del intermedio de ciclación electrofílica.

En el Esquema A.4 se muestra, a modo de resumen, el ciclo catalítico generalmente aceptado en las reacciones de ciclación electrofílica catalizadas por complejos de metales de transición. Como se puede ver, en primer lugar la especie catalíticamente activa interacciona con el alquino **A3**, dando lugar a un intermedio activado **A1**. Este intermedio se caracteriza por ser electrófilo y reacciona intramolecularmente con el nucleófilo generando el intermedio **A4** que a su vez, reacciona con un electrófilo (al menos formalmente). De este modo se obtiene el producto cíclico **A5** y se recupera el complejo metálico [M] que puede iniciar un nuevo ciclo catalítico.



Esquema A.4 Ciclo catalítico general de las ciclaciones electrofílicas catalizadas por complejos de metales de transición.

A.2.3 Regioquímica de la ciclación

De forma general, la regioquímica de la ciclación sobre complejos metal-insaturación ocurre siguiendo las reglas de Baldwin.¹³ Estas reglas clasifican las ciclaciones mediante tres criterios:

- El tamaño del ciclo: número de eslabones que posee el nuevo ciclo formado.
- El enlace roto durante el proceso: Si en el producto final se encuentra fuera del nuevo ciclo se denomina *exo* y si se encuentra dentro del mismo el proceso se denomina *endo*.
- La simetría del centro electrófilo: tetraédrica (*tet*), trigonal (*tri*) o digonal (*dig*).

Estas reglas establecen unos criterios para predecir las posibles combinaciones que conducen a una interacción orbital favorable en el estado de transición. Más concretamente, si nos centramos en los complejos metal-alquino, éstos presentan una geometría digonal para la cual están favorecidos los procesos 5-, 6- y 7-*exo-dig* y 3-, 4-, 5-, 6- y 7-*endo-dig*.

Estas reglas son orientativas ya que las características estéricas y/o electrónicas del material de partida y la naturaleza del fragmento metálico pueden conducir a regioselectividades diferentes a las establecidas por las reglas de Baldwin. Generalmente, las propiedades electrónicas de los sustituyentes de la función insaturada influyen decisivamente en la regioselectividad.

A.3 Síntesis de Heterociclos mediante la Activación Electrofílica de Alquinos Catalizada por Metales de Transición

Como se ha mencionado con anterioridad, las reacciones de activación electrofílica catalizadas por complejos de metales de transición han sido objeto de amplio estudio por parte de la comunidad científica en los últimos años. De hecho, hoy en día este es un campo de investigación importante dentro de la Química Orgánica y Organometálica. Esto se debe a que estas transformaciones reúnen varias de las características que persigue la Síntesis Orgánica

¹³ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

moderna como, por ejemplo: economía atómica y redox, tolerancia de grupos funcionales, sostenibilidad medioambiental, seguridad y robustez.¹⁴

Como se ha visto con anterioridad, los ácidos π son utilizados para promover reacciones en cascada inter- e intramoleculares mediante la activación de alquenos y alquinos. La alta carbofilia de estos complejos permite la activación selectiva de estas funciones en presencia de otros grupos funcionales tradicionalmente más reactivos. De este modo los ácidos π presentan un patrón de reactividad genuino que da lugar a procesos selectivos o a nuevas reacciones propias de estos sistemas.¹⁵ En particular, las reacciones de cicloisomerización suponen un ejemplo ideal de economía atómica y economía redox al conservarse la fórmula molecular mientras la complejidad estructural de la molécula se incrementa. Además, en algunos casos puede evitarse el uso de grupos protectores dada la baja afinidad del catalizador por las funciones duras del sustrato de partida.

Por otro lado, los procesos catalíticos que emplean metales pesados, pueden llegar a ser relativamente respetuosos con el medio ambiente si su uso reduce el número de pasos en una síntesis multietapa a partir de materiales de partida sencillos y/o con unas condiciones de reacción suaves. Además, estas metodologías son en general sencillas, seguras y robustas llegando en algunos casos a funcionar en presencia de oxígeno y humedad. A la vista de las ventajas sintéticas que muestran las reacciones catalizadas por estos metales, se están realizando importantes esfuerzos en el desarrollo de nuevas versiones en las que el catalizador esté soportado en fase sólida y de métodos de recuperación y/o de trazas metálicas en los productos de reacción. Recientemente, se está comenzando a aplicar estos métodos en la activación carbofílica asimétrica mediante el uso de catalizadores quirales basados en complejos de metales nobles.¹⁶

¹⁴ a) R. A. Shenvi, D. P. O'Malley, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530. b) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854. c) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

¹⁵ Revisiones: a) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51. b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387. c) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. d) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. e) A. R. Chianese, S. J. Lee, M. R. Garné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4042. f) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. g) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. h) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. i) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. j) A. Arccadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3265. k) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395. l) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885. m) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847.

¹⁶ a) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, 1501. b) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178. c) R. A. Wiedenhöfer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382.

Por estas razones y debido a la importancia que la química heterocíclica tiene no sólo en el campo de la Química Orgánica sino también en el campo de la Química Médica, las reacciones de ciclación electrofílica catalizadas por metales de transición se han convertido en una herramienta muy útil en la síntesis de heterociclos. Con objeto de contextualizar apropiadamente los resultados contenidos esta en Memoria de Investigación, seguidamente se llevará a cabo una somera revisión de los ejemplos recogidos en la bibliografía para la síntesis de heterociclos mediante estrategias basadas en la ciclación carbófila de alquinos con nucleófilos heteroatómicos.¹⁷ Estos ejemplos se discutirán en función de la naturaleza del nucleófilo utilizado en cada caso. Debido a su estrecha relación con nuestra investigación, en particular nos referiremos a las reacciones de hidroalcoxilación intramolecular de alquinos con alcoholes y a las reacciones de hidroaminación intramolecular de alquinos con aminas o amidas.

A.3.1 Reacciones de hidroalcoxilación intramolecular de alquinos con alcoholes

La reacción de cicloisomerización de alquinoles (moléculas que contienen en su estructura una función hidroxilo y un triple enlace) es una estrategia interesante para la síntesis de heterociclos oxigenados. Este proceso de hidroalcoxilación del triple enlace tiene su origen en la reacción de hidratación de alquinos.¹⁸

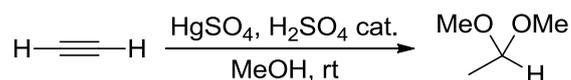
En este contexto, a principios del siglo XX el Prof. Nieuwland descubre que las sales de mercurio (II) (que como se ha visto son ácidos π) son excelentes catalizadores para la reacción de adición de nucleófilos oxigenados, como los alcoholes, a alquinos (Esquema A.5).¹⁹ Desde entonces, son numerosas las aportaciones en las que se describen catalizadores cada vez más eficientes para esta sencilla reacción.^{18b, 20}

¹⁷ Reviews: a) S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**, 3183. b) G. Zeni, R. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. c) M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174. d) J. M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149. e) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657. f) M. Rudolph, S. Hashmi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6536.

¹⁸ Primer ejemplo de hidratación de alquinos: a) M. Kucherov, *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1540. Revisión sobre la hidratación de alquinos: b) L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis* **2007**, 1121.

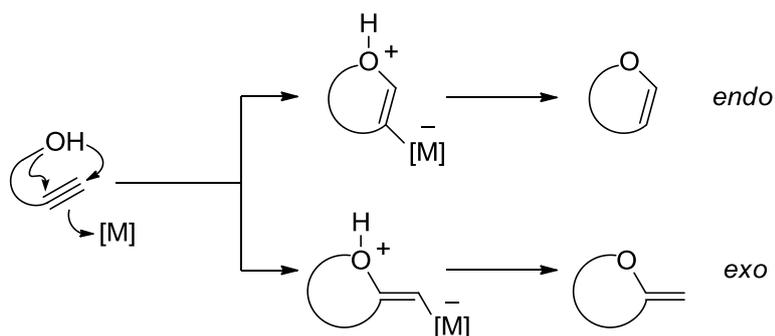
¹⁹ J. S. Reichert, J. H. Bayley, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 1552.

²⁰ a) N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448. b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729.



Esquema A.5 Síntesis de acetales mediante adición de alcoholes a alquinos.

El trabajo del Prof. Nieuwland es la base fundamental que, muchos años después de su publicación, condujo al desarrollo de la reacción de ciclación electrofílica de alquinoles catalizada por ácidos π (Esquema A.6). Esta reacción es especialmente adecuada para la síntesis de enol éteres de 5 y 6 eslabones (furanos y piranos) con diversa funcionalización. Escogiendo el catalizador y condiciones de reacción adecuadas es posible dirigir el proceso hacia los productos de ciclación *endo* ó *exo*.

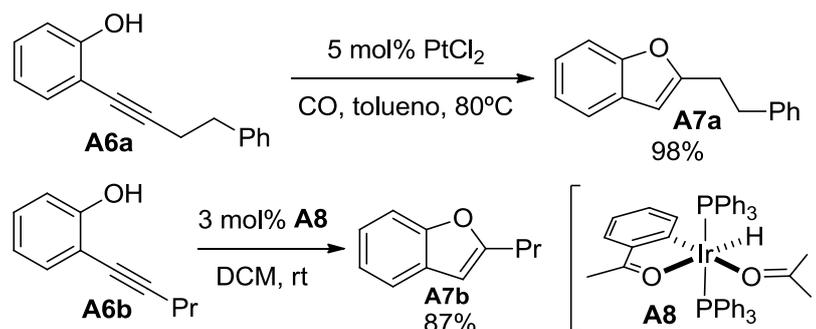


Esquema A.6 Regioquímica *endo* y *exo* en la cicloisomerización de alquinoles.

Por ejemplo, en el Esquema A.7 se muestra la reacción de cicloisomerización de 2-alquiniolfenoles **A6** que dan lugar a benzofuranos funcionalizados **A7** mediante una cicloisomerización 5-*endo*. En el primero de estos ejemplos se emplea como catalizador PtCl_2 y la reacción se llevó a cabo calentando a 80°C ,²¹ mientras que en el segundo caso se emplea un complejo hidruro de iridio(I) **A8** que cataliza la hidroalcoxilación a temperatura ambiente.²²

²¹ A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.

²² X. Li, A. R. Chianese, T. Vogel, R. Crabtree, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5437.



Esquema A.7 Síntesis de benzofuranos.

La reacción de cicloisomerización de alquinoles con regioquímica *exo* conduciría en principio a enol éteres exocíclicos (Esquema A.6). Estos enol éteres exocíclicos son moléculas inestables que se isomerizan fácilmente a sus análogos endocíclicos en presencia de catalizadores próticos, ácidos de Lewis y complejos de metales de transición.

En este sentido, se ha conseguido la transformación de (*Z*)-pent-2-en-4-inoles **A9** (Esquema A.8) en furanos **A10** funcionalizados a través de una secuencia de hidroalcoxilación 5-*exo* / isomerización *exo-endo*. Esta reacción puede ser catalizada por una gran variedad de compuestos metálicos de oro(III),²³ paladio(II),²⁴ plata(I),²⁵ rodio(I),²⁶ iridio(I),²⁷ y rutenio(II).²⁸

²³ A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2285.

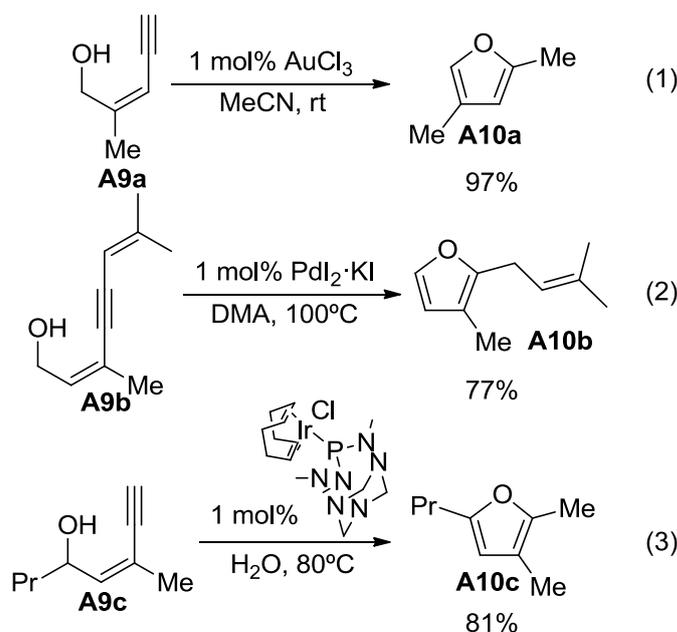
²⁴ a) B. Gabriele, G. Salerno, M. Costa, *Synlett* **2004**, 2468. b) V. Cadierno, J. Díez, J. García-Álvarez, J. Gimeno, N. Nebra, J. Rubio-García, *Dalton Trans.* **2006**, 5593.

²⁵ P. Pale, J. Chucho, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019.

²⁶ S. Elgafi, L. D. Field, B. A. Messerle, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 601, 97.

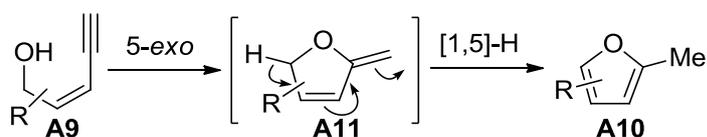
²⁷ A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, M. Zablocka, C. Duhayon, V. Cadierno, J. Gimeno, J.-P. Majoral, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1671.

²⁸ a) B. Çetinkaya, I. Özdemir, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 29. b) J. Albers, V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 5234.



Esquema A.8 Síntesis de furanos mediante la cicloisomerización de (*Z*)-pent-2-en-4-inoles.

El Esquema A.9 muestra el mecanismo de estas reacciones, el cual implica un primer paso de hidroalcoxilación 5-*exo* del alquínol de partida **A9** que da lugar a un enol éter exocíclico **A11**. Este enol éter intermedio **A11** evoluciona en las condiciones de reacción mediante un transposición [1,5]-H generando los correspondientes furanos funcionalizados **A10**.



Esquema A.9 Mecanismo de la síntesis de furanos **A10** mediante la cicloisomerización de (*Z*)-pent-2-en-4-inoles **A9**.

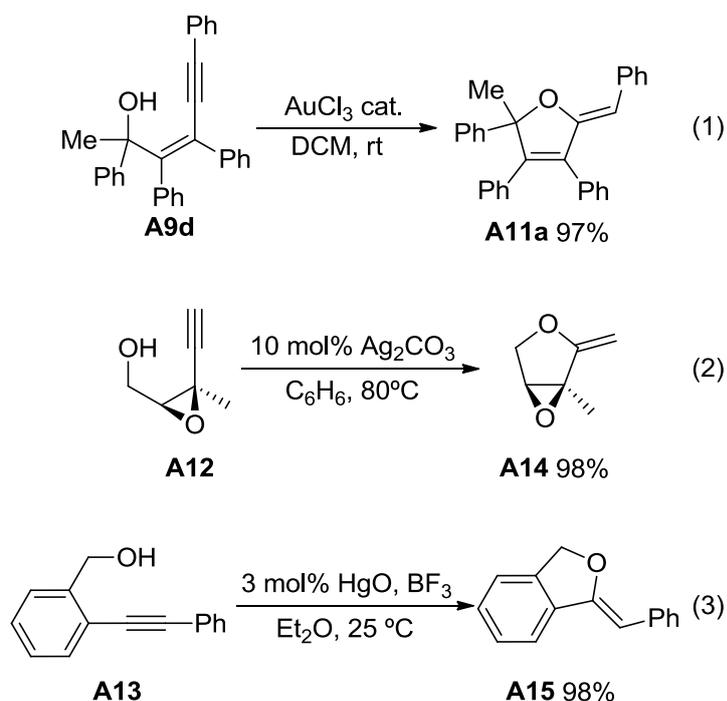
La reacción de hidroalcoxilación de ω -alquínol sería una herramienta muy útil para la síntesis de enol éteres exocíclicos, siempre y cuando se pudiera evitar la reacción de isomerización del enol éter exocíclico al enol éter endocíclico. Es importante resaltar que los métodos clásicos para la síntesis de enol éteres exocíclicos (olefinación²⁹ y

²⁹ N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.

deshidrohalogenación)³⁰ en general, son procesos que requieren múltiples etapas y suelen ser poco eficientes. En determinados casos, los enol éteres exocíclicos pueden ser especies relativamente estables si el material de partida presenta una sustitución adecuada que evite la reacción de isomerización del producto una vez ha tenido lugar la cicloisomerización previa (Esquema A.10).³¹ En el primero de los ejemplos del Esquema A.10 (ecuación 1), la reacción de hidroalcoxilación del (*Z*)-pent-2-en-4-inol **A9d**, el cual presenta un centro cuaternario en el carbono-1 del material de partida, conduce al enol éter exocíclico **A11a** en buen rendimiento. Resulta evidente en este ejemplo que, a diferencia de los casos discutidos con anterioridad en los Esquemas A.8 y A.9, la reacción de isomerización que conduce al furano no es posible. De forma análoga, en las ecuaciones 2 y 3 del Esquema A.10, la posición propargílica de los alquinoles de partida **A12** y **A13** es cuaternaria. La reacción de cicloisomerización conduce a los enol éteres exocíclicos **A14**, **A15** en los que no es posible la reacción de isomerización del doble enlace.

³⁰ S. Arumugan, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4827.

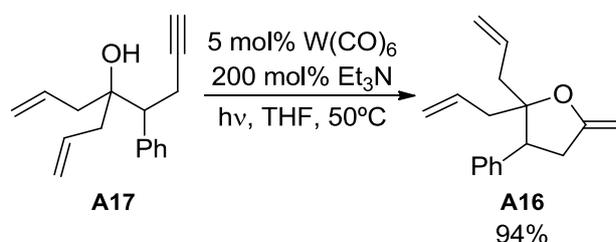
³¹ a) P. Pale, J. Chucho, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019. b) M. Reidiker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5842. c) B. Gabriele, G. Salerno, A. Fazio, R. Pittelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6251.



Esquema A.10 Reacciones que conducen a enol éteres exocíclicos con un centro cuaternario adyacente.

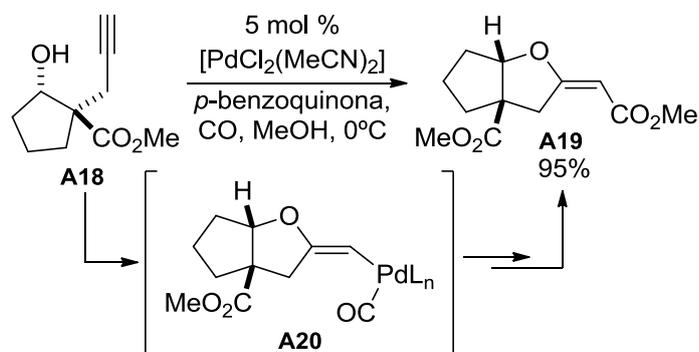
En este contexto, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado un método para la síntesis de enol éteres exocíclicos **A16** mediante una reacción de alcoxiciclación 5-*exo* de los alquinoles **A17** catalizada por $\text{W}(\text{CO})_5\text{NEt}_3$ (Esquema A.11).³² En este caso, el catalizador se genera *in situ* en condiciones fotoquímicas a partir de $\text{W}(\text{CO})_6$ y un exceso de Et_3N . Es destacable, que aunque en los ejemplos obtenidos en este caso la isomerización del doble enlace exocíclico es posible, el medio básico de la reacción desfavorece, en parte, este proceso permitiendo aislar estos enol éteres exocíclicos.

³² A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, T. Sordo, P. Campomanes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5735.



Esquema A.11 Síntesis de enol éteres exocíclicos mediante una reacción de cicloisomerización catalizada por un complejo de wolframio.

Los enol éteres exocíclicos también pueden ser estabilizados por grupos aceptores de densidad electrónica. En este sentido resulta especialmente interesante la reacción en cascada desarrollada por Kato y col. representada en el Esquema A.12.³³ En este proceso en cascada, tiene lugar la cicloisomerización del alquino **A18** y la funcionalización con un éster de la posición exocíclica del enol éter de forma regio- y diastereoselectiva. Dicha reacción transcurre a través de un complejo intermedio vinilpaladio **A20** el cual evoluciona a través de una reacción de metoxicarbonilación dando lugar a los ésteres **A19**.



Esquema A.12 Reacción en cascada de cicloisomerización/metoxicarbonilación.

³³ a) K. Kato, A. Nishimura, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4203. b) K. Kato, M. Tanaka, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1511. c) Relacionado: B. Gabriele, G. Salerno, F. De Pascali, M. Costa, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *593-594*, 409.

A.3.1.1 Reacciones en cascada iniciadas por un proceso de hidroalcoxilación de un alquino

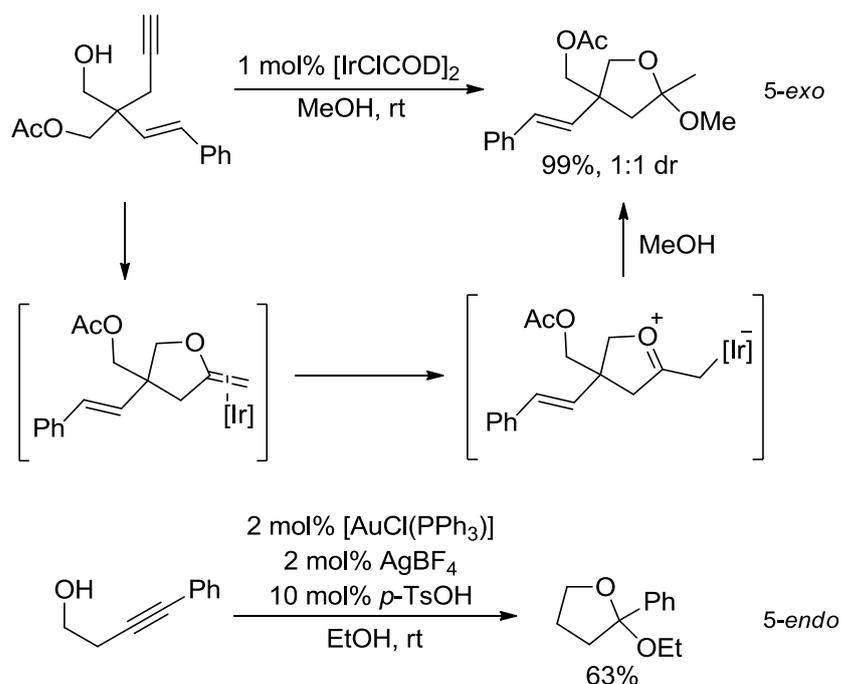
A.3.1.1.1 Doble adición formal de dos grupos hidroxilo al triple enlace

Dada la rica reactividad de los enol éteres se han desarrollado numerosas reacciones en cascada basadas en una reacción inicial de alcoxiciclación de alquinoles. En este contexto, existen diferentes procesos en cascada que suponen la cicloisomerización de un alquino seguida de la hidroalcoxilación inter- o intramolecular del enol éter intermedio.

A.3.1.1.1.1 Doble hidroalcoxilación intermolecular

La versión intermolecular de esta reacción en cascada permite la obtención de acetales cíclicos como los mostrados en el Esquema A.13.³⁴ Estos ejemplos concretos de reacciones tándem, transcurren en condiciones suaves empleando catalizadores de iridio y oro y utilizando como disolventes alcoholes para atrapar así el enol éter intermedio generado.

³⁴ a) E. Genin, S. Antoniotti, V. Michelet, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4949. b) V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489.



Esquema A.13 Síntesis de acetales cíclicos a través de la reacción de cicloisomerización de alquinoles.

A.3.1.1.2 Doble hidroalcoxilación intramolecular

Por otro lado, la doble hidroalcoxilación intramolecular de un alquinoles permite el acceso a estructuras de tipo acetal bicíclico **A21**, **A22** y **A23** (Esquema A.14). Dichas estructuras resultan interesantes ya que están presentes en numerosos esqueletos de productos con potencial aplicación terapéutica.³⁵ Esta reacción puede ser catalizada por complejos de oro(I),³⁶ platino(IV),³⁷ iridio(I),³⁸ entre otros, transcurriendo siempre en condiciones suaves. Además, esta metodología supone el empleo de alquindioles **A24**, **A25**, **A26** como equivalentes

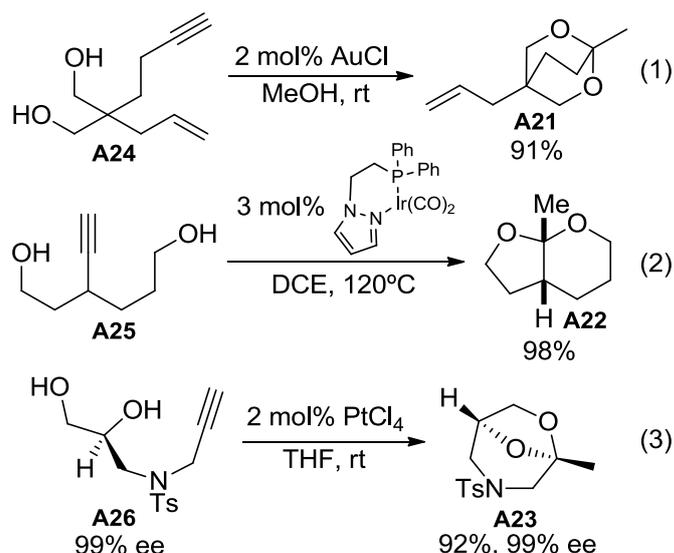
³⁵ L.-G. Milroy, G. Zinzalla, G. Prencipe, P. Michel, S. V. Ley, M. Gunaratnam, M. Beltran, S. Neidle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2493.

³⁶ S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976.

³⁷ a) A. Diéguez-Vázquez, C. C. Tzschucke, W. Y. Lam, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 209. b) B. Liu, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907.

³⁸ B. A. Messerle, K. Q. Vuong, *Organometallics* **2007**, *26*, 3031.

sintéticos de dihidroxicetonas. La sencillez de este concepto ha permitido su uso en etapas avanzadas de la síntesis total de productos naturales de elevada complejidad.³⁹

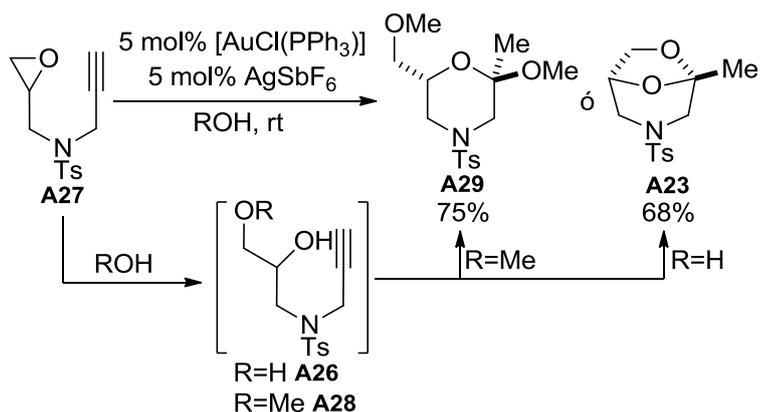


Esquema A.14 Distintos ejemplos de síntesis de acetales bicíclicos a partir de alquinildioles.

El acetal bicíclico **A23** también puede ser obtenido a partir de ω -alquiniloxiranos **A27** ya que se pueden generar *in situ* los alquinoles **A26** y **A28** mediante la apertura del epóxido con un nucleófilo (Esquema A.15). Por ejemplo, cuando se emplea el agua como nucleófilo, se genera *in situ* el diol **A26** que, como ya hemos mencionado en el Esquema A.14, dan lugar a los acetales bicíclicos **A23** mediante una reacción de doble hidroalcoxilación intramolecular.⁴⁰ El empleo de un alcohol como nucleófilo conduce al alquinol **A28** el cual evoluciona a través de un proceso similar a los discutidos en el Esquema A.14 que conlleva la adición de una segunda molécula de alcohol para formar el acetal **A29**.

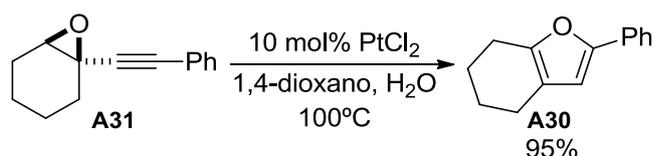
³⁹ a) Y. Li, F. Zhou, C. J. Forsyth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 279. b) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5987. c) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7664.

⁴⁰ L.-Z. Dai, M.-J. Qi, Y.-L. Shi, X.-G. Liu, M. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3191.



Esquema A.15 Síntesis de acetales mediante cicloisomerización de ω -alquinilepóxidos.

Además, los epóxidos con una apropiada disposición relativa de los grupos funcionales (el epóxido y el alquino), pueden dar lugar a reacciones de cicloisomerización sin necesidad de emplear nucleófilos adicionales. En este sentido, Yoshida y col. han observado la formación de furanos **A30** mediante la cicloisomerización de 2-alquinilepóxidos **A31** empleando PtCl_2 (Esquema A.16).⁴¹ Por otro lado, Liang y col. han desarrollado de forma independiente una variante de esta reacción empleando AuCl_3 como catalizador.⁴²



Esquema A.16 Síntesis de furanos mediante cicloisomerización de alquinilepóxidos.

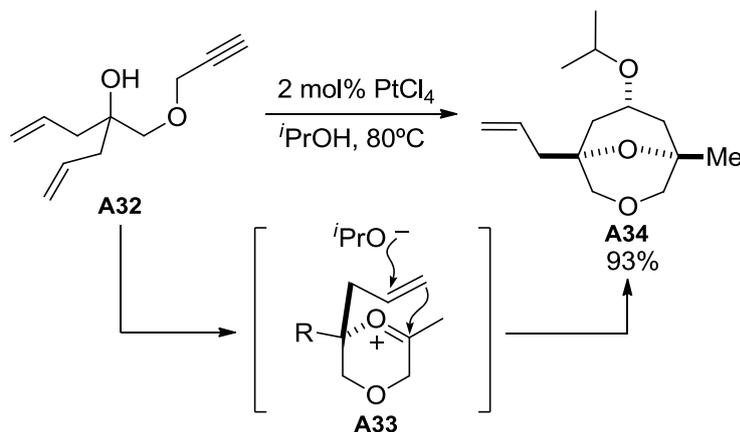
A.3.1.1.3 Reacciones de hidroalcoxilación / adición de un alqueno a un triple enlace carbono-carbono

En los apartados anteriores se han mostrado ejemplos concretos de adición de un alcohol como nucleófilo a enol éteres intermedios generados en un primer paso de hidroalcoxilación de un alquino. Si se cambia la naturaleza de este segundo nucleófilo por un alqueno, podemos acceder a nuevos procesos tándem en cascada de hidroalcoxilación / ciclación tipo Prins. En

⁴¹ M. Yoshida, M. Al-Amin, K. Matsuda, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5021.

⁴² X.-Z. Shu, X.-Y. Liu, H.-Q. Xiao, K.-G. Ji, L.-N. Guo, C.-Z. Qi, Y.-M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2493.

nuestro grupo de investigación se ha desarrollado esta metodología, en su versión intramolecular, empleando como catalizadores complejos de oro y platino (Esquema A.17).⁴³ En esta reacción en cascada se producen varios procesos: por un lado la hidroalcoxilación intramolecular del triple enlace carbono-carbono del alquino **A32** da lugar a un enol éter el cual evoluciona al intermedio oxonio **A33** en el propio medio de reacción. La ciclación tipo Prins del intermedio oxonio implica la adición intramolecular del doble enlace asistida por un nucleófilo externo (en este caso el isopropanol) para generar el producto **A34**. La reacción de ciclación tipo Prins puede ser promovida por otros nucleófilos distintos de alcoholes como pueden ser ácidos carboxílicos, aenos, nitrilos y halógenos obteniéndose en todos los casos los heterociclos bicíclicos en buen rendimiento y como únicos diastereoisómeros.

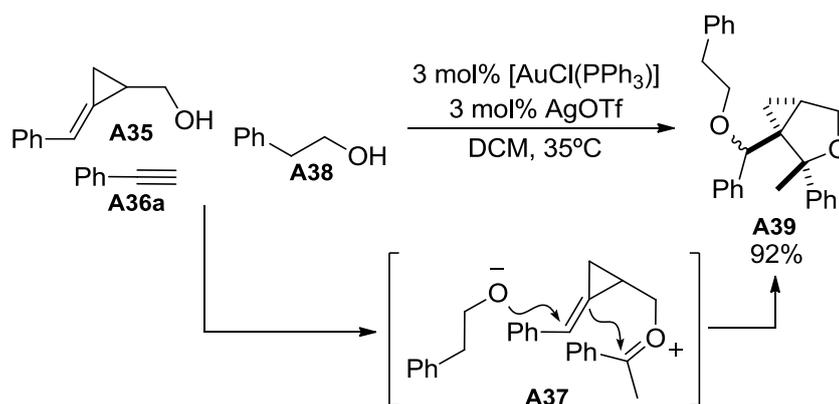


Esquema A.17 Reacción en cascada de hidroalcoxilación y ciclación tipo Prins.

De forma independiente, ha sido desarrollada una variante de esta reacción basada en una hidroalcoxilación intermolecular entre el alqueno **A35** y el alquino **A36a** (Esquema A.18).⁴⁴ Como en el caso anterior los autores proponen la formación de un intermedio oxonio **A37** que evoluciona mediante una ciclación tipo Prins asistida por un segundo alcohol **A38**. Aplicando esta metodología se pueden sintetizar derivados de tetrahidrofurano **A39** polifuncionalizados en condiciones suaves.

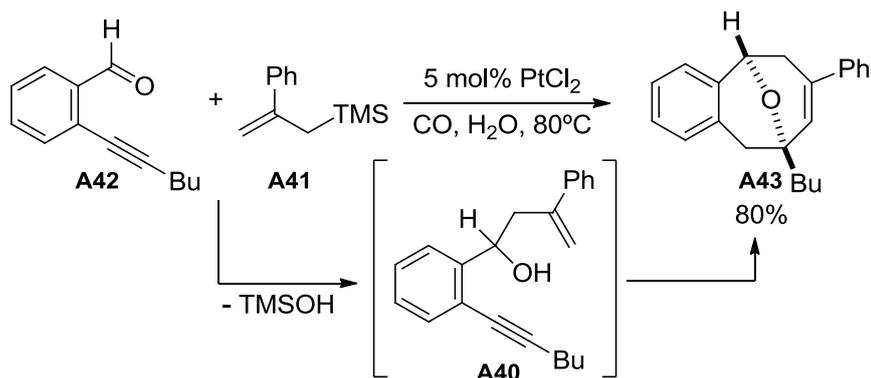
⁴³ a) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091. b) J. Barluenga, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8121.

⁴⁴ G.-Q. Tian, M. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4917.



Esquema A.18 Reacciones tándem que implican hidroalcoxilación seguida de ciclación tipo Prins.

En un proceso relacionado, Lui y col. han desarrollado una metodología basada en la formación *in situ* del alquínol **A40** por medio de la adición del alilsilano **A41** al alquinal **A42** (Esquema A.19).⁴⁵ El alquínol **A40** evoluciona en el medio de reacción mediante una hidroalcoxilación / ciclación tipo Prins catalizada por PtCl_2 dando lugar a los productos tricíclicos **A43** en buen rendimiento.



Esquema A.19 Reacciones tándem que implican hidroalcoxilación seguida de ciclación tipo Prins.

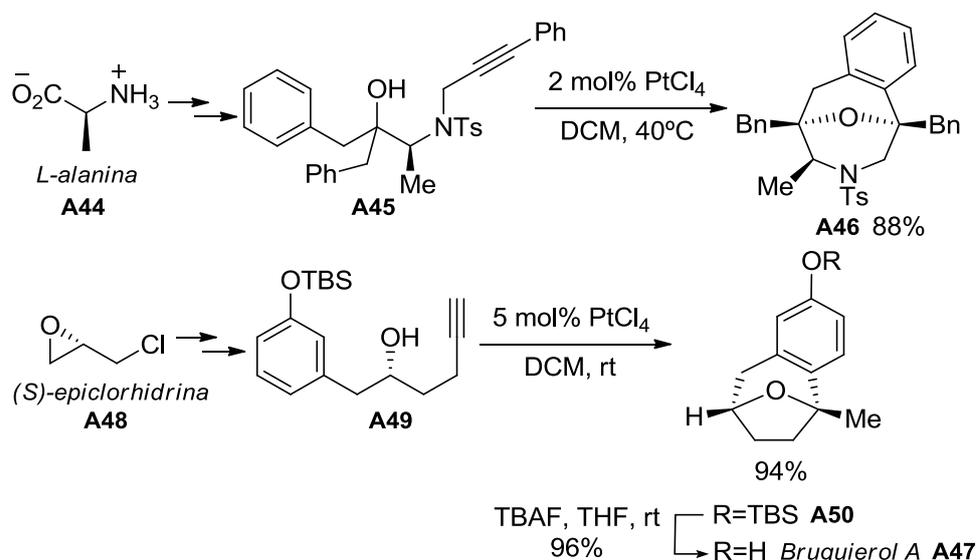
⁴⁵ S. Bhunia, K.-C. Wang, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5063.

A.3.1.1.1.4 Reacciones de hidroalcoxilación / hidroarilación de un triple enlace carbono-carbono

Hasta el momento se han mostrado reacciones en cascada que implican un primer paso de hidroalcoxilación que da lugar a un enol éter que reacciona con un segundo nucleófilo que puede ser otro alcohol o una olefina. De forma análoga se puede emplear como segundo nucleófilo un areno en lugar de un alqueno pasando a ser la segunda ciclación de tipo oxa-Pictet-Spengler. Dicha reacción tándem de hidroalcoxilación / hidroarilación en su versión intramolecular ha sido recientemente desarrollada en nuestro grupo de investigación (Esquema A.20).⁴⁶ Esta estrategia ha permitido modificar productos naturales como los α -aminoácidos **A44** para sintetizar los alquinos **A45** enantioméricamente puros, los cuales permiten a su vez, a través de éste proceso en cascada, la obtención de los productos policíclicos benzofusionados enantioméricamente puros **A46**. Esta estrategia también ha sido aplicada en nuestro grupo de investigación para la síntesis total del *Bruguierol A* **A47**. La síntesis de este producto natural parte de (*S*)-epiclohidrina **A48** para sintetizar el alquino **A49**. Este alquino **A49** es un sustrato adecuado para la reacción tándem de hidroalcoxilación / hidroarilación dando lugar al producto **A50**, precursor inmediato del producto natural. Aplicando esta sencilla estrategia se logró sintetizar el *Bruguierol A* **A47** con un rendimiento global del 69% en sólo 5 etapas sintéticas.⁴⁷

⁴⁶ J. Barluenga, A. Fernández, A. Satrústegui, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4153.

⁴⁷ F. J. Fañanás, A. Fernández, D. Çevic, F. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 932.

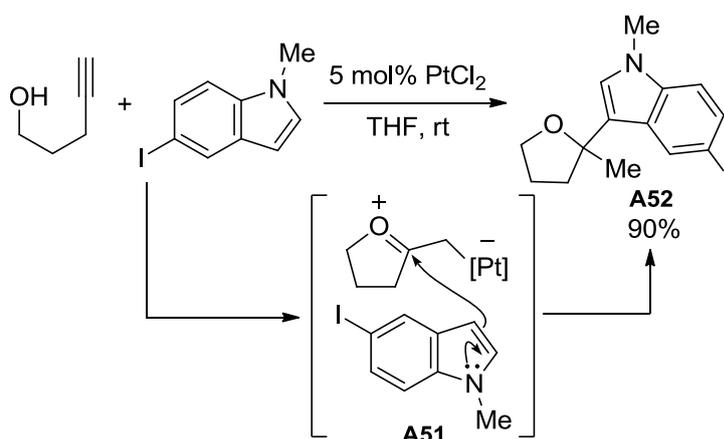


Esquema A.20 Reacción tándem de cicloisomerización / ciclación tipo Pictet-Spengler en la síntesis del *Bruguirol A*.

De forma análoga, se han desarrollado reacciones en cascada basadas en la reacción de cicloisomerización de alquinos donde el enol éter generado *in situ* reacciona intermolecularmente con un heteroareno (intermedio **A51**, Esquema A.21). En este contexto es destacable la aportación de Cheng y col. en la que el nucleófilo heteroaromático empleado es un indol o un pirrol.⁴⁸ Esta metodología permite acceder a índoles funcionalizados en la posición 3 con un heterociclo oxigenado de 5 ó 6 eslabones (furano o pirano). Para llevar a cabo esta reacción se emplea PtCl_2 como catalizador y teniendo lugar el proceso en condiciones suaves y con buenos rendimientos. En este sentido, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado el comportamiento de 3-butin-1-oles frente a índoles para la síntesis de bis(indolil)alcoholes empleando un catalizador de oro(I).⁴⁹

⁴⁸ S. Bhuvanewari, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8285.

⁴⁹ J. Barluenga, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 546.

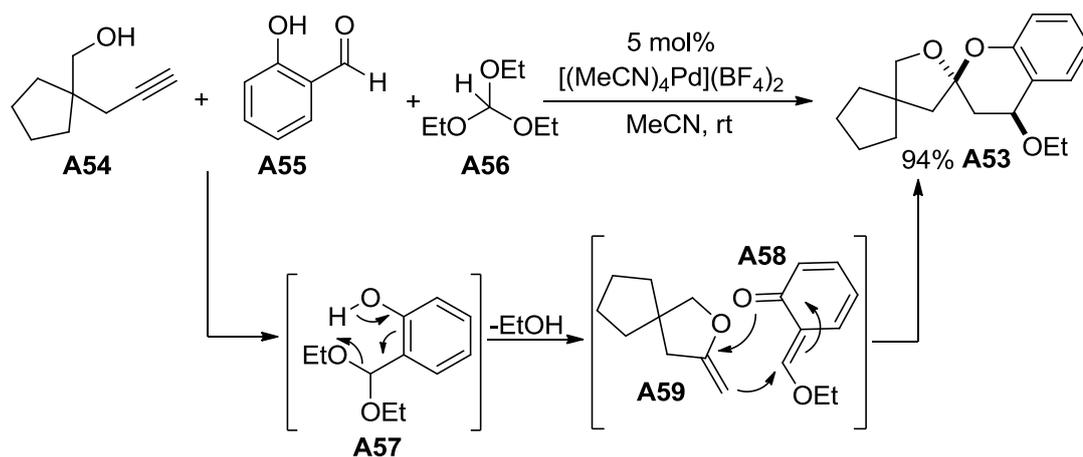


Esquema A.21 Síntesis de índoles funcionalizados con heterociclos oxigenados.

A.3.1.1.1.5 Reacciones de hidroalcoxilación / cicloadición

Hasta este punto hemos visto reacciones en cascada de hidroalcoxilación de triples enlaces en las que una vez formado el enol éter intermedio, éste reacciona con un nucleófilo bien sea inter- o intramolecularmente. Otro tipo de reacciones que pueden sufrir los enol éteres intermedios son reacciones de cicloadición formales en presencia de un dieno apropiado. En este contexto, se ha desarrollado recientemente en nuestro grupo de investigación una nueva metodología para la síntesis de espiroacetales **A53** (Esquema A.22).⁵⁰ Se trata de un proceso catalizado por un complejo de Pd(II) catiónico de acoplamiento de tres componentes, un derivado del 4-pentín-1-ol **A54**, un derivado del salicilaldehído **A55** y el ortoéster **A56**. De este modo, la reacción entre el salicilaldehído **A55** y el ortoéster **A56** genera el acetal intermedio **A57** el cual puede evolucionar al ortoquinodimetano **A58** que reacciona con el enol éter **A59** generado en el proceso de cicloisomerización a través de una cicloadición formal [4+2] para dar el espiroacetal **A53** con elevado rendimiento y como único diastereoisómero. Este proceso se ha podido llevar a cabo también empleando anilinas en lugar de ortoésteres obteniéndose en estos casos espiroacetales sustituidos con un grupo amino (en lugar del grupo alcoxi).

⁵⁰ J. Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1644.

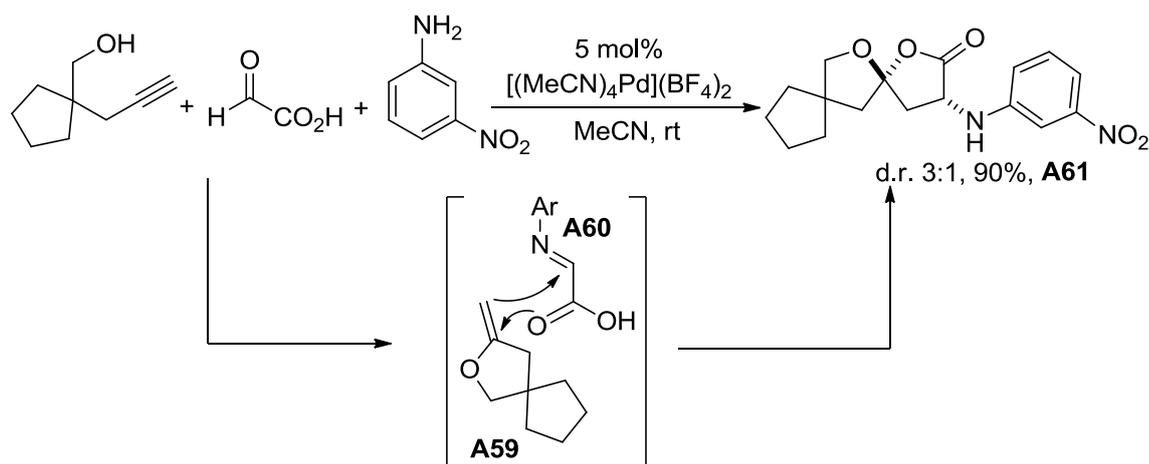


Esquema A.22 Síntesis de espiroacetales a través de reacciones en cascada entre alquinoles y acetales derivados del salicilaldehído.

En un proceso análogo al anterior, se ha desarrollado en nuestro grupo de investigación una nueva reacción en cascada que transcurre a través de una cicloadición formal [3+2] entre un enol éter **A59**, generado por cicloisomerización de un alquinoles y una imina **A60** derivada del ácido glioxílico generada *in situ* (

Esquema A.23).⁵¹ De esta forma se pueden sintetizar los espiroacetales **A61** con buen rendimiento y altas diastereoselectividades.

⁵¹ Lara Cala Álvarez, *Proyecto fin de Máster y Tesis Doctoral* en curso, Universidad de Oviedo.



Esquema A.23 Reacción en cascada de cicloisomerización / cicloadición formal [3+2] para la síntesis de los espiroacetales **A61**.

A.3.2 Reacciones de hidroaminación intramolecular de alquinos

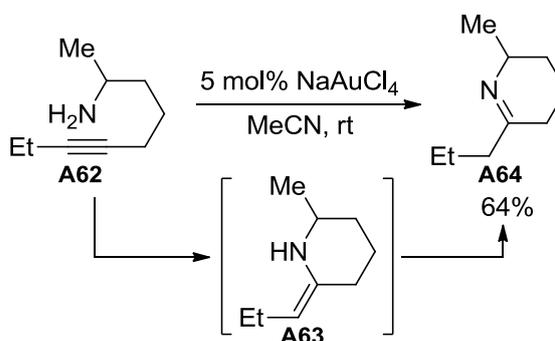
Los heterociclos nitrogenados constituyen un importante grupo de compuestos cuyas estructuras están presentes en innumerables productos naturales y compuestos con actividad biológica.⁵² Dadas las limitaciones que presentan las reacciones de creación de enlaces carbono-nitrógeno empleando metodologías clásicas,⁵³ en los últimos años se han desarrollado un gran número de nuevos procedimientos para la síntesis de sistemas heterocíclicos nitrogenados. Es por esto, que las reacciones de ciclación electrofílica catalizadas por metales de transición empleando nucleófilos nitrogenados es un campo de estudio muy interesante. En este contexto, a continuación se muestra una revisión de los ejemplos más significativos de reacciones de ciclación electrofílica de alquinos mediante ácidos carbofílicos que implican un nucleófilo nitrógeno-dador,⁵⁴ más concretamente, nos vamos a centrar en reacciones impliquen la adición intramolecular de un enlace N-H a un triple enlace carbono-carbono.

⁵² a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2000**, 589. b) R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**, 175. Revisiones más recientes: c) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem Rev* **2006**, *106*, 2875. d) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. e) T. Kawasaki, K. Higuchi, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761. f) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73. g) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278.

⁵³ O. Mitsunobu, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, **1992**, vol. 6, 65.

⁵⁴ Revisiones recientes: a) B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937. b) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem Rev* **2008**, *108*, 3795. c) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4555.

La primera reacción de hidroaminación intramolecular de alquinos catalizada por una sal de oro fue descrita por Utimoto y col. en el año 1987.⁵⁵ La reacción de hidroaminación de **A62** catalizada por tetracloroaurato de sodio conduce a un intermedio de tipo enamina exocíclica **A63** que evoluciona a su forma tautómera imínica más estable **A64** en el propio medio de reacción (Esquema A.24). En los últimos años se recogen en la bibliografía numerosos trabajos en los que se describen una gran variedad de catalizadores que promueven esta transformación. Entre ellos cabe destacar los derivados de oro(III),⁵⁵ paladio(II),⁵⁶ cobre(I),⁵⁷ rodio(I)⁵⁸ e iridio(I).⁵⁹



Esquema A.24 Reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por una sal de oro(III).

Dada la importancia especial que tienen los índoles dentro del ámbito de los heterociclos, en los últimos años han sido desarrolladas numerosas reacciones de hidroaminación aplicadas a la síntesis de los mismos. La importancia del desarrollo de metodologías para la preparación de índoles funcionalizados queda de manifiesto en el número de catalizadores metálicos que han sido empleados en este proceso destacando los complejos de oro(III),⁶⁰ iridio(I),²² paladio(II),⁶¹ cobre(I),⁶² rodio(I),⁶³ e indio(III).⁶⁴

⁵⁵ a) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, 25, 297. b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975.

⁵⁶ a) R. Q. Su, T. E. Müller, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6027. b) T. E. Müller, M. Grosche, E. Herdtweck, A.-K. Pleier, E. Walter, Y.-K. Yan, *Organometallics* **1999**, 19, 170. c) L. M. Lutete, I. Kadota, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1622.

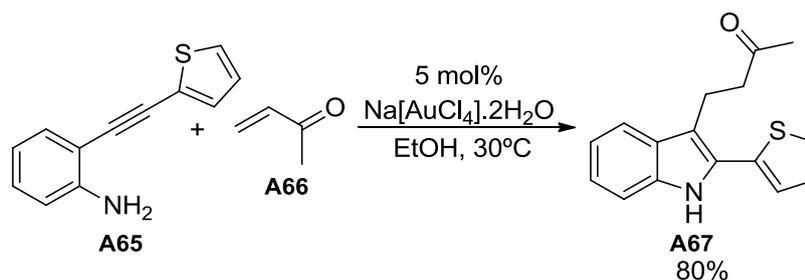
⁵⁷ J. Penzien, C. Haeßner, A. Jentys, K. Köhler, T. E. Müller, J. A. Lercher, *J. Catal.* **2004**, 221, 302.

⁵⁸ S. Burling, L. D. Field, B. A. Messerle, P. Turner, *Organometallics* **2004**, 23, 1714.

⁵⁹ L. D. Field, B. A. Messerle, K. Q. Vuong, P. Turner, T. Failes, *Organometallics* **2007**, 26, 2058.

⁶⁰ M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2265.

Dentro de las reacciones de hidroaminación de alquinos para la síntesis de indoles también han sido desarrollados procesos en cascada, como por ejemplo la reacción entre la 2-alquinilnilina **A65** y metil vinil cetona **A66** catalizada por una sal de oro(III) que conduce a los indoles 2,3-disustituídos **A67** (Esquema A.25).⁶⁰ Dicho proceso implica un primer paso de hidroaminación intramolecular del triple enlace para generar un indol el cual reacciona con la enona vía adición tipo Michael. Es destacable que en esta reacción en cascada el catalizador de oro(III) activa dos procesos de distinta naturaleza, una activación carbofílica y una activación carbonílica. Estamos ante un caso en el que un complejo metálico muestra el carácter dual de ácido σ y π al activar tanto al alquino para que se produzca la hidroaminación inicial como a la cetona para que se produzca la adición tipo Michael.



Esquema A.25 Reacción en cascada para la síntesis de indoles.

Ohno y col. han desarrollado una metodología para la síntesis de indoles fusionados **A68** a través de un proceso en cascada que implica dos reacciones de cicloisomerización consecutivas (Esquema A.26).⁶⁵ En primer lugar se produce una reacción de hidroaminación 5-*endo* seguido de una reacción de hidroarilación 6-*endo* catalizadas ambas por un complejo de Au(I) catiónico.

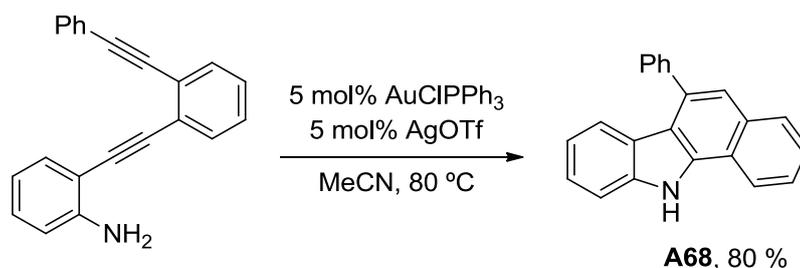
⁶¹ a) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. b) G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 2671. c) B. Z. Lu, W. Zhao, H.-X. Wei, M. Dufour, V. Farina, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3271.

⁶² H. Ohno, Y. Ohta, S. Oishi, N. Fujii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2295.

⁶³ B. M. Trost, A. McClory, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2074.

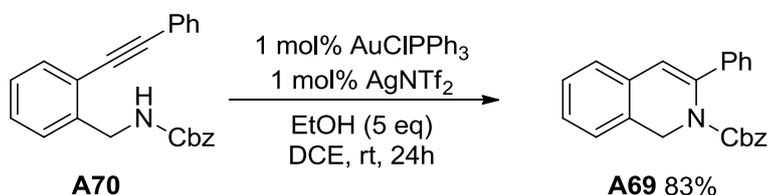
⁶⁴ N. Sakai, K. Annaka, T. Konakahara, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1527.

⁶⁵ K. Hirano, Y. Inaba, N. Takahashi, M. Shimano, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212.



Esquema A.26 Síntesis en cascada de indoles fusionados.

Las reacciones de hidrogenación de triples enlaces han sido utilizadas también para la síntesis de otros heterociclos de importancia en la naturaleza. Por ejemplo en el Esquema A.27 se muestra una metodología para la síntesis de 1,2-dihidroisoquinolinas **A69**.⁶⁶ Se trata de un proceso de hidrogenación 6-*endo* intramolecular de una *o*-alquinilbencilamina **A70** catalizada por un complejo de oro(I) catiónico en condiciones suaves. Esta metodología ha podido ser aplicada en la síntesis de productos naturales policíclicos, como por ejemplo la Nitidina.



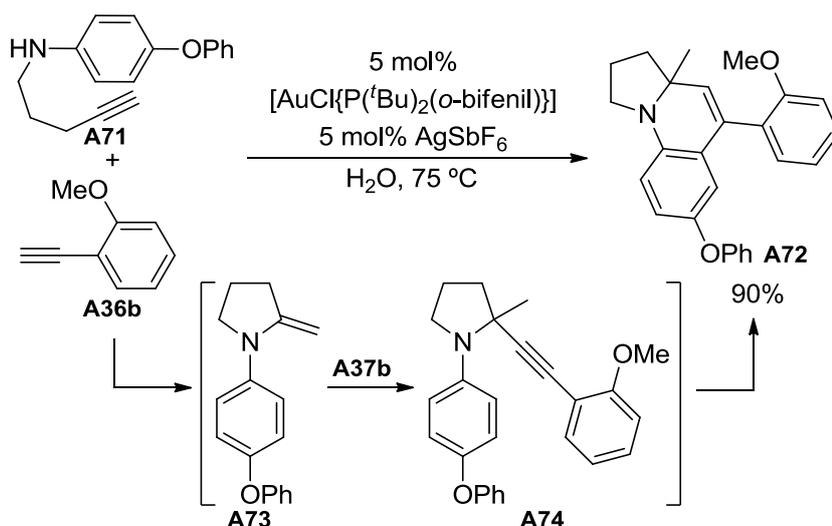
Esquema A.27 Síntesis de 1,2-dihidroisoquinolinas catalizada por un complejo de oro(I) catiónico.

Otro ejemplo que ilustra el potencial de las reacciones de hidrogenación de triples enlaces para síntesis de heterociclos nitrogenados ha sido desarrollado recientemente por Che y col. (Esquema A.28).⁶⁷ Se trata de una reacción en cascada catalizada por un complejo de oro(I) en medio acuoso, entre una *N*-alquinilanilina **A71** y un alquino terminal **A37b** que permite la síntesis de productos con estructura de pirrolo[1,2-*a*]quinolina **A72**. La reacción comienza con una hidrogenación intramolecular que genera un intermedio tipo enamina **A73** el cual sufre la adición del alquino **A36b** dando lugar a la amina intermedia **A74**. Dicha amina contiene un grupo alquino y un anillo aromático en disposición adecuada para que ocurra un proceso de hidroarilación intramolecular obteniéndose así el producto final **A72**. Esta reacción en cascada

⁶⁶ T. Enomoto, A.-L. Girard, Y. Yasui, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158.

⁶⁷ X.-Y. Liu, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3805.

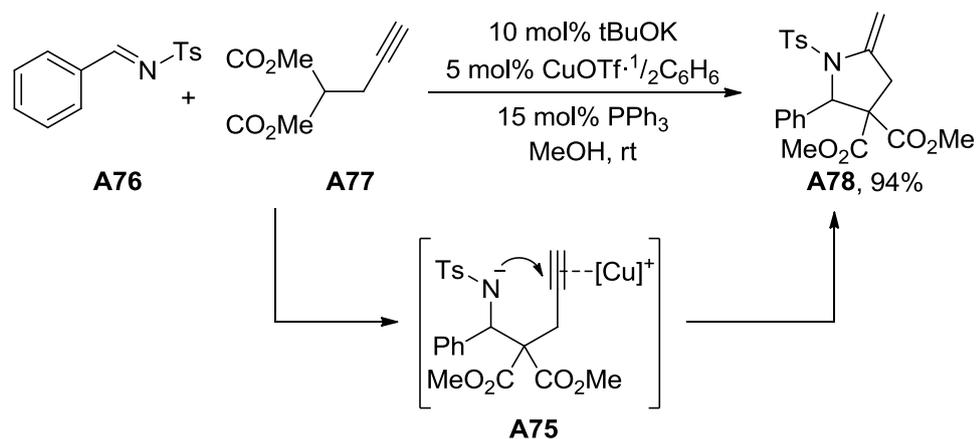
muestra la versatilidad del complejo de oro a la hora de catalizar tres procesos distintos: hidroaminación, alquilación e hidroarilación.



Esquema A.28 Síntesis de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas mediante una reacción en cascada.

Las reacciones de hidroaminación de triples enlaces también pueden llevarse a cabo a través de procesos en cascada en los que la amina que contiene el triple enlace carbono-carbono es generada *in situ*. En el Esquema A.29 se muestra un ejemplo concreto de tales procesos donde en un primer estadio se genera una alquilamina **A75** a través de una reacción de tipo Mannich entre la *N*-tosilimina **A76** y el malonato homopropargílico **A77** a través de un proceso catalizado por una base.⁶⁸ Seguidamente, tiene lugar un proceso de hidroaminación de un triple enlace catalizado por una sal de cobre(I) dando lugar a las 2-metilenpirrolidinas **A78** en condiciones suaves y con buen rendimiento.

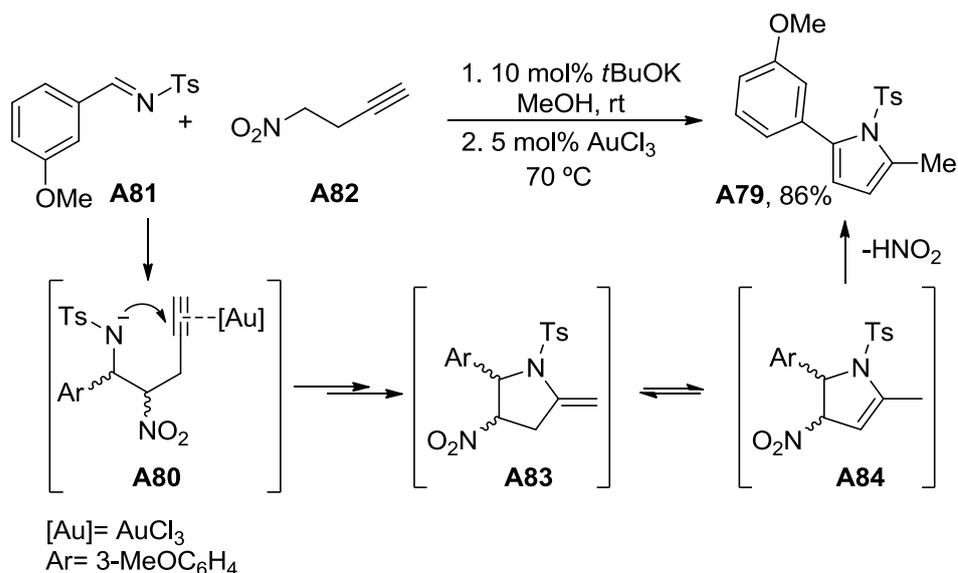
⁶⁸ H.-F. Wang, T. Yang, P.-F. Xu, D. J. Dixon, *Chem. Comm.* **2009**, 3916.



Esquema A.29 Síntesis en cascada multicatalítica de 2-metilenpirrolidinas **A78**.

Estos mismos autores emplean una estrategia en cascada similar a la anterior para la síntesis de pirroles 2,5-disustituidos **A79** a través de una secuencia de reacción nitro-Mannich / hidroaminación de un triple enlace (Esquema A.30).⁶⁹ En este caso la alquilamina **A80** se genera *in situ* a través de una reacción de tipo nitro-Mannich entre la *N*-tosilimina **A81** y el nitroalquino **A82** catalizada por una base fuerte. Seguidamente tiene lugar la reacción de hidroaminación catalizada por AuCl₃ dando lugar al intermedio **A83** el cual evoluciona al intermedio **A84** a través de una serie de procesos de isomerización y, tras la pérdida de una molécula de ácido nitroso, se obtiene el pirrol 2,5-disustituido **A79**.

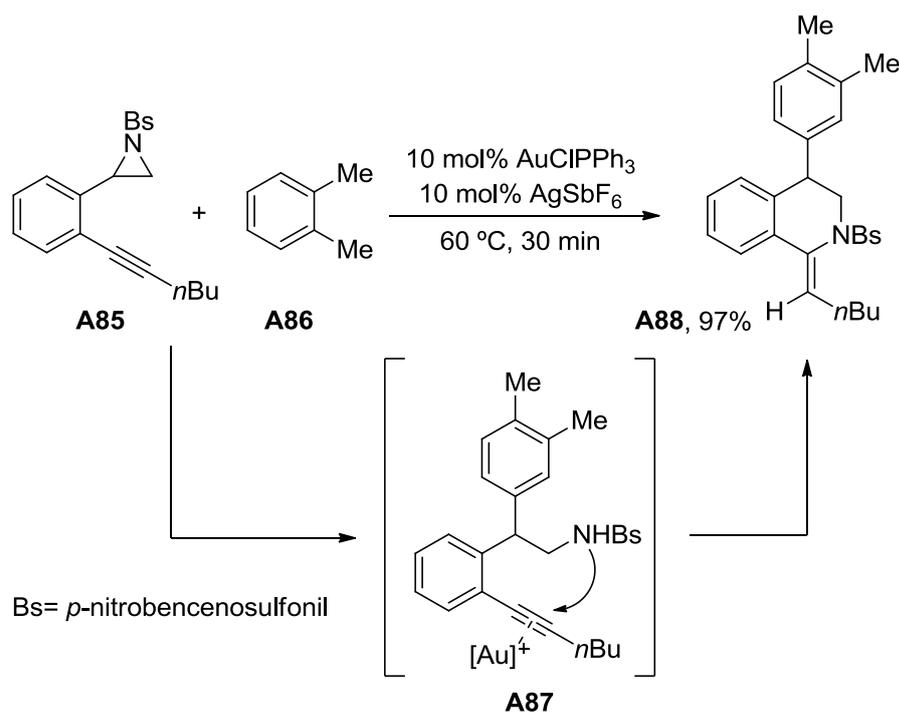
⁶⁹ D. M. Barber, H. Sanganee, D. J. Dixon, *Chem. Comm.* **2011**, 47, 4379.



Esquema A.30 Síntesis de los pirroles 2,5-disustituídos **A79** a través de un proceso en cascada de reacción nitro-Mannich / hidromaninación de un triple enlace.

Además de las iminas, las aziridinas también han podido ser utilizadas como precursores de alquilaminas en procesos en cascada que impliquen una reacción de hidrogenación de triples enlaces (Esquema A.31).⁷⁰ En este caso, la apertura de la bencilaziridina **A85**, la cual ya contiene un triple en su estructura, por parte de un anillo aromático rico en densidad electrónica como **A86**, conduce a la alquilamina **A87** intermedia. Dicha alquilamina intermedia sufre un proceso de hidrogenación catalizado por un complejo de Au(I) catiónico para dar finalmente la correspondiente tetrahidroisoquinolina **A88** en condiciones suaves, con excelente rendimiento y como único regioisómero.

⁷⁰ Z. Zhang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7725.



Esquema A.31 Reacción en cascada de aziridinil alquinos catalizada por un complejo de oro(I).

Con el apartado anterior se da por concluida la parte correspondiente a los *Antecedentes Generales*. En esta parte de la Memoria se ha intentado destacar el papel de los complejos de metales nobles en procesos de activación electrofílica de alquinos haciendo especial énfasis en su aplicación en la síntesis de sistemas heterocíclicos.

En este contexto, nos planteamos como objetivo general de nuestra investigación el desarrollo de nuevas reacciones en cascada de síntesis estereoselectiva de heterociclos basadas en una activación inicial de un alquino por medio de un complejo de un metal de transición.

Esta Memoria recoge los resultados más relevantes que hemos obtenido durante el desarrollo de este trabajo. Los resultados se han organizado en tres capítulos. En el primer capítulo se describe una nueva síntesis diastereoselectiva de furo[3,2-*c*]quinolinas mediante una reacción multicomponente en cascada de hidroalcoxilación / cicloadición de Povarov entre derivados de 3-butin-1-ol e iminas generadas *in situ* empleando para ello un sistema multicatalítico compuesto de un complejo de un metal de transición y un ácido de Brønsted. Dicha metodología ha podido ser extendida a la síntesis enantioselectiva de furo[3,2-*c*]quinolinas empleando para ello como sistema multicatalítico un complejo de oro (I) y un

ácido de Brønsted quirál derivado del (*R*)-BINOL. En el segundo capítulo se presentan los primeros resultados obtenidos en el desarrollo de una metodología en cascada de hidroaminación / adición nucleófila empleando derivados de 3-butin-1-amina y nucleófilos carbonados catalizada por la combinación de un complejo de platino (IV) y un ácido de Brønsted. Por último en el tercer capítulo se describe una reacción en cascada de cicloisomerización / cicloadición [4+2] entre dienos generados por cicloisomerización de eninoles o eninamidas empleando un complejo de un metal de transición, y olefinas electrónicamente deficientes.

Capítulo 1

Síntesis Estereoselectiva de Furo[3,2-c]quinolinas

Parte A

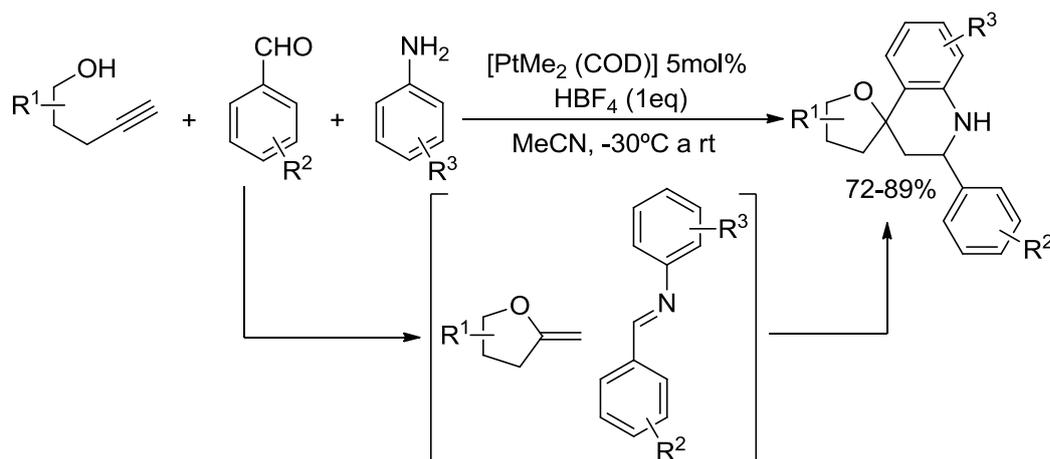
**Síntesis Multicomponente Diastereo-
selectiva de Furo[3,2-c]quinolinas**

1.A.1 Introducción

En los Antecedentes Generales se ha puesto de manifiesto que las reacciones de ciclación electrofílica catalizadas por metales de transición constituyen una potente herramienta para la síntesis de compuestos heterocíclicos. En este contexto, nuestro grupo de investigación ha realizado interesantes contribuciones.⁷¹ De entre dichas aportaciones destacan especialmente las reacciones tándem multicomponente donde en un primer estadio se genera un enol éter. Como ya se ha puesto de manifiesto anteriormente, los enol éteres son especies susceptibles de participar en reacciones de cicloadición formal [4+2] con dienos apropiados. Más concretamente, resulta especialmente interesante una metodología que ha sido desarrollada recientemente en nuestro laboratorio para la síntesis multicomponente y multicatalítica de espirofuroquinolinas a través de una reacción en cascada de cicloisomerización / reacción tipo Povarov entre un enol éter exocíclico generado a partir de derivados de 4-pentin-1-ol e iminas aromáticas formadas *in situ* por condensación entre una anilina y un aldehído (Esquema 1.A.1).⁷² De este modo, cuando la mezcla de tres componentes se sometió a las condiciones óptimas de reacción, esto es, en presencia de un 5 mol% del complejo [PtMe₂(COD)] y un equivalente de HBF₄ en acetonitrilo como disolvente desde -30 °C hasta alcanzar temperatura ambiente se obtuvieron una serie de espirofuroquinolinas funcionalizadas con muy buenos rendimientos y de forma general. Este proceso de acoplamiento de tres componentes puede considerarse como la primera reacción de tipo Povarov en la que se utiliza como dienófilo un enol éter exocíclico. Además, es destacable el efecto cooperativo de los catalizadores, el complejo de Pt(II) y el ácido de Brønsted (HBF₄).

⁷¹ a) T. Sordo, P. Campomanes, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 944. b) J. Barluenga, L. Riesgo, R. Vicente, L. A. López, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13528. c) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764. d) F. J. Fañanás, T. Arto, A. Mendoza, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4184. Ver también refs. 32, 43, 46 y 47.

⁷² J. Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7044.



Esquema 1.A.1 Síntesis multicomponente de espirofuranoquinolinas.

En este contexto, nos pareció interesante proseguir con el estudio de este tipo de reacciones multicomponente en cascada, centrando nuestro objetivo en desarrollar nuevos procesos relacionados con el mostrado en el Esquema 1.A.1, que permitieran el acceso a otros esqueletos de tetrahydroquinolina, tanto de forma racémica como asimétrica. Esto nos pareció relevante dado el interés que presentan estos productos ya que, como veremos más adelante, estos esqueletos están presentes en la estructura de numerosos productos con diversas aplicaciones, y en muchos casos con actividad biológica importante.

1.A.2 Antecedentes Bibliográficos

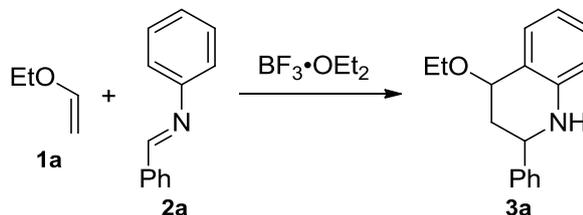
Como se ha señalado anteriormente, la reacción sobre la que queremos profundizar nuestro estudio, (ver Esquema 1.A.1), puede ser considerada como una reacción de Povarov, en la que los dos reactivos, el enol éter y la imina, son generados *in situ*. Por tanto, parece conveniente indicar antes de comentar nuestros resultados, el estado en el que se encuentra la investigación acerca de esta interesante reacción.

1.A.2.1 La reacción de Povarov

En la década de los años 60 del siglo pasado, la actividad científica en el grupo del Prof. L. S. Povarov estaba centrada en la aplicación de los enol éteres en la síntesis de sistemas heterocíclicos.⁷³ El resultado más destacable de estas investigaciones fue el descubrimiento de

⁷³ a) L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Seriya Khimicheskaya* **1964**, 2221. b) L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Seriya Khimicheskaya* **1964**, 1910.

que la reacción entre un enol éter **1a** y una *N*-arilimina **2a** mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ daba lugar a la quinolina funcionalizada **3a** (Esquema 1.A.2).⁷⁴ El proceso supone una ciclación formal [4+2] en el que la imina actúa como dieno electrónicamente pobre y el enol éter como dienófilo rico. Es decir, se trata de una cicloadición con demanda electrónica inversa. Este proceso se conoce como reacción de Povarov.



Esquema 1.A.2 Primera reacción de tipo Povarov.

Esta reacción supone una sencilla vía de acceso a esqueletos heterocíclicos complejos y es por ello que, en los últimos años muchos grupos de investigación han trabajado en el desarrollo de este proceso en busca de una mayor generalidad.⁷⁵

1.A.2.2 Catalizadores de la reacción de Povarov

La reacción de Povarov necesita un catalizador ácido para ser promovida. En los primeros trabajos que se pueden encontrar en la bibliografía, se utilizaban cantidades estequiométricas de un ácido de Lewis. Con el paso del tiempo, han ido apareciendo nuevas metodologías donde se emplean cantidades catalíticas de ácidos próticos como pueden ser ácido triflico,⁷⁶ trifluoroacético,⁷⁷ sulfámico,⁷⁸ fosfomolibdico,⁷⁹ o incluso perclorato de trifenilfosfonio.⁸⁰ Los métodos más abundantes en la bibliografía son aquellos en los que se

⁷⁴ a) L. S. Povarov, V. I. Grigos, B. M. Mikhailov, *Seriya Khimicheskaya* **1965**, 2163. b) L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 656.

⁷⁵ Para una completa revisión véase: V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2721.

⁷⁶ T. Akiyama, S. Nakashima, K. Yokota, K. Fuchibe, *Chem. Lett* **2004**, 33, 922.

⁷⁷ X. Xing, J. Wu, W.-M. Dai, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11200.

⁷⁸ R. Nagarajan, C. J. Magesh, P. T. Perumal, *Synthesis* **2004**, 69.

⁷⁹ K. Nagaiah, D. Sreenu, R. S. Rao, G. Vashishta, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4409.

⁸⁰ R. Nagarajan, S. Chitra, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3419.

usan como catalizadores sales o complejos de metales de transición:⁸¹ CAN, Salen-AlCl, SmI₂, Eu(tfc), VCl₃, SbCl₃, InCl₃, Yb(OTf)₃, entre otros. También han sido utilizadas sales de lantánidos soportadas en polímeros como catalizadores reutilizables de la reacción de Povarov.⁸² Finalmente, se han desarrollado metodologías que emplean como catalizadores sales de metales alcalinos y alcalinotérreos como son el LiBF₄⁸³ y el Mg(ClO₄)₂⁸⁴. En general, la utilización de estos catalizadores permite obtener los aductos Povarov con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos. En cambio, la principal limitación que presentan estos procesos es, en general, su baja diastereoselectividad.

⁸¹ a) V. Sridharan, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Synlett* **2007**, 1079. b) Z. Zhou, F. Xu, X. Han, J. Zhou, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5265. c) Z. Zhou, F. Xu, X. Han, J. Zhou, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5265. d) R. Sridhar, P. T. Perumal, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 464. e) G. Gabitha, M. S. Kumar Reddy, K. Arundhathi, J. S. Yadav, *Arkivoc* **2006**, 153. f) G. Maiti, P. Kundu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5733. g) R. D. R. S. Manian, J. Jayashankaran, R. Ramesh, R. Raghunathan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7571. h) S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama, *Synthesis* **1995**, 1195.

⁸² a) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8977. b) B. S. Lee, S. Mahajan, K. D. Janda, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3081.

⁸³ J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, C. R. Madhuri, G. Sabitha, *Synthesis* **2001**, 1065.

⁸⁴ V. T. Kamble, V. R. Ekhe, N. S. Joshi, A. V. Biradar, *Synlett* **2007**, 1379.

1.A.2.3 Generalidad de la reacción de Povarov

1.A.2.3.1 Generalidad del dienófilo

Si se analizan los estudios publicados en la bibliografía, se puede observar que la complejidad estructural de los enol éteres empleados en la reacción de Povarov es muy limitada. Posiblemente, ello se deba a lo relativamente complicado que resulta la síntesis y purificación de enol éteres funcionalizados. Es por ello, que la mayoría de las transformaciones descritas se circunscriben a los pocos enol éteres que son comerciales (Figura 1.A.1). En este sentido, la reacción mostrada en el Esquema 1.A.1 desarrollada en nuestro grupo de investigación supone una importante aportación ya que puede considerarse como la primera metodología donde se utiliza un enol éter exocíclico funcionalizado como dienófilo en la reacción de Povarov.⁷²

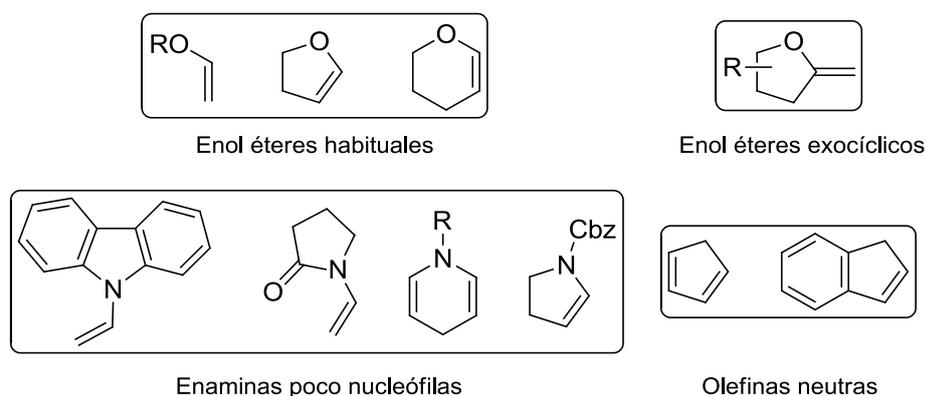


Figura 1.A.1 Dienófilos más empleados en la reacción de Povarov.

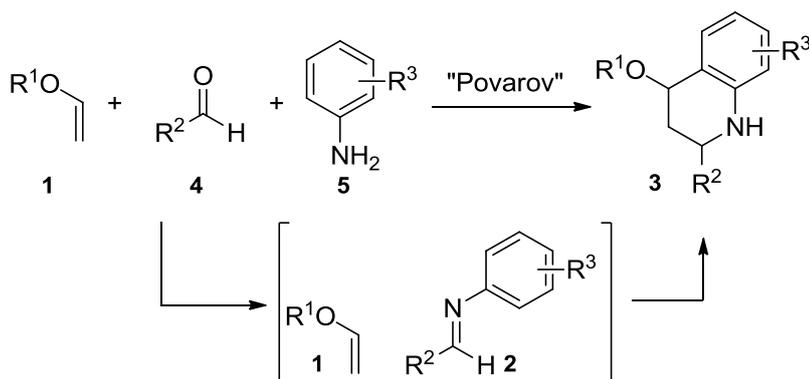
En los últimos años se ha conseguido extender la generalidad de la reacción con el uso de otros dienófilos distintos de los enol éteres.⁸⁵ Por ejemplo, se han conseguido reacciones con enaminas poco nucleofílicas como el 9-vinil-9*H*-carbazol,^{83a} la 1-vinilpirrolidin-2-ona,^{83a,b} 1-alkuil-1,4-dihidropiridinas^{83c} o el 1-benciloxicarbonil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol.^{83d} Además, se ha conseguido, en casos muy concretos, que incluso olefinas neutras como el ciclopentadieno o el indeno participen en este tipo de reacciones de cicloadición.⁸⁶

⁸⁵ a) W. Zhang, Y. Guo, Z. Liu, X. Jin, L. Yang, Z.-L. Liu, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1325. b) V. V. Kouznetsov, F. I. Zubkov, U. M. Cruz, L. G. Voskressensky, L. Y. Vargas-Méndez, L. Astudillo, E. E. Stashenko, *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 37. c) R. Lavilla, M. C. Bernabeu, I. Carranco, J. L. Díaz, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 717. d) M. Hadden, M. Nieuwenhuyzen, D. Osborne, P. J. Stevenson, N. Thompson, A. D. Walker, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3977.

⁸⁶ H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357.

1.A.2.3.2 Generalidad en el dieno

Dentro del apartado de la generalidad del dieno, resultan especialmente interesantes los casos en los que se puede generar *in situ* la *N*-arilimina **2** a partir del correspondiente aldehído **4** y la anilina **5** (Esquema 1.A.3).⁸⁷ Con esta metodología se consigue sintetizar la correspondiente quinolina **3** a través de un proceso multicomponente, con las ventajas que ello conlleva. En cuanto al aldehído, la reacción transcurre bien y es general tanto con aldehídos aromáticos como heteroaromáticos, consiguiéndose buenos resultados en ambos casos. Las reacciones son mucho más limitadas con aldehídos alifáticos y son ejemplos muy concretos los que se han descrito en la bibliografía y, en general, con resultados no muy satisfactorios. Por lo que respecta a la amina, la reacción es completamente general y se puede utilizar prácticamente cualquier tipo de amina aromática y heteroaromática primaria.

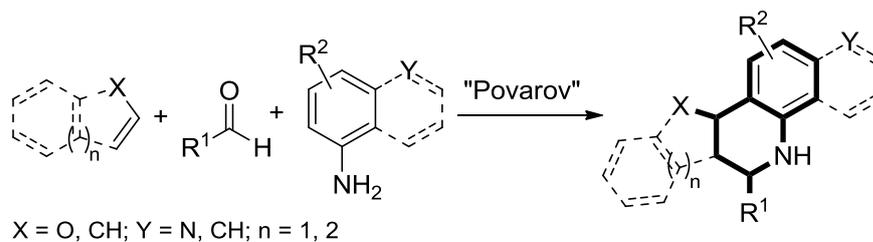


Esquema 1.A.3 Síntesis multicomponente de tetrahydroquinolinas.

1.A.2.4 Aplicaciones de la reacción de Povarov

Como hemos visto en el apartado anterior, la reacción de Povarov puede llevarse a cabo a través de una reacción de acoplamiento de tres componentes (una olefina, un aldehído y una anilina). Es por esto, que la combinación de dichos tres componentes permite el acceso a una gran variedad de productos heterocíclicos que contienen como motivo estructural común el esqueleto de quinolina (Esquema 1.A.4). Por ello, y teniendo en cuenta que el núcleo de quinolina se encuentra presente en numerosos productos con actividad biológica, la reacción de Povarov se presenta como una herramienta útil para la creación de bibliotecas de este tipo de productos de una forma rápida y sencilla y partiendo de materiales fácilmente asequibles.

⁸⁷ Véase referencias: 72, 76, 77, 78, 79, 80, 81a-c,e-f,h, 84.



Esquema 1.A.4 Quinolinas funcionalizadas a través de la reacción de Povarov.

Particularmente, el núcleo de furo[3,2-*c*]quinolina **6** (Figura 1.A.2) ha sido uno de los derivados de tetrahydroquinolina cuya actividad biológica y potencial aplicabilidad han sido recientemente estudiadas. Concretamente, los derivados **6** que resultan de la cicloadición entre 2,3-dihidrofurano y diversas iminas han sido patentados en el año 2005 por la compañía Merck para su evaluación terapéutica en determinados tipo de leucemia (Figura 1.A.2).⁸⁸ Además algunos derivados de furo[3,2-*c*]quinolina **6** presentan también actividad antibacteriana como es el caso del derivado **6A** que presenta una elevada actividad bactericida *in vitro* en cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* (MRSA).⁸⁹

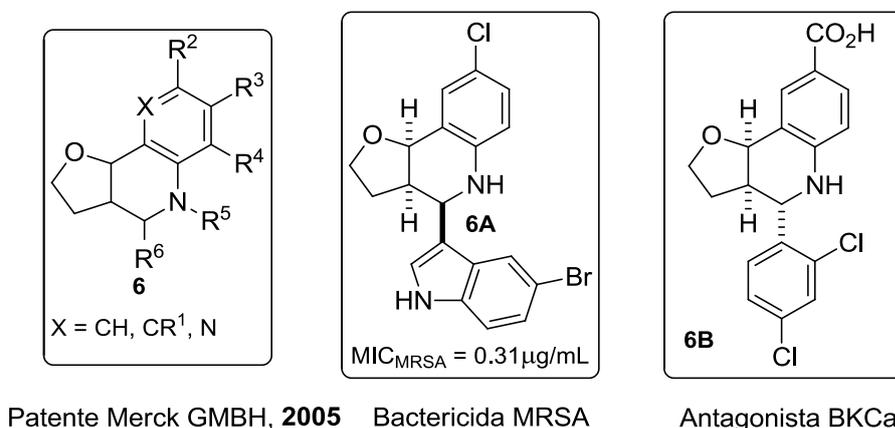


Figura 1.A.2 Furo[3,2-*c*]quinolinas con elevado potencial terapéutico.

Más recientemente, se ha puesto de manifiesto la actividad del derivado **6B** como agonista de la proteína BKCa, la cual está implicada en la regulación de la actividad del canal

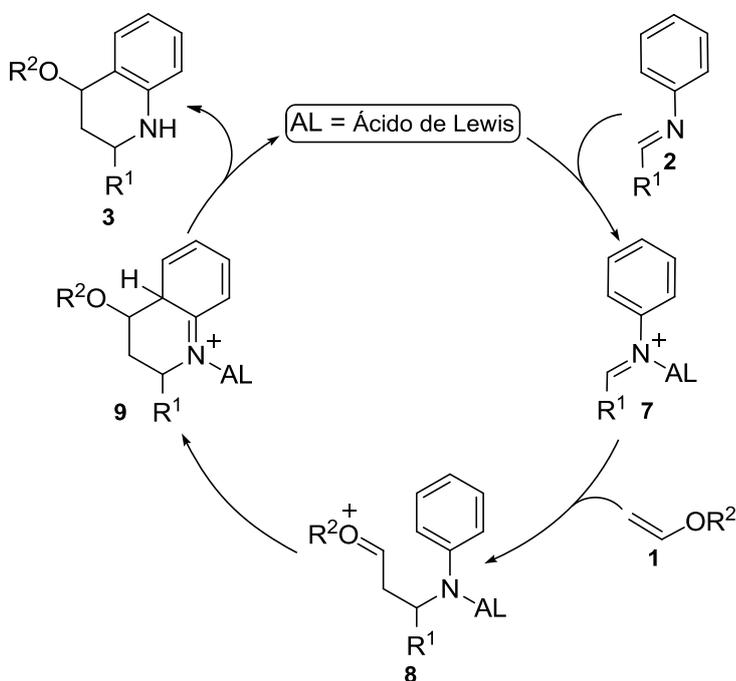
⁸⁸ K. Schiemann, S. Anzali, H. Drosdat, U. Emde, D. Finsinger, J. Gleitz, B. Hock, H. Reubold, F. Zenke, Patente Merck GMBH, WO2005063735, **2005**.

⁸⁹ M. Z. Hoemann, R. L. Xie, R. F. Rossi, S. Meyer, A. Sidhu, G. D. Cuny, J. R. Hauske, *Bioorg. Chem. Med. Lett.* **2002**, *12*, 129.

calcio-potasio.⁹⁰ La regulación de la actividad de este canal resulta importante por su implicación en procesos como la migraña y otras patologías neuro-vasculares y, por tanto, en su tratamiento.

1.A.2.5 Mecanismo de la reacción de Povarov

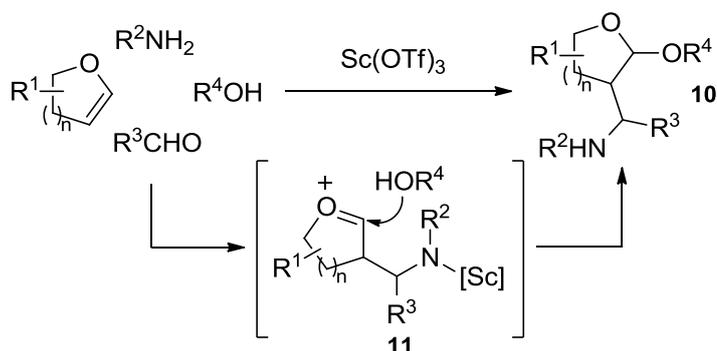
Como ya ha sido señalado, la reacción de Povarov puede entenderse como una cicloadición formal [4+2] con demanda electrónica inversa que ocurre a través de un mecanismo por pasos (Esquema 1.A.5). En primer lugar se produce la interacción de la imina **2** con el correspondiente ácido de Lewis (AL) generándose un intermedio activado **7**. De esta forma, al haber aumentado la electrofilia del carbono imínico, tiene lugar la adición del enol éter **1** sobre **7** generando un intermedio catiónico de tipo oxónio **8**. Éste evoluciona mediante la adición nucleofílica del anillo aromático electrónicamente rico dando lugar al catión iminio **9**. Una posterior aromatización de **9** conduce finalmente a la quinolina **3** liberándose al medio de reacción el ácido de Lewis de modo que pueda iniciar un nuevo ciclo catalítico.



Esquema 1.A.5 Mecanismo de la reacción de Povarov.

⁹⁰ V. K. Gore, V. V. Ma, R. Yin, J. Ligutti, D. Immke, E. M. Doherty, M. H. Norman, *Bioorg. Chem. Med. Lett.* **2010**, *20*, 3573.

Existen dos hechos experimentales que apoyan este mecanismo por pasos a través del intermedio abierto **8**. El primero de ellos, es la baja diastereoselectividad observada en este tipo de reacciones, lo cual estaría de acuerdo con la asunción de dos estados de transición diastereoisómeros entre sí, y por tanto, provenientes de un intermedio de cadena abierta. El segundo hecho experimental es una reacción multicomponente publicada en el año 2005 por Lavilla y col. que, de forma indirecta, apoya este mecanismo (Esquema 1.A.6).^{83c,91, 92} Estos autores llevaron a cabo la reacción entre un enol éter cíclico, un aldehído, una amina y un alcohol en presencia de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ dando lugar a los derivados de tetrahidrofurano o pirano **10**. La formación de estos productos se justifica por medio del intermedio oxonio **11**, análogo al intermedio **8** del Esquema 1.A.5, que en este caso reacciona con un nucleófilo externo (el alcohol R^4OH). En cualquier caso, la posibilidad de que alguna de estas reacciones transcurra a través de un mecanismo concertado (más o menos sincrónico) no debe ser descartada.



Esquema 1.A.6 Reacción multicomponente que implica un intermedio oxonio de cadena abierta.

1.A.3 Síntesis Multicomponente Diastereoselectiva de

Furo[3,2-*c*]quinolinas

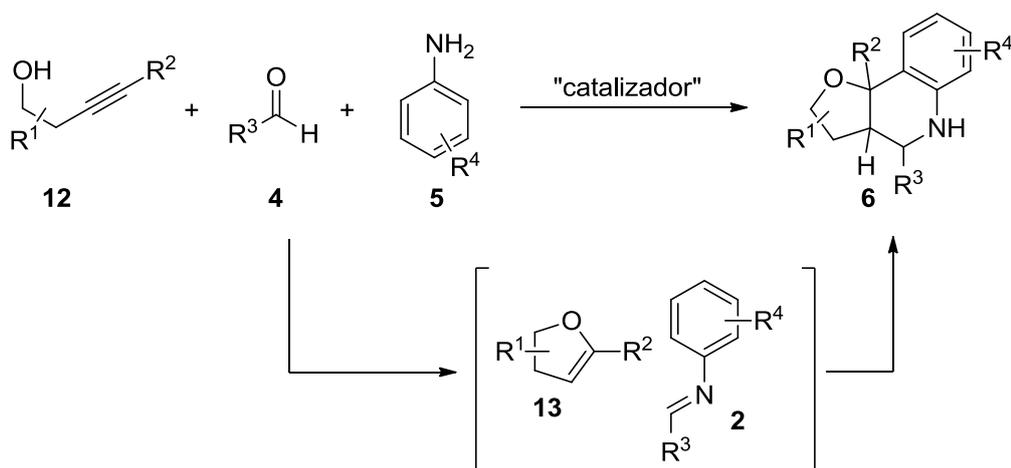
1.A.3.1 Objetivos

Como se ha puesto de manifiesto en el apartado anterior (sección 1.A.2), los enol éteres reaccionan con *N*-ariliminas a través de una cicloadición formal [4+2] con demanda electrónica inversa a través de un proceso conocido como reacción de Povarov. Como ya hemos visto

⁹¹ O. Jiménez, G. de la Rosa, R. Lavilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521.

⁹² Para una reciente recopilación sobre variaciones en el mecanismo de la reacción de Povarov véase: D. Bello, R. Ramón, R. Lavilla, *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 332.

también en la sección 1.A.2 (Esquema 1.A.1) en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado recientemente la primera reacción en cascada multicomponente de tipo Povarov en la que participa un enol éter exocíclico permitiendo sintetizar derivados de espirofuroquinolinas.⁷² Siguiendo con esta línea de investigación, nos pareció interesante aplicar dicha metodología para la síntesis de furo[3,2-*c*]quinolinas **6** (Esquema 1.A.7). Ya se ha señalado que los derivados de tetrahydroquinolina con estructura de furo[3,2-*c*]quinolina **6** son productos de gran interés dadas sus potenciales aplicaciones en diversos campos de la química médica. Es por ello, que el desarrollo de una metodología que permita el acceso a pequeñas librerías de estos productos de una forma rápida y eficiente parece un objetivo interesante. Así, nuestra propuesta supone el desarrollo de un proceso en cascada que implica la hidroalcoxilación 5-*endo* de un butinol **12** que daría lugar a un intermedio enol éter endocíclico **13** el cual podría reaccionar con una imina **2**, generada *in situ*, a través de una reacción de Povarov dando lugar a las correspondientes furo[3,2-*c*]quinolinas **6** (Esquema 1.A.7).



Esquema 1.A.7 Concepto de la reacción multicomponente de furo[3,2-*c*]quinolinas.

En el siguiente apartado, se recogen los resultados más relevantes obtenidos en el desarrollo de esta nueva reacción en cascada.

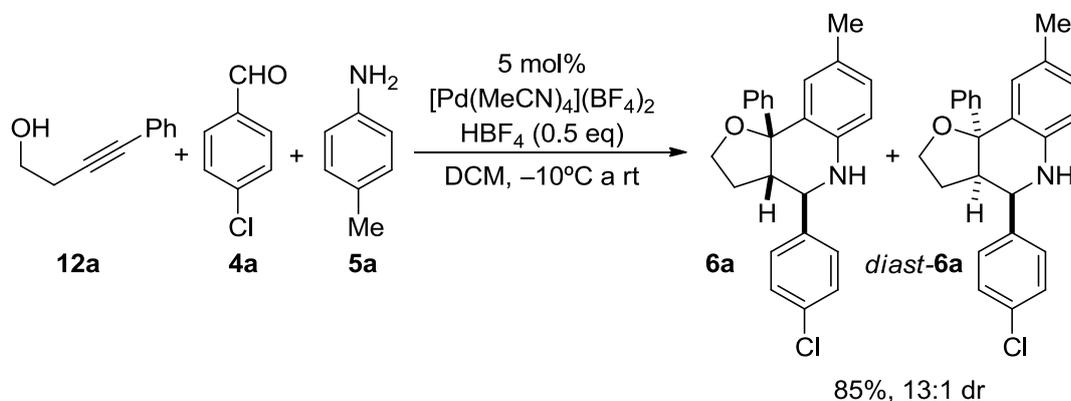
1.A.3.2 Discusión de Resultados

1.A.3.2.1 Primeros resultados

Teniendo en cuenta los resultados precedentes obtenidos en nuestro grupo de investigación,⁷² se decidió utilizar como catalizador un complejo dicatiónico de paladio(II), concretamente $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$, que es necesario para generar el enol éter endocíclico **13** a través de una reacción de cicloisomerización 5-*endo*. Además, como es preciso el concurso de un ácido para generar, en primer lugar, la imina **2** y, posteriormente, promover la reacción de cicloadición con el enol éter generado **13**, se pensó en hacer participar en la reacción un ácido de Brønsted (HBF_4) como cocatalizador.

Para las pruebas iniciales se eligieron como materiales de partida el 4-fenil-3-butin-1-ol **12a**, el 4-clorobenzaldehído **4a** y la *p*-toluidina **5a** (Esquema 1.A.8). Después de un breve estudio de optimización, se observó que cuando se hicieron reaccionar en presencia de un 5 mol% del complejo $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ y de 0.5 equivalentes de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ en diclorometano como disolvente desde $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hasta temperatura ambiente, se formó la 4-(4-clorofenil)-9b-fenil-8-metil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina con un 85% de rendimiento y como una mezcla 13:1 de los diastereoisómeros **6a** y *diast-6a* que pudieron ser separados por medio de cromatografía de columna. Este producto **6a** es el resultado de una reacción de acoplamiento de los tres componentes. La estructura de los productos **6a** y *diast-6a* pudo ser determinada

mediante experimentos de RMN mono y bidimensionales, como se indicará más adelante. Es importante destacar, que la reacción en ausencia de HBF_4 también tiene lugar si bien el rendimiento y la diastereoselectividad del proceso son muy inferiores. Por tanto, la presencia del HBF_4 se antoja crucial para que la reacción tenga lugar con buen rendimiento y buena diastereoselectividad. Por el contrario, la reacción en ausencia del catalizador de paladio(II) no tuvo lugar.



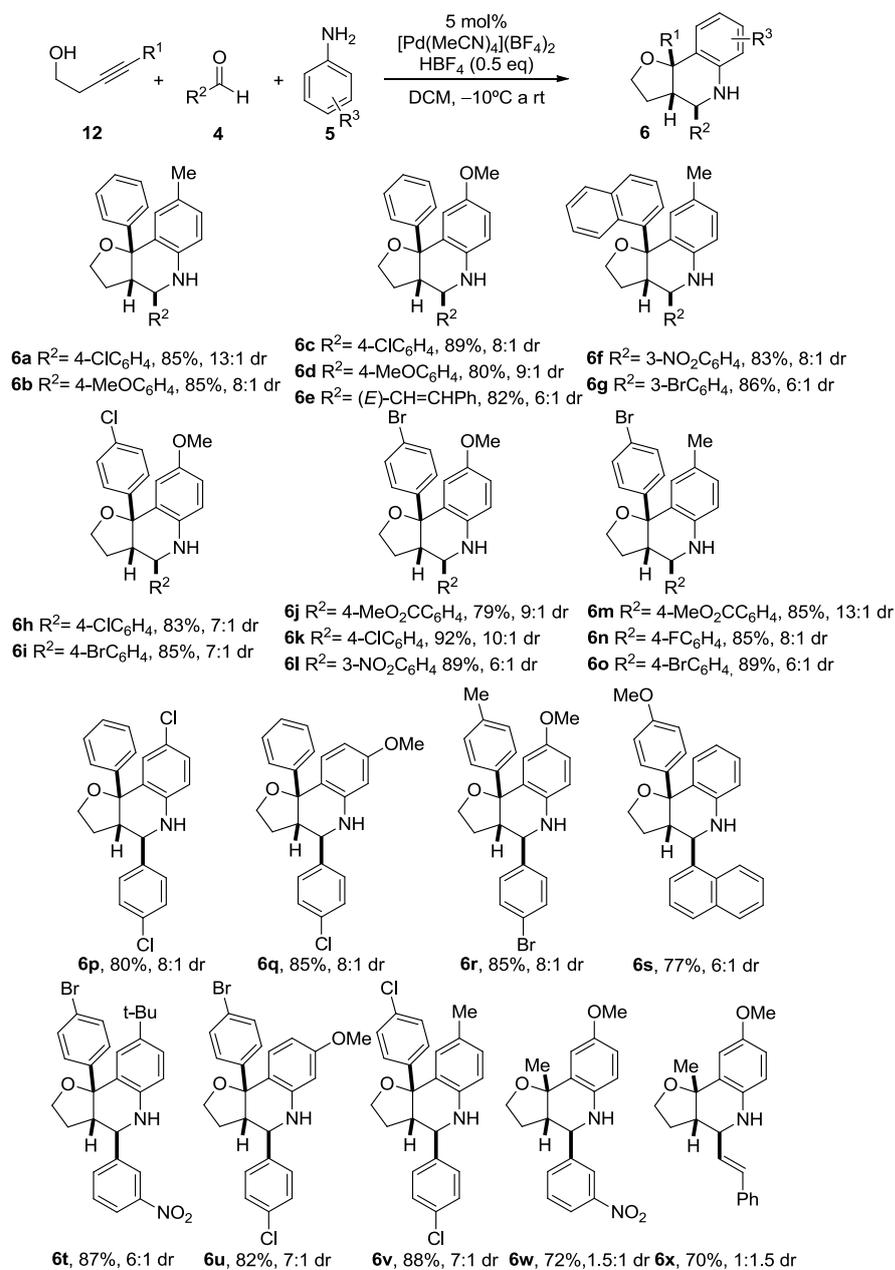
Esquema 1.A.8 Síntesis multicomponente de furo[3,2-*c*]quinolinas **6a** y *diast-6a*.

Es preciso resaltar en este punto la excelente diastereoselectividad de esta reacción ya que, como hemos visto en los Antecedentes Bibliográficos, uno de los principales inconvenientes que presenta la reacción de Povarov es la baja diastereoselectividad observada generalmente.

1.A.3.2.2 Generalización de la reacción

Una vez demostrada la viabilidad de nuestra propuesta inicial, se realizó un estudio del alcance del proceso, variando tanto el alquino **12**, como el aldehído **4** y la anilina **5**. En primer lugar se llevó a cabo una serie de experimentos con butinolos primarios 4-sustituidos **12**. Así, cuando se hicieron reaccionar con los aldehídos **4** y las anilinas **5** en las condiciones previamente optimizadas, se obtuvieron una serie de nuevas furo[3,2-*c*]quinolinas **6** con alta diastereoselectividad en casi todos los casos, como se indica en el Esquema 1.A.9 (se ha dibujado exclusivamente el diastereoisómero mayoritario). Como se desprende de los resultados recogidos en el Esquema 1.A.9, la reacción es general con respecto a la naturaleza del resto R^1 unido al triple enlace carbono-carbono del alquino **12** cuando este es un grupo arilo. Así, este puede ser electrónicamente neutro, como el fenilo y el 1-naftilo (Esquema 1.A.9, aductos **6a-g**, **6p-q**), electrónicamente rico, como *p*-tolilo o el 4-metoxifenil (Esquema 1.A.9, aducto **6r** y **6s**)

o electrónicamente deficiente, como los bromo o clorofenilos (Esquema 1.A.9, aductos **6h-o**, **6t-v**).



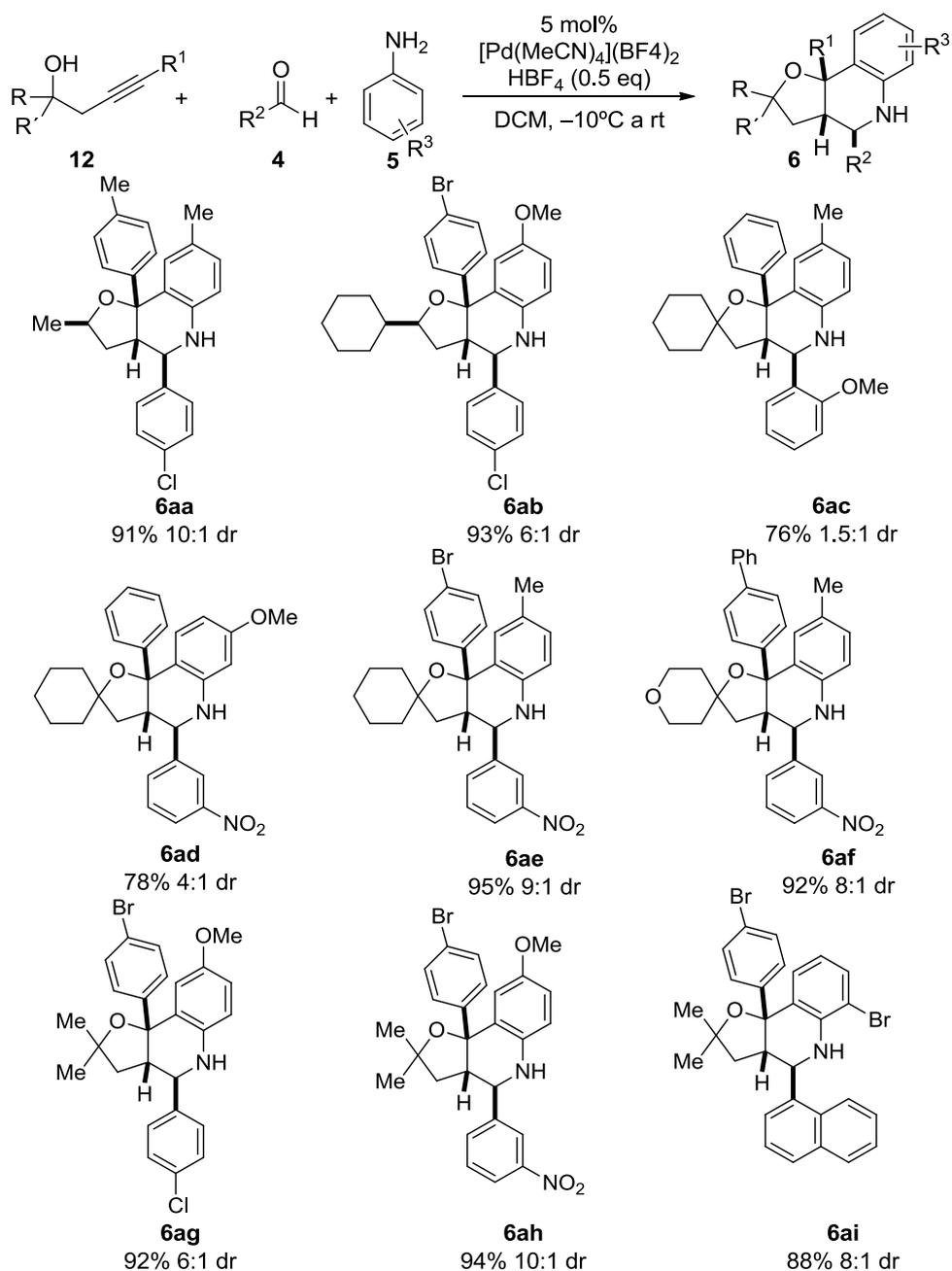
Esquema 1.A.9 Síntesis de furoquinolinas **6a-x**.

Además, la reacción transcurre con efectividad cuando el sustituyente R¹ del alquínol **12** de partida es alifático, aunque la diastereoselectividad es muy baja e, incluso, en uno de los casos se ha invertido a favor del otro diastereoisómero (Esquema 1.A.9, aductos **6w-x**). Atendiendo a la estructura del aldehído **4**, el proceso es general para grupos aromáticos y admite sustituyentes en cualquier posición del anillo y de diferentes propiedades electrónicas. Así pues, la reacción transcurre con eficacia si el anillo aromático del aldehído posee sustituyentes electrónicamente deficientes como halógenos, grupos nitro ó metoxicarbonilo (Esquema 1.A.9, aductos **6a,c,f-v**) y electrónicamente ricos como el grupo metoxi (Esquema 1.A.9, aductos **6b,d**). En cuanto a la posición del sustituyente, los mejores resultados se han obtenido con derivados de benzaldehído sustituidos en posición 3 y 4. No solamente la reacción funciona con aldehídos aromáticos, sino que aldehídos α,β -insaturados, como el cinamaldehído, han generado los aductos con buenos rendimientos (Esquema 1.A.9, aductos **6e,x**). En cuanto a la naturaleza de las anilinas, las reacciones de formación de los aductos **6** transcurren con buenos rendimientos cuando la anilina contiene grupos dadores, como grupos alquilo o metoxi, tanto en posiciones *meta* como en *para*. No obstante, la 4-cloroanilina también ha sido un componente adecuado y, por ejemplo, se ha obtenido la furo[3,2-*c*]quinolina **6p** con rendimiento similar a las otras. Son destacables las furo[3,2-*c*]quinolinas **6i,k,u**, que poseen átomos de halógeno diferentes, bromo y cloro, ya que podrían ser modificadas selectivamente a través de reacciones de acoplamiento cruzado. Además, esta metodología permite sintetizar derivados como el **6n** que contienen un átomo de flúor en su estructura.⁹³

Una vez puesto de manifiesto el comportamiento general de los alquínol primarios **12** en la reacción en cascada cicloisomerización / reacción de Povarov, se estudió el comportamiento de alquínol **12** sustituidos en el carbono 1, es decir, alquínol secundarios y terciarios. En el Esquema 1.A.10 se presenta un resumen de los resultados obtenidos (se muestra, también, la estructura del diastereoisómero mayoritario). Como puede observarse los resultados son similares a los obtenidos con los alquínol primarios. Así pues, la naturaleza del alquínol no afecta a la generalidad de la reacción y se pueden obtener una amplia diversidad de furo[3,2-*c*]quinolinas **6** funcionalizadas con rendimientos similares a los obtenidos con alquínol primarios. En cuanto a la influencia de los sustituyentes del aldehído y anilina en la reacción se observa un paralelismo al descrito anteriormente y así dichos sustituyentes pueden ser tanto ricos como pobres electrónicamente y pueden estar situados en cualquier posición del anillo aromático correspondiente sin que el rendimiento se vea apenas afectado. De nuevo, como se puede apreciar, esta metodología permite acceder a moléculas con varios halógenos en diferentes posiciones lo cual, como ya se ha señalado, permitiría llevar a cabo posteriores

⁹³ S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.

reacciones de acoplamiento cruzado selectivas. También son estructuralmente interesantes aquellas furanoquinolinas espiránicas **6ac-af**.

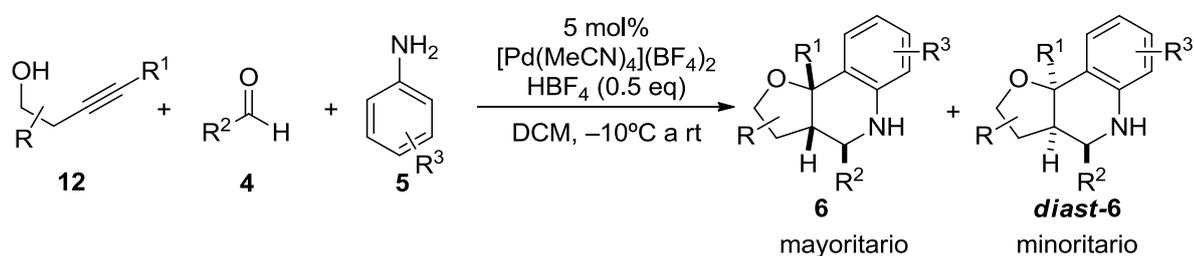


Esquema 1.A.10 Síntesis de las furanos[3,2-c]quinolinas **6aa-6ai**.

Hay que destacar también la alta diastereoselectividad de estas reacciones. En este contexto, resultan particularmente interesantes las reacciones llevadas a cabo con alquinoles **12** secundarios (poseen un centro estereogénico) conducentes a la formación de las furo[3,2-*c*]quinolinas **6aa-ab**. Como se puede observar, la reacción es altamente diastereoselectiva, ya que de los ocho diastereoisómeros posibles de las furoquinolinas **6**, solamente se obtienen dos, siendo uno muy mayoritario. Cuando se parte de alquinoles terciarios con los dos sustituyentes iguales se obtiene mayoritariamente un diastereoisómero (Esquema 1.A.10, aductos **6ac-ai**).

1.A.3.2.3 Determinación estructural de las furo[3,2-*c*]quinolinas **6**

Como se ha descrito en el apartado anterior, la reacción en cascada de un alquinoles **12** un aldehído **4** y una anilina **5** catalizada por un complejo de paladio en presencia de HBF₄ genera furo[3,2-*c*]quinolinas **6** con buenos rendimientos y como mezcla de diastereoisómeros siendo uno de ellos muy mayoritario en casi todos los casos, como se resume en el Esquema 1.A.11.



Esquema 1.A.11 Resumen de la generalidad del proceso.

La estructura y la configuración relativa de los centros estereogénicos de los productos de reacción fueron determinadas mediante experimentos de RMN tanto mono como bidimensionales. En el caso de los aductos **6** procedentes de los butinoles primarios se forman dos diastereoisómeros, uno de ellos mayoritariamente. Para la asignación estructural se ha elegido el aducto **6o** como representante del diastereoisómero mayoritario y **diast-6a** como el del diastereoisómero minoritario (Figura 1.A.3). A continuación se detallan los desplazamientos químicos de los protones más representativos, las constantes de acoplamiento y los picos de cruce en el NOESY que nos permitieron asignar la estructura y la disposición relativa de los sustituyentes en los centros estereogénicos de los derivados **6** y **diast-6**. El análisis de ¹H-RMN de **6o** muestra un doblete centrado a 2.65 ppm ($J= 11.0, 7.2$ Hz) que se asignó al protón H_a. El doblete centrado a 3.96 ppm ($J= 11.0$ Hz) se asignó al protón H_b. El valor de la constante de acoplamiento ($J= 11.0$ Hz) entre estos dos átomos de hidrógeno está de acuerdo con una disposición *trans* diaxial entre ellos. El análisis de los picos de cruce del NOESY muestra como el átomo de hidrógeno H_a presenta efecto NOE con los átomos de hidrógeno en posición *orto* de

los dos anillos aromáticos (H_c y H_d) lo cual indica que ambos anillos aromáticos y el hidrógeno H_a se encuentran situados hacia el mismo lado del plano. En cuanto al compuesto **diast-6a**, el análisis del $^1\text{H-RMN}$ muestra un doblete centrado a 2.32 ppm ($J= 10.9, 8.6$ y 2.3 Hz) que se asignó al protón H_a . El doblete de dobletes centrado a 4.60 ppm ($J= 2.3$ Hz) se asignó al protón H_b . La constante de acoplamiento $J = 2.3$ Hz entre los protones H_a y H_b está de acuerdo con una disposición *cis gauche*.

Al resto de los compuestos **6**, que presentaban el mismo patrón de señales y constantes de acoplamiento muy parecidas a **6o** en el espectro $^1\text{H-RMN}$, se le asignó la misma estructura. De igual manera al resto de los compuestos **diast-6** se le asignó la misma estructura que a **diast-6a**.

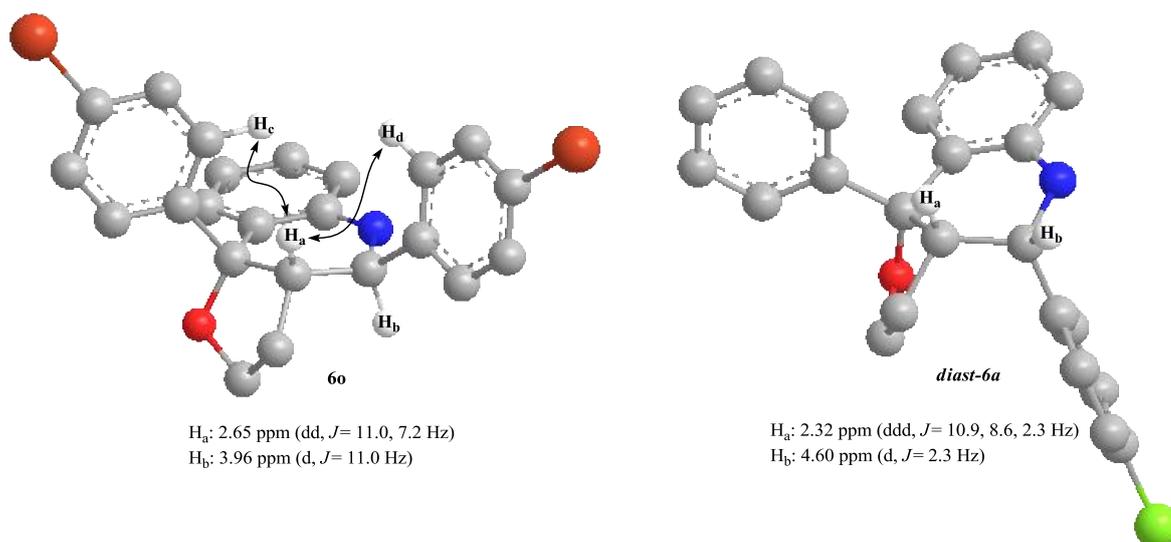


Figura 1.A.3 Determinación estructural de los derivados **6o** y **diast-6a**.

De todas formas, la estructura del diastereoisómero mayoritario pudo ser confirmada inequívocamente a través de la estructura de Rayos-X monocristal del derivado **6p** (Figura 1.A.4). Si nos fijamos en la representación ORTEP, podemos constatar que el hidrógeno del carbono puente y los dos anillos aromáticos se encuentran situados en el mismo lado del plano. Además, el hidrógeno del carbono puente y el metínico vecinal están en disposición diaxial como ya se había previsto con el análisis de los datos espectroscópicos.

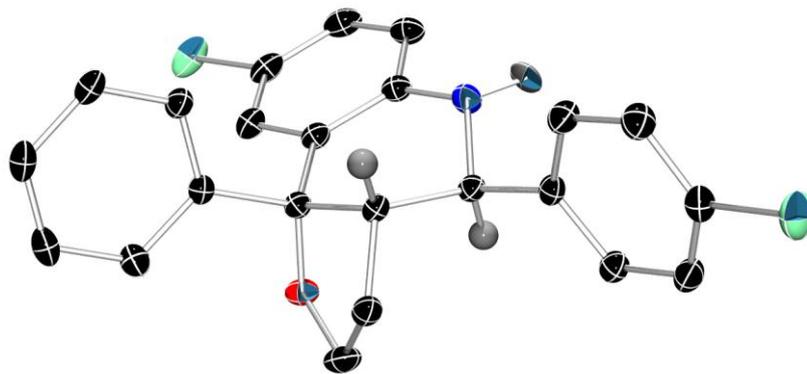


Figura 1.A.4 Representación ORTEP de la resolución de la estructura del diastereoisómero mayoritario de **6p**.

De una manera análoga, la estructura del diastereoisómero minoritario también pudo ser confirmada mediante el análisis de difracción de Rayos-X monocristal para el derivado *diast-6a*. Atendiendo a la representación ORTEP que se muestra en la Figura 1.A.5 se puede comprobar, a diferencia de lo que ocurre para el mayoritario, que el hidrógeno situado en el carbono puente y el hidrógeno metínico vecinal están situados hacia el mismo lado del plano en una disposición relativa pseudoecuatorial, lo cual está de acuerdo con los valores de la constante de acoplamiento *J* observados.

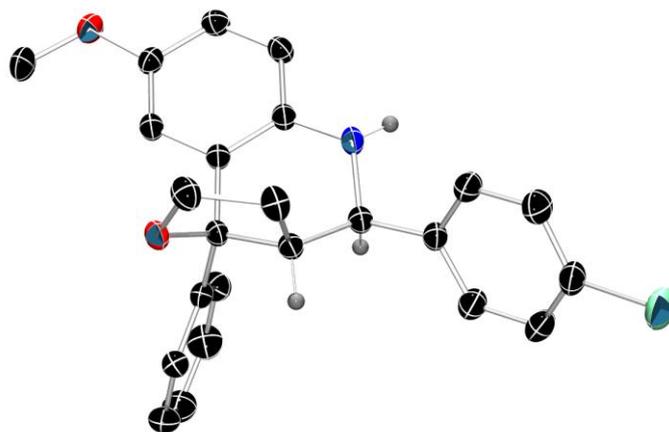


Figura 1.A.5 Representación ORTEP de la resolución de la estructura del diastereoisómero minoritario de *diast-6a*.

Como se ha señalado anteriormente, cuando se usa como material de partida un alquinol **12** secundario (contienen un centro estereogénico) se obtiene un diastereoisómero mayoritario de la tetrahydroquinolina **6** (ver compuestos **6aa-6ab** en Esquema 1.A.10). La determinación estructural y configuración relativa de los centros estereogénicos se hizo en base a los datos espectroscópicos de RMN. En la Figura 1.A.6 se indican los más relevantes del aducto **6aa** que han sido determinantes para proponer una estructura al diastereoisómero mayoritario. El análisis de ^1H -RMN de **6aa** muestra un doble quintuplete aparente ($J= 11.2, 5.5$ Hz) centrado a 4.52 ppm que se asignó al hidrógeno H_a . El doblete centrado a 4.05 ppm ($J= 11.3$ Hz) se asignó al protón H_b . El doblete centrado a 2.79 ppm ($J= 11.3, 5.1$ Hz) se asignó al hidrógeno H_c . El doblete centrado a 1.54 ppm ($J= 6.0$ Hz) se asignó a los hidrógenos H_d . La constante de acoplamiento $J = 11.0$ Hz entre los protones H_b y H_c indica una disposición *trans* diaxial. Por otra parte, el análisis de los picos de cruce del NOESY muestra varias señales que resultaron muy esclarecedores de la disposición relativa de los sustituyentes de los centros estereogénicos. El hidrógeno situado en el carbono cabeza de puente H_c , presenta efecto NOE con los hidrógenos situados en posición *orto* H_e del clorofenilo y H_f del *p*-tolilo y con los hidrógenos del grupo metilo del anillo de furano H_d . Además, existe otro pico de cruce en el NOESY bastante significativo que indica un efecto NOE entre los protones H_a y H_b . Por tanto, todo esto indica que el protón H_c , el clorofenilo, el *p*-tolilo y el grupo metilo del anillo de furano se encuentran situados en el mismo lado del plano.

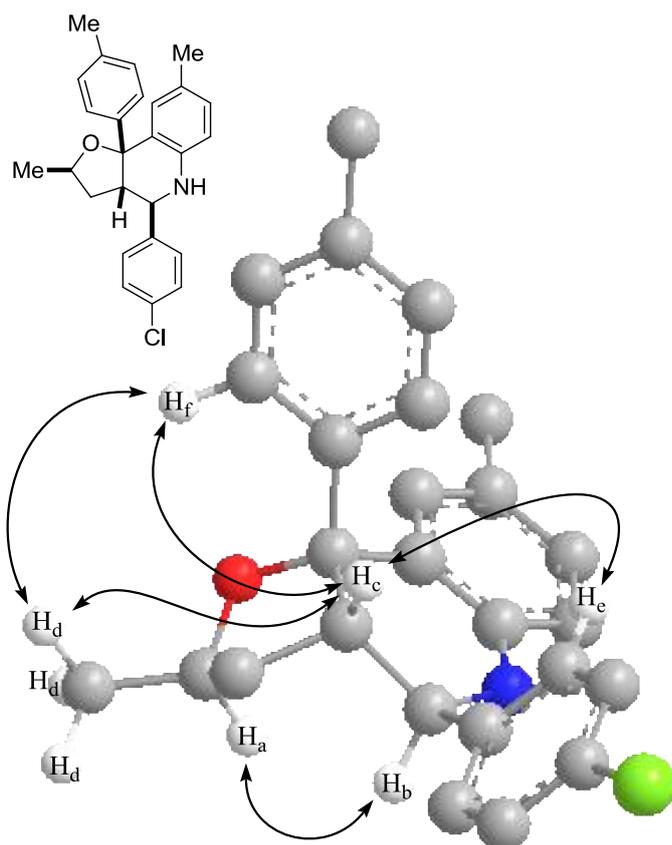
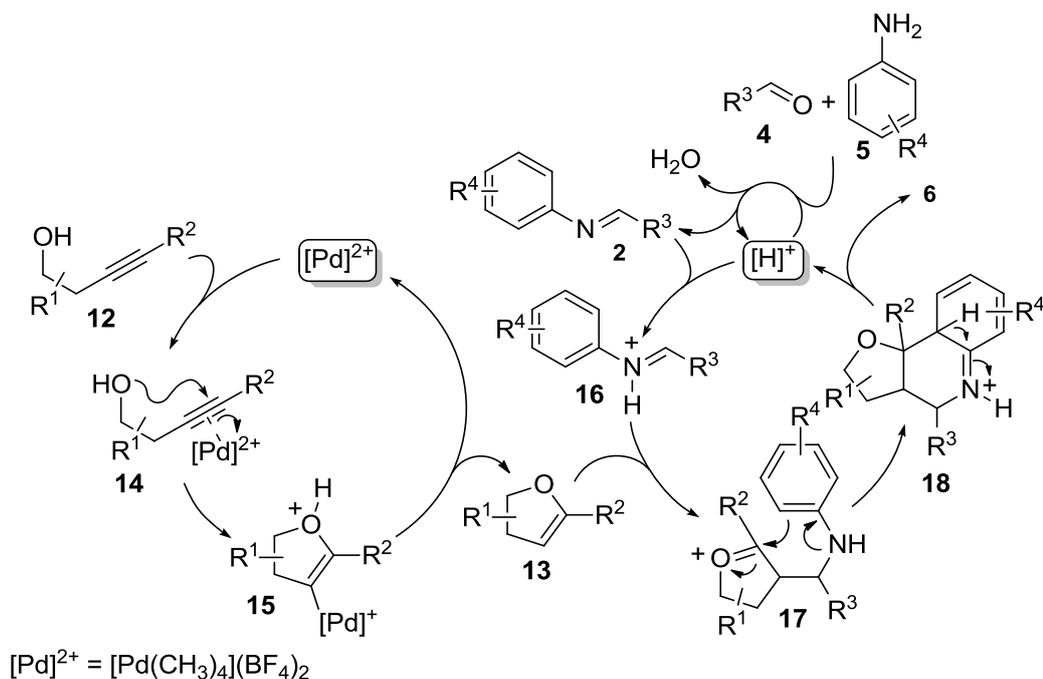


Figura 1.A.6 Determinación de la estereoquímica mediante experimentos NOESY para el compuesto **6aa**. (Las flechas indican los picos de cruce observados).

En cuanto a las furo[3,2-*c*]quinolinas **6ac-ai** sintetizadas a partir de alquinoles terciarios, los diastereoisómeros mayoritario y minoritario presentan unos valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento J_{H-H} en los experimentos realizados de ^1H -RMN muy similares a los observados en **6o** y *diast-6a*, respectivamente, por lo que se les ha asignado por analogía la misma estructura.

1.A.3.2.4 Mecanismo de la reacción de formación de furo[3,2-*c*]quinolinas

En el Esquema 1.A.12 se muestra una propuesta mecanística que podría explicar la formación de los productos **6** a través de un proceso en cascada multicatalítico y multicomponente. Dicha propuesta consta de tres ciclos catalíticos en los que intervienen dos catalizadores de forma ortogonal.



Esquema 1.A.12 Propuesta mecanística para la formación de las furo[3,2-*c*]quinolinas **6**.

En el primer ciclo se propone inicialmente la coordinación del complejo metálico de Pd(II) al triple enlace carbono-carbono del alquino **12** generándose un nuevo complejo π **14**. Dicha coordinación aumenta la electrofilia del triple enlace promoviendo el ataque intramolecular del grupo hidroxilo generando el intermedio **15**, que a través de una reacción de protodesmetalación formaría el derivado de 2,3-dihidrofurano **13** y regeneraría la especie catalítica de Pd(II).

Paralelamente, en un segundo ciclo catalítico el ácido de Brønsted catalizaría la condensación entre el aldehído **4** y la anilina **5** para generar la imina **2**. Finalmente, en el tercer ciclo el ácido de Brønsted concurriría de nuevo interaccionando con la imina **2** formando la especie protonada **16**. La adición nucleofílica del 2,3-dihidrofurano **13**, generado en el primer ciclo catalítico, a la imina protonada **16** generaría el intermedio oxonio **17**. La posterior reacción de adición nucleofílica intramolecular del anillo aromático al catión oxonio daría lugar al intermedio **18**, que tras aromatización conduciría a la furo[3,2-*c*]quinolina **6** y se regeneraría el catalizador ácido.

Fogg y dos Santos, definen la “catálisis tándem ortogonal” como un proceso que consta de dos (o más) catalizadores (o precatalizadores) independientes donde cada uno de ellos cataliza una transformación química independiente.⁹⁴ Además, en los procesos de catálisis ortogonal, el segundo ciclo catalítico tiene lugar en el mismo momento en el que se genera el intermedio proveniente del primer ciclo catalítico. Atendiendo a esta definición, podemos afirmar que la propuesta mecanística mostrada en el Esquema 1.A.12 se ajusta a dicha definición, y por tanto, nuestro proceso puede considerarse como un ejemplo claro de “catálisis tándem ortogonal”.

Aunque en el tercer ciclo catalítico del mecanismo de la formación de los derivados de furo[3,2-*c*]quinolina **6** por reacción del derivado de dihidrofurano **13** y la imina protonada **16**, se ha propuesto una reacción por pasos, no es descartable una reacción de adición [4+2] tipo Diels-Alder concertada y asincrónica. Si se considera esta segunda opción, se podría explicar la alta diastereoselectividad encontrada considerando los dos modos posibles de aproximación del dieno y el dienófilo (Figura 1.A.7). En el primero de ellos, se considera que el dihidrofurano **13** se aproxima a la imina protonada **16** de tal forma que el átomo de oxígeno se sitúa en disposición *exo* con respecto al sistema diénico de la imina protonada **16**. Esta opción daría lugar al diastereoisómero mayoritario **6**. Por esta razón, a los diastereoisómeros con la estructura de **6**, en los que los sustituyentes R², R³ y H están hacia el mismo lado del plano también se les denomina isómeros *exo*. En el otro modo de aproximación el átomo de oxígeno del dihidrofurano se dispone en posición *endo* con respecto al dieno. De esta manera, se formaría el diastereoisómero minoritario *diast-6* (isómero *endo*). La preferencia de la aproximación *exo* sobre la *endo* podría atribuirse a una interacción secundaria favorable de tipo π -stacking entre el anillo de la anilina y R² que generalmente es un anillo aromático. Por esta razón, cuando el sustituyente R² es un grupo metilo (ejemplos **6w** y **6x** en Esquema 1.A.9) al no existir dicha interacción favorable, la diastereoselectividad es muy baja llegando incluso a formarse manera ligeramente mayoritaria el isómero *endo* en el caso del derivado **6x**. Por otra parte, la asunción de esta opción mecanística explicaría la formación de un diastereoisómero muy mayoritario cuando el resto R¹ del derivado de dihidrofurano **13** es distinto de hidrógeno. Así, la formación del diastereoisómero mayoritario procedería de la aproximación del sistema diénico de la imina protonada **16** por la cara contraria a la que se encuentra el sustituyente R¹, considerando igualmente una aproximación *exo*, como se ha indicado anteriormente (Figura 1.A.7).

⁹⁴ D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coor. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.

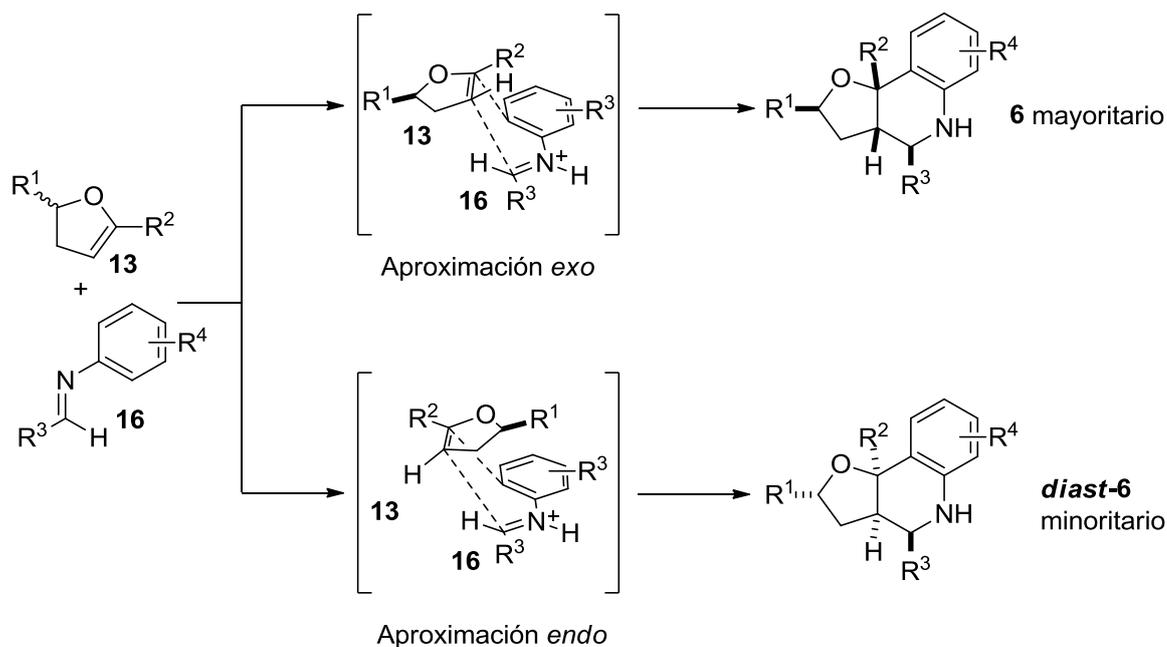
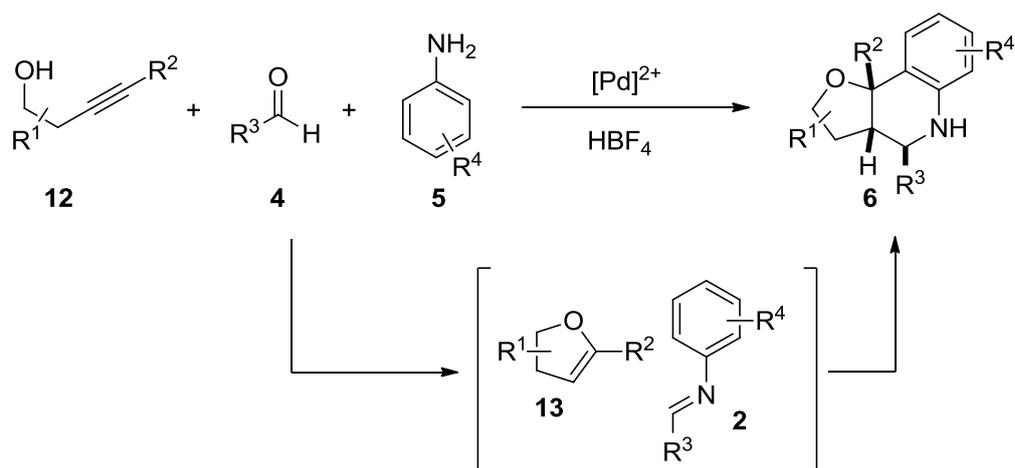


Figura 1.A.7 Modelo de aproximación entre el enol éter **13** y la imina activada **16** para explicar la diastereoselectividad observada en el proceso.

1.A.3.3 Resumen

A la vista de los resultados presentados en esta sección, se puede concluir que se ha desarrollado una nueva metodología multicatalítica y multicomponente de acoplamiento de alquinoles **12**, aldehídos **4** y anilinas **5** para la síntesis de furo[3,2-*c*]quinolinas **6** (Esquema 1.A.13). La complejidad estructural de dichos compuestos dificulta su síntesis a través de métodos convencionales de una forma general, lo cual pone en valor la metodología aquí presentada.



Esquema 1.A.13 Resumen de la sección 1.A.3.

La posibilidad de sintetizar esqueletos de moléculas con potencial actividad biológica, hacen de esta metodología una herramienta útil para la síntesis de pequeñas librerías de compuestos para la evaluación de su actividad.

Parte B

Síntesis Enantioselectiva de Furo[3,2-c]quinolinas a través de una Reacción de Povarov Asimétrica

1.B.1 Introducción y Objetivo General

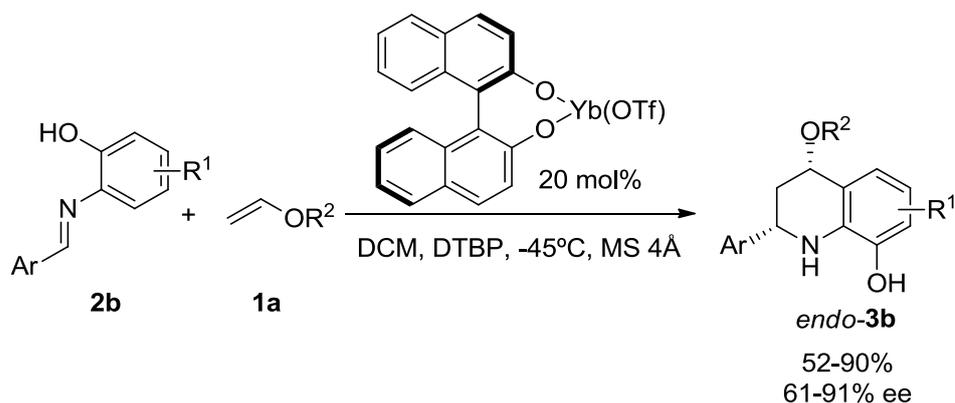
En la sección 1.A.3 se han recogido los resultados más destacables en el desarrollo de una metodología eficaz para la síntesis diastereoselectiva de furo[3,2-*c*]quinolinas. Llegados a este punto, decidimos abordar el reto de desarrollar una síntesis enantioselectiva de este tipo de compuestos. El desarrollo de una metodología para la síntesis asimétrica de productos con esqueleto de tetrahydroquinolina es un objetivo muy interesante y ambicioso ya que, como hemos visto en la sección 1.A.2.4, dichos esqueletos se encuentran presentes en numerosos productos con actividad biológica. Además, como veremos a continuación existen sólo unos pocos ejemplos de reacciones de Povarov asimétricas recogidos en la bibliografía, y éstos a su vez presentan limitaciones en cuanto a la variedad de los dienófilos utilizados. Como se ha visto en la sección anterior, la estrategia que implica generar dicho dienófilo (enol éter) a través de la reacción de cicloisomerización de un alquínol supone un avance sustancial en cuanto a la generalidad de dicho dienófilo (enol éter). Por tanto, su aplicación en el desarrollo de una versión asimétrica podría solventar una de las principales limitaciones de los escasos ejemplos que se recogen en la bibliografía para reacciones de Povarov asimétricas.

1.B.2 Antecedentes Bibliográficos: La reacción de Povarov Asimétrica

Aunque la reacción de Povarov ha demostrado ser una estrategia muy útil para la síntesis de derivados de tetrahydroquinolinas,⁷⁵ su versión asimétrica se encuentra aún muy poco desarrollada siendo muy escasos los trabajos recogidos en la bibliografía en este contexto.

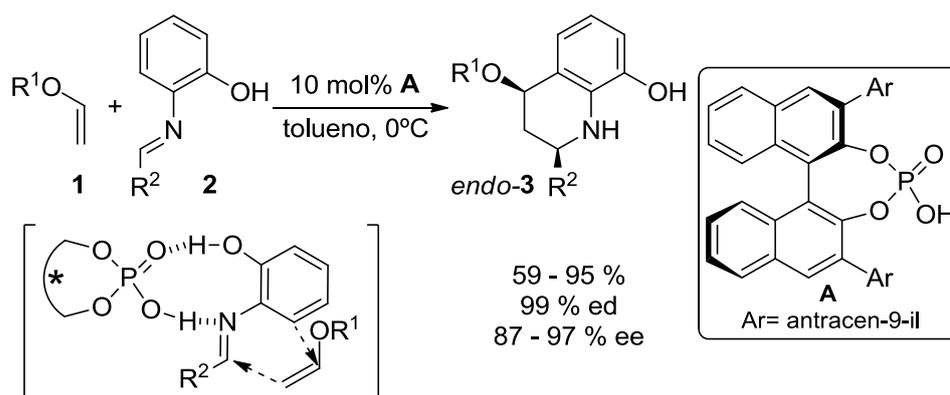
El primer ejemplo que nos encontramos de reacción de tipo Povarov asimétrica fue desarrollado en el grupo del Prof. S. Kobayashi en 1996.⁹⁵ En este caso, la reacción del enol éter **1a** y la imina **2b** permite obtener el derivado de tetrahydroquinolina *endo*-**3b** con rendimientos moderados y elevadas diastereoselectividades, si bien los excesos enantioméricos no son elevados salvo en algunos casos concretos (Esquema 1.B.1). La reacción está catalizada por un ácido de Lewis quirral, concretamente un complejo de Yb(III) con el ligando (*R*)-BINOL. Además, parece crucial la presencia de un grupo hidroxilo en la imina de partida para que el proceso tenga lugar de forma enantioselectiva.

⁹⁵ H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7357.



Esquema 1.B.1 Reacción de Povarov catalizada por un ácido de Lewis quiral desarrollada por S. Kobayashi y col.

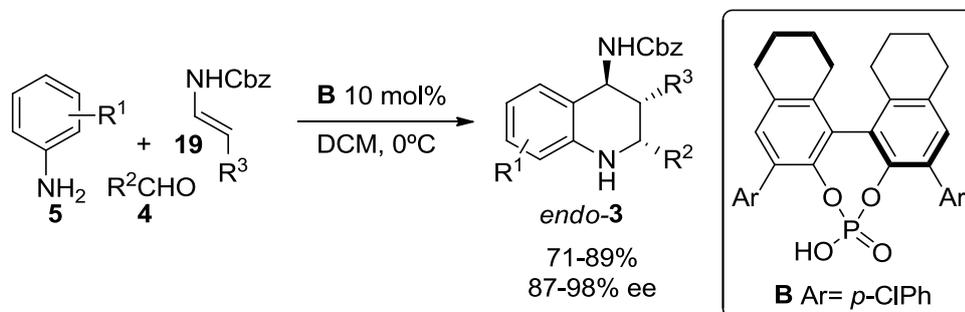
El primer ejemplo de reacción de Povarov asimétrica enantioselectiva catalizada por un ácido de Brønsted quiral se debe al grupo del Prof. Akiyama.⁹⁶ En este caso, la activación tiene lugar por una doble interacción por puente de hidrógeno como se muestra en el Esquema 1.B.2. Como en el caso anterior, la presencia del grupo hidroxilo en la imina de partida parece esencial para obtener inducción asimétrica en el cicloaducto *endo-3*.



Esquema 1.B.2 Reacción de Povarov catalizada por un ácido de Brønsted quiral desarrollada por Akiyama y col.

⁹⁶ T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070.

Los *N*-alquenilcarbamatos también pueden participar como dienófilos en reacciones asimétricas de tipo Povarov (Esquema 1.B.3).⁹⁷ En este caso, se pueden obtener los derivados de tetrahydroquinolina *endo*-**3** de forma enantioselectiva con tres centros estereogénicos consecutivos incluyendo un grupo carbamato en la molécula en lo que supone un proceso de acoplamiento de tres componentes, una anilina **5**, un aldehído **4** (aromático o alifático) y una enamida **19**. Para ello, de nuevo es necesario el concurso de un ácido de Brønsted quiral **B** derivado de un ácido fosfórico como organocatalizador del proceso.

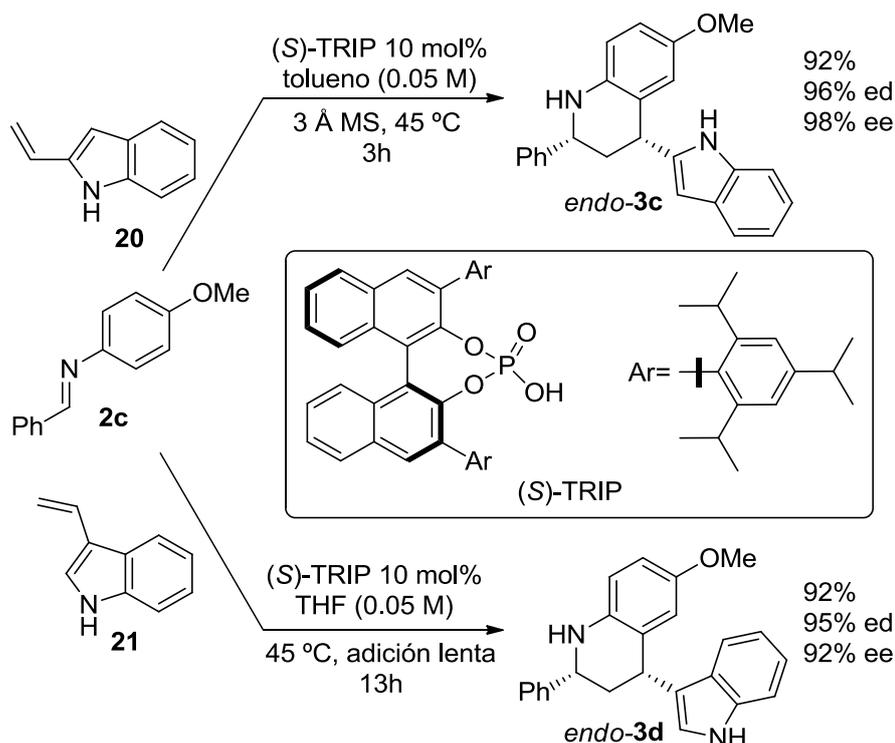


Esquema 1.B.3 Reacción de Povarov asimétrica empleando encarbamatos como dienófilos desarrollada por Zhu y col.

Recientemente, en el grupo del Prof. Ricci se ha desarrollado la primera reacción de Povarov asimétrica organocatalítica en la se emplean vinilindoles como dienófilos, concretamente el 2-vinilindol **20** y el 3-vinilindol **21** (Esquema 1.B.4). De nuevo el organocatalizador de este proceso es un ácido de Brønsted quiral derivado del (*S*)-BINOL, concretamente el (*S*)-TRIP. Esta metodología permite el acceso a derivados de tetrahydroquinolina quirales funcionalizadas con un grupo indol.⁹⁸

⁹⁷ a) H. Liu, G. Dagousset, G. R. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598. b) G. Dagousset, J. Zhu, G. R. Masson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804.

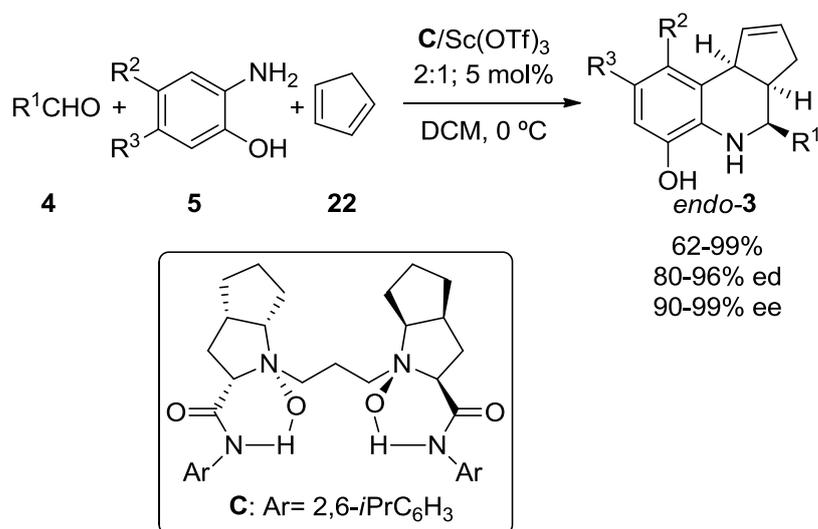
⁹⁸ G. Bergonzini, L. Gramigna, A. Mazzanti, M. Fochi, L. Bernardi, A. Ricci, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 327.



Esquema 1.B.4 Reacción de Povarov organocatalítica y enantioselectiva con 2- y 3-vinilindoles desarrollado por Ricci y col.

En el (Esquema 1.B.5) se muestra una metodología reciente para la síntesis enantioselectiva de tetrahydroquinolinas fusionadas. Para ello los autores emplean en este caso como dienófilo el 1,3-ciclopentadieno **22** en presencia de una anilina **5** y un aldehído **4** en lo que supone un proceso de acoplamiento de tres componentes catalizado por un complejo quiral de Sc(III).⁹⁹ La novedad de este trabajo está en la participación del *N,N'*-dióxido de diamina **C**, que contiene el esqueleto de un aminoácido, como ligando quiral de un complejo de Sc(III). De nuevo, como hemos visto en ejemplos anteriores, la presencia de un grupo hidroxilo en la anilina de partida **5** parece crucial para que el proceso transcurra en condiciones óptimas.

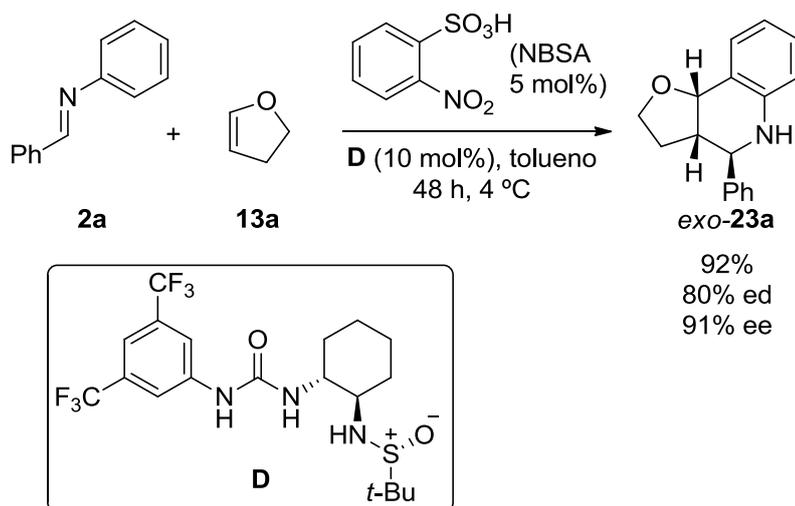
⁹⁹ M. Xie, X. Chen, Y. Zhu, B. Gao, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3799.



Esquema 1.B.5 Síntesis enantioselectiva de tetrahydroquinolinas fusionadas empleando un complejo quiral de Sc(III) como catalizador desarrollado por Feng y col.

Recientemente, en el grupo del Prof. Jacobsen ha sido desarrollada una nueva metodología para llevar a cabo la reacción de Povarov de forma enantioselectiva empleando como fuente de quiralidad una urea quiral (Esquema 1.B.6).¹⁰⁰ Dicha estrategia consiste en el empleo de forma cooperativa de un ácido fuerte de Brønsted, necesario para promover la correspondiente reacción aza-Diels-Alder, y una urea quiral para que el proceso tenga lugar de forma enantioselectiva. En el caso concreto del Esquema 1.B.6, la combinación de ácido 2-nitrobenzenosulfónico (NBSA) y de la urea **D** cataliza la reacción de formación de la furo[3,2-*c*]quinolina *exo*-**23a** a partir de la imina **2a** y el enol éter endocíclico **13a** con buen rendimiento y elevadas enantio y diastereoselectividades. Es preciso señalar que este es el único trabajo en el que se obtiene como diastereoisómero mayoritario de la reacción el isómero *exo*. Como se puede comprobar, en todos los ejemplos anteriores sobre reacciones de Povarov asimétricas el diastereoisómero mayoritario es el *endo*.

¹⁰⁰ H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, 327, 986.



Esquema 1.B.6 Catalisis asimétrica cooperativa en reacciones promovidas por ácidos fuertes de Brønsted empleando ureas quirales desarrollada por Jacobsen y col.

Teniendo en cuenta los escasos ejemplos de reacciones de Povarov asimétricas que se encuentran recogidos hasta el momento en la bibliografía y la poca generalidad referente al enol éter utilizado como dienófilo, prácticamente restringido a los pocos que son comerciales, nos pareció interesante abordar la síntesis enantioselectiva general de los derivados de furo[3,2-*c*]quinolina aplicando la metodología descrita en el apartado anterior.

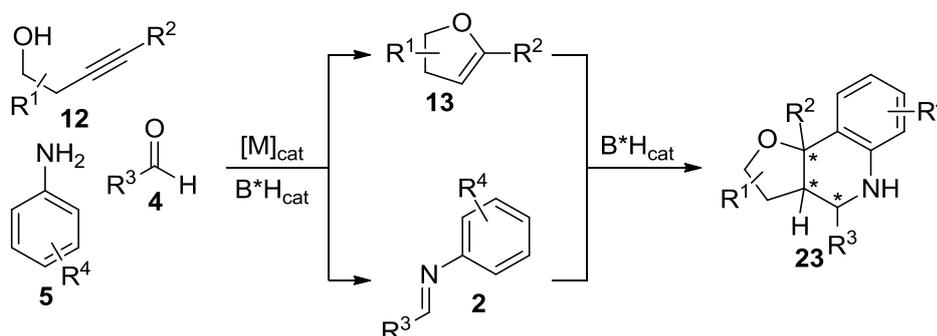
1.B.3 Síntesis Enantioselectiva de Furo[3,2-*c*]quinolinas a través de una Reacción de Povarov Asimétrica

1.B.3.1 Estrategia

Una vez que hemos visto los resultados más relevantes que se encuentran en la bibliografía respecto a la reacción de Povarov asimétrica, pasamos a plantearnos la estrategia más adecuada que nos permitiera llevar a cabo la síntesis asimétrica de furo[3,2-*c*]quinolinas. Como hemos visto en la Parte A de este capítulo, parece lógico pensar en una metodología que se base en un proceso multicomponente y multicatalítico a través de una secuencia tándem de cicloisomerización / ciclación tipo Povarov empleando para ello un alquínol y una imina generada *in situ* a partir de un aldehído y una anilina. Como hemos visto, el proceso requiere la presencia de dos catalizadores cuyas funciones están bien diferenciadas. Por un lado, es necesario la presencia de un catalizador metálico, un ácido- π , que facilite la formación del enol éter a través de un proceso de hidroalcoxilación del triple enlace y, por otro lado, se necesita la

presencia de un ácido de Brønsted el cual va a tener una función doble, catalizar la reacción de formación de la imina y activar a dicha imina en la reacción tipo Povarov con el correspondiente enol éter.

A la hora de llevar a cabo la versión asimétrica y considerando que el proceso es bicatalítico, se pueden plantear dos opciones para generar la quiralidad. Por un lado, utilizar un catalizador metálico quiral, y por otro lado, el uso de un ácido de Brønsted quiral. Nos decantamos por esta última posibilidad ya que los centros asimétricos se generan en la cicloadición de tipo Povarov, entre la imina **2** y el enol éter **13**, y creemos que dicha reacción está catalizada por el ácido de Brønsted (Esquema 1.B.7). La elección de esta estrategia no descarta la utilización de un cocatalizador metálico, ya que es necesario que actúe como ácido π , activando el alquino y permitiendo la formación del enol éter endocíclico **13**.



Esquema 1.B.7 Concepto de la reacción de acoplamiento multicatalítica y multicomponente para síntesis asimétrica de furo[3,2-*c*]quinolinas.

1.B.3.2 Discusión de Resultados

1.B.3.2.1 Primeros resultados

Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, pensamos en la utilización de un ácido fosfórico derivado del (*R*)-BINOL **24**, (Figura 1.B.1) como posible inductor quiral.

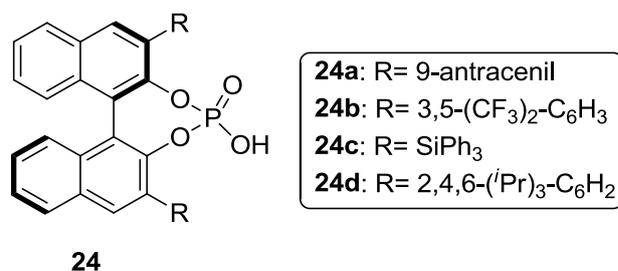
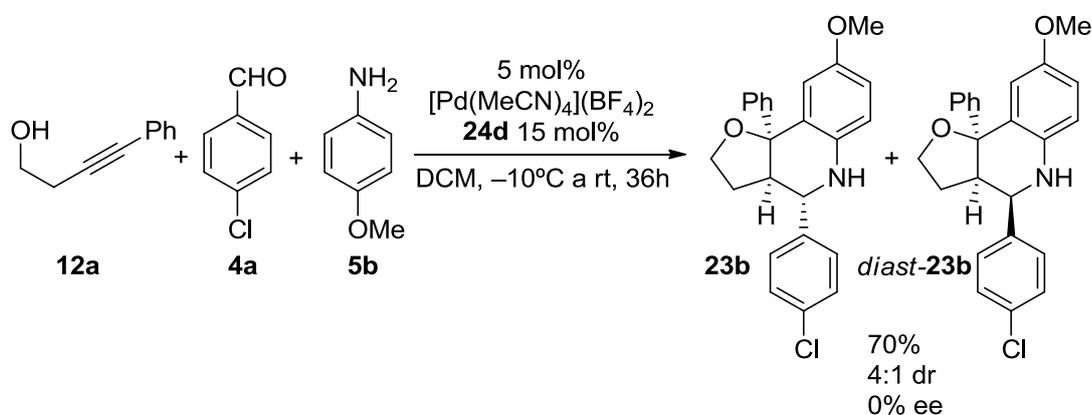


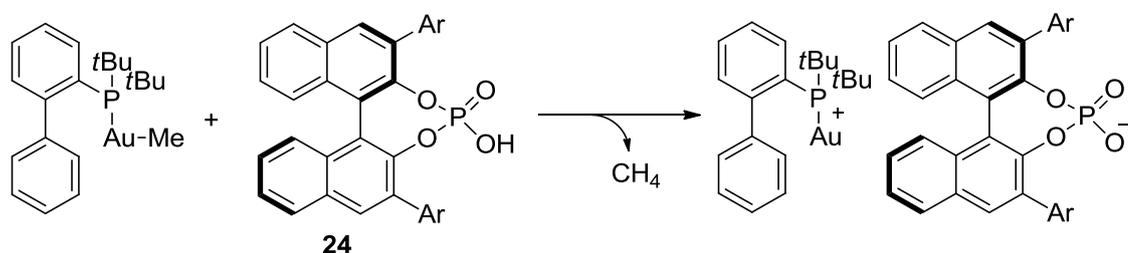
Figura 1.B.1 Ácidos fosfóricos derivados del (*R*)-BINOL.

Una vez elegido el candidato para actuar como ácido de Brønsted quiral en nuestro proceso, pasamos a evaluar su capacidad para actuar como catalizador tanto para la formación de la correspondiente imina como para la cicloadición [4+2]. Comenzamos nuestro estudio tomando como modelo la reacción que se muestra en el Esquema 1.B.8. Dados los buenos resultados obtenidos en la versión racémica de esta reacción decidimos iniciar este estudio con el complejo [Pd(MeCN)₄](BF₄)₂ como catalizador de la cicloisomerización y los ácidos fosfóricos derivados del (*R*)-BINOL **24** como promotores de la reacción de Povarov. En el primer experimento se llevó a cabo la reacción entre el alquínol **12a**, el aldehído **4a** y la anilina **5b** en presencia del catalizador de paladio y el ácido fosfórico **24d** en diclorometano a temperaturas comprendidas entre -10 °C y temperatura ambiente. En estas condiciones se obtuvo una mezcla de las furo[3,2-*c*]quinolinas **23b** y *diast*-**23b** con buen rendimiento y en proporción 4:1, si bien desafortunadamente no se observó inducción asimétrica en ninguno de los dos diastereoisómeros.



Esquema 1.B.8 Primeros ensayos en la búsqueda de unas condiciones de reacción adecuadas para la síntesis enantioselectiva de furo[3,2-*c*]quinolinas **23**.

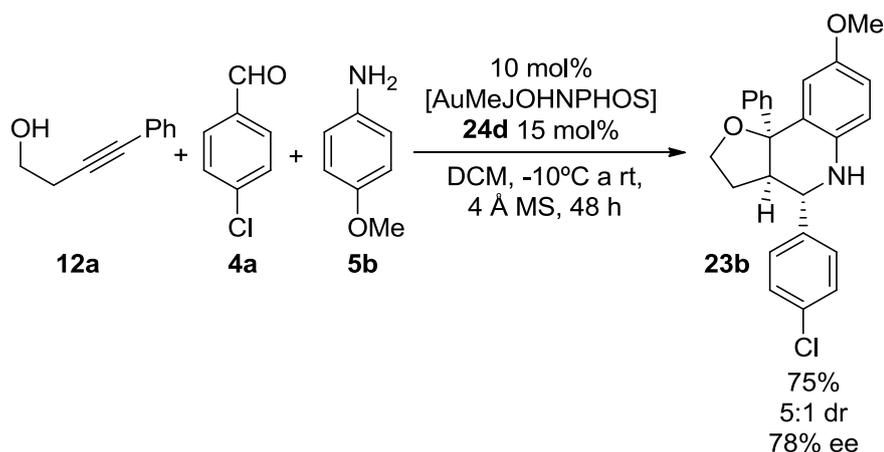
Aunque el resultado fue desalentador, pensamos que este resultado negativo tal vez podría ser debido a la reacción “background” en la que la activación de la imina (para su reacción con el enol éter generado) podría ser debida a una coordinación al complejo metálico de Pd(II) o al ácido tetrafluorobórico, procedente del intercambio aniónico con el ácido fosfórico, en lugar de una activación propiamente por el ácido fosfórico quiral **24d**. Por tanto, se decidió cambiar la estrategia cambiando la combinación de catalizadores. Por un lado, se eligió como catalizador metálico el complejo [AuMe(JohnPhos)] [JohnPhos= bifenil-2-yl-di-*tert*-butilfosfina] y los ácidos fosfóricos **24** como ácidos de Brønsted. Con esta combinación se pretendía conseguir la protonólisis del grupo metilo del complejo metálico por con el ácido fosfórico **24** con la consiguiente formación de metano y de un complejo catiónico de oro (I) cuyo contranión (el fosfato) es quiral. Así, tanto si fuera el complejo de oro (I) como el propio ácido fosfórico el responsable de la activación de la imina en la reacción de Povarov, la presencia del anión fosfato quiral en el entorno de la reacción sería el responsable de la enantioselectividad del proceso y se evitaría la presencia en el medio de reacción de aniones aquirales (Esquema 1.B.9).¹⁰¹



Esquema 1.B.9 Nuevo sistema catalítico a emplear.

Así, en el siguiente experimento se hicieron reaccionar los mismos componentes, el alquínol **12a**, el aldehído **4a** y la anilina **5b**, en presencia de 10 mol% del complejo [AuMe(JohnPhos)] y 15 mol% del ácido fosfórico **24d** como ácido de Brønsted quiral empleando tamiz molecular de 4 Å y en las mismas condiciones de reacción indicadas anteriormente. De esta forma, se consiguió sintetizar la furo[3,2-*c*]quinolina **23b** con buen rendimiento, buena diastereoselectividad y sobre todo, con un 78% de exceso enantiomérico en el diastereoisómero mayoritario (Esquema 1.B.10).

¹⁰¹ a) C. Wang, Z.-Y. Han, H.-W. Luo, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2266. b) Z.-Y. Han, H. Xiao, X.-H. Chen, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182.



Esquema 1.B.10 Síntesis enantioselectiva de la furo[3,2-*c*]quinolina **23b**.

1.B.3.2.2 Optimización de las condiciones de la reacción

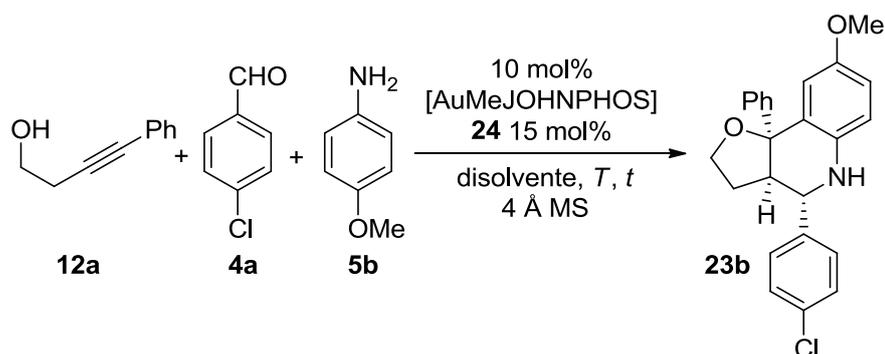
Una vez comprobada la viabilidad de nuestra transformación, y tras haber obtenido un exceso enantiomérico (*ee*) muy esperanzador, fijamos nuestra atención en la búsqueda de unas condiciones de reacción que nos permitieran mejorar el rendimiento óptico de la furo[3,2-*c*]quinolina **23b**.

Para conseguir unas condiciones óptimas de reacción, se ensayaron distintos ácidos fosfóricos derivados del (*R*)-BINOL **24**. En la Tabla 1.1 se recogen los resultados obtenidos en los distintos ensayos. Cuando la transformación se llevó a cabo con los ácidos fosfóricos **24a** y **24c** no se obtuvo producto de reacción ni en diclorometano ni en tolueno (Tabla 1.1 entradas 1, 2, 5 y 6). Cuando se usó el ácido fosfórico **24b**, la furo[3,2-*c*]quinolina **23b** se formó con rendimientos moderados pero no hubo inducción asimétrica (Tabla 1.1 entradas 3 y 4). Por tanto, el único ácido quiral que dio lugar a resultados positivos fue el derivado **24d**.¹⁰² Como hemos visto anteriormente, con éste ácido y diclorometano como disolvente se había logrado un 78% de *ee* (Esquema 1.B.10 y Tabla 1.1, entrada 7). Cuando se llevó a cabo el mismo experimento en tolueno como disolvente tanto el rendimiento químico (53%), como la diastereoselectividad (2:1) y el exceso enantiomérico (25%) fueron sensiblemente inferiores (Tabla 1.1, entrada 8). A continuación, se pasó a evaluar el efecto de la temperatura en el transcurso de la reacción. Cuando la reacción se llevó a cabo en diclorometano a -20 °C, se obtuvo la furo[3,2-*c*]quinolina **23b** después de 96 horas de reacción, con un 60% de rendimiento

¹⁰² A este derivado del ácido fosfórico se le denomina habitualmente TRIP. Ver: M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, 2010, 2189.

y un 89% de *ee* (Tabla 1.1, entrada 9). Finalmente, cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C el producto **23b** se obtuvo con mayor rendimiento, un 72 %, sin cambios apreciables en los valores de diastereoselectividad (*d.r.*= 5:1) y enantioselectividad (*ee*= 86%) respecto a las condiciones anteriores a -20 °C pero con una reducción considerable en el tiempo de reacción (Tabla 1.1, entrada 10). Por tanto, las condiciones de reacción correspondientes a la entrada 10, se tomaron como condiciones óptimas de reacción para llevar a cabo la generalización del proceso.

Tabla 1.1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis asimétrica del derivado de furo[3,2-*c*]quinolina **23b**.



Entrada	24	Disolvente	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Rendimiento [%] ^[a]	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1	24a	CH ₂ Cl ₂	25	48	0 ^[d]	-	-
2	24a	tolueno	25	48	0 ^[d]	-	-
3	24b	CH ₂ Cl ₂	25	48	62	5:1	0
4	24b	tolueno	25	48	45	2:1	0
5	24c	CH ₂ Cl ₂	25	48	0 ^[d]	-	0
6	24c	tolueno	25	48	0 ^[d]	-	0
7	24d	CH ₂ Cl ₂	25	48	76	5:1	78
8	24d	tolueno	25	48	53	2:1	25
9	24d	CH ₂ Cl ₂	-20	96	60	5:1	89
10	24d	CH ₂ Cl ₂	0	72	72	5:1	86

[a] Rendimiento de producto aislado basado en el material de partida **12**. [b] Determinado mediante análisis de ¹H-RMN de la mezcla del crudo de reacción. [c] Determinado por análisis de HPLC. [d] Se observa una mezcla compleja de productos en el crudo de reacción.

1.B.3.2.3 Generalización de la reacción

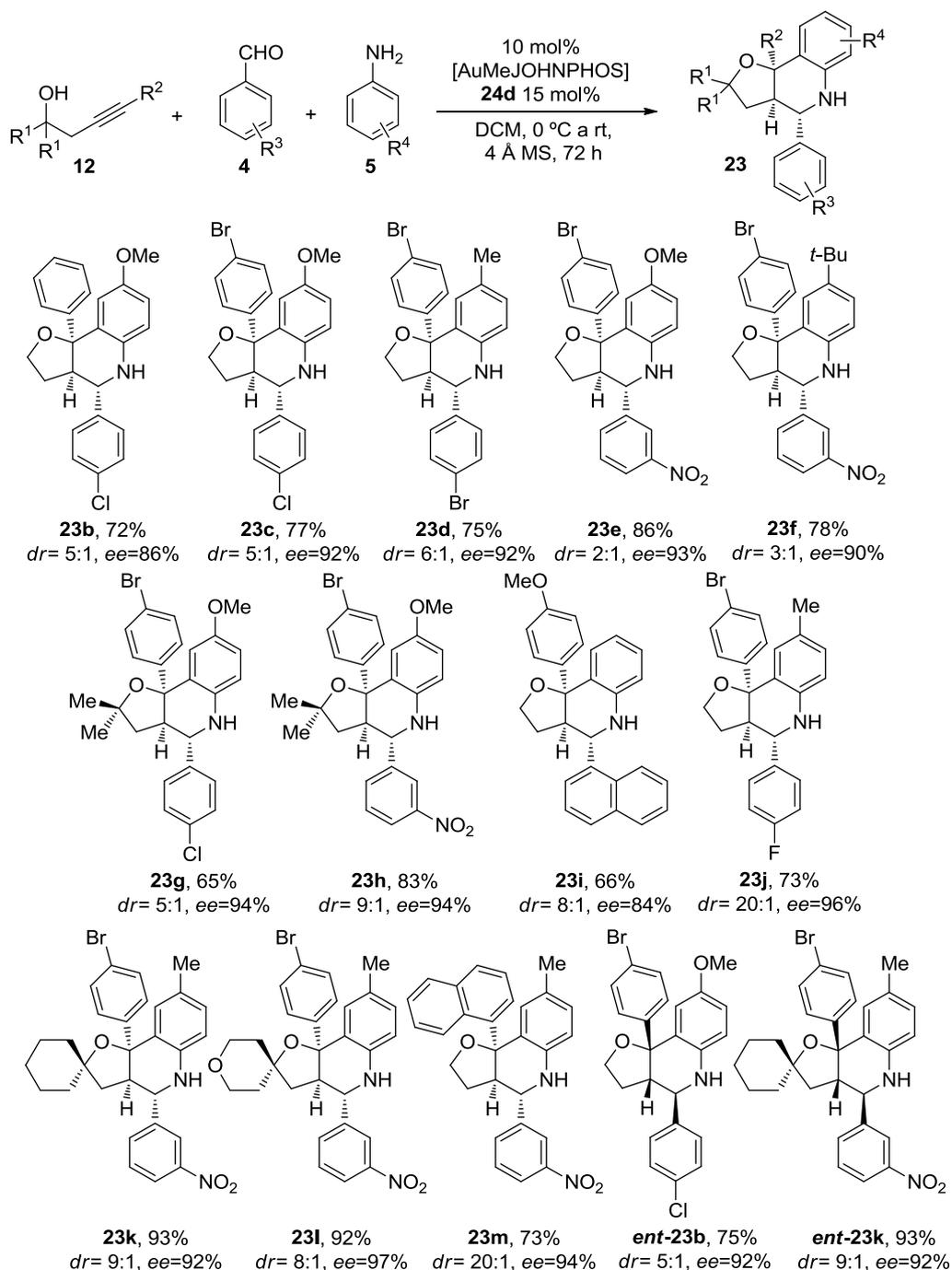
Como se puede observar en el Esquema 1.B.11 en la condiciones óptimas, un 10 mol% del complejo [AuMe(JOHNPHOS)], un 15 mol% del (*R*)-TRIP **24d** como ácido de Brønsted

quiral, en diclorometano como disolvente a 0 °C y empleando tamiz molecular de 4 Å, la reacción tolera una elevada variedad de alquinoles **12**, aldehídos **4** y anilinas **5**, de tal manera que podemos tener acceso a diversas furo[3,2-*c*]quinolinas **23** con tres centros estereogénicos contiguos con buenos rendimientos, buenas diastereoselectividades y elevadas enantioselectividades (Esquema 1.B.11). Cabe destacar que uno de los centros estereogénicos de los derivados de tetrahidroquinolina **23** se sitúa sobre un carbono cuaternario. Así, podemos decir que, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, esta reacción supone el primer ejemplo de una reacción de Povarov asimétrica en la que se genera al menos un centro estereogénico cuaternario de forma asimétrica.¹⁰³ Además, en todos los casos se obtuvo como diastereoisómero mayoritario el isómero *exo*.¹⁰⁴ La versatilidad de este método permite obtener productos con elevada pureza enantiomérica funcionalizados en posiciones estratégicas. Por ejemplo, podemos obtener fácilmente productos que contienen en su estructura uno o más átomos de halógeno en diferentes posiciones, productos **23b-l** y *ent*-**23b**. Dichos productos podrían ser derivatizados posteriormente mediante reacciones de acoplamiento carbono-carbono, las cuales a su vez, podrían llevarse a cabo de forma selectiva cuando los átomos de halógeno que contenga la molécula son diferentes, caso de los productos **23c,g,j** y *ent*-**23b**. También es importante destacar la posibilidad de obtener derivados de furo[3,2-*c*]quinolinas **23** que contienen en su estructura átomos de flúor (**23j**).

La metodología que se ha desarrollado permite también sintetizar los derivados de furo[3,2-*c*]quinolinas **23** en sus dos formas enantioméricas, sin más que emplear el (*S*)-TRIP en lugar del (*R*)-TRIP como ácido de Brønsted quirral. Así por ejemplo, se han obtenido *ent*-**23b** y *ent*-**23k** en las condiciones habituales de reacción empleando (*S*)-TRIP como cocatalizador con rendimientos, diastereoselectividades y enantioselectividades similares a los obtenidos con (*R*)-TRIP.

¹⁰³ *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis* (Eds.: J. Christophers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

¹⁰⁴ Para una discusión acerca de la asignación estructural de los dos diastereoisómeros (*endo* / *exo*) ver apartado 1.A.3.2.3 en esta memoria.



Esquema 1.B.11 Síntesis multicatalítica asimétrica de furo[3,2-*c*]quinolinas **23** a partir de alquinoles **12**, aldehídos **4** y anilinas **5**.

La configuración absoluta de los derivados **23** fue determinada mediante cálculos DFT (Teoría del Funcional de Densidad) realizados a partir del espectro de Dicroísmo Circular Electrónico (EDC) efectuados sobre **23k**. En la Figura 1.B.2 se muestran la estructura tridimensional de mínima energía calculada para **23k** y los espectros de Dicroísmo Circular Electrónico teóricos calculados, a partir de dicha estructura, al nivel B3LYP-6.31G* (trazo azul) y al nivel OPBE-6.311G* (trazo rojo), además del espectro experimental (trazo morado) de este compuesto. En ellos, se puede ver como las bandas de absorción calculadas y experimentales se solapan prácticamente en todo el ancho del espectro. Por tanto, esto nos lleva a confirmar la configuración absoluta propuesta para dicho derivado **23k** y por analogía, para el resto de derivados de la serie.

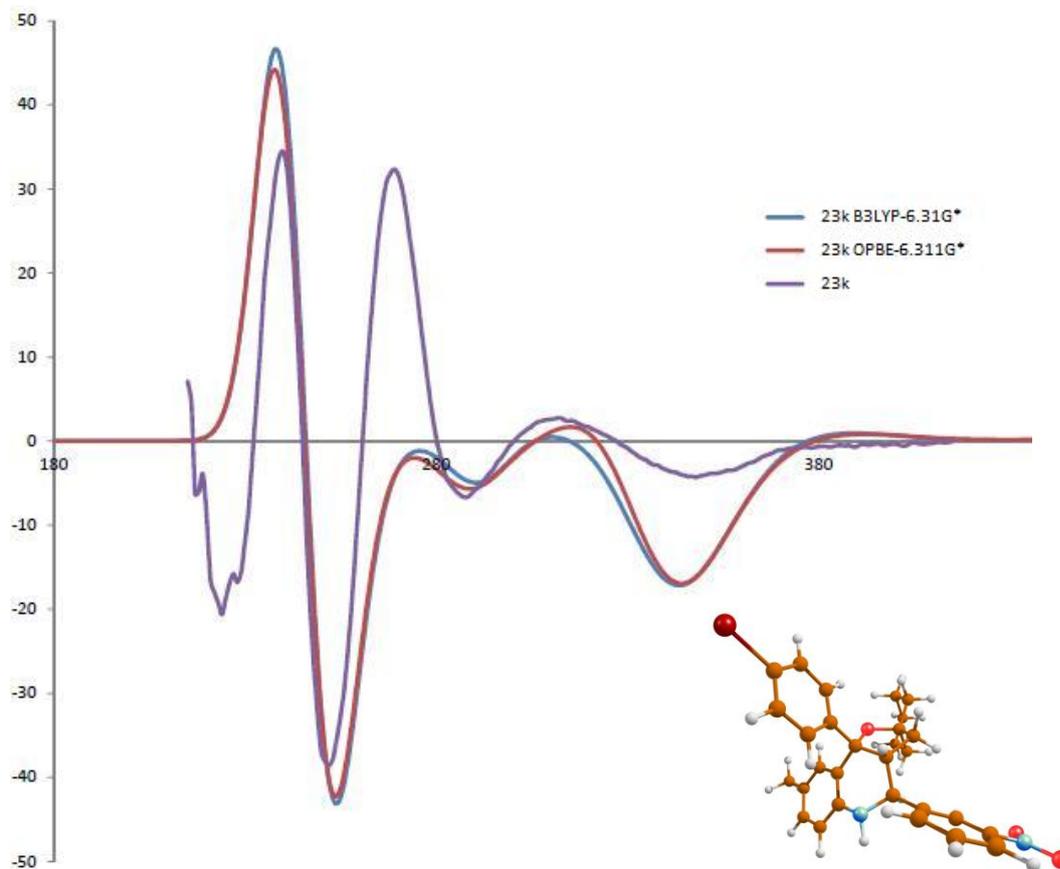
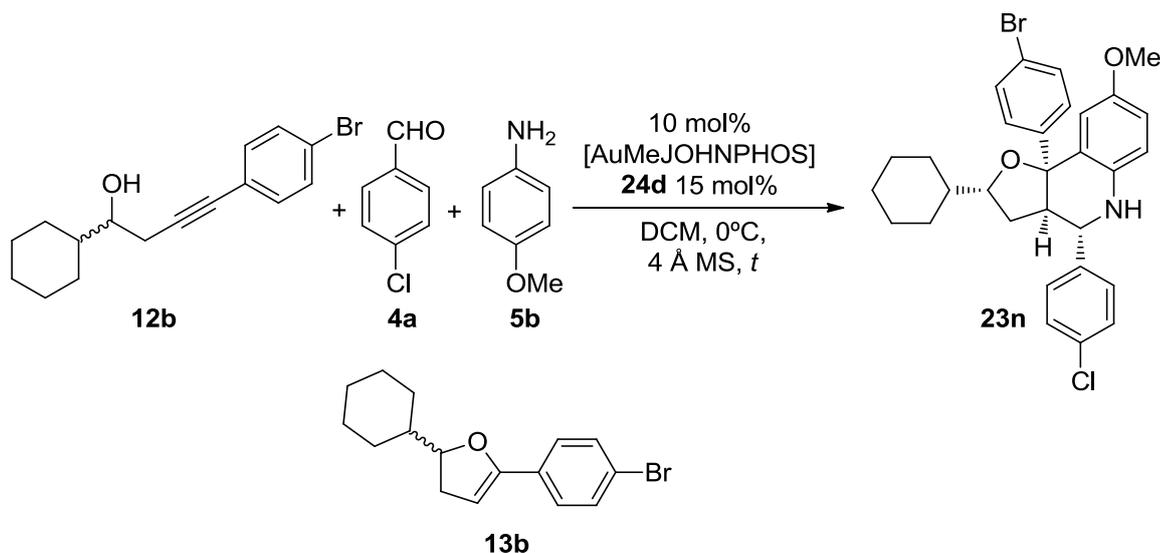


Figura 1.B.2 Espectro de Dicroísmo Circular experimental (**23k**, en CH₃CN) frente al simulado TD-DFT calculado a niveles B3LYP/PCM (CH₃CN)/6-31G*//B3LYP/6-31G* y OPBE/PCM (CH₃CN)/6-311G*//OPBE/6-311G*.

Por otra parte, esta nueva reacción asimétrica multicomponente y multicatalítica de acoplamiento de tres componentes, supone un avance respecto a las limitaciones que presentan las reacciones de Povarov asimétricas ya conocidas que hemos visto en el Apartado 1.B.2 de este capítulo, ya que nos permite una variación estructural en la parte correspondiente al enol éter que no se había observado en ningún ejemplo anterior. Además, a diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de reacciones de Povarov asimétricas recogidas en la bibliografía, en nuestro caso se obtiene como diastereoisómero mayoritario el isómero *exo*.

Una vez estudiado el alcance de nuestra nueva reacción asimétrica empleando alquinoles **12** primarios y terciarios, nos pareció interesante estudiar el comportamiento de alquinoles **12** quirales racémicos en este proceso. El objetivo era comprobar si nuestro catalizador quiral era capaz de discriminar entre los dos enantiómeros del enol éter **13b** formados por cicloisomerización del alquinol de partida y lograr así, potencialmente, la resolución de dicho enol éter racémico. Para este estudio se eligió el alquinol secundario **12b**. En la Tabla 1.2 se resumen los resultados obtenidos de las distintas experiencias. El primer experimento se llevó a cabo la reacción del alquinol **12b** con el aldehído **4a** y la anilina **5b** en presencia de 10 mol % del complejo [AuMeJONPHOS] y 15 mol % del derivado del ácido fosfórico **24d** en diclorometano a 0 °C durante 24 horas y se obtuvo el producto **23n** como diastereoisómero mayoritario con un rendimiento del 41 % y un exceso enantiomérico del 84% (Tabla 1.2, entrada 1). El segundo experimento se hizo en las mismas condiciones de reacción pero el tiempo de reacción se aumento de 24 a 48 horas, observando, en este caso, un aumento en el rendimiento del 41 al 46 % con una diastereoselectividad análoga a la anterior si bien el exceso enantiomérico disminuyó desde un 84 % a un 77 % (Tabla 1.2, entrada 2). Finalmente, en un tercer experimento se aumento el tiempo de reacción a 96 horas manteniendo la temperatura de 0 °C. En estas condiciones se obtuvo el compuesto **23n** con un rendimiento de 63 % con una diastereoselectividad similar a las anteriores, pero con una disminución en el valor de *ee* (71%) (Tabla 1.2, entrada 3). Por tanto, a la vista de estos resultados se puede concluir que se está llevando a cabo una resolución cinética de los enol éteres enantiómeros procedentes del alquinol **12b** en la que el tiempo de reacción es crucial para obtener el mayor rendimiento óptico. Considerando que la configuración relativa de los centros estereogénicos ya se había determinado de acuerdo experimentos de RMN tanto mono como bidimensionales como se ha detallado en la Sección 1.A.3.2.2 de este Capítulo y teniendo en cuenta que la la furo[3,2-*c*]quinolina **23n** presenta el mismo signo para la rotación específica [α] que la de las procedentes de alquinoles primarios y secundarios **23**, de estructura muy similar, se le ha asignado por analogía la misma configuración absoluta.

Tabla 1.2. Síntesis de la furo[3,2-*c*]quinolina **23n** mediante resolución cinética del enol éter procedente del alquínol **12b**.



Entrada	<i>t</i> [h]	Rendimiento [%] ^[a]	<i>d.r.</i> ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1	24	41	6:1	84
2	48	46	7:1	77
3	96	63	7:1	71

[a] Rendimiento de producto aislado calculado a partir del alquínol **12b**.

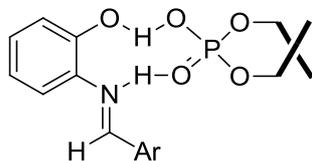
[b] Determinado mediante análisis de ¹H-RMN de la mezcla del crudode reacción.

[c] Determinado mediante análisis de HPLC en el diastereoisómero mayoritario.

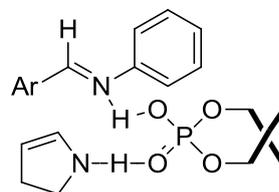
1.B.3.2.4 Origen de la Enantioselectividad

En las reacciones de Povarov asimétricas catalizadas por ácidos fosfóricos derivados de BINOL descritas en la bibliografía,⁹⁶⁻⁹⁸ se han propuesto dos modelos diferentes para explicar el origen de las enantioselectividades observadas. En las reacciones descritas por Akiyama, en las que siempre utiliza iminas derivadas del salicilaldehído (ver Esquema 1.B.2), se propone que el ácido fosfórico se coordina doblemente a la imina. Por una parte, el protón del ácido fosfórico interacciona con el nitrógeno imínico y, por otra, el átomo de oxígeno *sp*² lo hace con el protón del grupo hidroxilo en posición *orto* del anillo aromático (A en la Figura 1.B.2).⁹⁶ Por el contrario, en las reacciones descritas tanto por el grupo de Zhu⁹⁷ como por el de Ricci⁹⁸ (ver Esquemas 1.B.3 y 1.B.4) también se propone una doble coordinación del ácido pero de forma diferente a la anterior. En estos casos, el protón del ácido forma un puente de hidrógeno con el

átomo de nitrógeno de la imina y el átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno del nucleófilo lo hace con el átomo de oxígeno sp^2 del mismo ácido fosfórico (**B** en la Figura 1.B.2).

Modelo de Akiyama (**A**):

Doble activación en la arilimina

Modelo de Zhu y Ricci (**B**):

Doble activación en la arilimina y en la enamina

Figura 1.B.2 Modelos de activación propuestos en la bibliografía para las diferentes estereoselectividades observadas al usar ácidos fosfóricos derivados del BINOL en reacciones de Povarov.

En nuestro caso, la ausencia de una segunda posición de coordinación tanto en la arilimina **2** como en el nucleófilo **13** (un enol éter) hace que ninguno de los dos modelos descritos anteriormente pueda aplicarse para explicar la enantioselectividad observada. Como consecuencia de ello, se propone un nuevo modo de coordinación que es consistente con los resultados obtenidos. Por un lado, se mantiene como interacción principal la que tiene lugar entre el protón del ácido fosfórico y el átomo de nitrógeno de la imina. Por otro lado, una coordinación del átomo de oxígeno sp^2 del ácido fosfórico con el átomo de hidrógeno imínico, que puede resultar crucial para fijar la imina al ácido fosfórico y bloquear una de las caras para facilitar la aproximación del enol éter por la contraria.¹⁰⁵ Para una mejor comprensión de la interacción imina-ácido fosfórico, que va a explicar el origen de la enantioselectividad, se tiene en cuenta la disposición del catalizador utilizada por Himo y Marcelli y por Gridnev y Terada,¹⁰⁶ que considera un sistema de cuadrantes alternando los llenos y los vacíos. Este modelo aplicado a los ácidos fosfóricos derivados de los binaftoles de configuración *R*, considera una vista del ácido fosfórico como se indica en la Figura 1.B.3, en la que los cuatro átomos de oxígeno unidos al átomo de fósforo están formando una cruz similar a una

¹⁰⁵ a) M. Terada, K. Soga, N. Momiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122. b) M. Terada, H. Tanaka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430.

¹⁰⁶ a) I. D. Gridnev, M. Kouchi, K. Sorimachi, M. Terada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 497. b) T. Marcelli, P. Hammar, F. Himo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8562. c) L. Simón, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775.

proyección de Fischer. El grupo hidroxilo y el átomo de oxígeno sp^2 están en la vertical hacia fuera del plano, el primero arriba y el segundo abajo. Los otros dos átomos de oxígeno unidos al binaftilo están en la horizontal y hacia dentro del plano. Esto sitúa a los restos naftilo en los cuadrantes superior izquierdo e inferior derecho, dejando vacíos los otros dos.

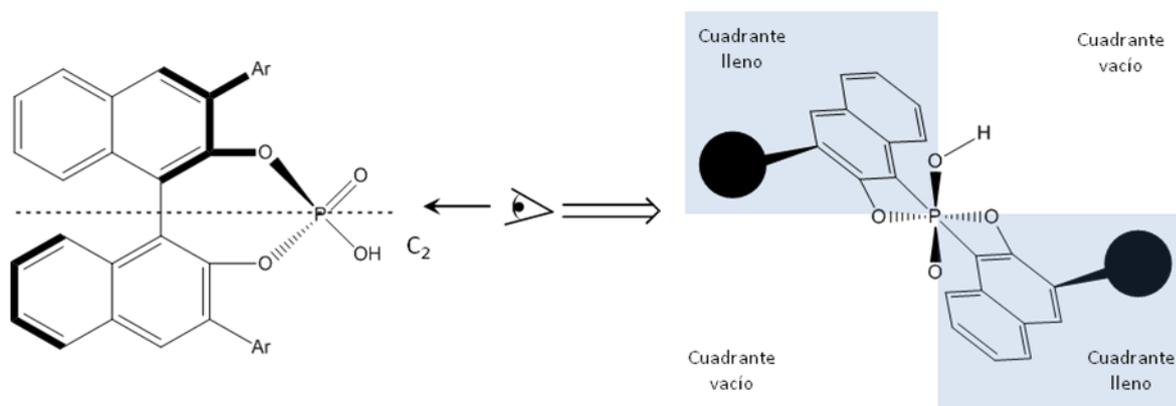


Figura 1.B.3 Modelo de cuadrantes de los ácidos fosfóricos derivados del (*R*)-BINOL.

Teniendo en cuenta esta disposición en cuadrantes del ácido fosfórico derivado del (*R*)-BINOL y la doble interacción entre el protón del ácido fosfórico y el átomo de oxígeno sp^2 con los átomos de nitrógeno e hidrógeno de la imina propuesta anteriormente, la coordinación por ambas caras de la imina no resultan igual de favorables. Así la coordinación por la cara *Re* de la imina sitúa los dos anillos aromáticos de la imina en los cuadrantes vacíos (aproximación A de la Figura 1.B.4), mientras que la coordinación por la cara *Si* coloca esos mismos anillos aromáticos en los cuadrantes llenos, por lo que habrá interacciones estéricas con los anillos naftílicos del ácido fosfórico (aproximación B de la Figura 1.B.4). Así pues, la primera opción es más favorable que la segunda y esta será tanto más desfavorable cuando mayor sea el volumen estérico de los sustituyentes arílicos del ácido fosfórico. Según estas consideraciones, la reacción del enol éter por la cara *Si* con aproximación *exo* se verá muy favorecida y dará lugar al enantiómero mayoritario del derivado de furo[3,2-*c*]quinolina (aproximación A de la Figura 1.B.4). Por el contrario, la reacción del enol éter por la cara *Re* con el mismo tipo de aproximación originaría el enantiómero minoritario (aproximación B de la Figura 1.B.4).

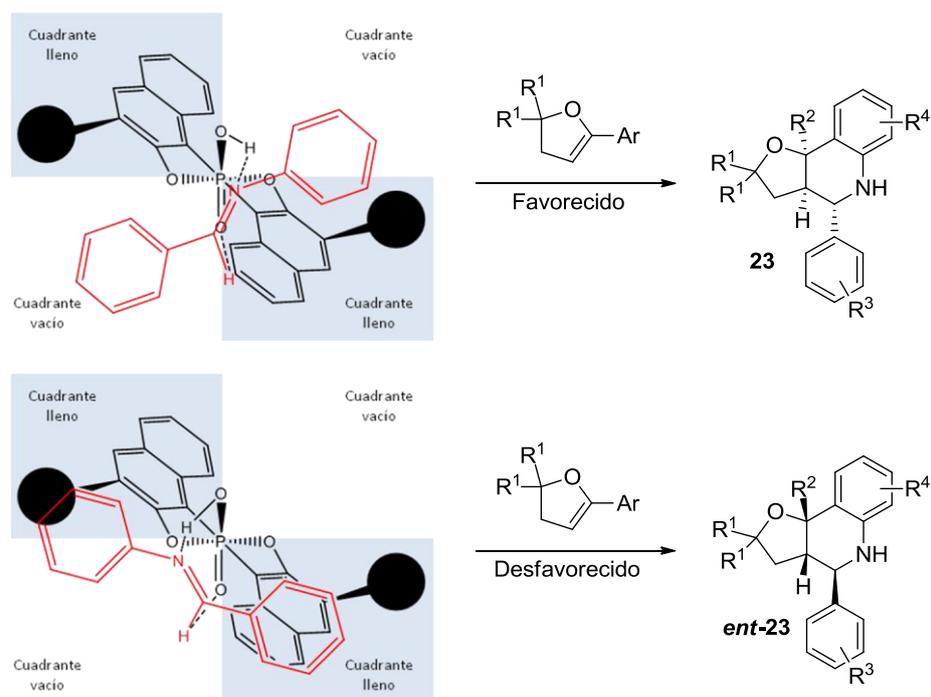
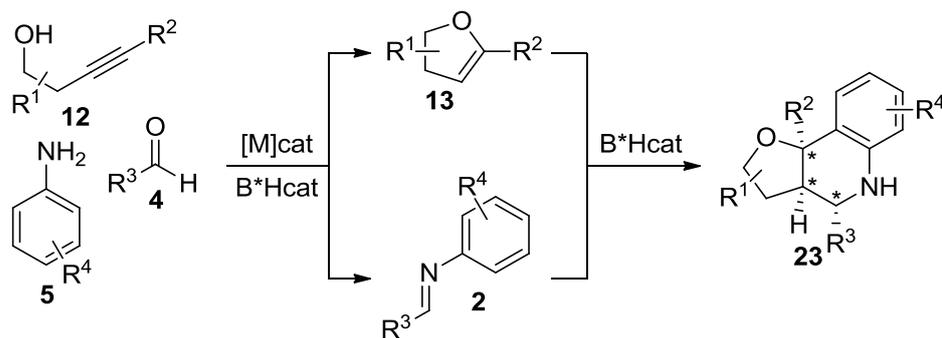


Figura 1.B.4 Modelo para explicar el origen de la enantioselectividad observada.

1.B.3.3 Resumen

En este punto, podemos decir que hemos desarrollado un protocolo sintético nuevo y sencillo para poder llevar a cabo la síntesis asimétrica de derivados de tetrahydroquinolinas **23**. La reacción supone un proceso multicatalítico “one-pot” de acoplamiento de tres componentes entre un alquínol **12**, un aldehído **4** y una anilina **5** (Esquema 1.B.12). La facilidad para generar diversidad estructural además de la importancia de los derivados de tetrahydroquinolina, concretamente furo[3,2-*c*]quinolinas **23**, hacen de esta nueva metodología una herramienta útil para la síntesis de pequeñas librerías de derivados de furo[3,2-*c*]quinolina funcionalizados con potencial actividad biológica. En este contexto, es destacable que la metodología aquí presentada permite generar fácilmente derivados de tetrahydroquinolinas funcionalizadas en la parte correspondiente al dienófilo superando de esta forma una de las principales limitaciones que presentan las reacciones de Povarov convencionales. Otros aspectos novedosos que presenta esta metodología respecto a las reacciones de Povarov asimétricas ya conocidas, son por un lado la posibilidad de sintetizar derivados de furo[3,2-*c*]quinolina con un centro cuaternario quiral en su estructura y por otro lado la obtención como diastereoisómero mayoritario el isómero *exo*.

Además, para explicar la enantioselectividad observada en este nuevo proceso, se propone un nuevo modelo de interacción entre el ácido fosfórico quiral y la imina.



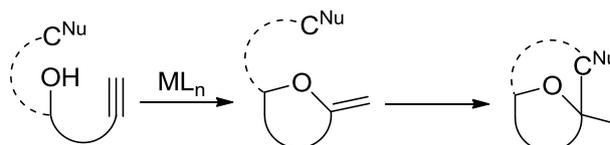
Esquema 1.B.12 Resumen de la sección 1.B.3.

Capítulo 2

Síntesis de *N*-carbamoilpirrolidinas 2,2-disustituidas y de Pirrolo[1,2-*c*]oxazinonas a través de un Proceso en Cascada de Cicloisomerización / Adición Nucleofílica

2.1 Introducción y objetivos

Tanto en el Capítulo precedente como en los Antecedentes Generales de esta Memoria, se ha puesto de manifiesto que las reacciones en cascada que implican un primer paso de hidroalcoxilación o hidroaminación de un triple enlace carbono-carbono se han convertido en una potente herramienta para la síntesis de heterociclos funcionalizados. En este contexto, resultan interesantes aquellos procesos en cascada de síntesis de heterociclos que implican la formación tanto de nuevos enlaces carbono-heteroátomo como de enlaces carbono-carbono (Esquema 2.1).

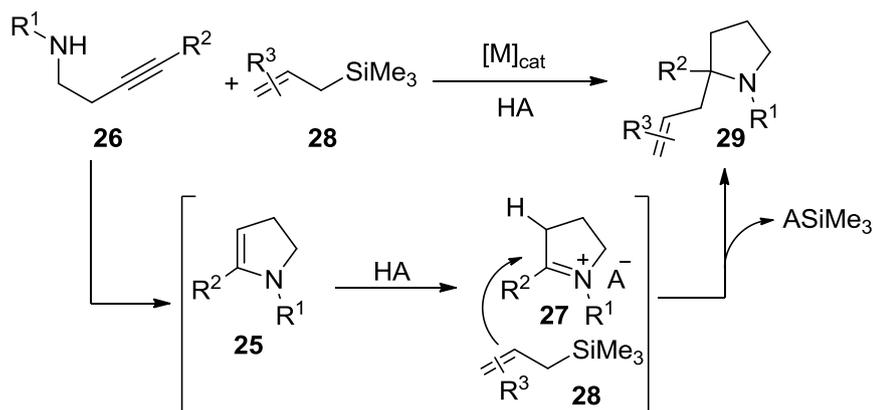


Esquema 2.1 Síntesis de compuestos heterocíclicos a través de reacciones en cascada de cicloisomerización / adición de un nucleófilo carbonado.

En este sentido, como se ha recogido en los Antecedente Generales, nuestro grupo de investigación tiene experiencia reciente en este campo ya que se han desarrollado dos nuevos procesos en cascada de hidroalcoxilación para generar un enol éter intermedio, el cual es atrapado intramolecularmente por un nucleófilo carbonado. Si dicho nucleófilo es un alqueno, estaremos ante un proceso de hidroalcoxilación / ciclación tipo Prins,⁴³ y si el nucleófilo es un areno, estaremos ante un proceso de hidroalcoxilación / hidroarilación.^{46,47} Otro ejemplo de este tipo de reactividad es la reacción de funcionalización de indoles en posición 3 donde el indol actúa de nucleófilo carbonado adicionándose intermolecularmente a un enol éter intermedio generado *in situ* mediante un proceso de cicloisomerización de un alquinol (Esquema A.21 en los Antecedentes Generales).⁴⁸ Concretamente esta reacción es interesante por dos motivos: i) por un lado, permite funcionalizar indoles en posición 3 de una forma rápida y sencilla; ii) por otro lado, permite sintetizar furanos con un centro estereogénico sobre un carbono cuaternario, lo cual es sin duda muy interesante.

Dentro del contexto de la síntesis de heterociclos a través de reacciones en cascada que impliquen una doble adición nucleofílica a un triple enlace, decidimos centrar nuestra atención en desarrollar una metodología en cascada donde en primer lugar se adicionara un nucleófilo nitrogenado al triple enlace, para seguidamente producirse la adición de un nucleófilo carbonado. Un modelo adecuado que se podría ajustar al objetivo que perseguimos sería el que se muestra en el Esquema 2.2. Se trata de generar *in situ* un intermedio de tipo 2,3-dihidropirrol

25 mediante un proceso de cicloisomerización de un derivado de 3-butin-1-amina **26** catalizado por un complejo de un metal de transición. Este dihidropirrol, en presencia de una fuente de protones podría evolucionar hacia la correspondiente sal de iminio **27**, especie lo suficientemente electrofílica como para ser atrapada por un nucleófilo carbonado. Concretamente, quisimos centrarnos en un principio en aquellas reacciones en las que este nucleófilo carbonado fuese un alilsilano **28**. De esta forma, podríamos estar en disposición de sintetizar pirrolidinas 2,2-disustituidas **29** de una forma, a priori muy sencilla. Este motivo estructural se encuentra presente en numerosos productos naturales y otros compuestos con importante actividad biológica.¹⁰⁷



Esquema 2.2 Nuevo concepto sintético a desarrollar.

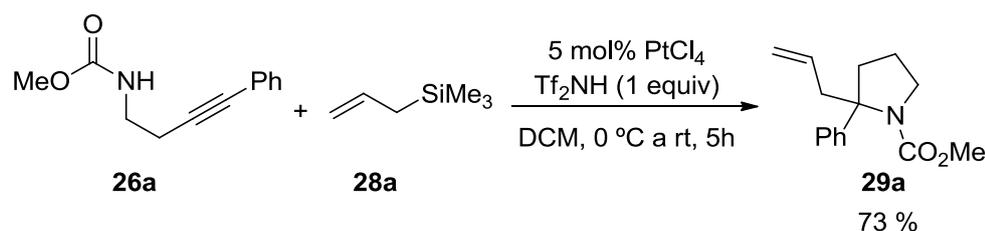
2.2 Síntesis de *N*-carbamoilpirrolidinas 2,2-disustituidas y de Pirrolo[1,2-*c*]oxazinonas a través de un Proceso en Cascada de Cicloisomerización / Adición Nucleofílica

2.2.1 Discusión de resultados

2.2.1.1 Primeros resultados

¹⁰⁷ Véase por ejemplo: E. Moreno-Clavijo, A. T. Carmona, A. J. Moreno-Vargas, L. Molina, I. Robina, *Curr. Org. Synth.* **2011**, 8, 102.

Teniendo en cuenta la propuesta presentada en el Esquema 2.2, además de la 3-butin-1-amina y el alilsilano como componentes de la reacción en cascada, es necesaria la presencia de un catalizador que promueva la reacción de cicloisomerización y una fuente de protones. Inicialmente, el derivado de Pt(IV), PtCl₄, nos pareció un candidato muy adecuado para catalizar la reacción de cicloisomerización. Como fuente de protones se eligió la trifluorometanosulfonimida (Tf₂NH), que ha mostrado ser eficaz a la hora de promover isomerizaciones enamina-imina en procesos similares a nuestra propuesta.¹⁰⁸ Así pues, en el primer experimento se hizo reaccionar (4-fenil-3-butin-1-il)carbamato de metilo **26a** y aliltrimetilsilano **28a** en presencia 5 mol% de PtCl₄ y 1 equivalente de Tf₂NH en diclorometano seco como disolvente, desde 0°C hasta temperatura ambiente obteniéndose el 2-alil-2-fenilpirrolidicacarboxilato de metilo **29a** con un 73% de rendimiento y como una mezcla de dos rotámeros (Esquema 2.3). Cuando la reacción se llevó a cabo con diclorometano comercial sin secar, se pudo disminuir la cantidad de Tf₂NH a 0.4 equivalentes sin que se observase variación en el rendimiento de la reacción. Finalmente, cuando se adicionó un 10 mol% de agua al diclorometano seco, empleando de nuevo 0.4 equivalentes de Tf₂NH, se obtuvo el compuesto **29a** con un rendimiento del 39% y se observó la formación de (4-fenil-4-oxobutil)carbamato de metilo con un rendimiento del 50%. La estructura del derivado **29a** fue determinada mediante experimentos de RMN mono y bidimensionales como se detallará más adelante. Cabe destacar que la presencia de PtCl₄ y Tf₂NH es estrictamente necesaria ya que en ausencia de alguno de los dos la reacción no tiene lugar.



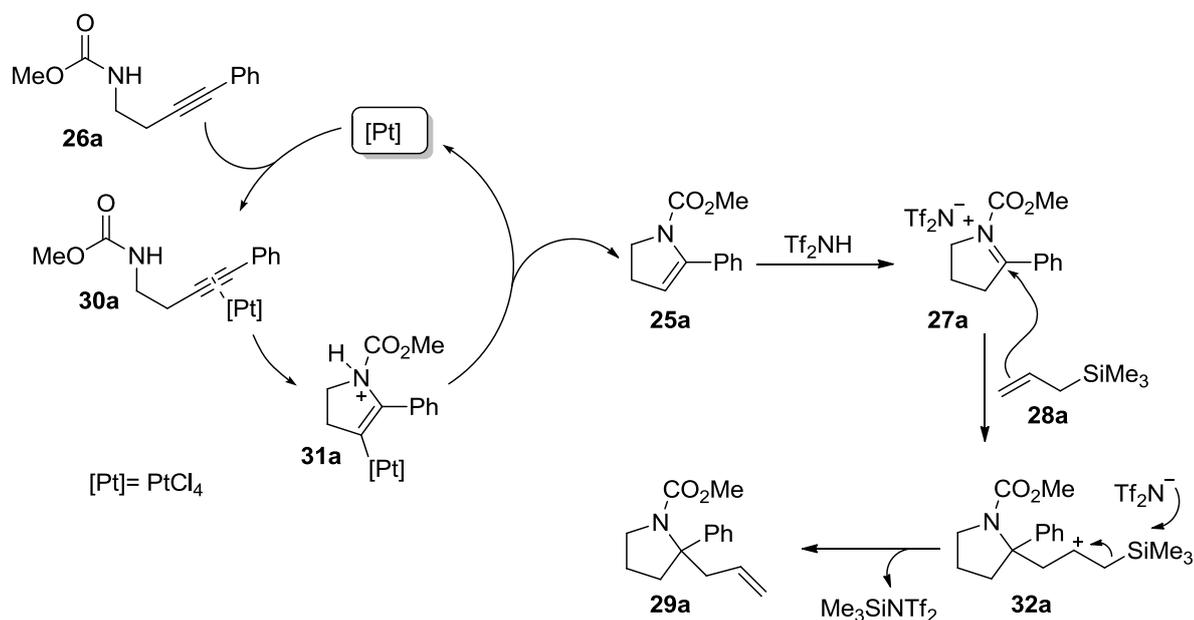
Esquema 2.3 Síntesis en cascada de *N*-carbamoylpirrolidinas 2,3-disustituidas.

2.2.1.2 Mecanismo de la reacción

En el Esquema 2.4 se muestra una propuesta mecanística detallada que podría explicar la formación del derivado **29a**. En primer lugar, se produce la coordinación del complejo de Pt(IV) al triple enlace de **26a** generándose un intermedio activado **30a** que experimenta la subsiguiente reacción de cicloisomerización 5-*endo* dando lugar al intermedio **31a**. Una posterior reacción de

¹⁰⁸ K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452.

protodesmetalación libera al medio de reacción la enamida endocíclica **25a** regenerándose la especie catalítica de Pt(IV). Dicha enamida **25a** capta un protón de la Tf₂NH presente en el medio de reacción formándose el intermedio *N*-carbamoiliminio **27a**. La posterior reacción de adición intermolecular del alilsilano **28a** al ión iminio activado, daría lugar al catión β-sililo **32a** que tras pérdida del grupo trimetilsililo asistido por el anión trifluorometanosulfonimidato conduce a la formación de la *N*-carbamoilpirrolidina 2,2-disustituida **29a**. La presencia de agua en el diclorometano comercial podría ser la responsable de la regeneración de Tf₂NH si se considera que ésta puede reaccionar con el trifluorometanosulfonimidato de trimetilsililo generado en la última etapa de la reacción. Si la reacción se lleva a cabo en presencia de una mayor cantidad de agua, ésta podría adicionarse, competitivamente con el alilsilano, al intermedio **27a** dando lugar a la formación de (4-fenil-4-oxobutil)carbamato de metilo, que es el producto de la hidrólisis formal del triple enlace del reactivo de partida **26a**.

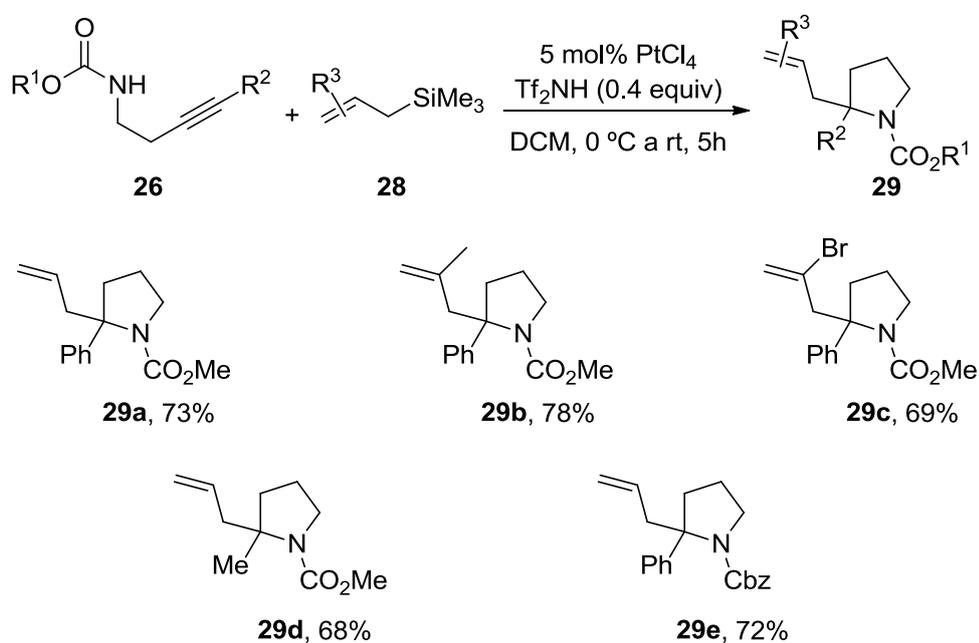


Esquema 2.4 Propuesta mecanística para la formación de 2-alil-2-fenilpirrolidincarboxilato de metilo **29a**.

2.2.1.3 Generalización de la reacción

Una vez comprobado que el proceso que nos planteamos como objetivo de este Capítulo era viable, decidimos explorar la generalidad del mismo empleando para ello diferentes *N*-carbamoilhomopropargilaminas **26** y distintos alilsilanos **28**. De este modo, cuando se aplicaron las condiciones previamente optimizadas, es decir, 5 mol% de PtCl₄, 0.4 equivalentes de Tf₂NH

y diclorometano comercial a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, se obtuvieron una serie de *N*-carbamoilpirrolidinas 2,2-disustituídas **29** con buenos rendimientos en todos los casos y como mezcla de rotámeros (Esquema 2.5). A la vista de los resultados que se presentan en el Esquema 2.5, la reacción mostró ser general en términos del carbamato de partida **26** ya que se han podido obtener los derivados **29** con sustituyentes R² tanto aromáticos, caso de **29a,b,c,e**, como alifáticos caso de **29d**. Además, también se ha podido variar el sustituyente R¹ del átomo de nitrógeno, pudiéndose obtener tanto carbamatos de metilo (**29a,b,c,d**) como de bencilo **29e**. Este último ejemplo es particularmente interesante debido a la facilidad con la que se puede eliminar el grupo Cbz a través de metodologías convencionales para obtener la correspondiente amina libre para su posterior funcionalización. En este sentido se ha de señalar que cuando se intentó llevar a cabo la reacción con alquilaminas sin proteger con objeto de obtener directamente las correspondientes pirrolidinas sin grupo protector sobre el nitrógeno, no se observó ningún resultado positivo. Por otro lado, atendiendo al alilsilano, se emplearon tanto alilsilanos sustituidos en el doble enlace, derivados **29b,c**, como alilsilanos no sustituidos, derivados **29a,d,e**.



Cbz= benciloxycarbonilo

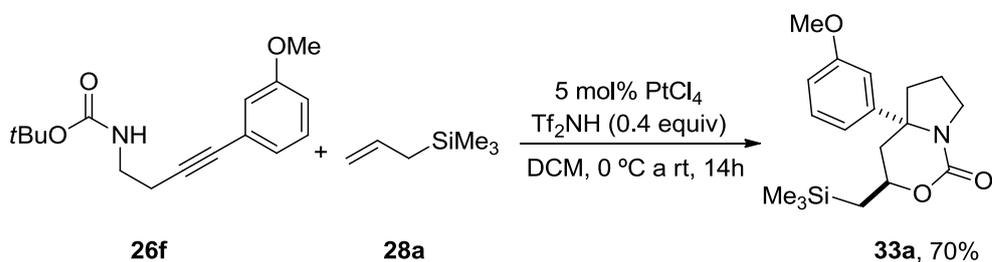
Esquema 2.5 Síntesis de las *N*-carbamoilpirrolidinas 2,2-disustituídas **29**.

Esta metodología permite sintetizar derivados con estructura de pirrolidina que, como ya hemos mencionado anteriormente, son compuestos muy interesantes por estar presentes en el

esqueleto de numerosos productos naturales y no naturales con una importante actividad biológica. Además, en los últimos años este tipo de estructuras han demostrado su gran utilidad como catalizadores en el campo de la organocatálisis. Es por ello, que la metodología que aquí se presenta podría resultar útil para acceder a este tipo de compuestos de una forma sencilla. Las posibilidades sintéticas que nos ofrece el grupo alilo, unido a la posibilidad de acceder a compuestos con átomos de halógeno en posiciones estratégicas para llevar a cabo acoplamientos carbono-carbono, nos permitiría acceder a pirrolidinas con cierta complejidad estructural. Otro aspecto destacable del método de síntesis de pirrolidinas aquí descrito, es la posibilidad de acceder a pirrolidinas 2,2-disustituidas, es decir, a compuestos con un centro estereogénico sobre un carbono cuaternario.

2.2.1.4 Reacciones en cascada de cicloisomerización / adición nucleófila con (4-*aril*-3-butin-1-il)carbamatos de *tert*-butilo

Una vez evaluada la reactividad de carbamatos de metilo y bencilo derivados de homopargilaminas, decidimos emplear en nuestra nueva reacción los derivados protegidos con un grupo *tert*-butoxicarbonilo (BOC) sobre el nitrógeno. De este modo, cuando se hizo reaccionar el (4-(3-metoxifenil)-3-butin-1-il)carbamato de *tert*-butilo **26f** con el aliltrimetilsilano **28a** en las condiciones previamente optimizadas en el apartado 2.2.1.2 de este capítulo, esto es, en presencia de un 5 mol% de PtCl₄, 0.4 equivalentes de Tf₂NH y usando como disolvente diclorometano sin secar, se obtuvo la 4a-(3-metoxifenil)-3-[(trimetilsilil)metil]hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-ona **33a**, en lugar de la esperada 2-alil-2-(3-metoxifenil)-pirrolodincarboxilato de *tert*-butilo, con un 70% de rendimiento y como único diastereoisómero (Esquema 2.6).



Esquema 2.6 Primeros ensayos con el carbamato **26f**.

La estructura y configuración relativa de los centros estereogénicos de **33a** se determinó mediante experimentos de RMN tanto mono como bidimensionales. El doble doblete doblete de dobletes (dddd) centrado a 3.96 ppm ($J = 11.5, 8.8, 5.9$ y 2.0 Hz) se asignó al protón H_a. Los doble dobletes centrados a 2.45 ppm ($J = 13.4, 2.0$ Hz) y 1.72 ppm ($J = 13.4$ y 11.5 Hz) se

asignaron a los protones H_b y H_c , respectivamente. El valor de la constante de acoplamiento entre los protones H_a y H_b ($J = 11.5$ Hz) y H_a y H_c ($J = 2.0$ Hz) nos permitió asignar una disposición relativa *anti* entre los protones H_a y H_b y *gauche* entre H_a y H_c . Este hecho permite asignarle una disposición ecuatorial al grupo trimetilsililmetilo. Por otra parte, según los picos de cruce del NOESY se observa efecto NOE entre los protones H_a y H_c con el protón aromático H_d . Esta observación nos indica que el resto 3-metoxifenil se encuentra en disposición *trans* con respecto al grupo trimetilsililmetilo (Figura 2.1).

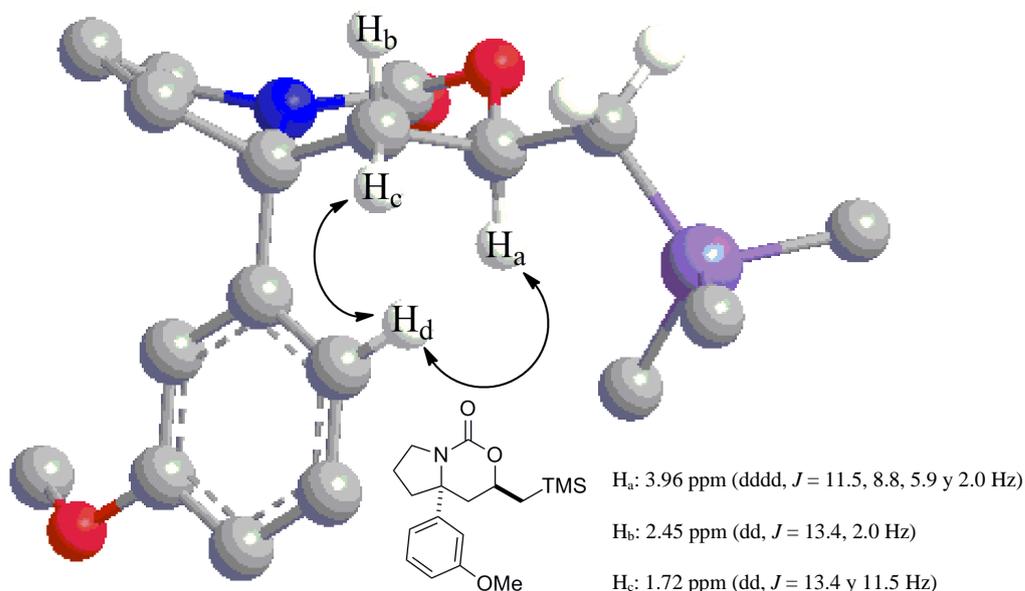
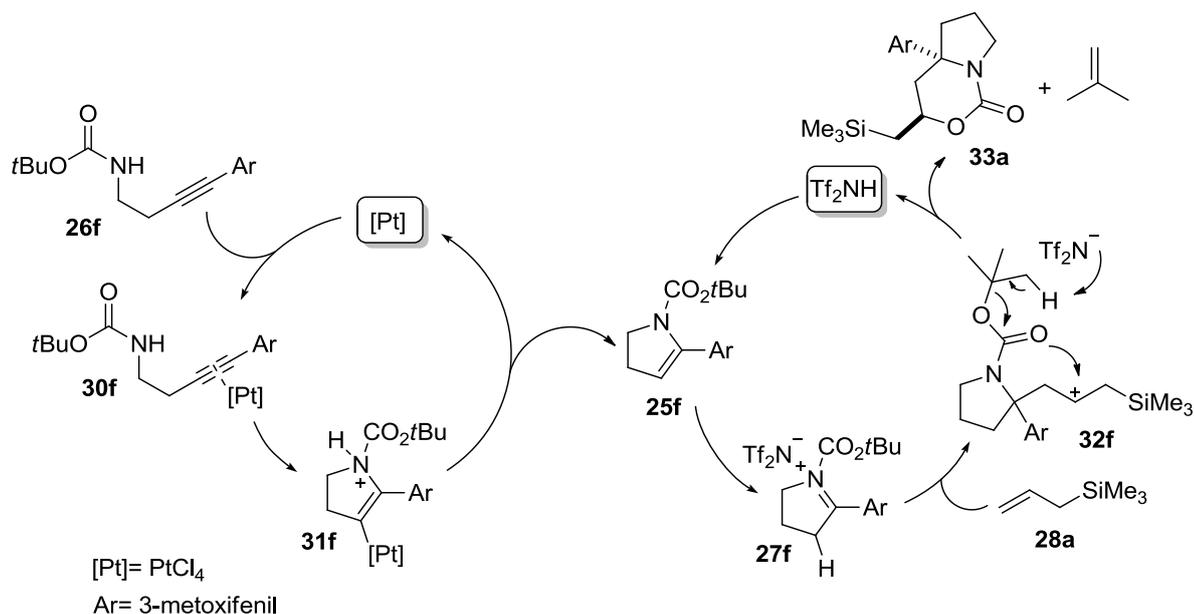


Figura 2.1 Determinación de la estereoquímica mediante experimentos NOESY para el compuesto **33a**. (Las flechas indican los picos de cruce observados).

Para explicar la formación del producto **33a** proponemos el siguiente mecanismo (Esquema 2.7). La primera parte de la propuesta mecanística que implica la formación del 2,3-dihidropirrol **25f** a través de un proceso de cicloisomerización *5-endo* es análogo a lo ya comentado anteriormente en el Esquema 2.4. Dicho intermedio **25f** experimenta en presencia de Tf_2NH un proceso de isomerización al correspondiente ión iminio **27f**. Seguidamente, el ataque nucleofílico del aliltrimetilsilano **28a** a dicho intermedio electrofílico **27f** origina el catión β -sililo **32f**. Hasta este punto, esta propuesta mecanística es común a la mostrada en el Esquema 2.4. La diferencia entre ambas propuestas radica en la evolución del catión β -sililo **32f** intermedio. En este caso, cuando el nitrógeno está sustituido con el grupo BOC, en lugar de perderse el grupo trimetilsililo para generar un doble enlace, el oxígeno carbonílico del grupo

tert-butoxicarbonilo reacciona con el carbocatión del intermedio **32f**, dando lugar al derivado bicíclico **33a** e isobutileno, regenerándose Tf₂NH.¹⁰⁹



Esquema 2.7 Propuesta mecanística para explicar la formación de la pirrolo[1,2-*c*]oxazinona **33a**.

La formación única del diastereoisómero con los grupos arilo y trimetilsililmetilo en posición *trans* se puede entender si consideramos los dos estados de transición que conducen a los dos posibles diastereoisómeros (Figura 2.2). Si se asume que las dos ramas que van a entrar en reacción han de estar próximas y por tanto se colocan en una disposición *cis* en el ciclo de pirrolidina, en el estado de transición **A**, que es el que conduce al diastereoisómero observado, el grupo trimetilsililmetilo se coloca en una disposición pseudoecuatorial, mientras que en el estado de transición **B**, ese grupo adopta una disposición pseudoaxial. Considerando, además, que el enlace C–Si debe de colocarse antiperiplanar con respecto al orbital vacío del carbocatión, nos permite concluir que en el estado de transición **B** existirán interacciones estéricas entre los grupos trimetilsililmetilo y arilo, que hacen que sea más inestable y, por tanto, de mayor energía que el estado de transición **A** (Figura 2.2).

¹⁰⁹ S. Brocherieux-Lanoy, H. Dhimane, J. C. Poupon, C. Vanucci, G. Lhomme, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2163.

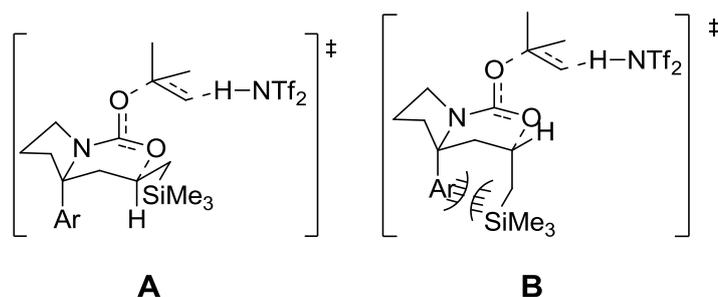
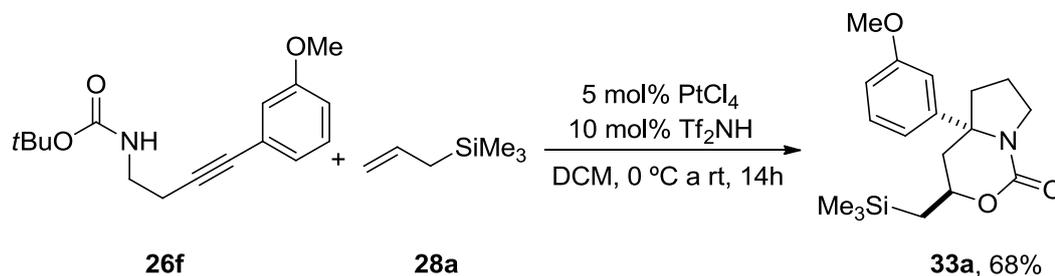


Figura 2.2 Posibles estados de transición para explicar la diastereoselectividad del proceso.

Teniendo en cuenta el mecanismo propuesto para la formación del compuesto **33a**, el proceso global es catalítico con respecto al ácido. Con objeto de comprobar experimentalmente este hecho, se llevó a cabo de nuevo la reacción modelo anterior pero empleando cantidades catalíticas de Tf_2NH , concretamente un 10 mol%. En estas condiciones, se obtuvo la pirrolo[1,2-*c*]oxazinona **33a** con rendimiento similar al obtenido cuando se habían utilizado 0.4 equivalentes de Tf_2NH y con total diastereoselectividad (Esquema 2.8). Este resultado confirma la hipótesis mecanística planteada y abre la puerta al desarrollo de una metodología para la síntesis de una nueva familia de productos a través de un proceso en cascada multicatalítico de hidroaminación 5-*endo* / doble adición nucleofílica. También conviene señalar que esta reacción podría considerarse como un nuevo ejemplo de una reacción “*catalítica tándem ortogonal*” ya que estamos ante un proceso en el que dos catalizadores diferentes promueven dos reacciones independientes.

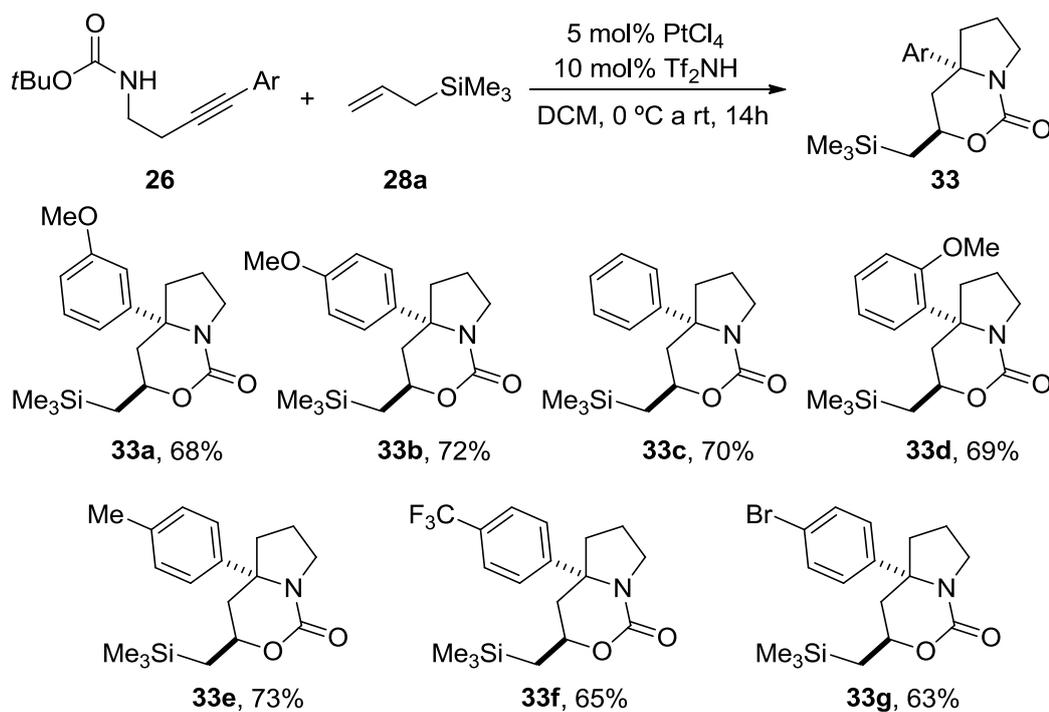


Esquema 2.8 Ensayo para comprobar la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de **33a** con cantidades catalíticas de Tf_2NH .

2.2.1.5 Generalización de la reacción

A continuación, se decidió estudiar el alcance de la reacción empleando para ello en primer lugar, distintos (4-*aril*-3-butin-1-il)carbamatos de *tert*-butilo **26** y alilsilano **28a** como nucleófilo (Esquema 2.9). De este modo, cuando se aplicaron las condiciones previamente

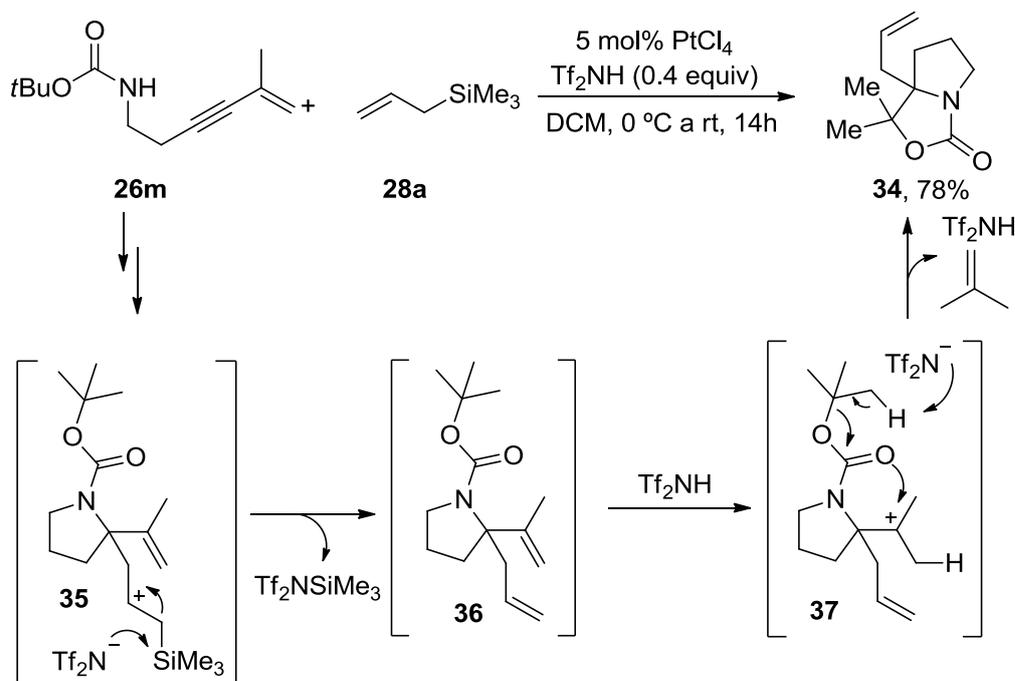
optimizadas, es decir, un 5 mol% de PtCl_4 , un 10 mol% de Tf_2NH , en diclorometano como disolvente desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante 14 horas se pudieron sintetizar una serie de pirrolo[1,2-*c*]oxazinonas **33a-g** con buenos rendimientos y como únicos diastereoisómeros en todos los casos, a través de un proceso en cascada de cicloisomerización 5-*endo* / doble adición nucleofílica. A la vista de los resultados que se muestran en el Esquema 2.9, podemos afirmar que el proceso mostró ser general en términos del carbamato de partida empleado. De esta forma, se han podido sintetizar derivados **33** con sustituyentes arilo que admiten cualquier característica electrónica o estructural. Por ejemplo, podemos obtener derivados de pirrolo[1,2-*c*]oxazinona con sustituyentes arilo electrónicamente ricos o neutros, casos **33a-e**, o bien electrónicamente deficientes, casos **33f-g**. Además, se pueden obtener derivados **33** con cualquier tipo de sustitución en el anillo aromático, ya sea *orto*, como **33d**, *meta*, como **33a**, o *para* como **33b,e,f** y **g**. Además, hemos podido obtener productos fluorados como el **33f**, los cuales como ya hemos señalado en secciones anteriores han adquirido gran importancia en química médica en los últimos años. Este proceso permite obtener de forma rápida, sencilla, totalmente diastereoselectiva y en un proceso *one-pot*, productos con elevada funcionalidad. La presencia de un átomo de silicio en los productos finales, resulta especialmente interesante debido a la oportunidad que nos ofrece para una posterior funcionalización de estos compuestos a través de reacciones bien establecidas en la bibliografía (oxidación, eliminación, acoplamiento cruzado, etc...). Además, los derivados de pirrolo[1,2-*c*]oxazinona **33** sintetizados presentan otras dos posiciones susceptibles de ser funcionalizadas: los anillos aromáticos que contienen átomos de halógeno (**33g**) lo cual permitiría llevar a cabo reacciones posteriores de acoplamiento cruzado, y el carbonilo, ya que por ejemplo su simple reducción daría lugar a 1,3-aminoalcoholes, compuestos que son muy interesantes en química orgánica sintética.



Esquema 2.9 Síntesis de los derivados de pirrolo[1,2-*c*]oxazinona **33a-g**.

Ahondando en la generalidad del proceso en términos de la sustitución del triple enlace en el carbamato de partida, decidimos emplear uno sustituido con un doble enlace, es decir, un enilcarbamato de *tert*-butilo (Esquema 2.10). Así, cuando sometimos el carbamato **26m** a las condiciones previamente optimizadas, en lugar de obtener el producto esperado, la 4a-(prop-1-en-2-il)-3-[(trimetilsilil)metil]hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-ona, se aisló del crudo de reacción exclusivamente la 7a-alil-1,1-dimetiltetrahydropirrolo[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)-ona **34** con un 32% de rendimiento. Cuando se repitió la reacción utilizando 0.4 equivalentes de Tf_2NH en diclorometano sin secar como disolvente, se obtuvo el producto **34** con 78% de rendimiento. En este caso ha participado el doble enlace del resto vinilo en la ciclación final en lugar del grupo alilo proveniente del aliltrimetilsilano **28a**. En el Esquema 2.10 se muestra un mecanismo simplificado para explicar la formación del producto **34**. Los primeros pasos se han omitido por ser comunes a la propuesta mostrada en el Esquema 2.7. Por tanto, una vez se ha formado el catión β -sililo **35**, en lugar de ser atacado por el átomo de oxígeno carbonílico del grupo BOC, se pierde el grupo trimetilsililo asistido por el grupo imidato formándose el intermedio **36** el cual presenta dos dobles enlaces diferenciados. Dicho intermedio **36**, en presencia de un ácido

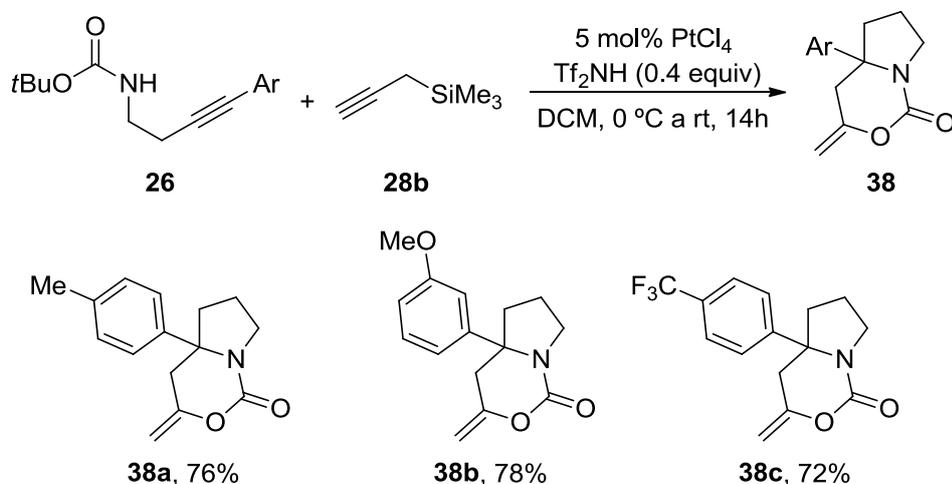
de Brønsted, capta un protón por reacción con el doble enlace más sustituido. De esta forma se genera un nuevo intermediario carbocatiónico **37** el cual, finalmente, sufre el ataque del átomo de oxígeno del grupo carbonílico del BOC para generar el producto **34**. Aunque en este último paso se regenera Tf_2NH , en el proceso global se pierde una molécula de $\text{Tf}_2\text{NSiMe}_3$. Esto explicaría el hecho de que la reacción no sea catalítica en el ácido y haya que utilizarlo en cantidades estequiométricas (o bien subestequiométricas considerando que la Tf_2NH se regenera por hidrólisis del trifluorometanosulfonilimidato de trimetilsililo formado en la reacción debido a la presencia de agua en el disolvente de la reacción).



Esquema 2.10 Síntesis del tetrahidropirrolo[1,2-*c*]oxazolona **X**.

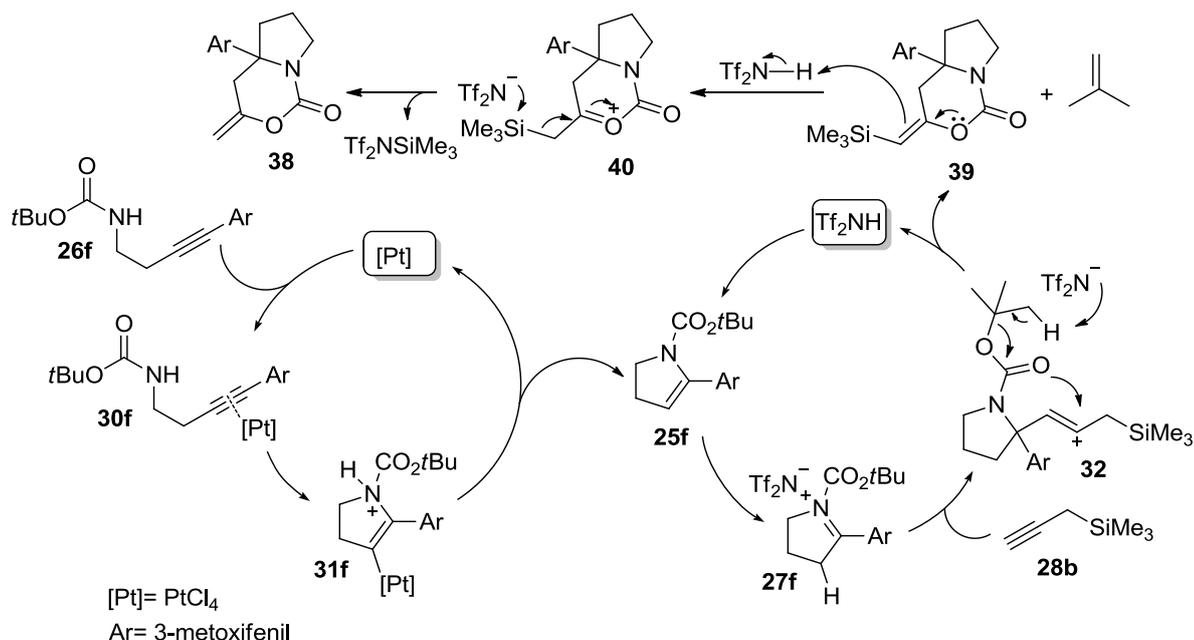
Seguidamente, se evaluó el comportamiento químico del trimetilpropargilsilano **28b** en lugar del alilsilano **28a** (Esquema 2.11). Así, cuando se hicieron reaccionar los *tert*-butoxicarbonil derivados de las butinaminas **26** con trimetilpropargilsilano **28b** en las condiciones indicadas anteriormente y usando 0.4 equivalentes de Tf_2NH y diclorometano sin secar como disolvente, se obtuvieron los derivados de hexahidropirrolo[1,2-*c*]oxazinona **38** con buenos rendimientos. Si nos fijamos en la estructura de los productos obtenidos, podemos ver como éstos han perdido el grupo trimetilsililo a diferencia de lo que ocurría cuando se empleaba aliltrimetilsilano como nucleófilo. Así, se han sintetizado derivados de hexahidropirrolo[1,2-*c*]oxazinona **38** que contienen en su estructura un doble enlace exocíclico. Además, se han podido

sintetizar los derivados **38** con sustituyentes Ar tanto ricos, ejemplos **38a,b** (sustitución en *meta* y en *para*) como pobres electrónicamente, caso del producto **38c**. Por otro lado, la presencia de un doble enlace en los productos finales, les confiere a estos compuestos un punto de funcionalización adicional.



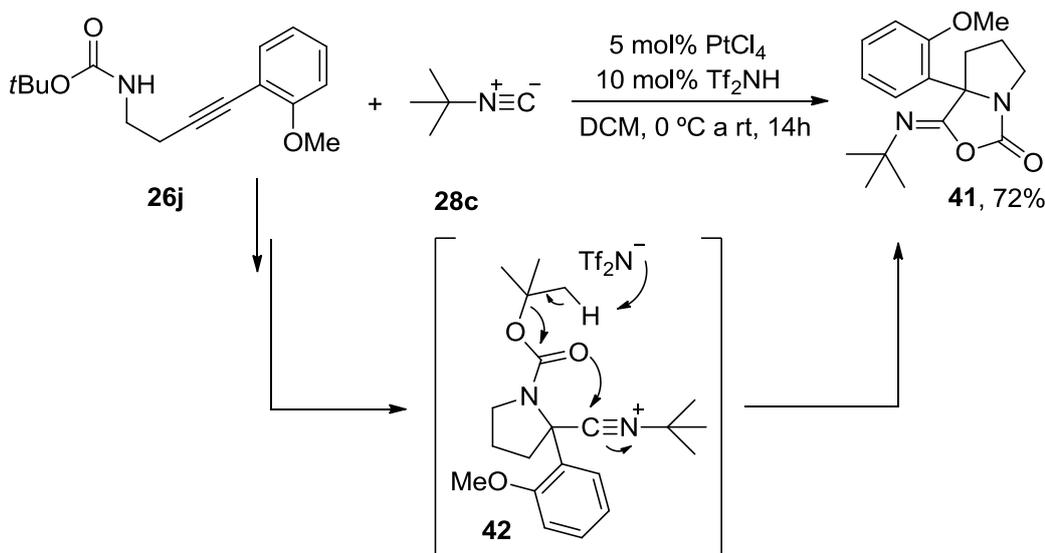
Esquema 2.11 Síntesis de los derivados de hexahidropirrol[1,2-*c*]oxazinona **38**.

En el Esquema 2.12, se muestra una propuesta mecanística para explicar la formación de las hexahidropirrol[1,2-*c*]oxazinona **38**. Si nos fijamos en dicha propuesta, los pasos hasta la formación del intermedio **39** son comunes al mecanismo propuesto para la formación de derivados de pirrolo[1,2-*c*]oxazinona **33**. La diferencia en este caso estriba en que el producto **39** es un vinil silano, y por tanto, podría experimentar el ataque electrofílico de un protón de la trifluorometanosulfonimida para generar el catión β -sililo **40**, el cual experimentaría la pérdida del grupo trimetilsililo asistida por el anión trifluorometanosulfonimidato para generar el producto final **38** y trifluorometanosulfonilimidato de trimetilsililo.



Esquema 2.12 Propuesta mecanística para la formación de hexahidropirrolo[1,2-*c*]oxazinona **38**.

Hasta este punto, hemos estudiado el comportamiento químico de carbamatos derivados de butinamina frente a alil y propargilsilanos como nucleófilos carbonados. Por este motivo, nos pareció interesante evaluar la reactividad de los carbamatos de *tert*-butilo **26** frente a otros nucleófilos carbonados. Concretamente, el *tert*-butilisonitrilo **28c** resultaba un candidato adecuado para evaluar el alcance de nuestra propuesta. Así, el tratamiento de [4-(2-metoxifenil)but-3-in-1-il]carbamato de *tert*-butilo **26j** con *tert*-butilisonitrilo **28c** en las mismas condiciones que la reacción con aliltrimetilsilano condujo exclusivamente a 1-(*tert*-butilimino)-7a-(2-metoxifenil)tetrahidropirrolo[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)-ona **41** con un 72 % de rendimiento a través de nuevo de un proceso en cascada de cicloisomerización / doble adición nucleófila (Esquema 2.13). Como podemos ver en una simplificación del mecanismo en el Esquema 2.13, una vez formado el intermedio **42**, el grupo *tert*-butilo se adiciona al catión isonitrilo (que se ha adicionado previamente como nucleófilo sobre el catión iminio) asistido por el anión imidato regenerándose la especie catalítica y liberándose al medio de reacción el producto **41**.

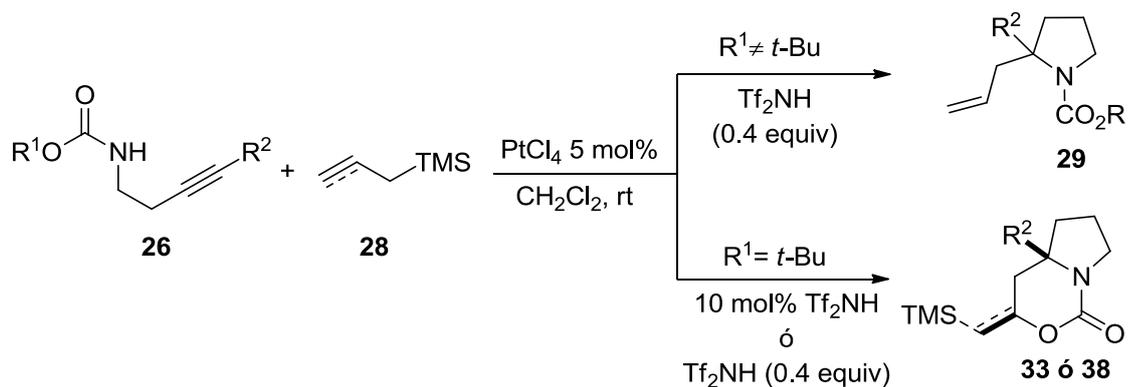


Esquema 2.13 Reacción en cascada de cicloisomerización / doble adición nucleofílica empleando *tert*-butilisonitrilo como nucleófilo carbonado.

2.2.2 Resumen

En este Capítulo, se ha desarrollado una nueva metodología en cascada de hidroaminación / adición nucleofílica empleando para ello derivados de *N*-carbamoyl-3-butinaminas **26** y alquiltrimetilsilanos **28** como sustratos de partida (Esquema 2.14). Para desarrollar esta metodología se requiere el empleo de un catalizador metálico, concretamente PtCl_4 , que promueva la reacción de cicloisomerización 5-*endo* del alquínil-carbamato además del uso de una fuente subestequiométrica de protones (un ácido de Brønsted) que permita la formación de un ión tipo *N*-carbamoyliminio, el cual es capaz de reaccionar con aliltrimetilsilano para dar pirrolidinas funcionalizadas de una forma sencilla y eficaz. Además, cuando la reacción se lleva a cabo empleando derivados del 3-butin-1-carbamato de *tert*-butilo y aliltrimetilsilano o progargiltrimetilsilano, tras la formación de la pirrolidina, tiene lugar una segunda adición nucleofílica la cual permite obtener derivados de pirrolo[1,2-*c*]oxazinonas en buen rendimiento, de forma diastereoselectiva o regioselectiva. Además, la posibilidad de emplear cantidades catalíticas de una *bis*-sulfonilimida como ácido de Brønsted, abre la posibilidad de llevar a cabo el proceso de forma enantioselectiva ya que en los últimos años han aparecido numerosos ácidos de Brønsted quirales con estructura de *bis*benzosulfonilimida o similar, y con valores de pK_a muy similares a los de Tf_2NH , que han dado un gran resultado como organocatalizadores en

términos de inducción asimétrica.¹¹⁰ Dicha posibilidad se encuentra actualmente en estudio en nuestro laboratorio.¹¹¹



Esquema 2.14 Resumen del Capítulo.

¹¹⁰ a) A. Berkessel, P. Christ, N. Leconte, J.-M. Neudörfl, M. Schäfer, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5165. b) P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8524.

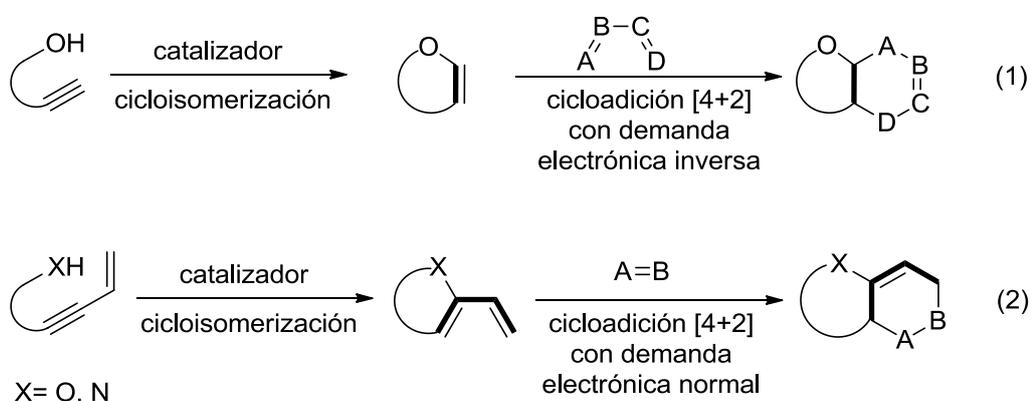
¹¹¹ Alicia Galván Álvarez, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo, en curso.

Capítulo 3

Síntesis de Compuestos Policíclicos a través de Reacciones en Cascada de Cicloisomerización / Cicloadición de Diels-Alder

3.1 Introducción y Objetivos

En los Antecedentes Generales se ha visto que las reacciones de cicloisomerización de ω -alquinos permiten generar en el medio de reacción enol éteres a través de un proceso que implica una reacción de hidroalcoxilación de un triple enlace catalizada por un metal de transición. También se ha estudiado la participación de dichos enol éteres exocíclicos, en reacciones de cicloadición [4+2] con demanda electrónica inversa en las que dicho enol éter participa como dienófilo tal y como se ha descrito en el Capítulo 1 de esta Memoria (Esquema 3.1, ecuación 1).^{48,49} En este punto, nos pareció interesante estudiar la posibilidad de desarrollar una metodología en cascada que nos permitiera obtener enol éteres que pudieran participar como dienos en procesos de cicloadición [4+2] con demanda electrónica normal (Esquema 3.1, ecuación 2). Parece lógico pensar que para conseguir este objetivo el triple enlace del alquino de partida debería estar sustituido con un doble enlace, de tal manera que cuando tuviera lugar el proceso de hidroalcoxilación del alquino se generase un 2-alcóxido susceptible de participar en procesos de cicloadición de tipo Diels-Alder con demanda electrónica normal.



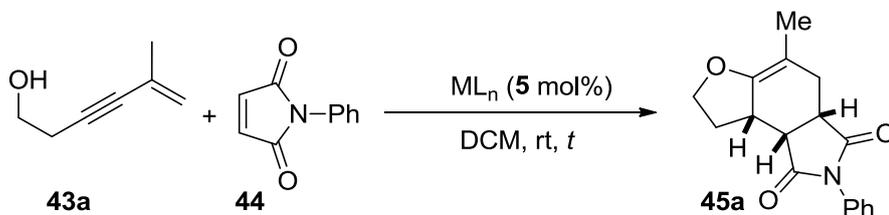
Esquema 3.1 Reacción de cicloisomerización para acceder a dienófilos o dienos.

3.2 Síntesis de Compuestos Policíclicos a través de Reacciones en Cascada de Cicloisomerización / Cicloadición de Diels-Alder

3.2.1 Discusión de resultados

3.2.1.1 Primeros resultados

Una vez planteado el objetivo pasamos a seleccionar los candidatos adecuados para evaluar la viabilidad del proceso y corroborar nuestra hipótesis. Como precursor del dieno se eligió el 5-hexen-3-in-1-ol **43a** y como dienófilo, la *N*-fenilmaleimida **44**, un excelente dienófilo en reacciones de cicloadición [4+2]. El último componente a tener en cuenta fué el catalizador metálico que tenía que transformar el eninol en el sistema diénico. En el primer experimento se utilizó como catalizador un complejo dímero de Ir(I), concretamente $[(\text{COD})\text{IrCl}]_2$.¹¹⁰ De este modo, cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 18 horas y empleando diclorometano como disolvente se obtuvo la 2-fenil-5-metil-3a,4,7,8,8a,8b-hexahidro-1*H*-furo[3,2-*e*]isindol-1,3(2*H*)-diona **45a** con rendimiento moderado y como un único diastereoisómero (Esquema 3.2 y Tabla 3.1, entrada 1).



Esquema 3.2 Reacción de 5-hexen-3-in-1-ol **43a** con *N*-fenilmaleimida **44**.

A continuación se siguió con el “screening” de catalizadores y se observó que con catalizadores catiónicos de Pd(II), $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$, y de Au(I) $[\text{Au}(\text{PPh})_3]\text{OTf}$, formado *in situ* por abstracción de un ligando cloruro del $\text{AuCl}(\text{PPh})_3$ con AgOTf , no se obtenía el producto **45a** (Tabla 3.1, entradas 2 y 3). En cambio, cuando se usó como catalizador AuCl , el policiclo **45a** se obtuvo con un rendimiento del 50% (Tabla 3.1, entrada 4). Un comportamiento análogo se observó cuando se utilizaron los compuestos de Pt(II), PtCl_2 y $[\text{PtMe}_2(\text{COD})]$, y Pt(IV), PtCl_4 , obteniéndose el aducto **45a** con rendimiento moderado y en tiempos de reacción similares (Tabla 3.1, entradas 5, 6 y 7). Finalmente, cuando el catalizador utilizado fue el AuCl_3 , se obtuvo el compuesto **45a** con una notable mejora en el rendimiento, que ascendió al 72%, y

¹¹⁰ Los complejos de iridio(I) han demostrado su aptitud en reacciones de cicloisomerización de alquinoles. Véase ref. 22 y 27.

con una considerable reducción del tiempo de reacción, de 18 a 6 horas. En un último ensayo, se redujo la carga de catalizador de 5 a 3 mol% y la reacción transcurrió de forma análoga en rendimiento y tiempo de reacción (Tabla 3.1, entrada 8). Hay que destacar que en todos estos experimentos se obtuvo el aducto **45a** como único diastereoisómero. A la vista de estos resultados, se eligieron estas últimas condiciones de reacción para evaluar el alcance del proceso reacción.

Tabla 3.1. Optimización de la reacción de 5-hexen-3-in-1-ol **43a** con *N*-fenilmaleimida **44**.

Entrada	ML _n	t [h]	Rendimiento [%] ^[a]
1	[IrCl(COD)] ₂	18	57
2	[Pd(CH ₃ CN) ₄](BF ₄) ₂	6	_ ^[b]
3	AuCl(PPh) ₃ /AgOTf	6	_ ^[b]
4	AuCl	18	50
5	PtCl ₂	18	51
6	[PtMe ₂ (COD)]	18	60
7	PtCl ₄	18	53
8	AuCl ₃	6	72 (70) ^[c]

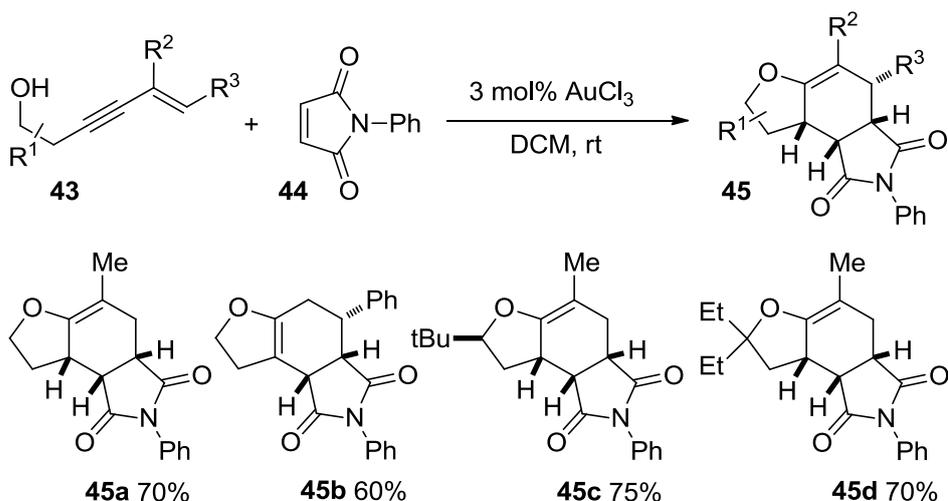
[a] Rendimiento de producto aislado basado en el material de partida **43a**. [b] El análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción sólo permitió identificar *N*-fenilmaleimida sin reaccionar. [c] Entre paréntesis rendimiento obtenido cuando se utilizó 3 mol% de catalizador.

3.2.1.2 Generalidad de la reacción

Una vez demostrada la viabilidad de nuestro objetivo inicial, pasamos a estudiar la generalidad del proceso empleando distintos derivados de 5-hexen-3-in-1-ol **43**, manteniendo el mismo dienófilo, la *N*-fenilmaleimida **44**. De este modo, llevando a cabo la reacción en las condiciones previamente optimizadas, es decir, empleando un 3 mol% de AuCl₃ como catalizador en diclorometano como disolvente y a temperatura ambiente se consiguieron sintetizar los cicloaductos **45a-d** con rendimientos que van, en general, de buenos a muy buenos y, en todos los casos, como únicos diastereoisómeros (Esquema 3.3).

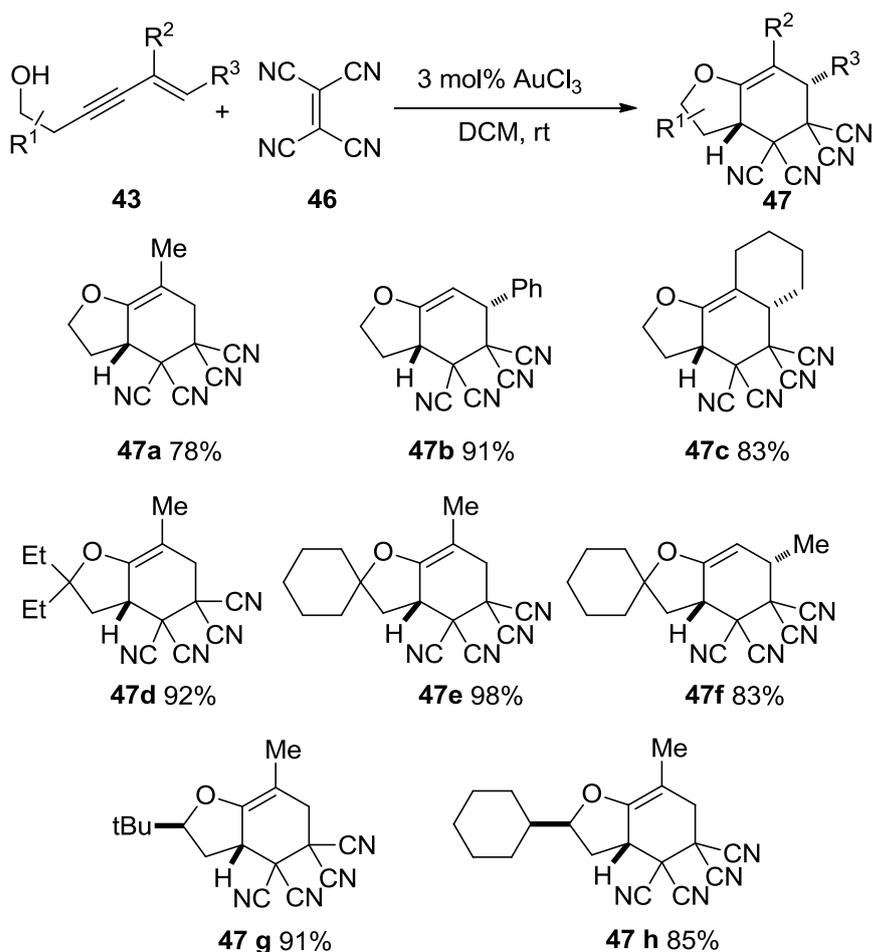
Resulta especialmente interesante la formación exclusiva de un único diastereoisómero del compuesto **45c**, que proviene del 2,2,7-trimetiloct-7-en-5-in-3-ol **43c** que es quiral racémico. Esto indica que es posible llevar a cabo la síntesis asimétrica de los derivados **45** a través de una síntesis controlada por el sustrato (“substrate control”) si partimos de derivados de 5-hex-3-in-1-ol quirales no racémicos. Por otra parte, el derivado **45b** experimenta, en las condiciones de

reacción, una isomerización del doble enlace de la posición *exo*- a la *endo*-cíclica del resto de furano.



Esquema 3.3 Síntesis de los derivados policíclicos **45a-d** a través de un proceso en cascada de cicloisomerización / cicloadición Diels-Alder.

A continuación, se llevaron a cabo otros experimentos con diferentes eninoles **43** como precursores de los sistemas diénicos y tetracianoetileno **46** como dienófilo. Así, cuando se hicieron reaccionar, en las mismas condiciones de reacción indicadas anteriormente, se obtuvieron los aductos **47a-h** con elevados rendimientos en todos los casos (Esquema 3.4). También es importante resaltar que los aductos **47b,c,f,g,h**, se obtuvieron como únicos diastereoisómeros. Resultan especialmente interesantes los productos **47g** y **47h** ya que se obtuvieron como únicos diastereoisómeros a partir de derivados de 5-hex-3-in-1-ol quirales racémicos. Estos resultados son significativos ya que, de nuevo, indican que es posible llevar a cabo la síntesis de los derivados **47** en forma enantiopura a través de una síntesis controlada por el sustrato (“substrate control”) si partimos de derivados de 5-hex-3-in-1-ol quirales no racémicos.



Esquema 3.4 Síntesis de los derivados policíclicos **47a-h** a través de un proceso en cascada de cicloisomerización / cicloadición Diels-Alder.

Una vez estudiada la reacción en cascada de cicloisomerización / cicloadición [4+2] empleando *N*-fenilmaleimida **44** y tetracyanoetileno **46** como dienófilos, decidimos intentar extender la generalidad del proceso a otros dienófilos diferentes cuya capacidad para participar en procesos de cicloadición de Diels-Alder es bien conocida. En la Figura 3.1 se muestran una serie de dienófilos que fueron utilizados en nuestro proceso, si bien desafortunadamente en ninguno de los casos se observó la formación del cicloaducto esperado recuperándose el dienófilo de partida intacto y una mezcla compleja de productos.

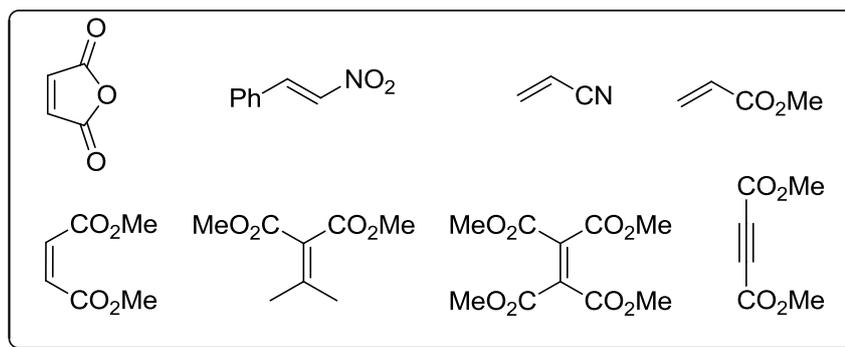


Figura 3.1 Dienófilos ensayados en el proceso en cascada de cicloisomerización / cicloadición Diels-Alder.

3.2.1.3 Determinación estructural de los compuestos **45** y **47**

La estructura y disposición relativa de los centros estereogénicos de los aductos **45** y **47** se asignó en base a experimentos de RMN tanto mono como bidimensionales. En el caso del compuesto **45c**, como representante de los aductos **45**, la configuración relativa de los centros estereogénicos se determinó mediante experimentos de RMN tanto mono como bidimensionales. El triplete centrado a 3.29 ppm ($J = 7.8$ Hz) se asignó al protón H_a . El doble doblete centrado a 3.16 ppm ($J = 7.8, 6.0$ Hz) se asignó al protón H_b . El multiplete de 2.83 a 2.79 ppm fue asignado a H_c y el singulete a 0.91 se asignó a H_d . El análisis de los picos de cruce del NOESY muestra que H_d presenta efecto NOE con H_a y éste a su vez tiene NOE con el hidrógeno H_b . De nuevo el protón H_b presenta efecto NOE con el protón H_c . Por tanto, a la vista de estos datos se asignó la configuración relativa a los centros estereogénicos de **45c** a aquella estructura en la que el grupo *tert*-butilo y los protones H_a , H_b , y H_c se encuentran en el mismo lado del plano (Figura 3.2).

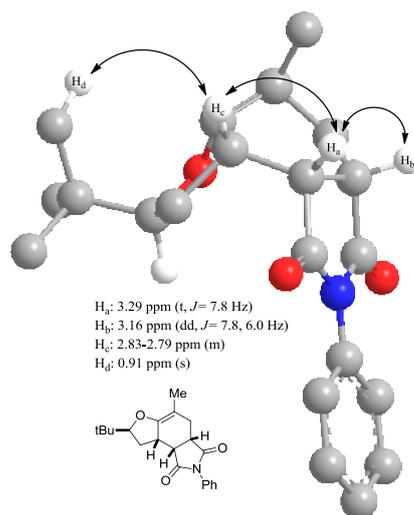


Figura 3.2 Determinación de la estereoquímica mediante experimentos NOESY para el compuesto **45c**. (Las flechas indican los picos de cruce observados).

Además, tanto la estructura como configuración relativa de los centros estereogénicos pudo ser completamente confirmada mediante el análisis de difracción de Rayos-X monocristal para el derivado **45c**, en la que puede verse claramente como los tres átomos de hidrógeno de los carbonos puentes del sistema tricíclico y el grupo *tert*-butilo se encuentran en el mismo lado del plano (Figura 3.3).

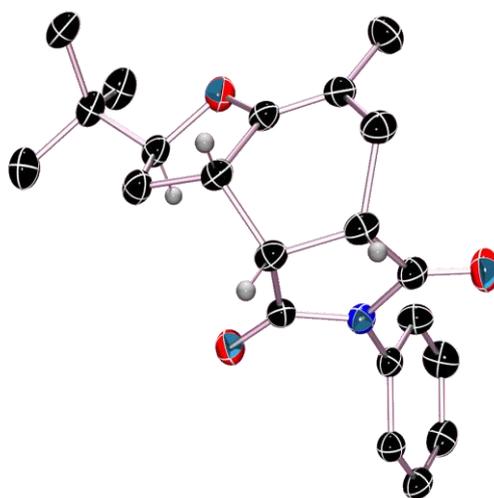


Figura 3.3 Representación ORTEP de la resolución del derivado **45c**.

La determinación estructural de los aductos **47** se llevó a cabo a través de los datos espectroscópicos de RMN y la disposición relativa de los sustituyentes de los derivados con más de un centro estereogénico se llevó a cabo en los compuestos **47b** y **47g**. En el producto **47b**, el triplete centrado a 4.83 ppm ($J = 2.9$ Hz) se asignó al protón H_a . El doble doblete de tripletes centrado a 3.97 ppm ($J = 11.6, 7.4, 2.9$ Hz) se asignó al protón H_b . El análisis de los picos de cruce del NOESY mostró efecto NOE entre los protones H_a y H_b , por tanto, ambos protones se sitúan hacia el mismo lado del plano. Por lo que respecta al derivado **47g**, el doble cuatriplete centrado en 3.83 ppm ($J = 9.5, 2.5$ Hz) se asignó al protón H_a y el singulete a 0.97 ppm se asignó a los metilos del grupo *tert*-butilo (se muestra en la Figura 3.4 uno de los protones indicado como H_b). El análisis de los picos de cruce del NOESY muestra que el protón H_a presenta efecto NOE con el protón H_b , y por tanto, el grupo *tert*-butilo y el hidrógeno H_a se encuentran hacia el mismo lado del plano (Figura 3.4).

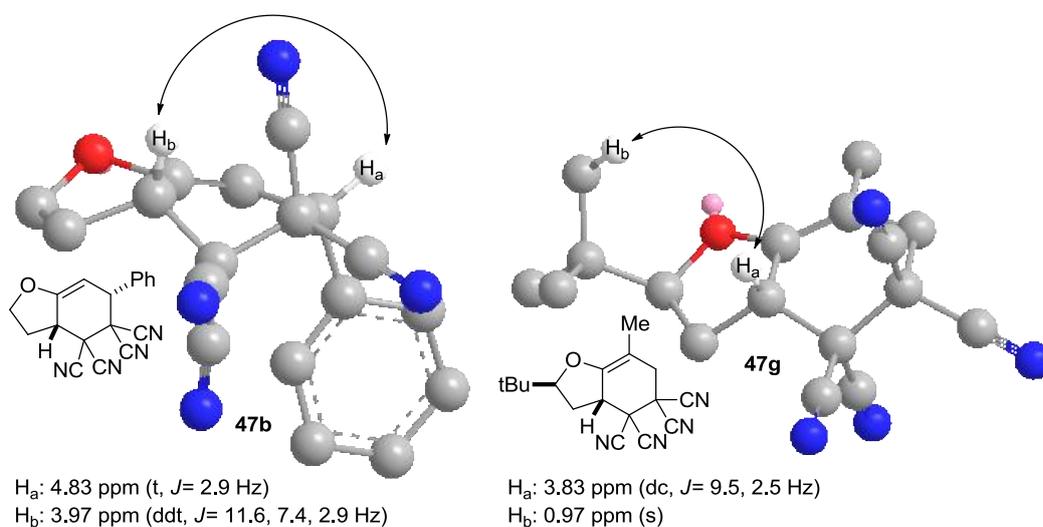


Figura 3.4 Determinación de la estereoquímica mediante experimentos NOESY para los compuestos **47b** y **47g**. (Las flechas indican los picos de cruce observados).

Esta asignación estructural se confirmó inequívocamente a través de la estructura de Rayos-X monocristal de **47g** que se representa en la Figura 3.5, que corrobora lo determinado con los experimentos de RMN.

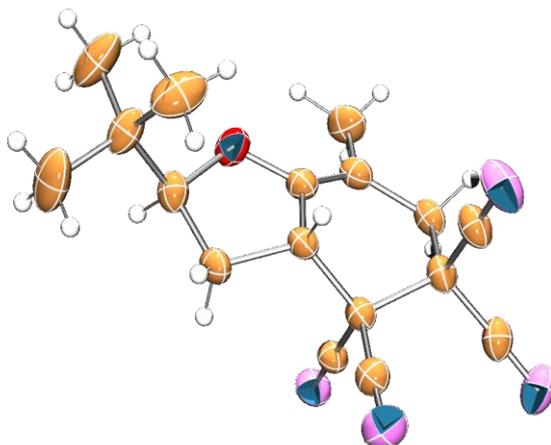
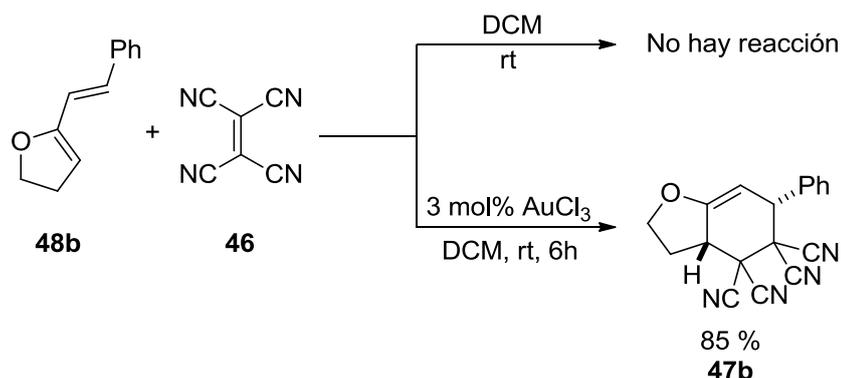


Figura 3.5 Representación ORTEP de la resolución del derivado **47g**.

3.2.2 Mecanismo de la reacción

Con el fin de obtener información del mecanismo de formación de los productos **45** y **47**, se llevaron a cabo dos experimentos. En el primero, se hicieron reaccionar 5-[(*E*)-estiril]-2,3-dihidrofurano **48b**, sintetizado según un procedimiento descrito en la bibliografía,¹¹¹ y tetracianoetileno **46** en las condiciones de reacción previamente establecidas, es decir, diclorometano a temperatura ambiente pero en ausencia de catalizador metálico, y después de 6 horas no se observó ninguna transformación, permaneciendo inalterados los reactivos de partida. En el segundo, se repitió la misma reacción y en la mismas condiciones pero en presencia de un 3 mol% de tricloruro de oro y se obtuvo el aducto **47b** con un 85% de rendimiento (Esquema 3.5). Estos resultados experimentales confirman el papel activo del catalizador en el proceso de cicloadición.

¹¹¹ a) D. MacLeod, D. Moorcroft, P. Quayle, M. R. J. Dorrity, J. F. Malone, G. M. Davies, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6077. b) P. Le Ménez, J.-D. Brion, N. Lensen, E. Chelain, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Synthesis* **2003**, *2003*, 2530.



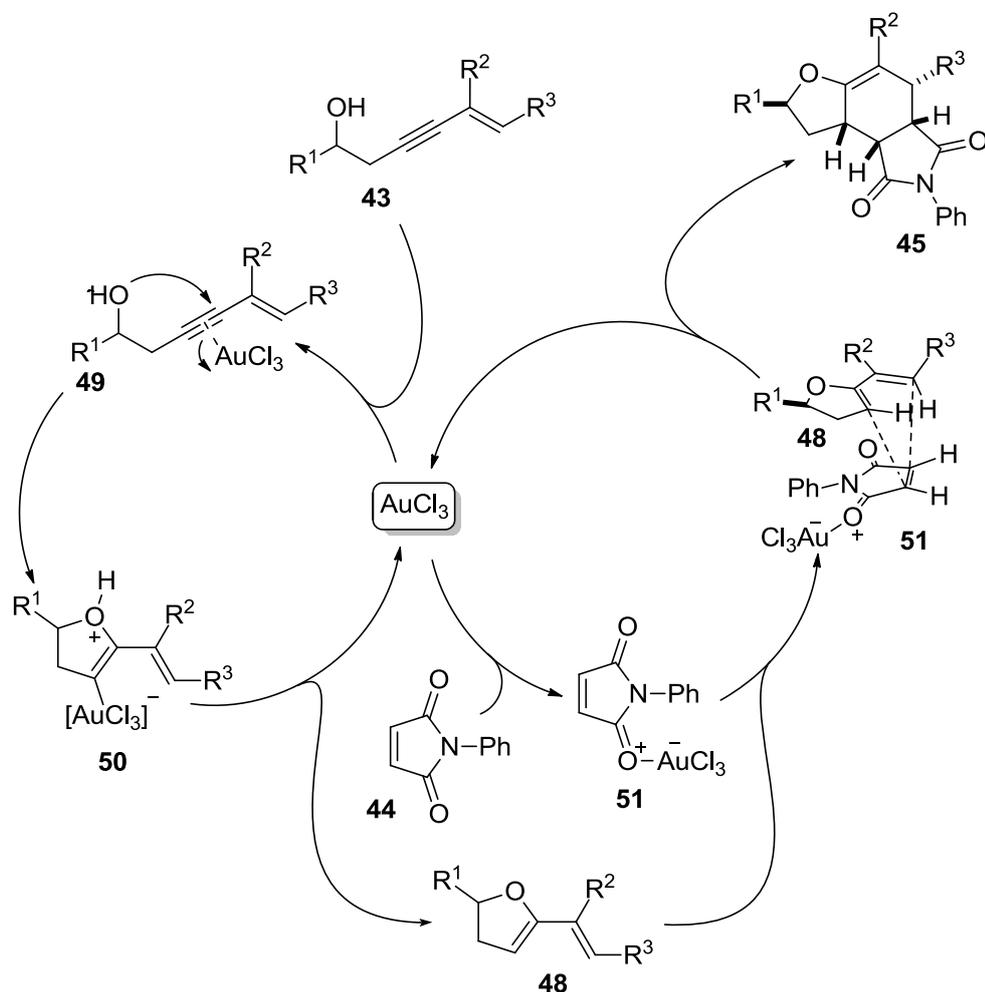
Esquema 3.5 Estudio del papel del AuCl₃ en el mecanismo de la reacción.

Con todos los datos experimentales, en el Esquema 3.6 se muestra una propuesta mecanística detallada para explicar la síntesis de los compuestos **45** y **47**. Para simplificar el esquema, el mecanismo se describe para la reacción de los eninoles **43** con la *N*-fenilmaleimida **44** catalizada por tricloruro de oro. La propuesta consiste en dos ciclos catalíticos. En el primero, el catalizador de Au(III) se coordinaría al triple enlace del eninol **43** generándose el complejo π alquino-metal **49**. Un ataque nucleofílico intramolecular del grupo hidroxilo al carbono distal del triple enlace en el complejo **49** daría lugar al intermedio zwitteriónico **50**, que tras la protodesmetalación conduciría al 2-alcoxidieno **48** y a la regeneración de la especie catalítica de Au(III). En el segundo ciclo, el catalizador de oro se podría coordinar a uno de los grupos carbonilo de la *N*-fenilmaleimida **44** para formar el intermedio activado **51**, que a través de una reacción de cicloadición [4+2] de tipo Diels-Alder con el dieno **48** formaría el cicloaducto **45** y regeneraría el catalizador, después de la descoordinación. A la vista de esta propuesta mecanística, podemos hablar de un comportamiento dual del catalizador (AuCl₃) ya que por un lado, se comporta como un ácido- π activando al alquino en el proceso de generación del 2-alcoxidieno, y por otro lado, se comporta como un ácido de Lewis ya que cataliza la cicloadición [4+2] tipo Diels-Alder. Por tanto, dada la dualidad del catalizador promoviendo dos transformaciones mecanísticamente diferentes sin necesidad de un agente de activación, este proceso puede considerarse un ejemplo de “catálisis *auto-támden*”.¹¹²

La formación del único diastereoisómero observado en esta reacción se puede explicar si se considera una aproximación *endo* del dieno y el dienófilo como se indica en el Esquema 3.6. Además, la formación de un solo diastereoisómero en los casos en los que el eninol de partida es

¹¹² Según Fogg y dos Santos “catálisis *auto-támden*” se define como aquel proceso en el que un mismo catalizador promueve dos o más transformaciones con mecanismos diferentes sin necesidad de un agente de activación que modifique la estructura básica del catalizador. Véase referencia 94.

quiral (**43** $R^1 \neq H$) y, por tanto, también el alcoxidieno generado en el proceso de cicloisomerización (**48** $R^1 \neq H$) se puede entender considerando que la aproximación *endo* del dienófilo se produce por la cara contraria a la que se encuentra el grupo R^1 .



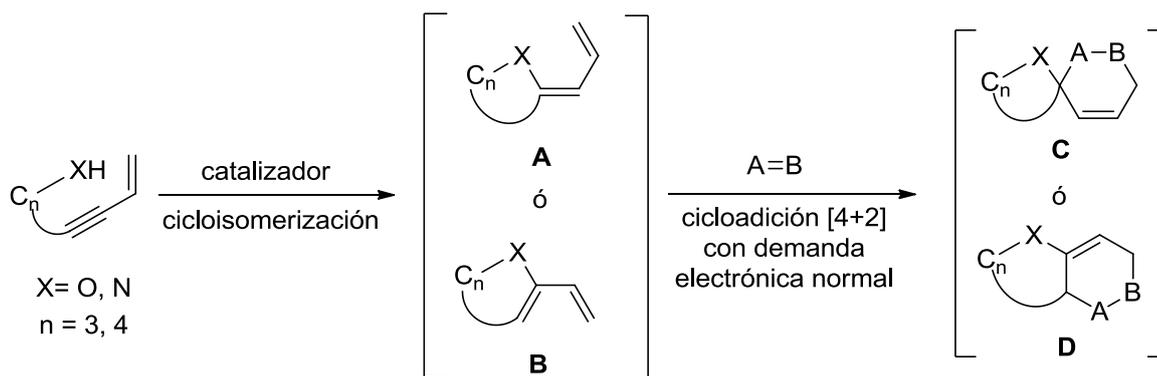
Esquema 3.6 Propuesta mecanística para la síntesis de compuestos policíclicos a través de un proceso en cascada de cicloisomerización / cicloadición de Diels-Alder.

La no formación de los aductos **45** con complejos catiónicos de paladio(II) y oro(I) (Tabla 1.1, entradas 2 y 3), que están constatados como excelentes catalizadores de

cicloisomerización de alquinos, puede deberse a su menor carácter de ácido de Lewis,¹¹³ de tal modo que no podrían promover el segundo paso de nuestro proceso, la cicloadición [4+2] al no ser capaces de activar al dienófilo.

3.2.3 Síntesis de compuestos espiropolicíclicos a través de reacciones en cascada de cicloisomerización / cicloadición de Diels-Alder

Una vez estudiada la reacción en cascada de cicloisomerización 5-*endo* / cicloadición de Diels-Alder de los 5-hexen-3-in-1-oles y dienófilos, nos pareció interesante analizar el comportamiento de eninos de cadena más larga entre el grupo hidroxilo y el triple enlace. A diferencia de lo que ocurría en el caso de los derivados de 6-hexen-3-in-1-ol, si aumentamos el tamaño de la cadena carbonada que separa al grupo hidroxilo del triple enlace, puede existir competencia en cuanto a la regioquímica *endo* / *exo* de la cicloisomerización ya que ambos procesos serían permitidos según las reglas de Baldwin.¹³ Así por ejemplo, con derivados de 6-hepen-4-in-1-ol o de 7-octen-5-in-1-ol podría tener lugar una cicloisomerización inicial 5 ó 6-*exo* (**A** en el Esquema 3.7) lo cual nos conduciría a cicloaductos espirocíclicos (**C**), o bien podría ocurrir una cicloisomerización inicial 6 ó 7-*endo* (**B**) lo cual nos conduciría a productos fusionados (**D**).



Esquema 3.7 Posibles estructuras que se obtendrían dependiendo de una cicloisomerización inicial *endo* o *exo*.

Teniendo en cuenta este planteamiento, se llevó a cabo la reacción de los eninos **52** ($n = 2$ ó 3) y los dienófilos **44** y **46** en presencia de un 3 mol% de AuCl₃ como catalizador en

¹¹³ a) S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491. Para un estudio comparativo de la capacidad de actuar como ácido de Lewis entre el oro (I) y el oro(III) véase: b) Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

diclorometano a temperatura ambiente y después de 24 horas no se observó formación de ningún aducto. Sin embargo, cuando la reacción se efectuó en dicloroetano a 85 °C, se obtuvieron exclusivamente los cicloaductos espirocíclicos **53** con buenos rendimientos en todos los casos y como únicos diastereoisómeros. Hay que destacar la formación totalmente diastereoselectiva de los aductos **53g** y **53h**, que provienen de derivados de 6-hepten-3-in-1-ol quirales racémicos. De nuevo, esto podría permitirnos obtener dichos derivados de forma asimétrica en una síntesis controlada por el sustrato (“substrate control”) sin más que partir de derivados de 6-hepten-3-in-1-ol quirales no racémicos (Esquema 3.8). Hay que destacar la completa regioselectividad del proceso, ya que en ningún caso se ha observado la formación del aducto que vendría de una cicloisomerización 6- ó 7-*endo* que daría lugar a los correspondientes productos fusionados.

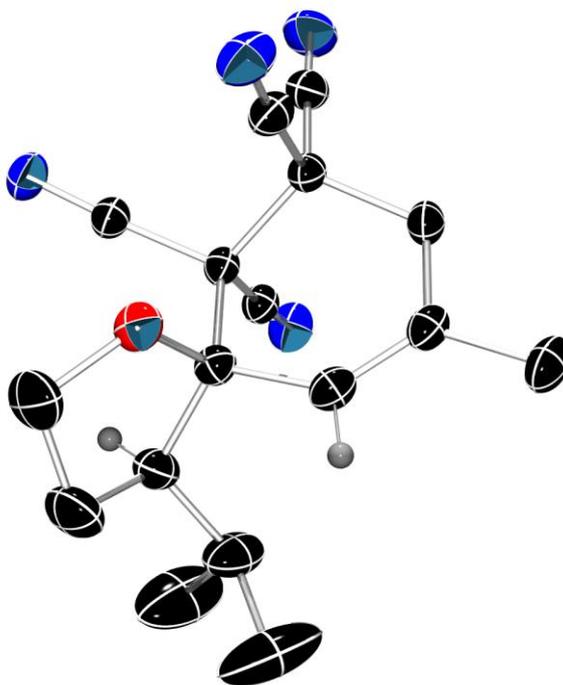
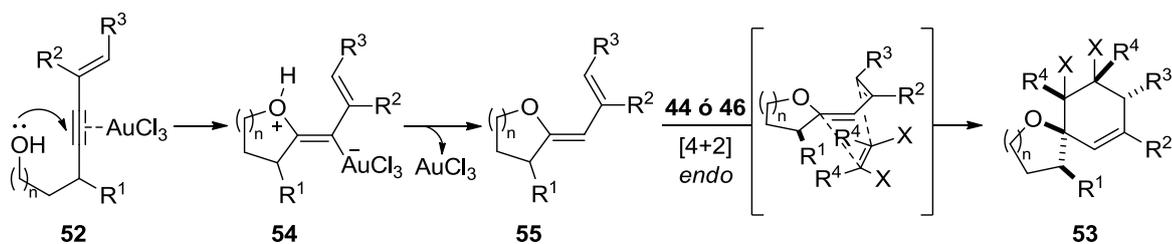


Figura 3.6 Representación ORTEP de la resolución del derivado **53h**.

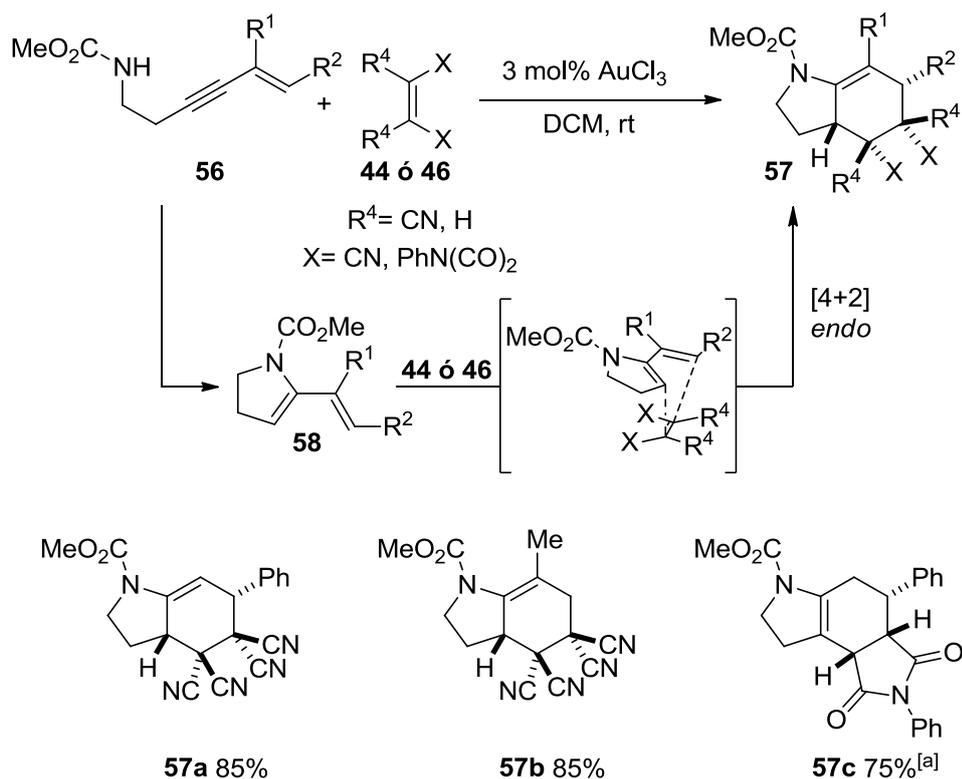
En el Esquema 3.9 se muestra un mecanismo simplificado para explicar la formación de los productos **53** y la diastereoselectividad observada. En primer lugar, se produce la coordinación del tricloruro de oro al triple enlace carbono-carbono del eninol **52** para generar el complejo π **54**. A continuación, este intermedio experimenta una reacción de cicloisomerización *5-exo* (para los derivados de furano **53a-h**) o *6-exo* (para el derivado de pirano **53i**) por ataque intramolecular del par de electrones del grupo hidroxilo al triple enlace carbono-carbono por la cara opuesta a la que se encuentra el fragmento metálico para dar lugar al intermedio zwitteriónico **55**. La protodesmetalación posterior libera el tricloruro de oro y forma el 1-alcoxidieno **56**. La reacción de cicloadición [4+2] con aproximación *endo* del alcoxidieno **56** y los dienófilos **44** ó **46**, probablemente catalizada por el tricloruro de oro, origina los aductos **53**. La formación exclusiva de un diastereoisómero de los compuestos **53g,h** se puede entender si se considera una aproximación del dienófilo por la cara contraria a la que se encuentra el resto R¹.



Esquema 3.9 Mecanismo simplificado para explicar la diastereoselectividad observada en la formación de los aductos **53**.

3.2.4 Síntesis de derivados de hexahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de metilo a través de reacciones en cascada de cicloisomerización / cicloadición de Diels-Alder

Una vez puesto de manifiesto el alcance de la reacción en cascada cicloisomerización / cicloadición [4+2] de eninoles y dienófilos que permite preparar derivados de benzofurano y de espiro[4.6]undeceno o espiro[5.6]dodeceno, nos planteamos la posibilidad de extender nuestro proceso en cascada derivados nitrogenados, es decir, utilizar como materiales de partida derivados de alquinaminas en lugar de alquinoles. Dados los precedentes ya comentados en los Antecedentes Generales, nos pareció adecuado usar como precursores de 2-aminodienos derivados de *N*-(5-hexen-3-in-1-il)carbamato de metilo **56** y, así, cuando se trataron estos compuestos con *N*-fenilmaleimida **44** y tetracianoetileno **46** en las condiciones de reacción previamente optimizadas para el caso de los eninoles, se obtuvieron los derivados de hexahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de metilo **57** con buenos rendimientos y como únicos diastereoisómeros. La reacción para preparar el producto **57c** fue necesario llevarla a cabo en dicloroetano a 85 °C y, en estas condiciones, se observó la isomerización del doble enlace. La estructura y la disposición relativa de los sustituyentes se determinó en base a experimentos de RMN. La formación de los productos **57** se puede explicar considerando inicialmente una reacción de cicloisomerización 5-*endo* con lo que se formaría el derivado de 2-alquenil-4,5-dihidro-1*H*-pirrol **58**. La reacción de cicloadición [4+2] posterior con los dienófilos **44** ó **46** con aproximación *endo* conduciría a los productos finales **57** (Esquema 3.10).



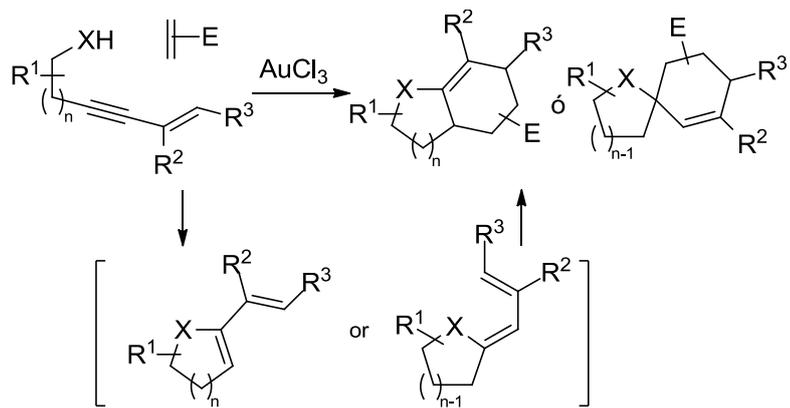
Esquema 3.10 Síntesis de derivados de hexahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de metilo **57**. [a] La reacción fue llevada a cabo a reflujo de dicloroetano (85 °C).

Los cicloaductos que se obtienen en este proceso en cascada presentan estructura de hexahidro-1*H*-indol, lo cual es destacable ya que dicho motivo estructural se encuentra presente en numerosos productos naturales.¹¹⁴

3.2.5 Resumen

Se ha desarrollado una nueva reacción en catalítica auto-tándem promovida por tricloruro de oro, que se basa en una primera reacción de cicloisomerización de derivados de eninos o eninaminas para formar derivados del 1,3-butadieno que posteriormente evolucionan *in situ* a través de una cicloadición de Diels-Alder con un dienófilo adecuado (Esquema 3.11). Este nuevo proceso permite llevar a cabo la síntesis de interesantes productos espirocíclicos o fusionados de forma sencilla y eficiente.

¹¹⁴ C. Beemelmans, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021.



Esquema 3.11 Resumen del Capítulo 3.

Conclusiones

Conclusiones

En la primera parte del Capítulo 1 (Parte A), se describe una nueva reacción en cascada entre derivados de 3-butin-1-ol y *N*-ariliminas (generadas *in situ* por condensación de un aldehído y una imina) para la síntesis de furo[3,2-*c*]quinolinas. Esta reacción transcurre a través de un proceso *tándem* de cicloisomerización / cicloadición tipo Povarov.

Este nuevo proceso de acoplamiento de tres componentes requiere del empleo de dos catalizadores, un complejo de un metal de transición que cataliza la generación de un enol éter endocíclico a través de un proceso de cicloisomerización *5-endo* del correspondiente derivado de 3-butin-1-ol, y un ácido de Brønsted que cataliza tanto la formación de la imina como la cicloadición de tipo Povarov. La formación de las furo[3,2-*c*]quinolinas se explica a través de tres ciclos catalíticos acoplados que actúan cada uno de forma independiente, en un ejemplo típico de “catálisis *tándem ortogonal*”.

En la Parte B del Capítulo 1, se ha extendido la reacción en cascada de cicloisomerización / cicloadición tipo Povarov a la síntesis enantioselectiva de derivados de furo[3,2-*c*]quinolina sin más que emplear como cocatalizador un ácido de Brønsted quiral, concretamente un ácido fosfórico derivado del (*R*)-BINOL. Esta nueva metodología permite sintetizar derivados de tetrahydroquinolina con buenas diastereoselectividades y excelentes excesos enantioméricos. Además, supone el primer método de síntesis asimétrica de furo[3,2-*c*]quinolinas con un centro cuaternario asimétrico en su estructura. Para explicar la enantioselectividad observada se propone un nuevo modelo de interacción entre el ácido quiral y la imina. Por último, la configuración absoluta de los derivados de tetrahydroquinolina pudo ser determinada mediante cálculos DFT realizados sobre el espectro de Dicroísmo Circular Electrónico de uno de los derivados.

En el Capítulo 2 se presentan los primeros resultados obtenidos en el estudio de una nueva reacción en cascada de síntesis de pirrolinas 2,2-disustituidas o de derivados de pirrolooxazinona basada en un proceso de cicloisomerización / adición nucleófila entre derivados de *N*-carbamoil-3-butin-1-aminas y nucleófilos carbonados empleando un sistema multicatalítico que consta de un complejo de un metal de transición y de un ácido de Brønsted. El paso clave de este proceso es la formación de un derivado de *N*-carbamoilpirrolidinio mediante un proceso de cicloisomerización *5-endo* catalizado por PtCl₄. Su posterior isomerización, empleando cantidades subestequiométricas de una fuente de protones (Tf₂NH), seguido de la adición del correspondiente alililano al intermedio de tipo *N*-carbamoilpirrolidinio generado, da lugar a los productos finales. Esta metodología permite

acceder a derivados de pirrolinas 2,2-disustituidas o a derivados de pirrolooxazinona de forma totalmente diastereoselectiva en función de la sustitución del carbamato de partida.

En el Capítulo 3 se ha desarrollado una nueva reacción en cascada de cicloisomerización / cicloadición de Diels-Alder entre 1 ó 2-alcoxidienos generados *in situ* y diversos dienófilos. La generación de los 1 ó 2-alcoxidienos tiene lugar a través de una cicloisomerización 5-*endo* ó 5-*exo* de derivados de 5-hexen-3-in-1-ol ó 5-hepten-4-in-1-ol respectivamente catalizada por AuCl₃. Esta metodología permite sintetizar sistemas poli y espirocíclicos de manera totalmente regio y diastereoselectiva en condiciones muy suaves. El transcurso de la reacción se explica a través de dos ciclos catalíticos acoplados e independientes entre sí. Se ha demostrado que el AuCl₃ es el catalizador en ambos ciclos y por tanto, el proceso global puede considerarse como un proceso de catálisis “*auto-tándem*”. También es destacable el papel dual del AuCl₃ participando como ácido- π en el primer ciclo catalítico y como ácido de Lewis en el segundo. Además, esta metodología ha podido ser aplicada también a la síntesis de derivados de hexahidroindol a través de un proceso análogo al anterior sin más que generar aminodienos por reacción de hidroaminación de derivados de 5-hexen-3-in-1-amina catalizada por la misma sal de oro(III).

Parte Experimental

Aspectos Generales

Condiciones de trabajo

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos organometálicos u otros sistemas sensibles a la humedad o al oxígeno, se realizaron en atmósfera inerte de argón (99.999%), aplicando técnicas de Schlenk. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su utilización.

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas frigoríficas utilizando acetona y hielo o nitrógeno líquido y 2-propanol en función de la temperatura de trabajo requerida. Para las reacciones a baja temperatura durante tiempos prolongados se utilizaron baños refrigerados por una sonda de inmersión de un criogenizador Julabo® F70 con controlador de temperatura.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona o tubos de carrusel Raileigh® empleando una placa calefactora dotada de termómetro de contacto.

Disolventes

Todos los disolventes utilizados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso. A continuación se indican los procedimientos empleados para los disolventes más comúnmente utilizados en el trabajo en el trabajo experimental descrito en esta memoria.

Tetrahidrofurano, dietil éter, tolueno y acetonitrilo: se secaron y desoxigenaron empleando un sistema de purificación de disolventes PureSolv® inmediatamente antes de ser utilizados.

Diclorometano y 1,2-dicloroetano: Se secaron haciéndolos refluir, bajo atmósfera inerte, sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destiló y se almacenó bajo atmósfera inerte.

Reactivos de partida

Algunos reactivos comerciales líquidos fueron destilados antes de ser utilizados. El resto de reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin previa purificación.

Cromatografía

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60, (230-240 mesh, Merck, Scharlau) como fase estacionaria.

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 0254 con indicador F254 sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a los UV ($\lambda=254$ nm) yodo, una disolución acuosa de K_2CO_3 y $KMnO_4$ o a una disolución de vainillina en etanol con unas gotas de H_2SO_4 .

Técnicas analíticas

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de 1H RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz), Bruker DPX-300 (300 MHz), Bruker NAV-300 (300 MHz) y Bruker NAV-400 (400 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, d: doblete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete de dobletes, dddd: doble doblete de dobletes, dt: doble triplete, dc: doble cuatriplete, dq: doble quintuplete, ddt: doble doblete de tripletes, ddc: doble doblete de cuatripletos, t: triplete, td: triplete de dobletes, tdd: triplete doblemente desdoblado, c: cuatriplete, dc: doble cuatriplete, ct: cuatriplete de tripletes, m: multiplete), constantes de acoplamiento (J en Hz), integración y asignación. Los espectros de ^{13}C RMN se registraron en los espectrómetros Bruker NAV-400 (400 MHz) y Bruker NAV-300 (300 MHz) con desacoplamiento total de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al desplazamiento químico del disolvente deuterado correspondiente ($CHCl_3$: $\delta=76.95$). Los experimentos de RMN bidimensional se registraron en un espectrómetro Bruker NAV-300 (300 MHz) y Bruker NAV-400 (400 MHz).

Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)

Se utilizó un espectrómetro Finnigan-Mat 95 para obtener los espectros de masas, mediante fragmentación por impacto electrónico (70 eV) o ionización química, utilizando para ello un cromatógrafo de gases con detector de masas.

Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)

Para la cromatografía líquida de alta eficacia se utilizaron el cromatógrafo Waters LC Molule 1 Plus con detector V-UV. Se han empleado las siguientes columnas cromatográficas con relleno quirral: Daicel Quiralpak IA, IC, ODH y ADH.

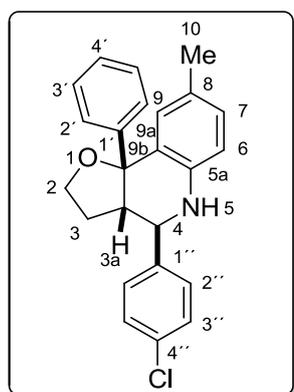
Capítulo 1

Sección 1.A.3

Síntesis de los compuestos 6.

Sobre una suspensión del correspondiente alquínol **12** (0.5 mmol), el aldehído **4** (0.5 mmol), la anilina **5** (0.5 mmol) y $[Pd(MeCN)_4](BF_4)_2$ (5mol%) en diclorometano seco (4 mL) enfriada a $-10\text{ }^{\circ}C$, se añade $HBF_4 \cdot OEt_2$ (0.25 mmol, disolución 1M en dietil éter). La reacción se deja que alcance temperatura ambiente y se deja agitando a dicha temperatura monitorizándose por TLC. La suspensión resultante se filtra a través de una placa con celita[®], se elimina el disolvente y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando mezclas de hexano y dietil éter como eluyente.

(3a*S,4*R**,9b*R**)-4-(4-Clorofenil)-9b-fenil-8-metil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6a).**



Sólido blanco

$R_f = 0.28$ (hexano:dietil éter 2:1)

¹H-RMN
(400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.46$ (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.40 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{2''}), 7.32 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.22 (t, $J=7.7$ Hz, 1H, H_{4'}), 6.88 (dd, $J=8.1, 1.4$ Hz, 1H, H₇), 6.75 (s ancho, 1H, H₉), 6.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H₆), 4.20 – 4.08 (m, 2H, H₂), 4.05 (s, 1H, H₅), 4.01 (d, $J=11.2$ Hz, 1H, H₄), 2.73 (dd, $J=11.2, 7.1$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.12 (s, 3H, H₁₀), 1.89 – 1.72 (m, 1H, H_{3A}), 1.71 – 1.54 (m, 1H, H_{3B}).

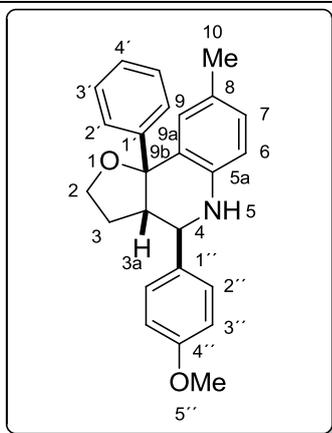
¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

$\delta = 147.0, 142.5, 140.3, 133.8, 131.0, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 127.9, 126.4, 125.7, 114.9, 85.2, 65.0, 58.5, 53.0, 27.3, 20.5.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₄H₂₂ClNO 375.1429, encontrada 375.1427.

(3a*S,4*R**,9b*R**)-9b-Fenil-8-metil-4-(4-metoxifenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6b).**



Sólido amarillo

$R_f = 0.24$ (hexano:dietil éter 2:1)

$\delta = 7.44$ (d, $J=8.7$ Hz, 2H, H_{2''}), 7.42 (d, $J=7.7$ Hz,

¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)

2H, H_{2'}), 7.33 (t, *J*=7.7 Hz, 2H, H_{3'}), 7.22 (t, *J*=7.7 Hz, 1H, H_{4'}), 6.94 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, H_{3''}), 6.88 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H₇), 6.75 (s, 1H, H₉), 6.59 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H₆), 4.15 (dd aparente, *J*=9.5, 5.3 Hz, 2H, H₂), 3.99 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, H₄), 3.92 (s, 1H, H₅), 3.85 (s, 3H, H_{5''}), 2.76 (dd, *J*=11.3, 7.1 Hz, 1H, H_{3a}), 2.12 (s, 3H, H₁₀), 1.91 – 1.74 (m, 1H, H_{3A}), 1.72 – 1.59 (m, 1H, H_{3B}).

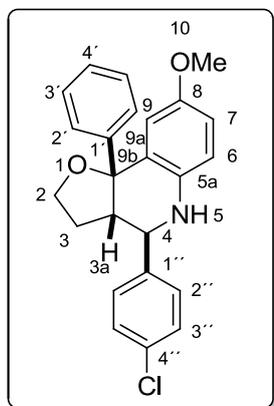
¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

δ = 159.4, 147.4, 142.9, 133.8, 131.1, 129.1, 128.9, 128.2, 127.9, 126.5, 126.3, 125.7, 114.8, 113.9, 85.4, 65.1, 58.5, 55.2, 5.05, 27.4, 20.5.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₅H₂₅NO₂ 371.1934, encontrada 371.1932.

(3a*R,4*S**,9b*R**)-4-(4-Clorofenil)-9b-fenil-8-metoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6c).**



Sólido marrón

R_f = 0.25 (hexano:dietil éter 2:1)

δ = 7.34 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, H_{3''}), 7.29 (d, *J*=7.5 Hz,

¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)

2H, H_{2'}), 7.26 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, H_{2''}), 7.20 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, H_{3'}), 7.11 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H_{4'}), 6.59 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H, H₇), 6.51 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, H₆), 6.40 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, H₉), 4.11 – 3.94 (m, 2H, H₂), 3.87 (d conteniendo s ancho, *J*=11.0 Hz, 2H, H₄, H₅), 3.48 (s, 3H, H₁₀), 2.63 (dd, *J*=11.0, 7.2 Hz, 1H, H_{3a}), 1.79 – 1.65 (m, 1H, H_{3A}), 1.63 – 1.39 (m, 1H, H_{3B}).

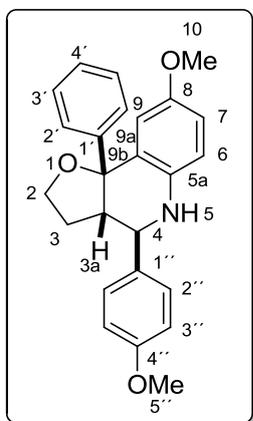
¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

δ = 152.9, 146.8, 140.3, 138.9, 133.8, 129.4, 128.7, 127.9, 127.3, 126.5, 125.6, 115.9, 115.4, 115.1, 85.3, 65.1, 58.8, 55.5, 52.9, 27.4

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₄H₂₂O₂ClN 391.1339, encontrada 391.1339.

(3a*S,4*R**,9b*R**)-9b-Fenil-8-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6d).**



Sólido blanco

R_f = 0.19 (hexano:dietil éter 2:1)

δ = 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{2''}), 7.42 (d, *J* = 7.0 Hz,

¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)

2H, H_{2'}), 7.31 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H, H_{3'}), 7.22(t, *J*= 7.0 Hz, 2H, H_{4'}), 6.94 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, H_{3''}), 6.70 (dd, *J*=8.7, 2.8 Hz, 1H, H₇), 6.62 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, H₆), 6.52 (d, *J*=2.8 Hz, 1H, H₉), 4.15 (dd, *J*=9.5, 5.3 Hz, 2H, H₂), 3.97 (d conteniendo s, *J*=11.2 Hz, 2H, H₄-H₅), 3.85 (s, 3H, H₁₀), 3.61 (s, 3H, H_{5''}), 2.78 (dd, *J*=11.2, 6.6 Hz, 1H, H_{3a}), 2.00 – 1.75 (m, 1H, H₃), 1.71 – 1.63 (m, 1H, H₃).

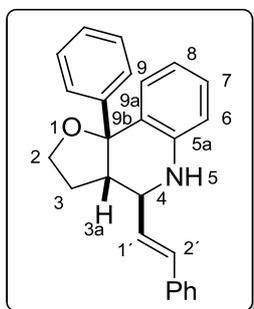
¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

δ= 159.4, 152.7, 147.1, 139.3, 133.8, 129.1, 127.9, 127.4, 126.4, 125.6, 115.8, 115.4, 115.1, 113.9, 85.5, 65.2, 58.8, 55.6, 55.2, 53.0, 27.5.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₅H₂₅NO₃ 387.1825, encontrada 387.1828.

(3a*S,4*S**,9b*R**)-4-[(*E*)-Estiril]-9b-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6e).**



¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.57 – 7.16 (m, 10H, H_{Ar}), 7.11 – 7.05 (m, 1H, H_{Ar}), 6.92 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.74 (d, *J*= 15.8 Hz, 1H, H_{2'}), 6.71 – 6.57 (m, 2H, H_{Ar}), 6.28 (dd,

Sólido blanco

R_f = 0.24 (hexano:dietil éter 2:1)

$J=15.8, 8.6$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.22 – 4.08 (m, 2H, H_2), 3.74 (dd, $J=10.7, 8.6$ Hz, 1H, H_4), 2.63 (dt, $J=10.7, 4.2$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.06 – 1.89 (m, 2H, H_3).

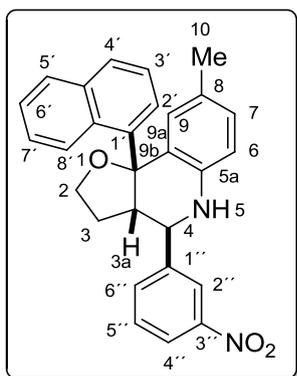
^{13}C -RMN
(75 MHz, CDCl_3)

$\delta= 147.0, 144.1, 136.3, 133.7, 131.1, 129.9, 128.6, 128.1, 127.9, 127.9, 126.4, 126.2, 125.8, 119.0, 114.8, 84.6, 64.9, 56.7, 50.5, 27.6$.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}$ 353.1853, encontrada 353.1855.

(3aR,*4S*,9bS*)-8-metil-9b-(naftalen-1-il)-4-(3-nitrofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina (6f).



Sólido amarillo

$R_f = 0.25$ (hexano:dietiléter 1:1)

^1H -RMN
(300 MHz, C_6D_6)

$\delta = 8.35$ (d, $J= 8.8$ Hz, 1H, $H_{8'}$), 8.30 (d, $J= 7.30$ Hz, 1H, $H_{2'}$) 8.25 (t, $J= 1.4$ Hz, 1H, $H_{2''}$), 7.93 (dd, $J=7.9, 1.4$ Hz, 1H, $H_{4''}$), 7.72 (d, $J= 7.30$ Hz, 1H, $H_{4'}$), 7.67 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.55 (t, $J= 7.3$ Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.35 – 7.30 (m, 1H, $H_{6''}$), 7.28 (m, 1H, $H_{7'}$), 7.23 (s ancho, 1H, H_9), 7.17 (t, $J= 8.8$ Hz, 1H,

H_{6'}), 6.94 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H, H₇), 6.85 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, H_{5'}), 6.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H₆), 4.09 (ddd, $J=10.2, 8.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{2A}), 3.93 (dt, $J=10.2, 7.5$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.79 (d, $J=11.4$, 1H, H₄), 3.71 (s ancho, 1H, H₅), 3.12 (dd, $J=11.4, 6.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.84 (s, 3H, H₁₀), 1.49 – 1.27 (m, 1H, H_{3A}), 1.17 – 1.04 (m, 1H, H_{3B}).

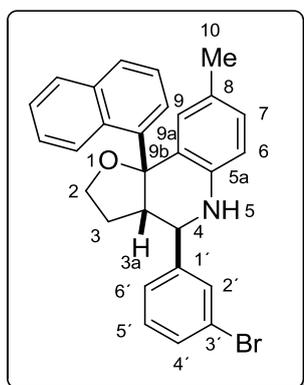
¹³C-RMN
(75 MHz, C₆D₆)

δ = 148.5, 144.3, 141.6, 141.5, 135.1, 133.6, 130.8, 130.0, 129.1, 128.9, 128.6, 127.0, 125.9, 125.2, 124.8, 124.4, 123.2, 122.8, 115.1, 85.3, 63.7, 58.0, 49.7, 27.4, 20.2.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₈H₂₄N₂O₃ 436.1883, encontrada 436.1885.

(3a*S,4*R**,9*bR**)-4-(3-Bromofenil)-8-metil-9*b*-(naftalen-1-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6*g*).**



Sólido blanco

$R_f = 0.28$ (hexano:dietil éter 2:1)

¹H-RMN
(400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 8.36$ (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.28 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), $7.72 - 7.66$ (m, 3H, H_{Ar}), 7.54 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), $7.22 - 7.13$ (m, 3H, H_{Ar}), $7.03 - 6.75$ (m, 2H, H₇, H₉), 6.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H₆), $4.09 - 4.04$ (m, 1H, H_{2A}), $3.98 - 3.91$ (m, 1H, H_{2B}), 3.80 (d, $J= 11.5$ Hz, 1H, H₄), 3.79 (s, 1H, H₅), 3.19 (dd, $J=11.5, 6.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.82 (s, 3H, H₁₀), $1.45 - 1.27$ (m, 1H, H_{3A}), 1.25 (dt, $J=13.2, 7.1$ Hz, 1H, H_{3B}).

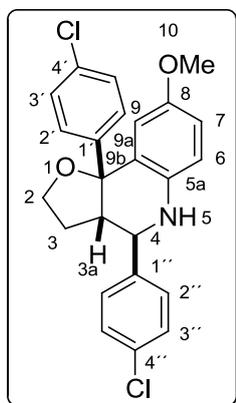
¹³C-RMN
(75 MHz, C₆D₆)

$\delta = 145.2, 142.2, 142.1, 135.4, 131.9, 131.4, 131.0, 130.3, 129.2, 128.8, 128.7, 127.3, 127.1, 126.3, 126.0, 125.4, 125.1, 124.6, 123.0, 115.2, 85.7, 64.1, 58.6, 50.0, 27.7, 20.4.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₈H₂₄BrNO 469.1034, encontrada 469.1030.

(3a*S,4*R**,9b*R**)-4,9b-Bis(4-clorofenil)-8-metoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6h).**



Sólido marrón.

$R_f = 0.24$ (hexano:dietil éter 2:1)

$^1\text{H-RMN}$

(400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.44$ (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), $7.29 - 7.23$ (m, 2H, H_2), 6.71 (dd, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1H, H_7), 6.63 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H_6), 6.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, H_9), 4.12 (dd aparente, $J=9.5, 5.3$ Hz, 2H, H_2), 3.97 (d conteniendo s, $J=11.1$ Hz, 2H, H_4, H_5), 3.61 (s, 3H, H_{10}), 2.67 (dd, $J=11.1, 7.0$ Hz, 1H, H_{3a}), $1.88 - 1.75$ (m, 1H, H_{3A}), 1.65 (dt, $J=12.9, 5.3$ Hz, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(100 MHz, CDCl_3)

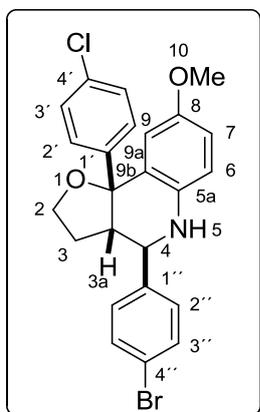
$\delta = 153.0, 145.6, 140.1, 138.8, 133.9, 132.3, 129.4, 128.8, 128.1, 127.1, 116.0, 115.6, 114.7, 85.0, 65.2, 58.8, 55.6, 53.1, 27.4$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ 425.0954, encontrada 425.0958.

(3a*S,4*R**,9b*R**)-4-(4-Bromofenil)-9b-(4-clorofenil)-8-metoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6i).**



Sólido blanco

$R_f = 0.24$ (hexano:dietil éter 2:1)

$^1\text{H-RMN}$

(400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.53$ (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.27 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 6.70 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1H, H_7), 6.63 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H_6), 6.46 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, H_9), $4.23 - 4.03$ (m, 2H, H_2), 3.96 (d, $J=11.2$ Hz, 1H, H_4), 3.61 (s, 3H, H_{10}), 2.67 (dd, $J=11.2, 6.9$ Hz, 1H, H_{3a}), $1.86 - 1.76$ (m, 1H, H_{3A}), $1.71 - 1.58$ (m, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(100 MHz, CDCl_3)

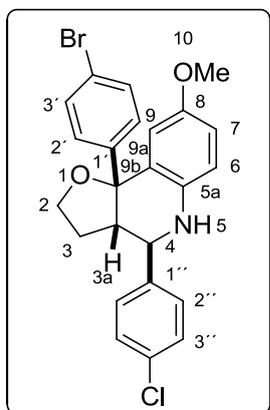
$\delta = 153.1, 145.7, 140.7, 138.9, 132.4, 131.9, 129.8, 128.2, 127.2, 127.0, 122.1, 116.1, 115.7, 115.0, 85.1, 65.3, 59.0, 55.7, 53.1, 27.5$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_2$ 469.0434, encontrada 469.0432.

(3a*R,4*S**,9*bS**)-9*b*-(4-Bromofenil)-4-(4-clorofenil)-8-metoxi-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6k).**



Sólido blanco

$R_f = 0.25$ (hexano:dietil éter 2:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.44$ (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H_2), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_2'), 6.72 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1H, H_7), 6.64 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H_6), 6.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, H_9), 4.13 (dd, $J=9.4, 5.3$ Hz, 2H, H_2), 3.98 (d, $J=10.9$ Hz, 2H, H_4, H_5), 3.62 (s, 3H, H_{10}), 2.68 (dd, $J=10.9, 6.8$ Hz, 1H, H_{3a}), $1.95 - 1.74$ (m, 1H, H_{3A}), $1.72 - 1.57$ (m, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

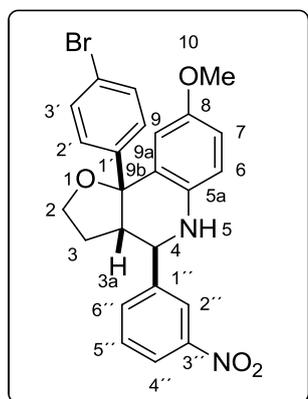
$\delta = 153.0, 146.2, 140.0, 138.8, 134.0, 131.1, 129.4, 128.8, 127.5, 126.9, 120.5, 116.1, 115.6, 114.9, 85.1, 65.3, 58.9, 55.6, 53.1, 27.4$

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{BrCl}$ 469.0444, encontrada 469.0443.

(3a*R,4*S**,9b*S**)-9b-(4-Bromofenil)-8-metoxi-4-(3-nitrofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6l).**



Sólido amarillo

$R_f = 0.25$ (hexano:dietil éter 1:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, C_6D_6)

$\delta = 8.20$ (s ancho, 1H, $\text{H}_{2''}$), 7.96 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.19 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, H_2), $7.23 - 7.14$ (m, 1H, $\text{H}_{6''}$), $7.03 - 6.67$ (m, 3H, $\text{H}_7, \text{H}_9, \text{H}_{5''}$), 6.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H_6), 3.84 (dd aparente, $J=9.2, 5.0$ Hz, 2H, H_2), 3.59 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, H_4), 3.38 (s, 1H, H_5), 3.31 (s, 3H, H_{10}), 2.46 (dd, $J=11.0, 7.3$ Hz, 1H, H_{3a}), $1.60 - 1.37$ (m, 1H, H_{3A}), $1.29 - 1.10$ (m, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, C_6D_6)

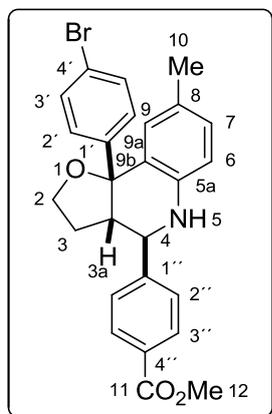
$\delta = 153.9, 148.8, 147.0, 144.3, 138.9, 133.8, 131.6, 129.4, 123.2, 123.1, 120.9, 116.5, 115.9, 115.4, 85.1, 65.2, 58.9, 55.1, 53.7, 27.7$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 480.0685, encontrada 480.0681.

4-[(3a*S,4*R**,9*bR**)-9*b*-(4-Bromofenil)-8-metil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolin-4-il]benzoato de metilo (6*m*).**



Sólido blanco

$R_f = 0.22$ (hexano:dietil éter 2:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, C_6D_6)

$\delta = 8.27$ (d, $J=8.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 7.37 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), $7.30-7.24$ (m, 4H, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{3'}$), 7.14 (d, $J=1.4$ Hz, 1H, H_9), $6.95 - 6.90$ (m, 1H, H_7), 6.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_6), $3.98-3.86$ (m, 1H, H_2), 3.73 (d, $J=11.0$, 1H, H_4), 3.65 (s, 3H, H_{12}), 3.57 (s, 1H, H_5), 2.58 (dd, $J=11.0$, 6.0 Hz, 1H, H_{3a}), 2.07 (s, 3H, H_{10}), $1.57 - 1.46$ (m, 1H, H_{3A}), $1.40-1.32$ (m, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, C_6D_6)

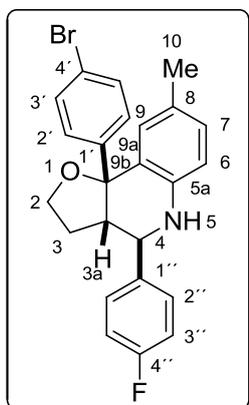
$\delta = 166.2$, 147.2 , 147.1 , 142.8 , 131.6 , 131.2 , 130.4 , 129.9 , 129.0 , 128.4 , 128.3 , 126.7 , 120.5 , 115.1 , 84.9 , 64.9 , 58.8 , 53.4 , 51.5 , 27.3 , 20.3 .

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$ 477.0944, encontrada 477.0946.

(3a*R,4*S**,9b*S**)-9b-(4-Bromofenil)-4-(4-fluorofenil)-8-metil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6n).**



¹H-RMN

(400 MHz, C₆D₆)

δ = 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{3'}), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{2'}), 7.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H₉), 7.06 (dd, J = 8.8, J_{HF} = 5.7 Hz, 2H, H_{2''}), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, J_{HF} = 8.8 Hz, 2H, H_{3''}), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₇), 6.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₆), 3.97 – 3.85 (m, 2H, H₂), 3.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H₄), 3.52 (s, 1H, H₅), 2.55 (dd, J = 11.2, 6.1 Hz, 1H, H_{3a}), 2.07 (s, 3H, H₁₀), 1.60 – 1.46 (m, 1H, H_{3A}), 1.35 (ddd, J = 10.0, 6.1, 3.5 Hz, 1H, H_{3B}).

¹³C-RMN

(100 MHz, C₆D₆)

δ = 142.0, 141.9, 141.3, 135.1, 131.7, 130.8, 130.0, 129.1, 129.0, 126.1, 125.7, 125.1, 124.8, 124.4, 121.8, 114.9, 85.5, 63.8, 58.2, 49.8, 27.5, 20.2.

¹⁹F-RMN

(282 MHz, C₆D₆)

δ = -113.8.

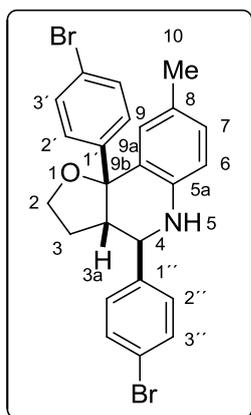
Sólido blanco

R_f = 0.25 (hexano:dietil éter 2:1)

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₄H₂₁BrFNO 437.0791, encontrada
437.0786.

(3a*R,4*S**,9b*S**)-4,9b-Bis(4-bromofenil)-8-metil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (60).**



Sólido blanco

R_f = 0.25 (hexano:dietil éter 2:1)

¹H-RMN

(400 MHz, CDCl₃)

δ = 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, H_{3'}), 7.43 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H_{3''}), 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, H_{2'}), 7.26 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H_{2''}), 6.89 (dd, *J*=8.1, 1.4 Hz, 1H, H₇), 6.70 (br s, 1H, H₉), 6.59 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H₆), 4.11 (dd, *J*=9.6, 5.1 Hz, 2H, H₂), 4.04 (s, 1H, H₅), 3.96 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, H₄), 2.65 (dd, *J*=11.2, 7.0 Hz, 1H, H_{3a}), 2.12 (s, 3H, H₁₀), 1.87 – 1.72 (m, 1H, H_{3A}), 1.63 (dt, *J*= 12.9, 5.1 Hz, 1H, H_{3B}).

¹³C-RMN

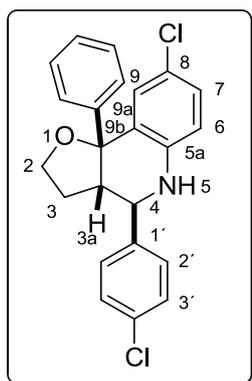
(100 MHz, CDCl₃)

δ= 146.3, 142.4, 140.6, 131.8, 131.0, 130.7, 129.7, 129.2, 128.7, 127.5, 125.8, 122.0, 120.3, 115.0, 84.9, 65.1, 58.5, 53.0, 27.3, 20.4.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{24}H_{21}Br_2NO$ 496.9894, encontrada
496.9891.

(3aS*,4R*,9bR*)-8-Cloro-4-(4-clorofenil)-9b-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina (6p).



Sólido blanco

$R_f = 0.28$ (hexano:dietil éter 2:1)

1H -RMN
(300 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 7.50 - 7.19$ (m, 9H, H_{Ar}), 7.02 (dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H, H_7), 6.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, H_9), 6.61 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H_6), 4.22 - 4.09 (m, 3H, H_2, H_5), 4.02 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, H_4), 2.73 (dd, $J=11.0, 6.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.93 - 1.73 (m, 1H, H_{3A}), 1.71 - 1.56 (m, 1H, H_{3B}).

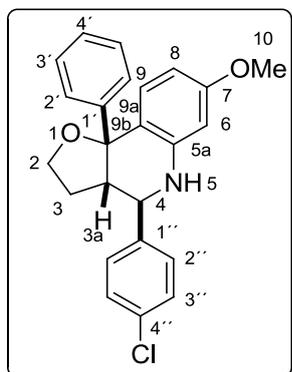
^{13}C -RMN
(75 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 146.0, 143.3, 139.7, 134.1, 130.7, 129.4, 128.9, 128.3, 128.1, 127.9, 126.8, 125.5, 123.7, 116.1, 84.8, 64.9, 58.2, 52.4, 27.2$.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{23}H_{19}Cl_2NO$ 395.0844, encontrada
395.0847.

(3*aS,4*R**,9*bR**)-9b-(4-Bromofenil)-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6q).**



Sólido blanco

$R_f = 0.22$ (hexano:dietil éter 2:1)

¹H-RMN

(400 MHz, CD₂Cl₂)

$\delta = 7.50$ (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{3''}), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{2''}), 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{4'}), 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H₉), 6.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H₈), 6.23 (s, 1H, H₆), 4.29 (s, 1H, H₅), $4.13 - 4.11$ (m, 2H, H₂), 4.05 (d, $J=10.9$ Hz, 1H, H₄), 2.72 (dd, $J=10.9, 7.1$ Hz, 1H, H_{3a}), $1.82 - 1.72$ (m, 1H, H_{3A}), $1.66 - 1.60$ (m, 1H, H_{3B}).

¹³C-RMN

(100 MHz, CD₂Cl₂)

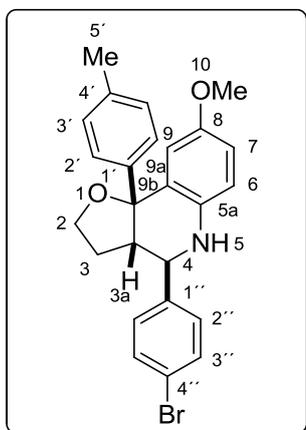
$\delta = 160.2, 147.8, 146.7, 141.1, 134.3, 132.9, 130.2, 129.3, 128.5, 127.0, 126.3, 119.8, 105.9, 99.8, 85.4, 65.3, 58.6, 55.6, 52.9, 27.8.$

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₂₄H₂₂ClNO₂ 391.1346, encontrada 391.1345.

(3*aS,4*R**,9*bR**)-4-(4-Bromofenil)-9*b*-(4-metilfenil)-8-metoxi-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6*r*).**



Sólido marrón

$R_f = 0.22$ (hexano:diel éter 2:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.54$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{3''}$), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 6.71 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H, H_7), 6.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_6), 6.54 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_9), $4.26 - 4.05$ (m, 2H, H_2), 3.97 (d conteniendo s ancho, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_4, H_5), 3.61 (s, 3H, H_{10}), 2.73 (dd, $J = 11.2, 7.2$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.35 (s, 3H, $\text{H}_{5'}$), $1.96 - 1.74$ (m, 1H, H_{3A}), $1.73 - 1.54$ (m, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

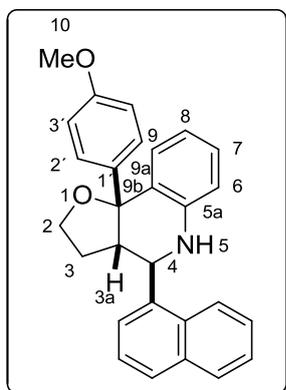
$\delta = 152.9, 143.8, 140.8, 138.8, 136.0, 131.7, 129.8, 128.7, 127.5, 125.5, 121.8, 115.9, 115.3, 115.1, 85.2, 65.0, 58.9, 55.5, 52.8, 33.8, 20.9$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$ 449.1068, encontrada 449.1064.

(3a*R,4*S**,9*bS**)-9*b*-(4-Metoxifenil)-4-(naftalen-1-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6*s*).**



Sólido blanco

$R_f = 0.28$ (hexano:dietil éter 3:1)

¹H-RMN

(300 MHz, C₆D₆)

$\delta = 7.80$ (dd, $J=6.3, 3.3$ Hz, 1H, H_{Nf}), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, H_{Nf}), 7.68 (m, 1H, H_{Nf}), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.49 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H₉) 7.43 – 7.33 (m, 3H, H_{Nf}), 7.19 – 7.05 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H₇), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_{3'}), 6.82 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H₈), 6.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H₆), 4.84 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, H₄), 4.10 (c aparente, $J= 8.5$ Hz, 1H, H_{2A}), 4.01 (td, $J= 8.5, 2.7$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.85 (s, 1H, H₅), 3.42 (s, 3H, H₁₀), 3.21 (dd, $J= 10.8, 7.4$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.91 – 1.58 (m, 1H, H_{3A}), 1.58 – 1.21 (m, 1H, H_{3B}).

¹³C-RMN

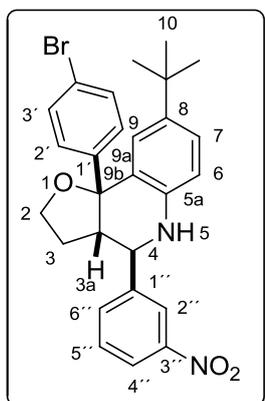
(75 MHz, C₆D₆)

$\delta = 158.9, 145.9, 140.1, 138.2, 134.5, 132.9, 132.3, 129.4, 128.7, 127.4, 126.6, 125.9, 125.9, 119.3, 115.1, 113.9, 85.8, 65.3, 54.8, 53.1, 27.9.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{28}H_{25}NO_2$ 407.1885, encontrada
407.1882.

(3a*R,4*S**,9b*S**)-9b-(4-Bromofenil)-8-*tert*-butil-4-(3-nitrofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6t).**



Sólido naranja

$R_f = 0.25$ (hexano:diel éter 1:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, C_6D_6)

$\delta = 8.19$ (s ancho, 1H, $H_{2''}$), 7.95 (d ancho, $J=7.9$ Hz, 1H, $H_{4''}$), $7.36-7.33$ (m, 3H, $H_{3'}$, H_9), $7.24 - 7.15$ (m, 4H, $H_{2'}$, H_7 , $H_{6''}$), 6.88 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, $H_{5''}$), 6.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H_6), $3.96 - 3.75$ (m, 2H, H_2), 3.62 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, H_4), 3.47 (s, 1H, H_5), 2.45 (dd, $J=10.6, 7.1$ Hz, 1H, H_{3a}), $1.49 - 1.34$ (m, 2H, H_3), 1.24 (s, 9H, H_{10}).

$^{13}\text{C-RMN}$

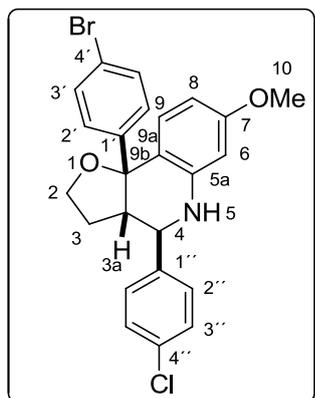
(75 MHz, C_6D_6)

$\delta = 148.9, 147.1, 144.3, 142.6, 133.8, 131.4, 129.4, 126.3, 125.7, 123.2, 123.0, 120.9, 115.1, 85.1, 65.0, 58.4, 53.4, 34.2, 31.5, 27.6.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{27}H_{27}BrN_2O_3$ 506.1205, encontrada
506.1211.

(3*aS,4*R**,9*bR**)-9*b*-(4-Bromofenil)-4-(4-clorofenil)-7-metoxi-2,3,3*a*,4,5,9*b*-
hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6*u*).**



Sólido blanco

$R_f = 0.22$ (hexano:dietil éter 2:1)

$^1\text{H-RMN}$
(300 MHz, C_6D_6)

$\delta = 7.40$ (d, $J=8.5$ Hz, 1H, $H_{3'}$), 7.28 – 7.23 (m, 4H, $H_{2'}$, $H_{3''}$), 7.11 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H_9), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $H_{2''}$), 6.41 (dd, $J=8.6, 2.5$ Hz, 1H, H_8), 6.05 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, H_6), 3.94 – 3.85 (m, 2H, H_2), 3.68 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, H_4), 3.49 (s, 1H, H_5), 3.44 (s, 3H, H_{10}), 2.47 (dd, $J=11.0, 6.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.65 – 1.39 (m, 1H, H_{3A}), 1.38 – 1.22 (m, 1H, H_{3B}).

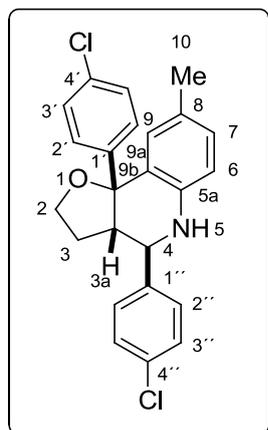
$^{13}\text{C-RMN}$
(75 MHz, C_6D_6)

$\delta = 160.3, 147.4, 146.4, 140.7, 134.1, 133.1, 131.4, 129.9, 129.0, 128.2, 120.7, 119.5, 105.9, 100.1, 85.0, 64.8, 58.1, 54.8, 53.0, 27.3$.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{24}H_{21}BrClNO_2$ 469.0423,
encontrada 469.0422.

(3a*S,4*R**,9b*R**)-4,9b-Bis(4-clorofenil)-8-metil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6v).**



Sólido blanco

$R_f = 0.28$ (hexano:dietil éter 2:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.45$ (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 6.90 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H, H_7), 6.72 (s ancho, 1H, H_9), 6.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_6), 4.13 (dd aparente, $J=9.6, 5.2$ Hz, 2H, H_2), 4.06 (s, 1H, H_5), 3.99 (d, $J=11.1$ Hz, 1H, H_4), 2.67 (dd, $J=11.1, 6.8$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.13 (s, 3H, H_{10}), $1.93 - 1.72$ (m, 1H, H_{3A}), $1.71 - 1.58$ (m, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

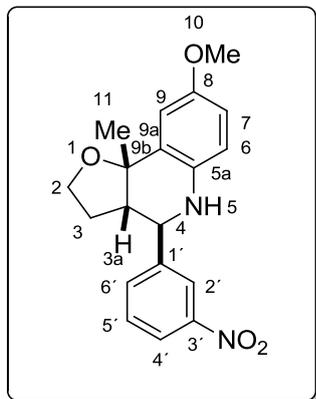
(75 MHz, CDCl_3)

$\delta = 145.8, 142.5, 140.2, 134.0, 132.3, 130.9, 129.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.2, 127.2, 126.0, 115.1, 85.0, 65.2, 58.54, 5.14, 27.4, 20.5$.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{24}H_{21}Cl_2NO$ 409.1045, encontrada
409.1043.

(3a*S,4*R**,9b*S**)-9b-Metil-8-metoxi--4-(3-nitrofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6w).**



Sólido amarillo.

$R_f = 0.17$ (hexano:dietil éter 2:1)

1H -RMN

(300 MHz, C_6D_6)

$\delta = 8.18$ (t, $J=1.9$ Hz, 1H, $H_{2'}$), 8.00 – 7.86 (m, 1H, $H_{4'}$), 7.46 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, H_9), 7.17 (d ancho, $J=8.0$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 6.92 (dd, $J=8.6, 2.8$ Hz, 1H, H_7), 6.85 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 6.42 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H_6), 3.83 – 3.66 (m, 2H, H_2), 3.53 (s, 3H, H_{10}), 3.41 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, H_4), 3.17 (s, 1H, H_5), 2.12 (ddd, $J= 9.8, 8.6, 3.4$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.67 (dq aparente, $J=12.8, 8.1$ Hz, 1H, H_{3A}), 1.42 (s, 3H, H_{11}), 1.39 – 1.29 (m, 1H, H_{3B}).

^{13}C -RMN

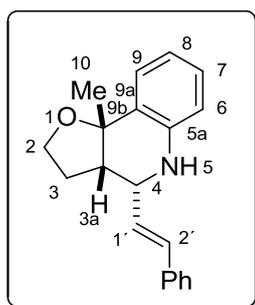
(75 MHz, C_6D_6)

$\delta = 154.2, 148.8, 145.4, 138.1, 133.6, 129.2, 122.9, 122.7, 116.2, 115.3, 112.9, 110.3, 80.0, 64.5, 59.9, 55.3, 52.5, 29.4, 29.2$.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{19}H_{20}N_2O_4$ 340.1454, encontrada
340.1453.

(3a*S,4*S**,9b*S**)-4-[(*E*)-Estiril]-9b-metil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6x).**



Aceite amarillo

$R_f = 0.24$ (hexano:dietil éter 2:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.47 - 7.25$ (m, 6H, H_{Ar} , H_9), 7.07 (t, $J=7.7$ Hz, 1H, H_7), 6.79 (t, $J=7.7$ Hz, 1H, H_8), 6.72 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, $H_{2'}$), 6.55 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, H_6), 6.29 (dd, $J=15.9, 7.4$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.24 (dd, $J=7.4, 2.2$ Hz, 1H, H_4), 3.85 (dt, $J=14.0, 7.5$ Hz, 1H, H_{2A}), 3.62 (dt, $J=14.0, 4.9$ Hz, 1H, H_{2B}), 2.25 (td, $J=9.3, 2.2$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.22 – 2.10(m, 1H, H_{3A}), 2.07 – 1.91 (m, 1H, H_{3B}), 1.69 (s, 3H, H_{10}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

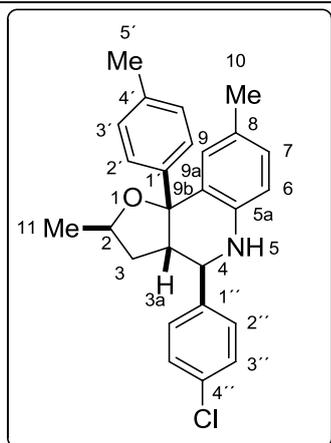
$\delta = 142.9, 136.5, 131.2, 130.1, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 126.4, 125.5, 118.6, 114.0, 79.7, 64.9, 54.1, 48.7, 29.4, 24.9$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $C_{20}H_{21}NO$ 291.1644, encontrada
291.1641.

(2*R,3*aS**,4*R**,9*bR**)-4-(4-Clorofenil)-2,8-dimetil-9*b*-(4-metilfenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6aa).**



Sólido blanco

$R_f = 0.30$ (hexano:dietil éter 2:1)

¹H-RMN

(400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.45$ (d, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{2''}), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 4H, H_{2'}, H_{3''}), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{3'}), 6.91 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H, H₇), 6.88 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, H₉), 6.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H₆), 4.50 (dq aparente, $J=11.2, 5.5$ Hz, 1H, H₂), 4.05 (d, $J=11.3$ Hz, 1H, H₄), 4.02 (s, 1H, H₅), 2.79 (dd, $J=11.3, 6.8$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.37 (s, 3H, H_{5'}), 2.16 (s, 3H, H₁₀), 1.69 (dd, $J=12.9, 5.1$ Hz, 1H, H_{3A}), 1.58 (td, $J=11.5, 6.8$ Hz, 1H, H_{3B}), 1.54 (d, $J=6.0$ Hz, 3H, H₁₁).

¹³C-RMN

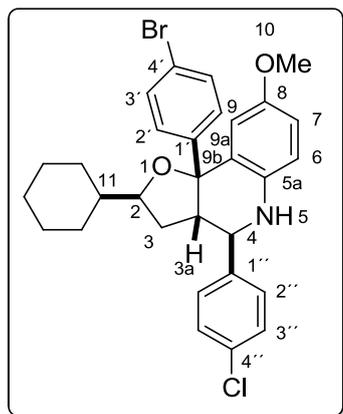
(100 MHz, CDCl₃)

$\delta = 146.2, 142.4, 140.6, 135.6, 133.7, 130.8, 129.3, 128.8, 128.6, 128.6, 128.3, 128.2, 125.7, 114.9, 85.1, 73.2, 59.1, 56.0, 35.5, 20.9, 20.8, 20.5.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{26}H_{26}ClNO$ 403.1744, encontrada
403.1745.

(2*S,3*aS**,4*R**,9*bR**)-9*b*-(4-Bromofenil)-2-ciclohexil-4-(4-clorofenil)-8-metoxi-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6*ab*).**



Sólido blanco

$R_f = 0.29$ (hexano:dietil éter 2:1)

1H -RMN

(300 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 7.47 - 7.31$ (m, 8H, $H_{2'}$, $H_{3'}$, $H_{2''}$, $H_{3''}$), 6.70 (dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H, H_7), 6.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H_6), 6.60 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, H_9), 3.98 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, H_4), 3.96–3.84 (m, 2H, H_2 , H_5), 3.65, (s, 3H, H_{10}), 2.75 (dd, $J=11.0, 7.1$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.35 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, H_{11}), 1.94 – 1.47 (m, 6H, H_3 , H_{cy}), 1.46 – 0.86 (m, 6H, H_{cy}).

^{13}C -RMN

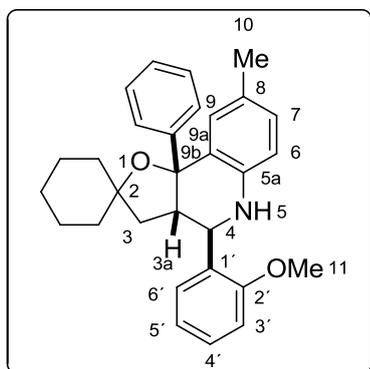
(75 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 153.2, 148.2, 140.4, 139.0, 133.8, 130.8, 129.3, 128.8, 127.5, 120.2, 115.9, 114.9, 114.7, 84.2, 82.0, 59.9, 55.5, 43.6, 32.5, 30.7, 29.2, 26.4, 25.8$.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{30}H_{31}BrClNO_2$ 551.1283,
encontrada 551.1286.

(3a'S*,4'R*,9b'R*)-9b'-Fenil-8'-metil-4'-(2-metoxifenil)-3a',4',5',9b'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,2-c]quinolina] (6ac).



Sólido amarillo

$R_f = 0.28$ (hexano:dietil éter 2:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.56$ (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_6), 7.53 – 7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 – 7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 7.15 – 7.05 (m, 1H, H_{Ar}), 7.01 (s ancho, 1H, H_9), 6.95 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.85 (t, $J=8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_6), 4.82 (d, $J=9.2$, 1H, H_4), 3.91 (s, 1H, H_5), 3.80 (s, 3H, H_{11}), 3.19 (dt, $J=9.2, 4.3$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.18 (s, 3H, H_{10}), 1.99 – 1.69 y 1.64 – 1.08 (2 m, 12H, H_3 , H_{cy}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

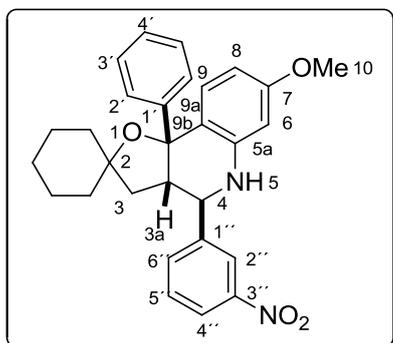
$\delta = 156.9, 149.0, 142.2, 130.8, 130.7, 128.8, 128.3, 128.2, 127.8, 127.4, 126.3, 125.9, 120.7, 114.5, 110.1, 84.3, 83.4, 55.1, 54.0, 52.0, 40.3, 39.7, 38.7, 25.5, 24.3, 20.6.$

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ 439.2556, encontrada 439.2556.

(3a'S*,4'R*,9b'R*)-9b'-Fenil-7'-metoxi-4'-(3-nitrofenil)-3a',4',5',9b'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,2-c]quinolina] (6ad).



Sólido amarillo

$R_f = 0.21$ (hexano:dietil éter 2:1)

¹H-RMN

(300 MHz, C₆D₆)

$\delta = 8.00$ (s ancho, 1H, H_{2''}), 7.77 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H, H_{4''}), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H₉), 7.33 (d, $J=7.1$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.07 (d, $J=7.9$, 1H, H_{6''}), 7.03 – 6.90 (m, 3H, H_{3'}, H_{4'}), 6.71 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, H_{5''}), 6.42 (dd, $J=8.6, 2.5$ Hz, 1H, H₈), 6.19 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, H₆), 4.07 (dd, $J= 5.4, 3.1$ Hz, 1H, H₄), 3.49 (s ancho, 4H, H₅, H₁₀), 2.93 (td, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.23 – 1.74 y 1.70 – 1.33 (2m, 12H, H₃, H_{cy})

¹³C-RMN

(75 MHz, C₆D₆)

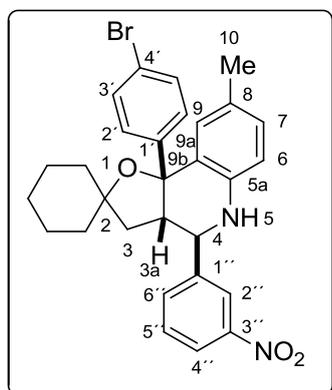
$\delta = 160.4, 148.5, 147.7, 145.3, 143.7, 132.6, 128.8, 126.6, 122.2, 121.9, 119.7, 105.4, 99.5, 83.1, 81.8, 56.3, 54.8, 52.8, 41.9, 40.4, 39.8, 25.9, 24.1, 24.0.$

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₂₉H₃₀N₂O₄ 470.2288, encontrada 470.2285.

(3a'R*,4'S*,9b'S*)-9b'-(4-Bromofenil)-8'-metil-4'-(3-nitrofenil)-3a',4',5',9b'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,2-c]quinolina] (6ae).



Sólido amarillo

$R_f = 0.20$ (hexano:dietil éter 1:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, C_6D_6)

$\delta = 8.05$ (t, $J=1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 7.83 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.34 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H_9), 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.14 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 6.97 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H, H_7), 6.74 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{5''}$), 6.47 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_6), 3.97 (d, $J=6.9$ Hz, 1H, H_4), 3.45 (s, 1H, H_5), 2.81 (q aparente, $J=7.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.15 (s, 3H, H_{10}), $1.97 - 1.54$ y $1.59 - 1.16$ (2m, 12H, $\text{H}_3, \text{H}_{cy}$).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, C_6D_6)

$\delta = 148.6, 147.6, 145.0, 140.7, 132.8, 131.2, 130.9, 129.4, 129.1, 128.9, 128.6, 127.5, 122.4, 122.2, 120.7, 114.9, 83.4, 82.6, 57.6, 54.0, 40.2, 39.7, 25.7, 24.2, 23.9, 20.7$.

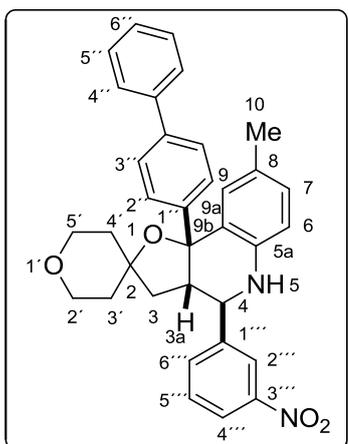
HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 532.1362, encontrada 532.1360.

(3aR*,4S*,9bS*)-9b-(Bifenil-4-il)-8-metil-4-(3-nitrofenil)-2',3a,3',4,5,5',6',9b-

octahidro-3H-espiro[furo[3,2-c]quinolina-2,4'-pirano] (6af).



Sólido amarillo

 $R_f = 0.20$ (hexano:dietiléter 1:2) **^1H -RMN**(300 MHz, C_6D_6)

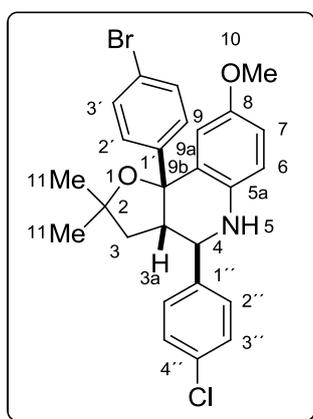
$\delta = 8.09$ (t aparente, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''''}$), 7.77 (dd aparente, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''''}$), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{4''}$), 7.42 (s ancho, 1H, H_9), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{5''}$), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 7.12 (d, $J = 8.0$, 1H, $\text{H}_{6''''}$), 7.00 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H, H_7), 6.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{5''''}$), 6.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_6), 4.16 (ddd, $J = 11.7, 8.6, 3.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'A}$), $4.08 - 3.93$ (m, 2H, $\text{H}_4, \text{H}_{5'A}$), 3.74 (dt, $J = 11.7, 5.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'B}$), 3.59 (dt, $J = 11.7, 5.2$ Hz, $\text{H}_{5'B}$), 3.53 (s, 1H, H_5), 2.96 (q aparente, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.15 (s, 3H, H_{10}), 1.96 (m, 1H, $\text{H}_{3'A}$), $1.88 - 1.60$ (m, 4H, $\text{H}_{3A}, \text{H}_{3B}, \text{H}_{3'B}, \text{H}_{4'A}$), $1.57 - 1.45$ (m, 1H, $\text{H}_{4'B}$).

$\delta = 148.3, 146.5, 144.8, 141.1, 140.4, 139.78, 132.5,$

¹³C-RMN 131.0, 129.2, 128.8, 128.8, 127.2, 127.1, 126.4,
(75 MHz, C₆D₆) 122.1, 121.8, 114.6, 83.6, 79.4, 65.3, 65.1, 57.0, 53.3,
41.0, 40.4, 39.8, 20.5.

HRMS Calculada para C₃₄H₃₂N₂O₄ 532.2362, encontrada
(70 eV, IE) 532.2358.

(3aR*,4S*,9bS*)-9b-(4-Bromofenil)-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-8-metoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina (6ag).



Sólido blanco

R_f = 0.20 (hexano:dietil éter 3:1)

¹H-RMN
(300 MHz, C₆D₆)

δ = 7.45 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, H_{3'}), 7.30 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, H_{2'}), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{3''}), 7.15 (d, *J*=2.9 Hz, 1H, H₉), 7.01 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{2''}), 6.83 (dd, *J*=8.6, 2.9 Hz, 1H, H₇), 6.40 (d, *J*=8.6 Hz, 1H, H₇), 3.94 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, H₄), 3.36 (s, 4H, H₅, H₁₀), 2.96 (dt, *J*=9.2, 6.8 Hz, 1H, H_{3a}), 1.69 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, H₃), 1.36 y 1.35 (2s, 6H, H₁₁).

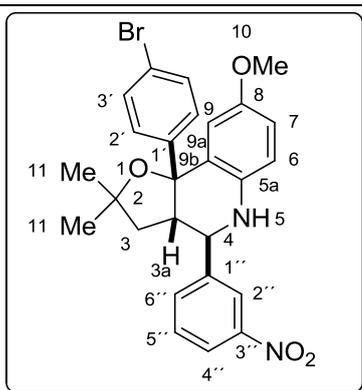
¹³C-RMN
(75 MHz, C₆D₆)

δ = 142.9, 136.5, 131.2, 130.1, 128.6, 128.0, 127.9,
127.8, 126.4, 125.5, 118.6, 114.0, 79.7, 64.9, 54.1,
48.7, 29.4, 24.9.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₆H₂₅BrClNO₂ 497.0757,
encontrada 497.0754.

(3a*R,4*S**,9*bS**)-9*b*-(4-Bromofenil)-2,2-dimetil-8-metoxi-4-(3-nitrofenil)-
2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6*ah*).**



Sólido amarillo

R_f = 0.25 (hexano:diel éter 2:1)

¹H-RMN
(400 MHz, C₆D₆)

δ = 8.08 (s ancho, 1H, H_{2''}), 7.87 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H, H_{4''}), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{3'}), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{2'}), 7.12 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H₉), 7.09 (d ancho, *J* = 8.0 Hz 1H, H_{6''}), 6.89 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H, H₇), 6.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{5''}), 6.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₆), 3.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₄), 3.35 (s, 3H, H₁₀), 3.31 (s, 1H, H₅), 2.85 (q aparente, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{3*a*}), 1.73 (dd, *J* = 13.1, 7.0 Hz, 1H, H_{3*A*}), 1.69 (dd, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1H, H_{3*B*}), 1.33 y 1.29 (2s, 6H,

H₁₁).

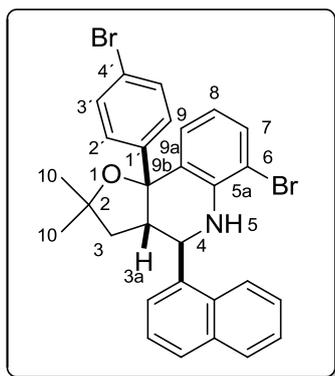
¹³C-RMN
(100 MHz, C₆D₆)

δ= 153.8, 147.5, 144.8, 136.7, 132.6, 130.8, 128.9,
128.7, 128.4, 122.1, 122.1, 120.6, 116.0, 115.8,
113.9, 83.9, 80.7, 58.3, 55.0, 54.8, 42.6, 30.6, 30.2.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₆H₂₅BrN₂O₄ 508.0998, encontrada
508.0995.

(3*aS,4*R**,9*bR**)-6-Bromo-9*b*-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-(naftalen-1-il)-
2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (6*ai*).**



Sólido blanco

R_f = 0.30 (hexano:dietil éter 2:1)

¹H-RMN
(300 MHz, C₆D₆)

δ = 7.97 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.72 – 7.61 (m, 1H,
H_{Ar}), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.50 – 7.29 (m,
5H, H_{Ar}), 7.22 – 7.02 (m, 5H, H_{Ar}), 6.54 (t, *J*=7.8 Hz,
1H, H_{Ar}), 5.03 (s ancho, 1H, H₅), 4.98 (dd, *J*= 6.4 Hz,
1H, H₄), 3.43 (q aparente, *J*= 7.2 Hz, 1H, H_{3a}), 1.87
(dd, *J*=12.9, 7.6 Hz, 1H, H_{3A}), 1.82 (dd, *J*=12.9, 8.2
Hz, 1H, H_{3B}), 1.29 y 1.27 (2s, 6H, H₁₀).

^{13}C -RMN $\delta = 160.3, 147.4, 146.4, 140.7, 134.1, 133.1, 131.4,$
(75 MHz, C_6D_6) $129.9, 129.0, 128.2, 120.7, 119.5, 105.9, 100.1, 85.0,$
 $64.8, 58.1, 54.8, 53.0, 27.3.$

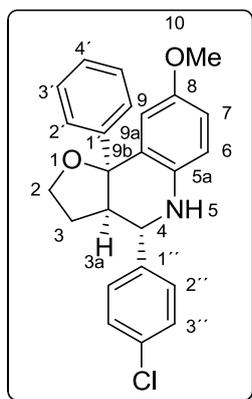
HRMS Calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{NO}$ 561.0378, encontrada
(70 eV, IE) 561.0381.

Sección 1.B.3

Síntesis de los compuestos 23.

Sobre una suspensión del correspondiente alquínol **12** (0.2 mmol), el aldehído **4** (0.2 mmol), la anilina **5** (0.2 mmol), el ácido **24d** (15 mol%) y támara molecular de 4 Å en diclorometano seco (2 mL) enfriada a 0 °C, se añade el complejo [AuMe(JONHPHOS)] (10 mol%). La reacción se deja agitando a dicha temperatura durante 72h. La suspensión resultante se filtra a través de una placa con celita®, se elimina el disolvente y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando mezclas de hexano y dietil éter como eluyente.

(3aR,4S,9bS)-4-(4-Clorofenil)-9b-fenil-8-metoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina (23b).



Sólido marrón

$R_f = 0.25$ (hexano:dietil éter 2:1)

$[\alpha]_D^{25} = -65^\circ$ (c 0.1, DCM)

$^1\text{H-RMN}$
(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.34$ (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.29 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.20 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 6.59 (dd, $J=8.7$, 2.3 Hz, 1H, H_7), 6.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H_6), 6.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, H_9), $4.11 - 3.94$ (m, 2H, H_2), 3.87 (d conteniendo s ancho, $J=11.0$ Hz, 2H, H_4 , H_5), 3.48 (s,

3H, H₁₀), 2.63 (dd, $J=11.0, 7.2$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.79 – 1.65 (m, 1H, H_{3A}), 1.63 – 1.39 (m, 1H, H_{3B}).

¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

$\delta = 152.9, 146.8, 140.3, 138.9, 133.8, 129.4, 128.7, 127.9, 127.3, 126.5, 125.6, 115.9, 115.4, 115.1, 85.3, 65.1, 58.8, 55.5, 52.9, 27.4.$

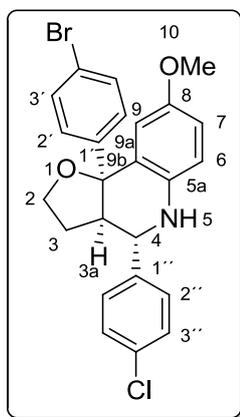
HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₄H₂₂O₂ClN 391.1339, encontrada 391.1339.

HPLC

Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH = 90:10, 0.5 mL/min. Tiempos de retención: 18.1 (menor), 31.8 (mayor), $\lambda_{\max} = 211.2.$

(3a*R*,4*S*,9*bS*)-9*b*-(4-Bromofenil)-4-(4-clorofenil)-8-metoxi-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23*c*).



Sólido blanco

$R_f = 0.25$ (hexano:dietil éter 2:1)

$[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$ (*c* 0.1, DCM)

$\delta = 7.44$ (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_{3''}), 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz,

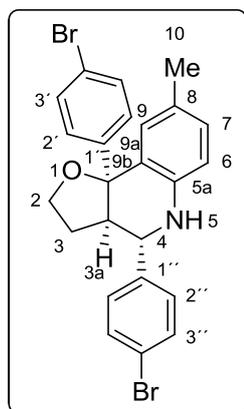
¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃) 2H, H_{2'}), 6.72 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1H, H₇), 6.64 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H₆), 6.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, H₉), 4.13 (dd, $J=9.4, 5.3$ Hz, 2H, H₂), 3.98 (d conteniendo s ancho, $J=10.9$ Hz, 2H, H₄, H₅), 3.62 (s, 3H, H₁₀), 2.68 (dd, $J=10.9, 6.8$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.95 – 1.74 (m, 1H, H_{3A}), 1.72 – 1.57 (m, 1H, H_{3B}).

¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃) $\delta=$ 153.0, 146.2, 140.0, 138.8, 134.0, 131.1, 129.4, 128.8, 127.5, 126.9, 120.5, 116.1, 115.6, 114.9, 85.1, 65.3, 58.9, 55.6, 53.1, 27.4.

HRMS
(70 eV, IE) Calculada para C₂₄H₂₁NO₂BrCl 469.0444, encontrada 469.0443.

HPLC
Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH= 90:10, 0.5 mL/min. Tiempos de retención: 20.5 (minor), 30.7 (mayor). $\lambda_{\max}= 209.3$.

(3a*R*,4*S*,9*bS*)-4,9*b*-Bis(4-bromofenil)-8-metil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23*d*).



Sólido blanco

$R_f = 0.25$ (hexano:dietiléter 2:1)

$[\alpha]_D^{25} = -72^\circ$ (c 0.1, DCM)

$^1\text{H-RMN}$

(400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.53$ (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H_3), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H_2), 6.89 (dd, $J=8.1, 1.4$ Hz, 1H, H_7), 6.70 (s ancho, 1H, H_9), 6.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_6), 4.11 (dd, $J=9.6, 5.1$ Hz, 2H, H_2), 4.04 (s, 1H, H_5), 3.96 (d, $J=11.2$ Hz, 1H, H_4), 2.65 (dd, $J=11.2, 7.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.12 (s, 3H, H_{10}), $1.87 - 1.72$ (m, 1H, H_{3A}), 1.63 (dt, $J= 12.9, 5.1$ Hz, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(100 MHz, CDCl_3)

$\delta = 146.3, 142.4, 140.6, 131.8, 131.0, 130.7, 129.7, 129.2, 128.7, 127.5, 125.8, 122.0, 120.3, 115.0, 84.9, 65.1, 58.5, 53.0, 27.3, 20.4$.

HRMS

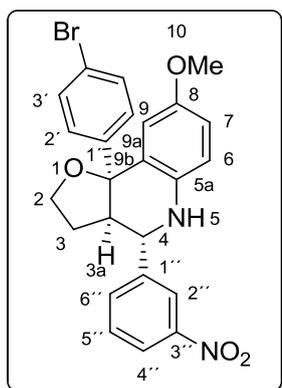
(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}$ 496.9894, encontrada 496.9891.

HPLC

Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH= 90:10, 0.5 mL/min. Tiempos de retención: 16.9 (menor), 19.1 (mayor). λ_{\max} = 207.1.

(3*aR*,4*S*,9*bS*)-9*b*-(4-Bromofenil)-8-metoxi-4-(3-nitrofenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23e).



Sólido amarillo

R_f = 0.25 (hexano:dietil éter 1:1)

$[\alpha]_D^{25} = -78^\circ$ (c 0.1, DCM)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, C_6D_6)

δ = 8.20 (s ancho, 1H, $\text{H}_{2''}$), 7.96 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.19 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, H_2), 7.23 – 7.14 (m, 1H, $\text{H}_{6''}$), 7.03 – 6.67 (m, 3H, $\text{H}_7, \text{H}_9, \text{H}_{5''}$), 6.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H_6), 3.84 (dd aparente, $J=9.2, 5.0$ Hz, 2H, H_2), 3.59 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, H_4), 3.38 (s, 1H, H_5), 3.31 (s, 3H, H_{10}), 2.46 (dd, $J=11.0, 7.3$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.60 – 1.37 (m, 1H, H_{3A}), 1.29 – 1.10 (m, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, C_6D_6)

δ = 153.9, 148.8, 147.0, 144.3, 138.9, 133.8, 131.6, 129.4, 123.2, 123.1, 120.9, 116.5, 115.9, 115.4, 85.1, 65.2, 58.9, 55.1, 53.7, 27.7.

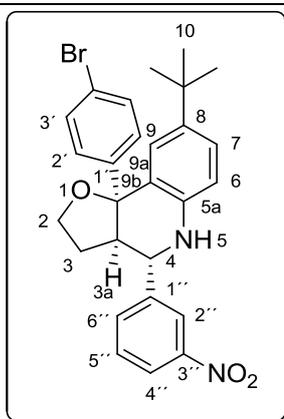
HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₄H₂₁BrN₂O₄ 480.0685, encontrada 480.0681.

HPLC

Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH= 90:10, 0.5 mL/min. Tiempos de retención: 39.7 (minor), 55.9 (mayor). λ_{\max} = 209.3.

(3a*R*,4*S*,9b*S*)-9b-(4-Bromofenil)-8-*tert*-butil-4-(3-nitrofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23f).



Sólido amarillo

R_f = 0.25 (hexano:dietil éter 1:1)

$[\alpha]_D^{25} = -68^\circ$ (c 0.1, DCM)

¹H-RMN
(300 MHz, C₆D₆)

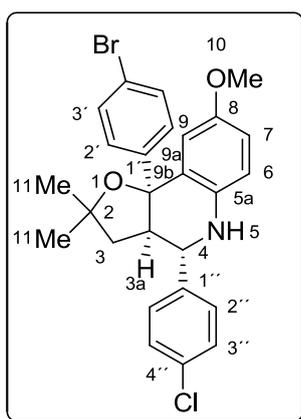
δ = 8.19 (s ancho, 1H, H_{2''}), 7.95 (d ancho, $J=7.9$ Hz, 1H, H_{4''}), 7.36-7.33 (m, 3H, H_{3'}, H₉), 7.24 – 7.15 (m, 4H, H_{2'}, H₇, H_{6''}), 6.88 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, H_{5''}), 6.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H₆), 3.96 – 3.75 (m, 2H, H₂), 3.62 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, H₄), 3.47 (s, 1H, H₅), 2.45 (dd, $J=10.6$, 7.1 Hz, 1H, H_{3a}), 1.49 – 1.34 (m, 2H, H₃), 1.24 (s, 9H, H₁₀).

^{13}C -RMN $\delta = 148.9, 147.1, 144.3, 142.6, 133.8, 131.4, 129.4,$
 (75 MHz, C_6D_6) $126.3, 125.7, 123.2, 123.0, 120.9, 115.1, 85.1, 65.0,$
 $58.4, 53.4, 34.2, 31.5, 27.6.$

HRMS Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 506.1205, encontrada
 (70 eV, IE) 506.1211.

HPLC Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH= 90:10, 0.5
 mL/min. Tiempos de retención: 16.8 (mayor), 20.0
 (minor). $\lambda_{\text{max}} = 207.1.$

(3*a*R,4*S*,9*b*S)-9*b*-(4-Bromofenil)-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-8-metoxi-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23g).



Sólido blanco

$R_f = 0.20$ (hexano:dietil éter 3:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82^\circ$ (*c* 0.1, DCM)

^1H -RMN $\delta = 7.45$ (d, $J=8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.30 (d, $J=8.6$ Hz, 2H,
 (300 MHz, C_6D_6) H_2), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.15 (d, $J=2.9$ Hz,
 1H , H_9), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 6.83 (dd, $J=8.6,$
 2.9 Hz, 1H, H_7), 6.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H_7), 3.94 (d,
 $J=9.2$ Hz, 1H, H_4), 3.36 (s, 4H, $\text{H}_5, \text{H}_{10}$), 2.96 (dt,

$J=9.2, 6.8$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.69 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, H₃),
1.36 y 1.35 (2s, 6H, H₁₁).

¹³C-RMN
(75 MHz, C₆D₆)

$\delta = 154.1, 149.1, 141.4, 138.1, 133.7, 131.2, 130.5,$
129.2, 128.9, 128.2, 120.7, 116.4, 115.4, 114.3, 84.9,
81.4, 60.5, 56.9, 55.1, 42.5, 31.0, 30.7.

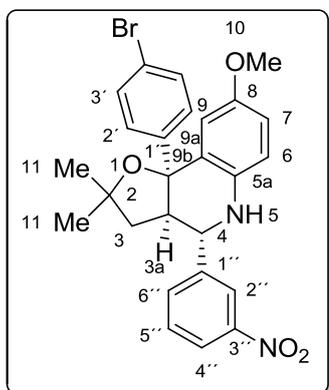
HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₆H₂₅BrClNO₂ 497.0757, encontrada
497.0754.

HPLC

Chiracel ADH, *n*-Hexano : EtOH= 98:2, 0.5 mL/min.
Tiempos de retención: 21.3 (menor), 23.0 (mayor).
 $\lambda_{\max} = 235.4$.

(3a*R*,4*S*,9*bS*)-9*b*-(4-Bromofenil)-2,2-dimetil-8-metoxi-4-(3-nitrofenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23*h*).



Sólido amarillo

$R_f = 0.25$ (hexano:dietil éter 2:1)

$[\alpha]_D^{25} = -91^\circ$ (*c* 0.1, DCM)

$\delta = 8.08$ (s ancho, 1H, H_{2''}), 7.87 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz,
1H, H_{4''}), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{3''}), 7.17 (d, $J = 8.6$

¹H-RMN
(300 MHz, C₆D₆)

Hz, 2H, H₂), 7.12 (d, $J=2.9$ Hz, 1H, H₆), 7.09 (d ancho, $J= 8.0$ Hz 1H, H_{6'}), 6.89 (dd, $J=8.7, 2.9$ Hz, 1H, H₇), 6.77 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{5''}), 6.44 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H₆), 3.92 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, H₄), 3.35 (s, 3H, H₁₀), 3.31 (s, 1H, H₅), 2.85 (c aparente, $J= 7.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.73 (dd, $J=13.1, 7.0$ Hz, 1H, H_{3A}), 1.69 (dd, $J=13.1, 7.5$ Hz, 1H, H_{3B}), 1.33 y 1.29 (2s, 6H, H₁₁).

¹³C-RMN
(75 MHz, C₆D₆)

$\delta= 153.8, 147.5, 144.8, 136.7, 132.6, 130.8, 128.9, 128.7, 128.4, 122.1, 122.1, 120.6, 116.0, 115.8, 113.9, 83.9, 80.7, 58.3, 55.0, 54.8, 42.6, 30.6, 30.2.$

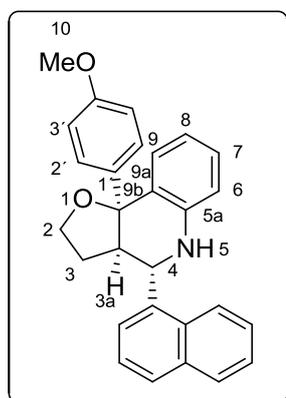
HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₆H₂₅BrN₂O₄ 508.0998, encontrada 508.0995.

HPLC

Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH = 85:15, 0.5 mL/min. Tiempos de retención: 14.3 (mayor), 16.5 (minor). $\lambda_{\max}= 235.4.$

(3a*R*,4*S*,9*bS*)-9*b*-(4-Metoxifenil)-4-(naftalen-1-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23i).



Sólido amarillo

$R_f = 0.28$ (hexano:dietil éter 3:1)

$[\alpha]_D^{25} = -59^\circ$ (c 0.1, DCM)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, C_6D_6)

$\delta = 7.80$ (dd, $J=6.3, 3.3$ Hz, 1H, H_{Nf}), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, H_{Nf}), 7.68 (m, 1H, H_{Nf}), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_2), 7.49 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H_9) $7.43 - 7.33$ (m, 3H, H_{Nf}), 7.12 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H_7), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_3), 6.82 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H_8), 6.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H_6), 4.84 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, H_4), 4.10 (c aparente, $J= 8.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 4.01 (td, $J= 8.5, 2.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.85 (s, 1H, H_5), 3.42 (s, 3H, H_{10}), 3.21 (dd, $J= 10.8, 7.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), $1.91 - 1.58$ (m, 1H, $\text{H}_{3\text{A}}$), $1.58 - 1.21$ (m, 1H, $\text{H}_{3\text{B}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, C_6D_6)

$\delta = 158.9, 145.9, 140.1, 138.2, 134.5, 132.9, 132.3, 129.4, 128.7, 127.4, 126.6, 125.9, 125.9, 119.3, 115.1, 113.9, 85.8, 65.3, 54.8, 53.1, 27.9$.

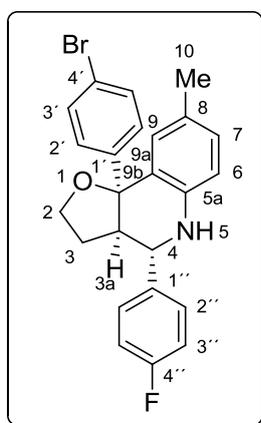
HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{28}H_{25}NO_2$ 407.1885, encontrada 407.1882.

HPLC

Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH = 95:5, 0.5 mL/min. Tiempos de retención: 21.3 (menor), 43.9 (mayor). λ_{max} = 224.7.

(3a*R*,4*S*,9*bS*)-9*b*-(4-Bromofenil)-4-(4-fluorofenil)-8-metil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23*j*).



Sólido blanco

R_f = 0.25 (hexano:dietil éter 2:1)

$[\alpha]_D^{25} = -74^\circ$ (*c* 0.1, DCM)

1H -RMN
(400 MHz, C_6D_6)

δ = 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H, $H_{3'}$), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, $H_{2'}$), 7.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_9), 7.06 (dd, J = 8.8, J_{HF} = 5.7 Hz, 2H, $H_{2''}$), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, J_{HF} = 8.8 Hz, 2H, $H_{3''}$), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_7), 6.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_6), 3.97 – 3.85 (m, 2H, H_2), 3.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_4), 3.52 (s, 1H, H_5), 2.55 (dd, J = 11.2, 6.1 Hz, 1H, H_{3a}), 2.07 (s, 3H, H_{10}), 1.60 – 1.46 (m, 1H, H_{3A}), 1.35 (ddd, J = 10.0, 6.1, 3.5 Hz, 1H, H_{3B}).

^{13}C -RMN $\delta = 142.0, 141.9, 141.3, 135.1, 131.7, 130.8, 130.0,$
 (100 MHz, C_6D_6) $129.1, 129.0, 126.1, 125.7, 125.1, 124.8, 124.4, 121.8,$
 $114.9, 85.5, 63.8, 58.2, 49.8, 27.5, 20.2.$

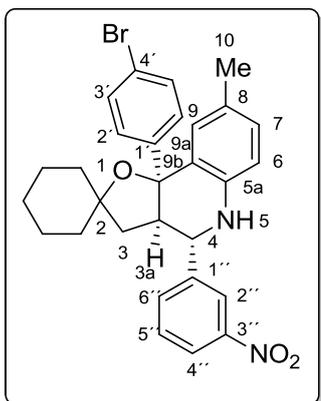
^{19}F -RMN $\delta = -113.8$
 (282 MHz, C_6D_6)

HRMS Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrFNO}$ 437.0791, encontrada
 (70 eV, IE) 437.0786.

Chiracel ADH, *n*-Hexano : EtOH = 95:5, 0.3 mL/min.

HPLC Tiempos de retención: 28.1 (menor), 49.8 (mayor).
 $\lambda_{\text{max}} = 237.6.$

(3a'*R*,4'*S*,9b'*S*)-9b'-(4-Bromofenil)-8'-metil-4'-(3-nitrofenil)-3a',4',5',9b'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,2-*c*]quinolina] (23k).



Sólido marrón

$R_f = 0.20$ (hexano:dietil éter 1:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -106^\circ$ (c 0.1, DCM)

$\delta = 8.05$ (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 7.83 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_9), 7.18 (d,

¹H-RMN
(300 MHz, C₆D₆)

$J=8.9$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.14 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_{6''}), 6.97 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H, H₇), 6.74 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, H_{5''}), 6.47 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H₆), 3.97 (d, $J=6.9$ Hz, 1H, H₄), 3.45 (s, 1H, H₅), 2.81 (c aparente, $J=7.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.15 (s, 3H, H₁₀), 1.97 – 1.54 y 1.59 – 1.16 (2m, 12H, H₃, H_{cy}).

¹³C-RMN
(75 MHz, C₆D₆)

$\delta = 148.6, 147.6, 145.0, 140.7, 132.8, 131.2, 130.9, 129.4, 129.1, 128.9, 128.6, 127.5, 122.4, 122.2, 120.7, 114.9, 83.4, 82.6, 57.6, 54.0, 40.2, 39.7, 25.7, 24.2, 23.9, 20.7.$

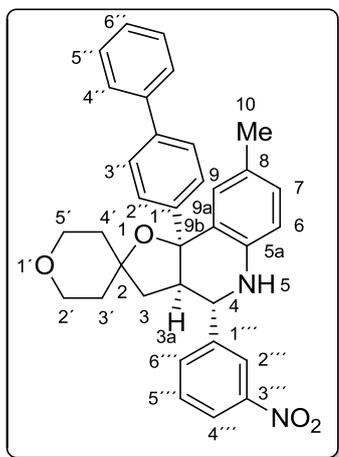
HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₉H₂₉BrN₂O₃ 532.1362, encontrada 532.1360.

HPLC

Chiracel ODH, *n*-Hexano : *i*-PrOH= 95:5, 0.3 mL/min.
Tiempos de retención: 74.9 (mayor), 90.9 (minor).
 $\lambda_{\max}= 216.7.$

(3a*R*,4*S*,9b*S*)-9b-(Bifenil-4-il)-8-metil-4-(3-nitrofenil)-2',3a,3',4,5,5',6',9b-octahidro-3*H*-espiro[furo[3,2-*c*]quinolina-2,4'-pirano] (231).



Sólido amarillo

$R_f = 0.20$ (hexano:dietil éter 1:2)

$[\alpha]_D^{25} = -102^\circ$ (c 0.1, DCM)

$^1\text{H-RMN}$
(300 MHz, C_6D_6)

$\delta = 8.09$ (t aparente, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 7.77 (dd aparente, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{4'}$), 7.42 (s ancho, 1H, H_9), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{5'}$), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 7.12 (d, $J = 8.0$, 1H, $\text{H}_{6''}$), 7.00 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H, H_7), 6.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{5''}$), 6.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_6), 4.16 (ddd, $J = 11.7, 8.6, 3.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'A}$), $4.08 - 3.93$ (m, 2H, $\text{H}_4, \text{H}_{5'A}$), 3.74 (dt, $J = 11.7, 5.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'B}$), 3.59 (dt, $J = 11.7, 5.2$ Hz, $\text{H}_{5'B}$), 3.53 (s, 1H, H_5), 2.96 (c aparente, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.15 (s, 3H, H_{10}), 1.96 (m, 1H, $\text{H}_{3'A}$), $1.88 - 1.60$ (m, 4H, $\text{H}_{3A}, \text{H}_{3B}, \text{H}_{3B}, \text{H}_{4'A}$), $1.57 - 1.45$ (m, 1H, $\text{H}_{4'B}$).

$^{13}\text{C-RMN}$

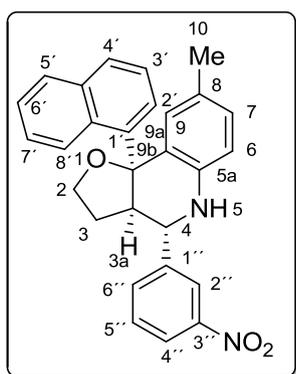
$\delta = 148.3, 146.5, 144.8, 141.1, 140.4, 139.78, 132.5,$

(75 MHz, C₆D₆) 131.0, 129.2, 128.8, 128.8, 127.2, 127.1, 126.4, 122.1, 121.8, 114.6, 83.6, 79.4, 65.3, 65.1, 57.0, 53.3, 41.0, 40.4, 39.8, 20.5.

HRMS
(70 eV, IE) Calculada para C₃₄H₃₂N₂O₄ 532.2362, encontrada 532.2358.

HPLC Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH= 95:5, 0.5 mL/min.
Tiempos de retención: 67.8 (mayor), 79.7 (minor).
 λ_{\max} = 215.9.

(3a*R*,4*S*,9*bS*)-8-Metil-9b-(naftalen-1-il)-4-(3-nitrofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23m).



Sólido amarillo

R_f = 0.25 (hexano:dietil éter 1:1)

$[\alpha]_D^{25}$ = -94° (c 0.1, DCM)

¹H-RMN
(300 MHz, C₆D₆)

δ = 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{8'}), 8.30 (d, J = 7.30 Hz, 1H, H_{2'}), 8.25 (t, J = 1.4 Hz, 1H, H_{2''}), 7.93 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H_{4''}), 7.72 (d, J = 7.30 Hz, 1H, H_{4'}), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{5'}), 7.55 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{3'}), 7.35 – 7.30 (m, 1H, H_{6''}), 7.28 (m, 1H, H_{7'}), 7.23 (s

ancho, 1H, H₉), 7.17 (t, $J= 8.8$ Hz, 1H, H_{6'}), 6.94 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H, H₇), 6.85 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, H_{5'}), 6.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H₆), 4.09 (ddd, $J= 10.2, 8.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{2A}), 3.93 (dt, $J= 10.2, 7.5$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.79 (d, $J=11.4, 1H, H_4$), 3.71 (s ancho, 1H, H₅), 3.12 (dd, $J=11.4, 6.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.84 (s, 3H, H₁₀), 1.49 – 1.27 (m, 1H, H_{3A}), 1.17 – 1.04 (m, 1H, H_{3B}).

¹³C-RMN
(100 MHz, C₆D₆)

$\delta= 148.5, 144.3, 141.6, 141.5, 135.1, 133.6, 130.8, 130.0, 129.1, 128.9, 128.6, 127.0, 125.9, 125.2, 124.8, 124.4, 123.2, 122.8, 115.1, 85.3, 63.7, 58.0, 49.7, 27.4, 20.2.$

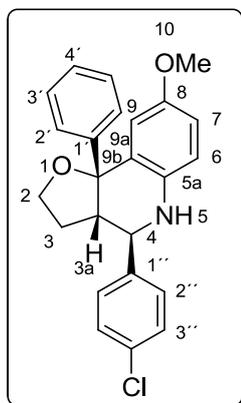
HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₈H₂₄N₂O₃ 436.1883, encontrada 436.1885.

HPLC

Chiracel ADH, *n*-Hexano : EtOH= 95:5, 0.5 mL/min.
Tiempos de retención: 15.4 (menor), 26.5 (mayor).
 $\lambda_{\text{max}}= 215.9.$

(3a*S*,4*R*,9*bR*)-9b-(4-Bromofenil)-4-(4-clorofenil)-8-metoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (*ent*-23b).



Sólido amarillo

$R_f = 0.25$ (hexano:dietil éter 1:1)

$[\alpha]_D^{25} = +65^\circ$ (c 0.1, DCM)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.34$ (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.29 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, H_2), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.20 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H_4), 6.59 (dd, $J=8.7$, 2.3 Hz, 1H, H_7), 6.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H_6), 6.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, H_9), $4.11 - 3.94$ (m, 2H, H_2), 3.87 (d, conteniendo s ancho, $J=11.0$ Hz, 2H, H_4 , H_5), 3.48 (s, 3H, H_{10}), 2.63 (dd, $J=11.0$, 7.2 Hz, 1H, H_{3a}), $1.79 - 1.65$ (m, 1H, H_{3A}), $1.63 - 1.39$ (m, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

$\delta = 152.9$, 146.8 , 140.3 , 138.9 , 133.8 , 129.4 , 128.7 , 127.9 , 127.3 , 126.5 , 125.6 , 115.9 , 115.4 , 115.1 , 85.3 , 65.1 , 58.8 , 55.5 , 52.9 , 27.4 .

HRMS

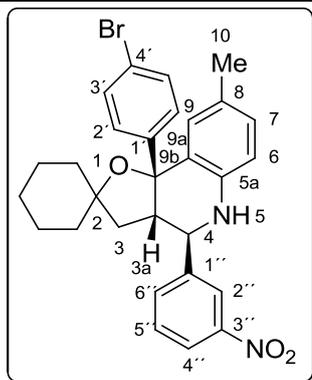
(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{ClN}$ 391.1339, encontrada 391.1339.

HPLC

Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH= 90:10, 0.5 mL/min. Tiempos de retención: 22.1 (mayor), 33.3 (menor). λ_{\max} = 211.2.

(3a'*S*,4'*R*,9b'*R*)-9b'-(4-Bromofenil)-8'-metil-4'-(3-nitrofenil)-3a',4',5',9b'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,2-*c*]quinolina] (*ent*-23k).



Sólido amarillo

R_f = 0.20 (hexano:dietil éter 1:1)

$[\alpha]_D^{25} = +106^\circ$ (*c* 0.1, DCM)

$^1\text{H-RMN}$
(300 MHz, C_6D_6)

δ = 8.05 (t, J =1.8 Hz, 1H, $\text{H}_{2''}$), 7.83 (dd, J =8.1, 1.8 Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_9), 7.18 (d, J =8.9 Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 7.14 (d, J =8.9 Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 6.97 (dd, J =8.1, 2.1 Hz, 1H, H_7), 6.74 (t, J =8.1 Hz, 1H, $\text{H}_{5''}$), 6.47 (d, J =8.1 Hz, 1H, H_6), 3.97 (d, J =6.9 Hz, 1H, H_4), 3.45 (s, 1H, H_5), 2.81 (q aparente, J =7.0 Hz, 1H, H_{3a}), 2.15 (s, 3H, H_{10}), 1.97 – 1.54 y 1.59 – 1.16 (2m, 12H, H_3 , H_{cy}).

$^{13}\text{C-RMN}$
(75 MHz, C_6D_6)

δ = 148.6, 147.6, 145.0, 140.7, 132.8, 131.2, 130.9, 129.4, 129.1, 128.9, 128.6, 127.5, 122.4, 122.2, 120.7, 114.9, 83.4, 82.6, 57.6, 54.0, 40.2, 39.7, 25.7, 24.2, 23.9, 20.7.

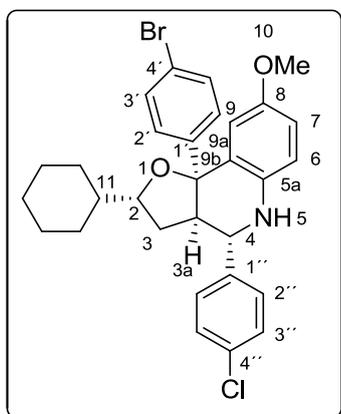
HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₉H₂₉BrN₂O₃ 532.1362, encontrada 532.1364.

HPLC

Chiracel ODH, *n*-Hexano : *i*-PrOH= 95:5, 0.3 mL/min.
Tiempos de retención: 73.6 (menor), 87.6 (mayor).
 $\lambda_{\text{max}} = 216.7$.

(2*R*,3*aR*,4*S*,9*bS*)-9*b*-(4-Bromofenil)-2-ciclohexil-4-(4-clorofenil)-8-metoxi-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (23*n*).



Sólido blanco

$R_f = 0.29$ (hexano:dietil éter 2:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74^\circ$ (c 0.1, DCM)

¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.47 - 7.31$ (m, 8H, H_{2'}, H_{3'}, H_{2''}, H_{3''}), 6.70 (dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H, H₇), 6.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H₆), 6.60 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, H₉), 3.98 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, H₄), 3.96–3.84 (m, 2H, H₂, H₅), 3.65, (s, 3H, H₁₀), 2.75 (dd, $J=11.0, 7.1$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.35 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, H₁₁), 1.94 – 1.47 (m, 6H, H₃, H_{cy}), 1.46 – 0.86 (m, 6H, H_{cy}).

^{13}C -RMN $\delta = 153.2, 148.2, 140.4, 139.0, 133.8, 130.8, 129.3,$
(75 MHz, CDCl_3) $128.8, 127.5, 120.2, 115.9, 114.9, 114.7, 84.2, 82.0,$
 $59.9, 55.5, 43.6, 32.5, 30.7, 29.2, 26.4, 25.8.$

HRMS Calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{BrClNO}_2$ 551.1283, encontrada
(70 eV, IE) 551.1286.

HPLC Chiracel ADH, *n*-Hexano : *i*-PrOH = 90:10, 0.5
mL/min. Tiempos de retención: 9.3 (mayor), 12.3
(minor). $\lambda_{\text{max}} = 209.3.$

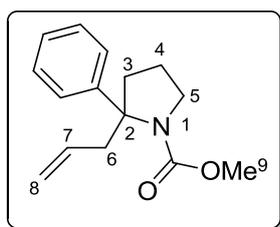
Capítulo 2

Sección 2.2

Síntesis de los compuestos **29**, **33** y **38**.

Sobre una disolución de PtCl_4 (5 mol %), el derivado de *N*-(5-hexen-3-in-1-il)carbamato de alquilo **26** y el correspondiente alquiltrimetilsilano **28** en diclorometano seco (2 mL), se adiciona Tf_2NH en un tubo de carrusel a 0 °C. Se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se mantiene la agitación monitorizando la reacción por TLC. Una vez completada la reacción, ésta se filtra a través de celita[®] eluyendo con diclorometano y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando dietil éter como eluyente.

2-Alil-2-fenilpirrolidina-1-carboxilato de metilo (**29a**).



Aceite amarillo

$R_f = 0.30$ (hexano:dietil éter 2:1)

¹H-RMN

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.36 - 7.19$ (m, 10 H, $\text{H}_{\text{Ph}29\text{a}}$, $\text{H}_{\text{Ph}rota29\text{a}}$), $5.87 - 5.73$ (m, 2H, $\text{H}_{7,29\text{a}}$, $\text{H}_{7,rota29\text{a}}$), $5.24 - 5.15$ (m, 4H, $\text{H}_{8,29\text{a}}$, $\text{H}_{8,rota29\text{a}}$), 3.86 (dt aparente, $J = 9.0, 2.70$ Hz, 1H, $\text{H}_{5,29\text{a}}$), 3.75 (dt aparente, $J = 9.0, 2.70$ Hz, 1H, $\text{H}_{5,rota29\text{a}}$), 3.72 (s, 3H, $\text{H}_{9,29\text{a}}$), 3.57 (s, 3H, $\text{H}_{9,rota29\text{a}}$), $3.55 - 3.40$ (m, 3H, $\text{H}_{5,29\text{a}}$, $\text{H}_{5,rota29\text{a}}$, $\text{H}_{6,29\text{a}}$), 3.14 (dd, $J = 13.9, 6.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{6rota29\text{a}}$), 2.85 (td, $J = 13.9, 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{6,29\text{a}}$, $\text{H}_{6rota29\text{a}}$), 2.38 y 2.31 (2dt, $J = 12.2, 7.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,29\text{a}}$, $\text{H}_{3rota29\text{a}}$), $1.97 - 1.91$ (m, 2H, $\text{H}_{3,29\text{a}}$,

$H_{3rota29a}$), 1.80 – 1.59 (m, 4H, $H_{4,29a}$, $H_{4rota29a}$).

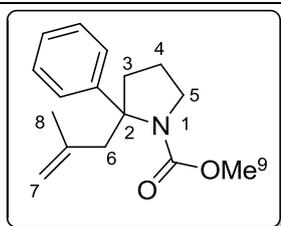
^{13}C -RMN
(75 MHz, $CDCl_3$)

δ = 155.7, 154.8, 147.1, 146.3, 134.1, 133.6, 128.1, 128.1, 126.3, 124.9, 124.7, 118.8, 118.7, 68.4, 67.8, 52.1, 52.0, 49.7, 48.9, 42.3, 41.2, 41.2, 39.6, 21.4, 20.8.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{15}H_{19}NO_2$ 245.1432, encontrada 245.1433.

2-Fenil-2-(2-metilalil)-pirrolidina-1-carboxilato de metilo (29b).



Aceite amarillo

R_f = 0.30 (hexano:dietil éter 2:1)

1H -RMN
(300 MHz, $CDCl_3$)

7.37–7.19 (m, 10 H, H_{Ph29b} , $H_{Phrota29b}$), 5.01 (s ancho, 1H, $H_{7rota29b}$), 4.98 (s ancho, 1H, $H_{7,29b}$), 4.83 (s ancho, 2H, $H_{7,29b}$, $H_{7rota29b}$), 3.89 – 3.81 (m, 1H, $H_{5,29b}$), 3.76 – 3.67 (m, 1H, $H_{5rota29b}$), 3.71 (s, 3H, $H_{9,29b}$), 3.60 – 3.45 (m, 3H, $H_{5,29b}$, $H_{5rota29b}$, $H_{6,29b}$), 3.57 (s, 3H, $H_{9,rota29b}$), 3.20 (d, J = 13.9 Hz, 1H, $H_{6rota29b}$), 2.86 (d, J = 13.9 Hz, 1H, $H_{6rota29b}$), 2.82 (d, J = 14.1Hz, 1H, $H_{6,29b}$), 2.52 y 2.41 (2ddd, J = 12.6, 10.2, 6.9 Hz, 2H, $H_{3,29b}$, $H_{3rota29b}$), 1.97 – 1.87 (m, 2H, $H_{3,29b}$, $H_{3rota29b}$), 1.78 (s ancho, 6H, $H_{8,29b}$, $H_{8rota29b}$), 1.78 – 1.61 (m, 4H, $H_{4,29b}$, $H_{4rota29b}$).

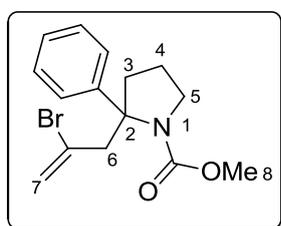
¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

δ = 155.9, 154.6, 147.7, 146.7, 142.9, 142.4, 128.1, 126.3, 125.2, 124.9, 116.2, 115.8, 68.9, 68.2, 52.1, 51.9, 49.7, 48.8, 44.5, 43.2, 41.1, 39.5, 23.9, 23.8, 21.6, 21.1.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₁₆H₂₁NO₂ 259.1572, encontrada 259.1574.

2-(2-Bromoalyl)-2-fenilpirrolidina-1-carboxilato de metilo (29c).



Aceite incoloro

R_f = 0.30 (hexano:dietil éter 2:1)

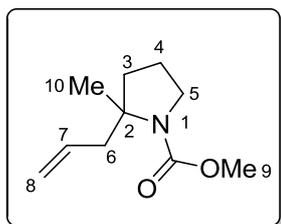
¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.36 – 7.17 (m, 10 H, H_{Ph29c}, H_{Phrota29c}), 5.72 – 5.69 (m, 4H, H_{7,29c}, H_{7rota29c}), 4.06 (d, J = 14.8 Hz, 2H, H_{6,29c}, H_{6rota29c}), 3.86 (dt aparente, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H, H_{5,29c}), 3.75 (dt aparente, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H, H_{5,rota29c}), 3.72 (s, 3H, H_{8,29c}), 3.69 – 3.59 (m, 2H, H_{5,29c}, H_{5,rota29c}), 3.56 (s, 3H, H_{8,rota29c}), 3.24 (t, J = 14.8 Hz, 2H, H_{6,29c}, H_{6rota29c}), 2.77 – 2.65 (m, 2H, H_{3,29c}, H_{3rota29c}), 2.06 – 1.95 (m, 2H, H_{3,29c}, H_{3rota29c}), 1.94 – 1.82 (m, 2H, H_{4,29c}, H_{4rota29c}), 1.79 – 1.62 (m, 2H, H_{4,29c}, H_{4rota29c}).

^{13}C -RMN $\delta = 155.6, 154.7, 146.8, 145.8, 128.9, 128.7, 128.3,$
 (75 MHz, CDCl_3) $126.6, 126.6, 125.0, 124.7, 122.0, 69.0, 68.0, 52.2,$
 $52.0, 49.8, 48.9, 46.7, 45.7, 41.2, 39.6, 21.8, 21.2.$

HRMS Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2$ (M-1) 322.0443,
 (70 eV, IE) encontrada 322.0443.

2-Alil-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de metilo (29d).



Aceite incoloro

$R_f = 0.32$ (hexano:dietil éter 2:1)

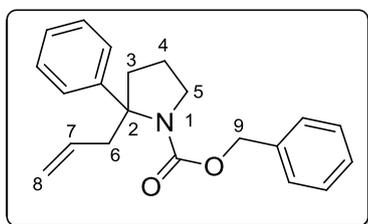
^1H -RMN $\delta = 5.78 - 5.72$ (m, 2H, $\text{H}_{7,29d}, \text{H}_{7\text{rota}29d}$), $5.14 - 5.04$
 (m, 4H, $\text{H}_{8,29d}, \text{H}_{8\text{rota}29d}$), 3.71 (s, 3H, $\text{H}_{9,29d}$), 3.64 (s,
 (300 MHz, CDCl_3) $3\text{H}, \text{H}_{9,\text{rota}29d}$), $3.60 - 3.27$ (m, 4H, $\text{H}_{5,29d}, \text{H}_{5,\text{rota}29d}$),
 2.69 (dd, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{6,29d}$), $2.60 - 2.45$ (m,
 $2\text{H}, \text{H}_{6\text{rota}29d}, \text{H}_{6,\text{rota}29d}$), 2.37 (dd aparente, $J = 14.0, 8.0$
 Hz, 1H, $\text{H}_{6,29d}$), $2.07 - 1.93$ (m, 2H, $\text{H}_{3,29d}, \text{H}_{3\text{rota}29d}$),
 $1.84 - 1.57$ (m, 6H, $\text{H}_{3,29d}, \text{H}_{3\text{rota}29d}, \text{H}_{4,29d}, \text{H}_{4\text{rota}29d}$),
 1.38 (s, 3H, $\text{H}_{10\text{rota}29d}$), 1.30 (s, 3H, $\text{H}_{10,29d}$).

^{13}C -RMN $\delta = 155.6, 154.3, 134.7, 134.4, 117.9, 117.8, 63.0, 62.2,$
 (75 MHz, CDCl_3) $62.1, 51.9, 51.6, 49.1, 48.1, 43.6, 42.4, 38.8, 37.7,$
 $25.8, 24.7, 22.1, 21.7.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{10}H_{17}NO_2$ 183.1259, encontrada
183.1259.

2-Alil-2-fenilpirrolidina-1-carboxylato de bencilo (29e).



Aceite incoloro

$R_f = 0.35$ (hexano:dietil éter 2:1)

1H -RMN

(300 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 7.43 - 7.15$ (m, 20 H, H_{Ph29e} , $H_{Phrota29e}$), $5.87 - 5.73$ (m, 2H, $H_{7,29b}$, $H_{7rota29b}$), $5.25 - 4.92$ (m conteniendo s a 5.18 y 5.15 ppm, 8H, $H_{8,29b}$, $H_{8rota29b}$, $H_{9,29b}$, $H_{9rota29b}$), $3.97 - 3.80$ (m, 2H, $H_{5,29e}$, $H_{5rota29e}$), $3.62 - 3.42$ (m, 3H, $H_{5,29e}$, $H_{5rota29e}$, $H_{6,29e}$), 3.17 (dd, $J = 13.4, 5.6$ Hz, 1H, $H_{6rota29e}$), 2.85 (dd, $J = 13.4, 8.3$ Hz, $H_{6,29e}$, $H_{6rota29e}$), $2.44 - 2.22$ (m, 2H, $H_{3,29e}$, $H_{3rota29e}$), $2.01 - 1.92$ (m, 2H, $H_{3,29e}$, $H_{3rota29e}$), $1.83 - 1.65$ (m, 4H, $H_{4,29e}$, $H_{4rota29e}$).

^{13}C -RMN

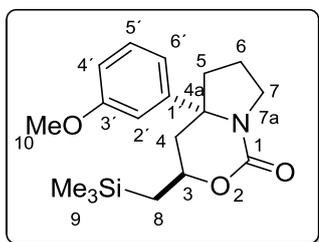
(75 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 155.0, 153.7, 147.5, 146.3, 137.4, 136.5, 134.1, 133.7, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.8, 127.5, 127.0, 126.4, 126.3, 125.0, 124.9, 118.9, 68.7, 67.8, 66.7, 66.4, 49.9, 49.1, 42.3, 41.5, 41.3, 39.8, 21.5, 21.2$.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{21}H_{23}NO_2$ 321.1729, encontrada
321.1729.

(3*R,4*aR**)-4a-(3-Metoxifenil)-3-[(trimetilsilil)metil]hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-ona (33a).**



Aceite amarillo

$R_f = 0.30$ (diel éter)

¹H-RMN

(400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.28$ (t, $J=7.9$ Hz, 1H, H_{5'}), 6.84 – 6.81 (m, 1H, H_{6'}), 6.81 – 6.79 (m, 1H, H_{4'}), 6.77 – 6.75 (t, $J=2.0$ Hz, 1H, H_{2'}), 3.96 (dddd, $J=11.1, 8.8, 5.9, 2.0$ Hz, 1H, H₃), 3.81 (s, 3H, H₁₀), 3.75 (td, $J=11.1, 7.7$ Hz, 1H, H_{7A}), 3.64 – 3.51 (m, 1H, H_{7B}), 2.45 (dd, $J=13.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{4A}), 2.38 (dd, $J=10.9, 6.3$ Hz, 1H, H_{5A}), 1.95 – 1.80 (m, 2H, H_{5B}, H_{6A}), 1.72 (dd, $J=13.4, 11.5$ Hz, 1H, H_{4B}), 1.62 – 1.46 (m, 1H, H_{6B}), 1.11 (dd, $J=14.4, 5.9$ Hz, 1H, H_{8A}), 0.87 (dd, $J=14.4, 8.9$ Hz, 1H, H_{8B}), –0.07 (s, 9H, H₉).

¹³C-RMN

(100 MHz, CDCl₃)

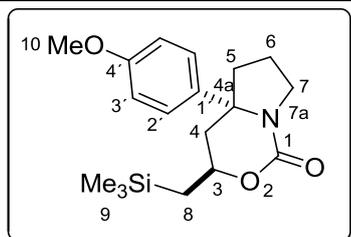
$\delta = 159.7, 153.8, 145.6, 129.6, 117.8, 112.1, 111.9, 73.5, 67.1, 55.2, 46.7, 43.8, 41.7, 23.8, 20.9, -1.0$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₁₈H₂₇NO₃Si 333.1843, encontrada 333.1843.

(3*R,4*aR**)-4a-(4-Metoxifenil)-3-[(trimetilsilil)metil]hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-ona (33b).**



Sólido blanco

$R_f = 0.30$ (diel éter)

¹H-RMN

(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.15$ (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_{2'}), 6.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_{3'}), 4.04–3.90 (m, 1H, H₃), 3.83 (s, 3H, H₁₀), 3.76 (td, $J=10.7, 7.6$ Hz, 1H, H_{7A}), 3.58 (td, $J=10.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{7B}), 2.41 (dd, $J=13.4, 2.1$ Hz, 1H, H_{4A}), 2.37–2.31 (m, 1H, H_{5A}), 1.94 – 1.81 (m, 2H, H_{5B}, H_{6A}), 1.73 (dd, $J=13.4, 11.5$ Hz, 1H, H_{4B}), 1.62 – 1.40 (m, 1H, H_{6B}), 1.13 (dd, $J=14.4, 5.9$ Hz, 1H, H_{8A}), 0.88 (dd, $J=14.4, 8.9$ Hz, 1H, H_{8B}), –0.06 (s, 9H, H₉).

¹³C-RMN

(75 MHz, CDCl₃)

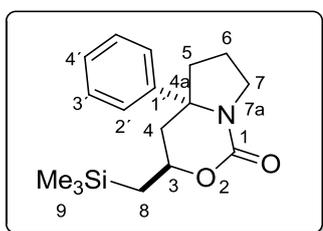
$\delta = 158.7, 153.8, 135.7, 126.6, 113.9, 73.4, 66.7, 55.3, 46.6, 44.0, 41.7, 23.9, 20.8, -1.0$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₁₈H₂₇NO₃Si 333.1843, encontrada 333.1844.

(3*R,4*aR**)-4*a*-Fenil-3-[(trimetilsilil)metil]hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-ona (33*c*).**



Aceite incoloro

$R_f = 0.35$ (diel éter)

¹H-RMN

(400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.37$ (t, $J=7.2$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.29 (t, $J= 7.20$ Hz, 1H, H_{4'}), 7.23 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, H_{2'}), 3.92 (dddd, $J=11.6$, 9.0 , 5.7 , 1.9 , 1H, H₃), 3.76 (td, $J= 10.4$, 8.2 Hz, 1H, H_{7A}), 3.58 (t aparente, $J=10.4$ Hz, 1H, H_{7B}), $2.47 - 2.37$ (m, 2H, H_{4A}, H_{5A}), $2.00 - 1.81$ (m, 2H, H_{5B}, H_{6A}), 1.75 (dd, $J=13.4$, 11.6 Hz, 1H, H_{4A}), $1.63 - 1.43$ (m, 1H, H_{6B}), 1.11 (dd, $J=14.4$, 5.8 Hz, 1H, H_{8A}), 0.88 (dd, $J=14.4$, 9.1 Hz, 1H, H_{8B}), -0.09 (s, 9H, H₉).

¹³C-RMN

(100 MHz, CDCl₃)

$\delta = 153.9$, 143.7 , 128.5 , 127.3 , 125.4 , 73.5 , 67.2 , 46.6 , 43.8 , 41.6 , 23.8 , 20.8 , -1.1 .

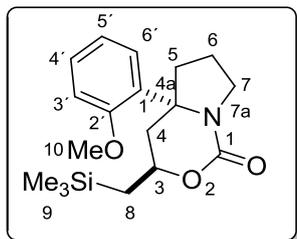
HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₁₇H₂₅NO₂Si 303.1766, encontrada 303.1768.

(3*R,4*aR**)-4*a*-(2-Metoxifenil)-3-[(trimetilsilil)metil]hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-**

c][1,3]oxazin-1-ona (33d).



Sólido marrón

$R_f = 0.30$ (dietil éter)

¹H-RMN

(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.30$ (t aparente, $J=7.5$ Hz, 1H, H_{4'}), 7.14 (dd, $J=7.5, 1.4$ Hz, 1H, H_{5'}), 6.97 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H_{6'}), 6.92 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H_{3'}), 4.02–3.84 (m, 1H, H₃), 3.87 (s, 3H, H₁₀), 3.76 (dd, $J=10.4, 8.0$ Hz, 1H, H_{7A}), 3.57 (t aparente, $J=10.4$ Hz, 1H, H_{7B}), 3.07 (dd, $J=13.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{4A}), 2.70 (dd, $J=11.4, 6.3$ Hz, 1H, H_{5A}), 1.90–1.73 (m, 2H, H_{5B}, H_{6A}), 1.64–1.39 (m, 2H, H_{4B}, H_{6B}), 1.14 (dd, $J=14.3, 5.0$ Hz, 1H, H_{8A}), 0.91 (dd, $J=14.3, 10.0$ Hz, 1H, H_{8B}), -0.09 (s, 9H, H₉).

¹³C-RMN

(75 MHz, CDCl₃)

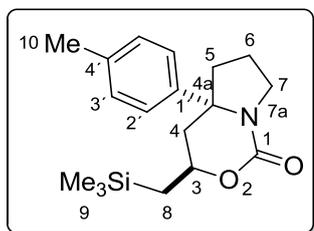
$\delta = 154.8, 154.0, 130.2, 129.0, 128.8, 120.6, 111.2, 74.21, 66.7, 54.8, 46.7, 40.1, 38.9, 23.8, 21.4, -1.2$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₁₈H₂₇NO₃Si 333.1843, encontrada 333.1844.

(3*R,4*aR**)-3-[(Trimetilsilil)metil]-4*a*-(*p*-tolil)-hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-ona (33e).**



Sólido blanco

$R_f = 0.33$ (diel éter)

^1H -RMN

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.18$ (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 3.95 (dddd, $J=8.7, 8.1, 6.0, 2.1$ Hz, 1H, H_3), 3.76 (td, $J=11.1, 7.7$ Hz, 1H, H_{7A}), 3.57 (ddd, $J=11.1, 9.5$ Hz, 1.4, 1H, H_{7B}), $2.46 - 2.38$ (m, 2H, $\text{H}_{4A}, \text{H}_{5A}$), 2.35 (s, 3H, H_{10}), $1.96 - 1.81$ (m, 2H, $\text{H}_{5B}, \text{H}_{6A}$), 1.73 (dd, $J=13.4, 11.5$ Hz, 1H, H_{4B}), $1.62 - 1.42$ (m, 1H, H_{6B}), 1.12 (dd, $J=14.4, 6.0$ Hz, 1H, H_{8A}), 0.87 (dd, $J=14.4, 8.8$ Hz, 1H, H_{8B}), -0.06 (s, 9H, H_9).

^{13}C -RMN

(75 MHz, CDCl_3)

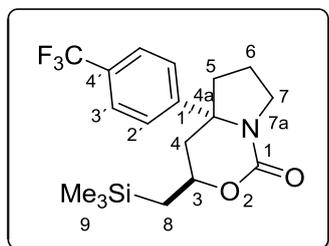
$\delta = 153.8, 140.7, 136.9, 129.2, 129.1, 125.3, 73.4, 66.9, 46.6, 43.9, 41.7, 23.9, 20.8, -1.0$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$ 317.1856, encontrada 317.1855.

(3*R,4*aR**)-4a-(4-(Trifluorometil)fenil)-3-((trimetilsilil)metil)hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-ona. (33f)**



Sólido blanco

$R_f = 0.32$ (dietil éter)

¹H-RMN

(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.66$ (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H_{2'}), 3.94 – 3.76 (m, 2H, H₃-H_{7A}), 3.60 (t aparente, $J=10.1$ Hz, 1H, H_{7B}), 2.50 – 2.36 (m, 2H, H_{4A}, H_{5A}), 2.03 – 1.90 (m, 2H, H_{5B}, H_{6A}), 1.82 (dd, $J=13.5, 11.7$ Hz, 1H, H_{4B}), 1.57 – 1.40 (m, 1H, H_{6B}), 1.13 (dd, $J=14.4, 6.2$ Hz, 1H, H₈), 0.88 (dd, $J=14.5, 8.5$ Hz, 1H, H₈), -0.05 (s, 9H, H₉).

¹³C-RMN

(75 MHz, CDCl₃)

$\delta = 153.6, 148.0, 126.0, 125.7$ (c, $J_{C-F} = 3.7$ Hz), 73.4, 67.1, 46.7, 43.7, 41.7, 23.9, 20.8, -1.0.

¹⁹F-RMN

(282 MHz, CDCl₃)

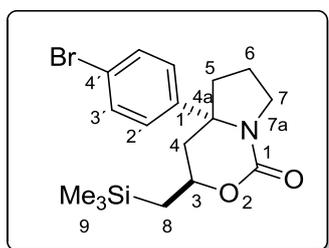
$\delta = -68.43$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₁₈H₂₄F₃NO₂Si 371.1543, encontrada 371.1542.

(3*R,4*aR**)-4*a*-(4-Bromofenil)-3-[(trimetilsilil)metil]hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-ona (33g).**



Sólido blanco

$R_f = 0.32$ (diel éter)

¹H-RMN

(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.44$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{2'}), $3.94 - 3.76$ (m, 2H, H₃-H_{7A}), 3.64 (t aparente, $J = 10.1$ Hz, 1H, H_{7B}), $2.52 - 2.40$ (m, 2H, H_{4A}, H_{5A}), $2.03 - 1.90$ (m, 2H, H_{5B}, H_{6A}), 1.80 (dd, $J = 13.5, 11.7$ Hz, 1H, H_{4B}), $1.57 - 1.40$ (m, 1H, H_{6B}), 1.13 (dd, $J = 14.4, 6.2$ Hz, 1H, H₈), 0.88 (dd, $J = 14.5, 8.5$ Hz, 1H, H₈), -0.05 (s, 9H, H₉).

¹³C-RMN

(75 MHz, CDCl₃)

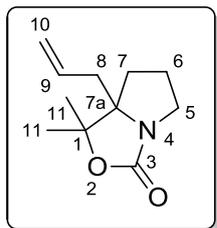
$\delta = 153.9, 143.7, 128.5, 127.3, 125.4, 73.5, 67.2, 46.6, 43.8, 41.6, 23.8, 20.8, -1.1$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₁₇H₂₄BrNO₂Si 381.0760, encontrada 381.0760.

7a-Allyl-1,1-metiltetrahidropirrolol[1,2-c]oxazol-3(1H)-ona (34).



Aceite amarillo

$R_f = 0.40$ (dietil éter)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 5.76$ (ddt, $J=17.0, 9.7, 7.2$ Hz, 1H, H_9), 5.21 (d, $J=17.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{10\text{A}}$), 5.20 (d, $J=9.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{10\text{B}}$), $3.94 - 3.69$ (m, 2H, H_5), $3.24 - 3.01$ (m, 2H, H_5), 2.40 (dd, $J=14.5, 7.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{A}}$), 2.32 (dd, $J=14.5, 7.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{B}}$), $2.08 - 1.98$ (m, 1H, $\text{H}_{7\text{A}}$), $1.94 - 1.82$ (m, 1H, $\text{H}_{7\text{B}}$), 1.53 y 1.40 (2s, 6H, H_{11}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

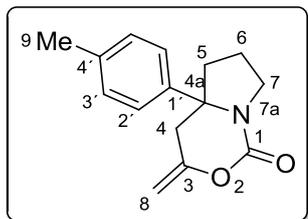
$\delta = 161.3, 132.4, 119.5, 82.7, 73.2, 44.9, 36.2, 28.4, 24.5, 23.7$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ 195.1312, encontrada 195.1312.

3-Methylene-4a-(4-metilfenil)hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-ona (38a).



Aceite amarillo

 $R_f = 0.40$ (diel éter) **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.16$ (d, $J=8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$), 7.06 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$), 4.49 (s, 1H, H_{8A}), 3.93 (t, $J=1.7$ Hz, 1H, H_{8B}), $3.84 - 3.60$ (m, 2H, H_7), 3.03 (d, $J=13.8$ Hz, 1H, H_{4A}), 2.60 (dt, $J=13.8, 1.7$ Hz, 1H, H_{4B}), 2.45 (dd, $J=11.2, 6.2$ Hz, 1H, H_{5A}), 2.34 (s, 3H, H_9), $2.13 - 1.85$ (m, 2H, H_{5B} , H_{6A}), $1.78 - 1.50$ (m, 1H, H_{6B}).

 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3)

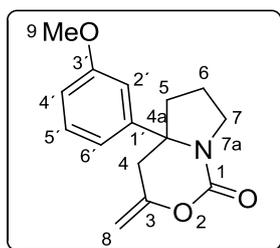
$\delta = 150.7, 138.9, 137.2, 129.2, 129.2, 124.9, 93.9, 66.2, 46.8, 41.6, 40.9, 21.0$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ 243.1322, encontrada 243.1323.

3-Metileno-4a-(3-metoxifenil)hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-ona (38b).



Aceite amarillo

 $R_f = 0.35$ (diel éter)

¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.28$ (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{5'}), 6.82 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H, H_{6'}), 6.79 – 6.74 (m, 1H, H_{4'}), 6.71 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{2'}), 4.49 (s, 1H, H₈), 3.94 (s, 1H, H₈), 3.82 (s, 3H, H₉), 3.73 (dd, $J = 9.3, 7.2$ Hz, 1H, H_{7A}), 3.70 (dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 1H, H_{7B}), 3.05 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H_{4A}), 2.60 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H_{4B}), 2.47 (dd, $J = 11.3, 6.2$ Hz, 1H, H_{5A}), 2.12 – 1.82 (m, 2H, H_{5B}, H_{6A}), 1.75 – 1.54 (m, 1H, H_{6B}).

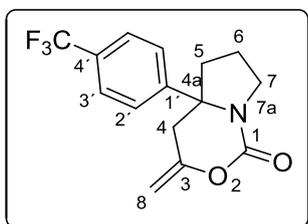
¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

$\delta = 159.7, 150.6, 143.8, 129.6, 117.4, 112.0, 111.7, 94.0, 66.4, 55.2, 46.8, 41.6, 40.8, 21.0$.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₁₅H₁₇NO₃ 259.1242, encontrada 259.1242.

3-Metileno-4a-[4-(trifluorometil)fenil]hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-ona (38c).



Sólido blanco

$R_f = 0.4$ (dielil éter)

¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.64$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{2'}), 4.51 (s ancho, 1H, H_{8A}), 3.95 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H_{8B}), 3.87–3.61 (m, 2H, H₇), 3.06 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H_{4A}), 2.67 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H_{4B}), 2.48 (dd, $J = 11.9,$

6.3 Hz, 1H, H_{5A}), 2.19 – 1.90 (m, 2H, H_{5B}, H_{6A}), 1.59 – 1.48 (m, 1H, H_{6B}).

¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

δ= 150.21, 150.0, 146.2, 129.7, 125.7 (c, J_{C-F}= 3.7 Hz),
125.6, 94.5, 66.4, 46.9, 41.6, 40.7, 21.0.

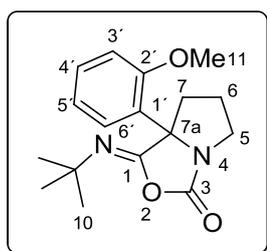
¹⁹F-RMN
(282 MHz, CDCl₃)

δ= -62.59.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₁₅H₁₄F₃NO₂ 297.1058, encontrada
297.1058.

1-(tert-Butilimino)-7a-(2-metoxifenil)tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-3(1H)-one (41)



Sólido blanco

R_f = 0.4 (diethyl éter)

¹H-RMN
(400 MHz, CDCl₃)

δ = 7.35 (t, J= 7.6 Hz, 1H, H_{4'}), 7.31 (d, J= 7.6 Hz, 1H, H_{6'}), 6.95 (t, J= 7.6 Hz, 1H, H_{5'}), 6.94 (d, J= 7.6 Hz, 1H, H_{2'}), 3.82 (s, 3H, H₁₁), 3.77 (ddd, J= 11.6, 8.9, 7.8 Hz, 1H, H_{5A}), 3.14 (ddd, J= 11.6, 10.2, 4.0 Hz, 1H, H_{5B}), 2.93 (dd, J= 13.5, 6.8 Hz, 1H, H_{7A}), 2.31 – 2.21 (m, 1H, H_{6A}), 2.20 – 2.09 (m, 1H, H_{6B}), 1.92 (ddd, J= 13.5, 11.6, 9.5 Hz, 1H, H_{7B}), 1.26 (s, 9H, H₁₀).

Parte Experimental

¹³C-RMN $\delta = 158.2, 157.0, 151.1, 130.1, 126.9, 125.5, 119.9,$
(100 MHz, CDCl₃) $111.6, 72.3, 55.2, 44.8, 33.1, 30.7, 29.5, 25.8.$

HRMS Calculada para C₁₇H₂₂N₂O₃ 302.1682, encontrada
(70 eV, IE) 302.1682.

Capítulo 3

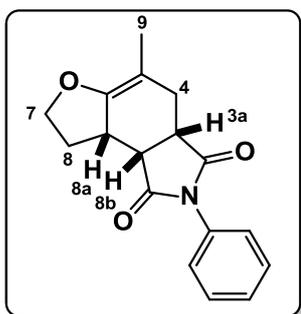
Sección 3.2

Síntesis de los compuestos 45, 47, 53 y 57.

Sobre una disolución de AuCl_3 (3 mol %) y del alqueno **44** ó **46** en diclorometano seco (2 mL), se adiciona el correspondiente derivado de 5-hexen-3-in-1-ol **X** o *N*-(5-hexen-3-in-1-il)carbamato de metilo **56** en un tubo de carrusel a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, ésta se filtra a través de celita[®] eluyendo con diclorometano y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando mezclas de hexano y acetato de etilo o dietil éter como eluyente.

En aquellos casos en los que fue necesario calentar, la reacción se llevó a cabo en 1,2-dicloetano como disolvente siendo el recto del procedimiento experimental igual al anteriormente descrito.

(3a*S**,8a*S**,8b*R**)-2-Fenil-5-metil-3a,4,7,8,8a,8b-hexahidro-1*H*-furo[3,2-*e*]isoindol-1,3(2*H*)-diona (45a).



Aceite amarillo.

$R_f = 0.21$ (hexano:acetato de etilo 3:1)

¹H-RMN

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.50 - 7.34$ (m, 3H, H_{Ar}), $7.22 - 7.19$ (m, 2H, H_{Ar}),
 4.09 (br d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\text{A}}$), 4.07 (dd, $J = 6.7, 1.2$
 Hz, 1H, $\text{H}_{7\text{B}}$), 3.39 (t aparente, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{b}}$),
 3.23 (ddd, $J = 7.1, 5.3, 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.95 - 2.81

(m, 1H, H_{8a}), 2.71 – 2.54 (m, 2H, H₈), 2.43 – 2.19 (m, 2H, H₄), 1.71 (dd, $J= 1.9, 1.0$ Hz, 3H, H₉).

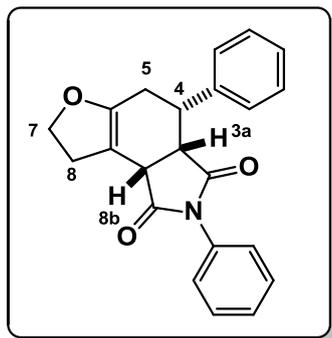
¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

$\delta= 178.55, 176.73, 150.63, 131.86, 128.99, 128.49, 126.38, 97.74, 70.21, 42.30, 41.34, 36.41, 29.67, 26.65, 15.38.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₁₇H₁₇NO₃ 283.1196, encontrada 283.1199.

(3a*S,4*S**,8*bS**)-2,4-Difenil-3a,4,5,7,8,8*b*-hexahidro-1*H*-furo[3,2-*e*]isoindol-1,3(2*H*)-diona (45b).**



Aceite amarillo

$R_f = 0.20$ (hexano:acetato de etilo 3:1)

¹H-RMN
(400 MHz, CDCl₃)

$\delta= 7.41 - 7.27$ (m, 8H, H_{Ar}), 6.92 (br d, $J= 7.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.53 (dd, $J= 10.4, 7.4$ Hz, 1H, H_{7A}), 4.49 (d, $J= 10.4$ Hz, 1H, H_{7B}), 3.77 (d ancho, $J= 7.5$ Hz, 1H, H_{8b}), 3.67 (dd, $J= 7.5, 5.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 3.57 (dt, $J= 8.4, 5.0$ Hz, 1H, H₄), 3.07 – 2.99 (m, 1H, H_{8A}), 2.87 – 2.79 (m,

1H, H_{8B}), 2.70 (ddc ancho, $J= 17.0, 8.4, 2.5$ Hz, 1H, H_{5A}), 2.58 (d ancho, $J= 17.0$ Hz, 1H, H_{5B}).

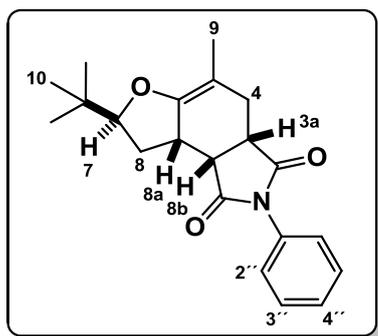
¹³C-RMN
(100 MHz, CDCl₃)

$\delta= 175.71, 174.92, 154.60, 140.18, 131.43, 128.84, 128.43, 128.31, 128.20, 127.18, 126.27, 100.51, 70.26, 45.72, 42.43, 39.48, 30.85, 25.53.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₂H₁₉NO₃ 345.1392, encontrada 345.1394.

(3a*S,7*S**,8a*S**,8b*R**)-7-*tert*-Butil-2-fenil-5-metil-3a,4,7,8,8a,8b-hexahidro-1*H*-furo[3,2-*e*]isoindol-1,3(2*H*)-diona (45c).**



Sólido marrón

$R_f = 0.25$ (hexano:acetato de etilo 5:1)

¹H-RMN
(400 MHz, CDCl₃)

$\delta= 7.45$ (t, $J= 7.7$ Hz, 2H, H_{3'-'}), 7.37 (t, $J= 7.7$ Hz, 1H, H_{4'-'}), 7.20 (d, $J= 7.7$ Hz, 2H, H_{2'-'}), 3.86 (t aparente, $J= 7.5$ Hz, 1H, H₇), 3.29 (t, $J= 7.8$ Hz, 1H, H_{8b}), 3.16 (dd, $J= 7.8, 6.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.83 – 2.79 (m, 1H, H_{8a}), 2.77 – 2.73 (m, 1H, H_{8A}), 2.61 (d, $J= 15.0$ Hz, 1H, H_{4A}),

2.34 (dd, $J=15.0, 6.0$ Hz, 1H, H_{4B}), 2.06 – 1.98 (m, 1H, H_{8B}), 1.71 (s, 3H, H₉), 0.91 (s, 9H, H₁₀).

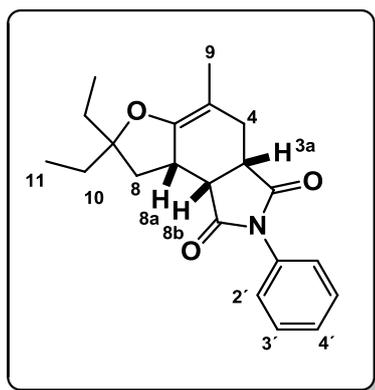
¹³C-RMN
(100 MHz, CDCl₃)

$\delta = 178.92, 177.45, 151.83, 132.02, 129.12, 128.59, 126.54, 96.43, 90.22, 42.53, 41.09, 37.32, 34.07, 30.34, 26.19, 25.37, 15.48.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₁H₂₅NO₃ 339.1834, encontrada 339.1836.

(3a*S,8a*S**,8b*R**)-7,7-Dietil-2-fenil-5-metil-3a,4,7,8,8a,8b-hexahidro-1*H*-furo[3,2-*e*]isoindol-1,3(2*H*)-diona. (45d).**



Aceite amarillo

$R_f = 0.23$ (hexano:acetato de etilo 5:1)

¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.49 - 7.43$ (m, 2H, H_{3'}), $7.41 - 7.37$ (m, 1H, H_{4'}), $7.23 - 7.19$ (m, 2H, H_{2'}), $3.37 - 3.30$ (m, 1H, H_{8b}) $3.24 - 3.19$ (m, 1H, H_{3a}), $3.05 - 2.96$ (m, 1H, H_{8a}), 2.65 (dq, $J = 15.0, 2.0$ Hz, 1H, H_{4A}), $2.52 - 2.43$ (m, 1H, H_{8B}), 2.32 (d ancho, $J = 15.0$, 1H, H_{4B}), 2.04 (ddd, $J =$

14.0, 9.4, 1.8 Hz, 1H, H_{8a}), 1.69 (s ancho, 3H, H₉),
1.63 – 1.53 (m, 4H, H₁₀), 0.93 – 0.83 (m, 6H, H₁₁).

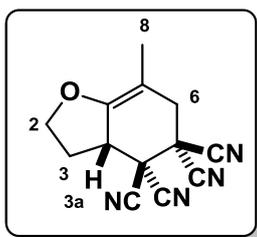
¹³C-RMN
(75 MHz, CDCl₃)

δ= 178.62, 176.70, 150.57, 131.97, 128.97, 128.40,
126.40, 96.17, 89.36, 42.48, 41.74, 36.94, 33.85,
30.37, 30.32, 29.26, 15.45, 8.15, 8.09.

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para C₂₁H₂₅NO₃ 339.1834, encontrada
339.1834.

(3aS*)-7-Metil-3,3a-dihidrobenzofuran-4,4,5,5(2H,6H)-tetracarbonitrilo. (47a).



Sólido blanco

R_f = 0.38 (hexano:acetato de etilo 3:1)

¹H-RMN
(400 MHz, CDCl₃)

δ= 4.46 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{2A}), 4.18 (ddd, *J* = 12.0,
8.0, 5.0 Hz, 1H, H_{2B}), 3.50 (m, 1H, H_{3a}), 3.04 – 3.08
(m, 2H, H₆), 2.61 (ddd, *J* = 12.0, 8.0, 5.0 Hz, 1H, H_{3A}),
2.23 (cd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 1H, H_{3B}), 1.73 (t, *J* = 1.0 Hz,
3H, H₈).

¹³C-RMN
(100 MHz, CDCl₃)

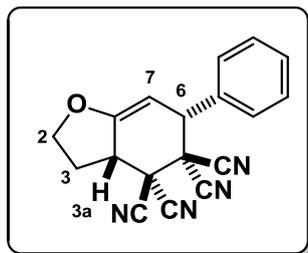
δ= 144.61, 110.93, 110.60, 110.33, 108.03, 96.10,
68.69, 42.65, 41.85, 38.96, 36.65, 28.55, 13.82.

HRMS

Calculada para $C_{13}H_{10}N_4O$ 238.0855, encontrada 238.0859.

(70 eV, IE)

(3a*S,6*R**)-6-Fenil-3,3a-dihidrobenzofuran-4,4,5,5(2*H*,6*H*)-tetracarbonitrilo (47b).**



Sólido blanco

$R_f = 0.28$ (hexano:acetato de etilo 10:1)

1H -RMN

(300 MHz, THF- d_8)

$\delta = 7.69 - 7.63$ (m, 2H, H_{Ar}), $7.54 - 7.44$ (m, 3H, H_{Ar}),
 5.30 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H_7), 4.83 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H, H_6),
 4.60 (t aparente, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{2A}), 4.36 (ddd, $J =$
 $11.6, 8.7, 5.4$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.97 (ddt, $J = 11.6, 7.4, 2.9$
Hz, 1H, H_{3a}), 2.82 (ddd, $J = 11.6, 7.4, 5.4$, 1H, H_{3A}),
 2.44 (cd, $J = 11.6, 8.7$ Hz, 1H, H_{3B}).

^{13}C -RMN

(75 MHz, THF- d_8)

$\delta = 155.22, 137.27, 133.08, 131.61, 130.29, 114.24,$
 $113.80, 112.59, 111.04, 93.91, 71.64, 49.38, 47.21,$
 $43.66, 30.96.$

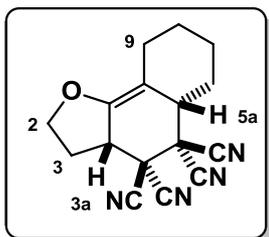
HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $C_{18}H_{12}N_4O$ 300.1011, encontrada
300.1023.

(3a*S,5a*R**)-3,3a,6,7,8,9-Hexahidronafto[1,2-*b*]furano-4,4,5,5(2*H*,5a*H*)-**

tetracarbonitrilo(47c).



Sólido blanco

 $R_f = 0.40$ (hexano:acetato de etilo 5:1) **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 4.46$ (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 4.21 – 4.12 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.53 – 3.45 (m, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 3.06 – 2.89 (m, 2H, $\text{H}_{5\text{a}}$, $\text{H}_{9\text{A}}$), 2.63 (dddd, $J = 12.3, 6.8, 4.8, 0.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{9\text{B}}$), 2.09 – 1.94 (m, 1H, $\text{H}_{3\text{A}}$), 2.37 – 2.23 (m, 2H, H_{cy} , $\text{H}_{3\text{B}}$), 1.83 – 1.63 (m, 2H, H_{cy}), 1.93 (dd, $J = 13.7, 3.7$ Hz, 1H, H_{cy}), 1.56 – 1.29 (m, 2H, H_{cy}).

 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3)

$\delta = 142.41, 111.56, 110.76, 109.80, 109.27, 104.17, 68.35, 44.23, 43.51, 41.41, 41.18, 31.13, 28.82, 26.24, 26.00, 25.12.$

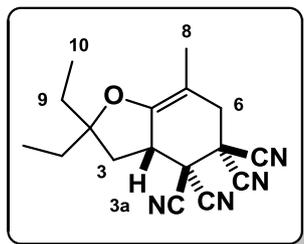
HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 278.1168, encontrada 278.1163.

(3a*S*^{*})-2,2-Dietyl-7-metil-3,3a-dihidrobenzofuran-4,4,5,5-tetracarbonitrilo

(47d).



Sólido marrón

$R_f = 0.66$ (hexano:acetato de etilo 10:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 3.60 - 3.57$ (m, 1H, H_{3a}), 3.05 (s ancho, 2H, H_6), 2.38 (ddd, $J = 12.0, 8.3, 2.2$ Hz, 1H, H_{3A}), 2.01 (td, $J = 12.0, 2.2$ Hz, 1H, H_{3B}), 1.77 – 1.64 (m, 7H, H_8, H_9), 0.99 – 0.89 (m, 6H, H_{10}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

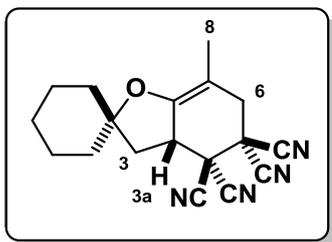
$\delta = 144.46, 111.04, 110.70, 110.39, 108.27, 95.20, 90.06, 42.85, 41.81, 38.89, 36.57, 35.11, 30.78, 30.57, 13.79, 8.20, 7.61$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 294.1481, encontrada 294.1477.

(3a*S)-7-Metil-3*H*-espiro[benzofurano-2,1'-ciclohexano]-4,4,5,5(3a*H*,6*H*)-tetracarbonitrilo(47e).**



Sólido marrón

$R_f = 0.72$ (hexano:acetato de etilo 2:1)

^1H -RMN

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 3.57 - 3.54$ (m, 1H, H_{3a}), 3.04 (c aparente, $J = 1.0$ Hz, 2H, H_6), 2.50 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H, H_{3A}), 1.85 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H, H_{3B}), 1.78 – 1.44 (m conteniendo s ancho a 1.72, 13H, $\text{H}_8, \text{H}_{cy}$).

^{13}C -RMN

(75 MHz, CDCl_3)

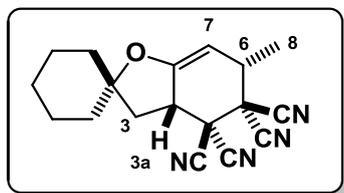
$\delta = 143.99, 111.04, 110.74, 110.41, 108.26, 95.23, 86.74, 42.82, 41.58, 38.92, 38.07, 38.04, 36.65, 36.03, 24.84, 23.04, 22.96, 13.91$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 306.1481, encontrada 306.1490.

(3a*S)-6-Metil-3*H*-espiro[benzofurano-2,1'-ciclohexano]-4,4,5,5(3a*H*,6*H*)-tetracarbonitrilo. (47f).**



Sólido blanco

$R_f = 0.72$ (hexano:acetato de etilo 5:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 4.91$ (dt, $J = 3.5, 2.2$ Hz, 1H, H_7), 3.58 (ct aparente, $J = 6.5, 2.2$ Hz, 1H, H_{3a}), 3.35 (cdd, $J = 7.2, 3.5, 2.2$ Hz, 1H, H_6), 2.55 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H, H_3), $1.80 - 1.67$ (m, 6H, H_{cy}), 1.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_8), $1.57 - 1.44$ (m, 4H, H_{cy}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

$\delta = 149.61, 111.51, 110.77, 110.24, 109.12, 93.70, 87.57, 43.47, 41.71, 40.76, 38.05, 37.76, 35.88, 24.78, 22.99, 22.93, 19.86$.

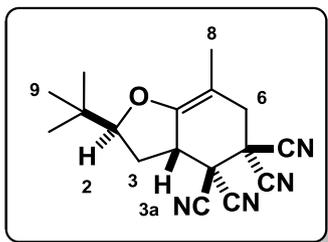
HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 306.1481, encontrada 306.1486.

(2*S,3a*S**)-2-*tert*-Butil-7-metil-3,3a-dihidrobzofurano-4,4,5,5(2*H*,6*H*)-**

tetracarbonitrilo (47g).



Sólido blanco

 $R_f = 0.69$ (hexano:acetato de etilo 5:1) **$^1\text{H-RMN}$** (400 MHz, CD_2Cl_2)

$\delta = 4.19$ (dd, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H, H_2), 3.43 (dc, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H, H_{3a}), 3.06 (s ancho, 2H, H_6), 2.46 (ddd, $J = 13.0, 9.6, 2.4$ Hz, 1H, H_{3A}), 2.22 (ddd, $J = 13.0, 10.9, 9.6$ Hz, 1H, H_{3B}), 1.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H, H_8), 0.97 (s, 9H, H_9).

 $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CD_2Cl_2)

$\delta = 144.76, 110.97, 110.64, 110.39, 108.21, 96.32, 88.62, 42.94, 41.16, 38.93, 36.59, 34.59, 27.46, 25.06, 13.96$.

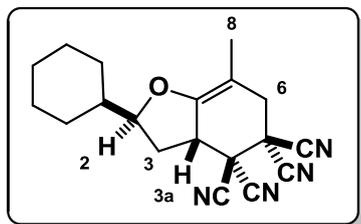
HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 294.1481, encontrada 294.1483.

 $(2S^*,3aS^*)$ -2-Ciclohexil-7-metil-3,3a-dihidrobencofurano-4,4,5,5(2H,6H)-

tetracarbonitrilo (47h).



Sólido blanco

$R_f = 0.65$ (hexano:acetato de etilo 5:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 4.25$ (td aparente, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, H_2), 3.48 – 3.40 (m, 1H, H_{3a}), 3.05 (q aparente, $J = 1.1$ Hz, 2H, H_6), 2.47 (ddd, $J = 12.0, 8.1, 1.4$ Hz, 1H, H_{3A}), 2.21 (td aparente, $J = 12.0, 8.8$ Hz, 1H, H_{3B}), 1.93 – 1.65 (m conteniendo s ancho a 1.73, 9H, $\text{H}_{cy}, \text{H}_8$), 1.51 – 0.86 (m, 5H, H_{cy}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

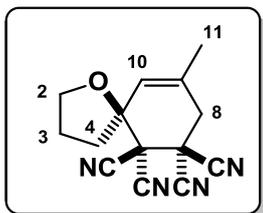
$\delta = 144.50, 110.98, 110.72, 110.40, 108.15, 95.71, 85.11, 42.83, 41.91, 41.90, 40.82, 38.95, 36.66, 28.77, 28.59, 25.96, 25.48, 25.36, 13.91$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ 320.1592, encontrada 320.1588.

9-Metil-1-oxaespиро[4.5]dec-9-en-6,6,7,7-tetracarbonitrilo (53a).



Sólido blanco

 $R_f = 0.22$ (hexano:acetato de etilo 3:1) **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 5.53$ (q, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{10}), 4.22 (dt, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 1H, H_{2A}), 4.15 (dt, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.07 (d, $J = 18.5$ Hz, H_{8A}), 3.01 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, H_{8B}), 2.58 (ddd, $J = 13.5, 9.3, 7.7$ Hz, 1H, H_{4A}), $2.36 - 2.10$ (m, 3H, $\text{H}_3, \text{H}_{4B}$), 1.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, H_{11}).

 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3)

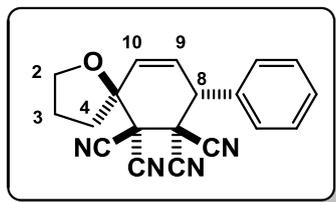
$\delta = 129.44, 124.36, 111.53, 110.34, 109.93, 109.82, 82.18, 71.46, 47.95, 37.68, 37.12, 36.24, 25.68, 22.50$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ 252.1011, encontrada 252.1003.

(5*S,8*R**)-8-Fenil-1-oxaespиро[4.5]dec-9-en-6,6,7,7-tetracarbonitrilo (53b).**



Sólido blanco

$R_f = 0.22$ (hexano:acetato de etilo 3:1)

¹H-RMN

(300 MHz, C₆D₆)

$\delta = 7.53 - 7.43$ (m, 5H, H_{Ar}), 6.02 (dd, $J = 10.7, 2.6$ Hz, 1H, H₉), 5.90 (dd, $J = 10.7, 2.0$ Hz, 1H, H₁₀), 4.49 (dd, $J = 2.6, 2.0$ Hz, 1H, H₈), 4.24 (dt, $J = 8.7, 6.5$ Hz, 1H, H_{2A}), 2.97 – 2.87 (m, 1H, H_{4A}), 4.11 (dt, $J = 8.7, 6.5$ Hz, 1H, H_{2B}), 2.44 – 2.20 (m, 3H, H₃, H_{4B}).

¹³C-RMN

(75 MHz, C₆D₆)

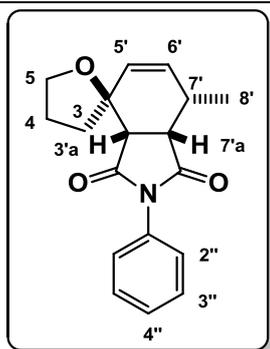
$\delta = 132.78, 131.90, 130.24, 129.40, 129.38, 124.28, 110.41, 109.50, 109.18, 82.77, 69.61, 49.54, 46.59, 37.14, 26.69.$

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₁₉H₁₄N₄O 314.1202, encontrada 314.1195.

(2*S,3*a*'*S**,7'*S**,7*a*'*S**)-2'-Fenil-7'-metil-4,5,7',7*a*'-tetrahidro-3*H*-espiro[furano-2,4'-isoindol]-1',3'(2'*H*,3*a*'*H*)-diona (53c).**



Sólido blanco

$R_f = 0.25$ (hexano:acetato de etilo 3:1)

¹H-RMN

(600 MHz, C₆D₆)

$\delta = 7.44$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{2''}), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{3''}), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{4''}), 5.72 (dd, $J = 9.4, 2.4$ Hz, 1H, H_{6'}), 5.70 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 1H, H_{5'}), 3.66 (c aparente, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{5B}), 3.62 (td, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H, H_{5B}), $3.25 - 3.23$ (m, 1H, H_{7'}), 2.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{3'a}), 2.88 (t aparente, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{7'a}), 2.58 (dt, $J = 13.0, 8.9$ Hz, 1H, H_{3A}), 2.05 (ddd, $J = 13.0, 7.9, 4.0$, 1H, H_{3B}), $1.80 - 1.75$ (m, 1H, H_{4A}), $1.73 - 1.66$, (m, 1H, H_{4B}), 1.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, H_{8'}).

¹³C-RMN

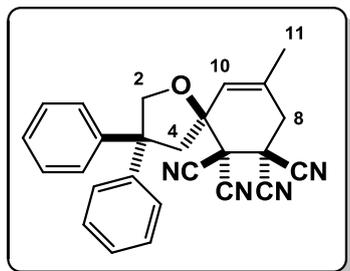
(100 MHz, C₆D₆)

$\delta = 176.25, 175.55, 137.74, 133.46, 131.81, 128.95, 128.43, 126.43, 79.49, 66.54, 50.87, 43.04, 35.86, 28.91, 25.39, 17.20.$

HRMS
(70 eV, IE)

Calculada para $C_{18}H_{19}NO_3$ 297.1365, encontrada
297.1378.

(5S*)-3,3-Difenil-9-metil-1-oxaespiro[4.5]dec-9-en-6,6,7,7-tetracarbonitrilo (53d).



Aceite rojo

$R_f = 0.64$ (hexano:acetato de etilo 3:1)

1H -RMN

(300 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 7.44 - 7.19$ (m, 10H, H_{Ar}). 5.20 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H_{2A}), 4.76 (s ancho, 1H, H_{10}), 4.41 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.46 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_{4A}), 3.10 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_{4B}), 2.97 (s ancho, 2H, H_8), 1.64 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C -RMN

(75 MHz, $CDCl_3$)

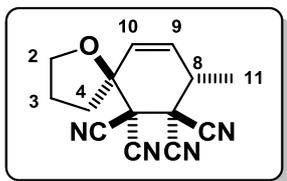
$\delta = 143.06, 142.77, 129.29, 128.94, 128.83, 127.28, 127.16, 127.01, 126.48, 124.17, 111.52, 110.23, 110.07, 109.79, 83.11, 77.89, 55.94, 49.44, 48.15, 36.90, 36.10, 22.69$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $C_{26}H_{20}N_4O$ 404.1594, encontrada
404.1588.

(5*S,8*S**)-8-Methyl-1-oxaspiro[4.5]dec-9-ene-6,6,7,7-tetracarbonitrile (53e).**



Sólido blanco

 $R_f = 0.25$ (hexano:acetato de etilo 3:1) **$^1\text{H-RMN}$** (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 5.75$ (dd, $J = 10.6, 2.3$ Hz, 1H, H_9), 5.61 (dd, $J = 10.6, 2.3$ Hz, 1H, H_{10}), 4.19 (dt, $J = 8.6, 6.5$ Hz, 1H, H_{2A}), 4.05 (dt, $J = 8.6, 6.5$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.39 (ct, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 1H, H_8), $2.86 - 2.77$ (m, 1H, H_{3A}), $2.37 - 2.14$ (m, 3H, $\text{H}_{3A}, \text{H}_4$), 1.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_{11}).

 $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)

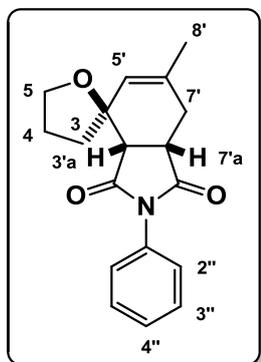
$\delta = 130.03, 125.59, 110.66, 110.58, 109.31, 109.19, 82.74, 69.61, 48.85, 45.21, 37.09, 36.51, 26.59, 17.16$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ 252.1011, encontrada 252.1005.

(2*S,3*a*'*S**,7*a*'*S**)-2'-Fenil-6'-metil-4,5,7',7*a*'-tetrahidro-3*H*-espiro[*furano*-2,4'-*isoindol*]-1',3'(2'*H*,3*a*'*H*)-diona (53f).**



Aceite amarillo

$R_f = 0.25$ (hexano:acetato de etilo 3:1)

¹H-RMN

(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.49 - 7.43$ (m, 2H, H_{3''}), $7.41 - 7.37$ (m, 1H, H_{4''}), $7.23 - 7.19$ (m, 2H, H_{2''}), 5.61 (dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H, H₅), 3.82 (t aparente, $J = 7.2$ Hz, 2H, H₅), 3.40 (td, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H, H_{7'a}), 3.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{3'a}), 2.85 (ddc, $J = 15.4, 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H_{7'A}), 2.59 - 2.51 (m, 2H, H_{3A}, H_{7'B}), 2.15 - 1.95 (m, 3H, H_{3B}, H₄), 1.81 (t aparente, $J = 1.5$ Hz, 3H, H₈).

¹³C-RMN

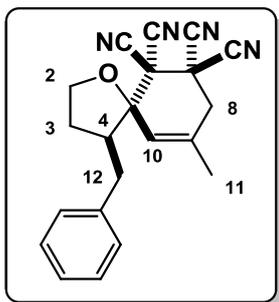
(75 MHz, CDCl₃)

$\delta = 179.05, 175.77, 140.53, 131.86, 128.97, 128.46, 127.33, 126.32, 80.27, 66.42, 49.19, 38.74, 35.35, 29.26, 25.52, 23.65$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₁₈H₁₉NO₃ 297.1365, encontrada 297.1378.

(4*S,5*R**)-4-Benzil-9-metil-1-oxaespиро[4.5]dec-9-en-6,6,7,7-tetracarbonitrilo (53g).**

Sólido blanco

 $R_f = 0.32$ (hexano:acetato de etilo 3:1)**¹H-RMN**(300 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.39 - 7.26$ (m, 5H, H_{Ar}), 5.64 (c aparente, $J = 1.1$ Hz, 1H, H₁₀), 4.20 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_{2A}), 4.00 (ddd, $J = 11.5, 8.9, 5.1$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.19 – 3.01 (m, 3H, H₈, H_{12A}), 2.84 (tdd, $J = 11.3, 6.7, 2.6$ Hz, 1H, H₄), 2.54 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H, H_{12B}), 2.26 – 2.18 (m, 1H, H_{3A}), 2.00 – 1.85 (m conteniendo s a 1.98, 4H, H_{3B}, H₁₁).

¹³C-RMN(75 MHz, CDCl₃)

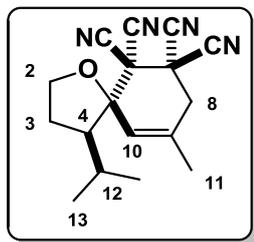
$\delta = 138.76, 131.07, 128.81, 128.45, 126.92, 121.52, 111.56, 110.28, 110.15, 109.85, 82.46, 69.56, 51.13, 48.07, 37.38, 36.89, 36.28, 32.55, 23.08.$

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para C₂₁H₁₈N₄O 342.1492, encontrada 342.1503.

(4*R,5*R**)-4-Isopropil-9-metil-1-oxaespиро[4.5]dec-9-en-6,6,7,7-tetracarbonitrilo (53h).**



Aceite rojo

$R_f = 0.45$ (hexano:acetato de etilo 3:1)

$^1\text{H-RMN}$

(400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 5.63$ (s ancho, 1H, H_{10}), 4.19 – 4.10 (m, 2H, H_2), 3.07 (dq, $J = 18.0$ Hz, 1.0 Hz, 1H, H_{8A}), 3.00 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, H_{8B}), 2.57 (ddd, $J = 10.0, 7.6, 3.0$ Hz, 1H, H_4), 2.27 (dddd, $J = 12.8, 10.4, 5.7, 3.0$, 1H, H_{3A}), 2.10 – 1.96 (m, 2H, $\text{H}_{3B}, \text{H}_{12}$), 1.92 (s ancho, 3H, H_{11}), 1.11 y 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(100 MHz, CDCl_3)

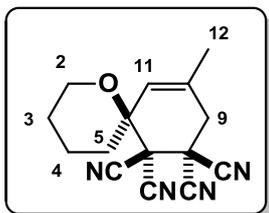
$\delta = 131.01, 121.98, 111.55, 110.45, 109.87, 84.74, 69.63, 53.76, 48.40, 37.68, 36.16, 27.49, 27.37, 24.05, 23.12, 19.84$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 294.1492, encontrada 294.1502.

(6*S)-10-Metil-1-oxaespиро[5.5]undec-10-en-7,7,8,8-tetracarbonitrilo (53i).**



Sólido blanco

 $R_f = 0.30$ (hexano:acetato de etilo 3:1) **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 6.15$ (s ancho, 1H, H_{11}), 3.94 (dt aparente, $J = 11.6, 2.0$ Hz, 1H, H_{2A}), 3.68 (td, $J = 11.6, 3.7$ Hz, 1H, H_{2B}), 3.11 (s ancho, 2H, H_9), $2.13 - 1.70$ (m conteniendo s ancho a 1.96 , 9H, $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_{12}$).

 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3)

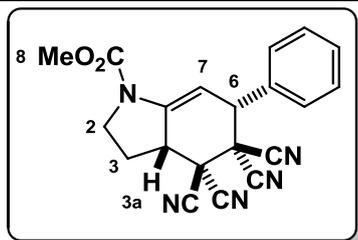
$\delta = 132.67, 119.18, 112.07, 110.72, 109.85, 109.20, 72.77, 63.01, 49.36, 37.57, 36.01, 31.89, 23.98, 23.01, 18.03$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 266.1206, encontrada 266.1212.

(3a*S,6*R**)-6-Fenil-4,4,5,5-tetracyano-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de metilo (57a).**



Aceite rojo

$R_f = 0.26$ (hexano:acetato de etilo 3:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.51 - 7.44$ (m, 5H, H_{Ar}), 6.48 (s ancho, 1H, H_7), 4.58 (t aparente, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_6), 4.10 (dd, $J = 11.0, 8.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 3.84 (s ancho, 3H, H_8), 3.72 (td, $J = 11.0, 6.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.52 (ddt, $J = 12.1, 6.9, 2.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.61 (dt, $J = 12.1, 6.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{A}}$), 2.28 (cd, $J = 12.1, 8.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{B}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

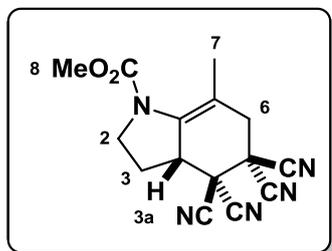
$\delta = 153.00, 134.91, 133.88, 130.75, 129.97, 128.55, 111.74, 110.84, 109.73, 108.29, 101.53, 53.16, 48.05, 43.89, 46.37, 42.38, 41.07, 26.14$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ 357.1239, encontrada 357.1226.

(3a*S)-7-Metil-4,4,5,5-tetraciano-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1*H*-indol-1-carboxilato de metilo (57b).**



Sólido marrón

$R_f = 0.25$ (hexano:acetato de etilo 3:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 3.80 - 3.75$ (m, 5H, H_2 , H_8), $3.40 - 3.33$ (m, 1H, H_{3a}), 3.26 (dc, $J = 18.1, 0.99$ Hz, 1H, H_{6A}), 3.09 (dc aparente, $J = 18.1, 0.99$ Hz, 1H, H_{6B}), 2.57 (dddd, $J = 12.0, 7.4, 6.2, 2.3$ Hz, 1H, H_{3A}), 2.07 (tt, $J = 12.0, 10.0$ Hz, 1H, H_{3B}), 1.75 (t aparente, $J = 0.99$ Hz, 1H, H_7).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

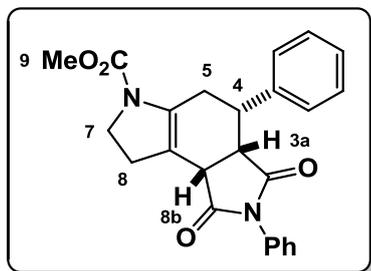
$\delta = 153.35, 128.55, 111.34, 110.87, 110.20, 110.13, 108.26, 53.26, 46.46, 42.92, 42.20, 38.54, 37.63, 25.17, 18.89$.

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ 295.1069, encontrada 295.1075.

(3a*S,4*S**,8b*S**)-2,4-Difenil-1,3-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,8-octahidropirrol[3,4-*e*]indol-6(8b*H*)-carboxylato de metilo (57c).**



Aceite amarillo

$R_f = 0.25$ (hexano:acetato de etilo 2:1)

$^1\text{H-RMN}$

(300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.42 - 7.28$ (m, 8H, H_{Ar}), $6.86 - 6.83$ (m, 2H, H_{Ar}),
 3.96 (t aparente, $J = 9.5$ Hz, 2H, H_7), 3.74 (s, 3H, H_9),
 3.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{8b}), 3.63 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz,
 1H, H_{3a}), 3.53 (c, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_4), 3.16 (s ancho,
 2H, H_5), $3.09 - 2.98$ (m, 1H, H_{8A}), $2.75 - 2.64$ (m, 1H,
 H_{8B}).

$^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl_3)

$\delta = 175.58, 174.35, 153.42, 140.19, 138.97, 131.24,$
 $128.72, 128.32, 128.22, 127.09, 126.15, 110.81, 52.25,$
 $46.97, 44.95, 42.65, 39.14, 28.89, 26.93.$

HRMS

(70 eV, IE)

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 402.1580, encontrada
 402.1580.

