

FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

**“SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE ACETALES
BICÍCLICOS FUSIONADOS A TRAVÉS DE
REACCIONES DE ACOPLAMIENTO
MULTICOMPONENTE”**

Trabajo Fin de Máster

Patricia Fernández Fernández

Junio 2014

Dña. Patricia Fernández Fernández, estudiante del Máster “Química y Desarrollo Sostenible”,

PRESENTA

El trabajo titulado “**Síntesis asimétrica de acetales bicíclicos fusionados a través de reacciones de acoplamiento multicomponente**”, que ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

Este proyecto se ha llevado a cabo bajo la tutela del **Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra**, Catedrático de la Universidad de Oviedo y profesor de dicho máster y el **Dr. Félix Rodríguez Iglesias**, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo. Los cuales, autorizan su presentación para que sea calificado como Proyecto Fin de Máster.

Oviedo, 3 de Junio de 2014

Fdo. Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra

Fdo. Dr. Félix Rodríguez Iglesias

Abreviaturas y acrónimos

| | |
|-----------------|--|
| Ac | acetilo |
| Ar | grupo aromático |
| Bn | bencilo |
| Cat. | catalizador |
| COD | 1,5-ciclooctadieno |
| DCM | diclorometano |
| de | exceso diastereoisomérico |
| diast | diastereoisómero |
| DMA | <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| dr | relación diastereoisomérica |
| E | electrófilo |
| Et | etilo |
| ee | exceso enantiomérico |
| h ν | radiación fotoquímica |
| HRMS | espectrometría de masas de alta resolución |
| ⁱ Pr | isopropilo |
| Me | metilo |
| mg | miligramo |
| MS | tamiz molecular |
| Nu | nucleófilo |
| OTf | trifluorometanosulfonato |
| Ph | fenilo |
| ppm | partes por millón |
| PTSA | ácido <i>p</i> -toluenosulfónico |
| RMN | resonancia magnética nuclear |
| rt | temperatura ambiente |
| Rf | factor de retención |
| TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio |
| THF | tetrahidrofurano |
| TLC | cromatografía de capa fina |
| TMS | trimetilsililo |
| Ts | <i>p</i> -toluensulfonilo |
| UV | radiación ultravioleta |

Índice

| | |
|---|-----------|
| <i>Antecedentes</i> | 1 |
| A.1 Introducción | 2 |
| A.2 Conceptos básicos en la activación carbofílica mediante complejos de metales de transición | 3 |
| A.2.1 Interacción metal-insaturación: Ácidos π | 3 |
| A.2.2 Mecanismo general de la ciclación electrofílica catalizada por metales de transición | 8 |
| A.2.3 Regioquímica de la ciclación..... | 10 |
| A.3 Síntesis de heterociclos mediante la activación electrofílica de alquinos catalizada por metales de transición | 11 |
| A.3.1 Introducción..... | 11 |
| A.3.2 Nucleófilos oxigenados: alcoholes | 12 |
| <i>Discusión de resultados</i> | 23 |
| D.1 Objetivos | 24 |
| D.2 Primeros resultados | 26 |
| D.3 Optimización de la reacción | 28 |
| D.4 Estudio de la generalidad de la reacción | 31 |
| D.4.1 Estudio de la generalidad de la reacción con respecto a la amina | 31 |
| D.4.2 Estudio de la generalidad de la reacción con respecto al alquino. | 34 |
| D.5 Determinación estructural del producto 4 | 35 |
| D.6 Mecanismo de la reacción | 40 |
| <i>Conclusiones</i> | 42 |
| Conclusiones | 43 |
| <i>Parte experimental</i> | 44 |
| P.1 Aspectos Generales | 45 |
| P.1.1 Condiciones de trabajo..... | 45 |
| P.1.2 Disolventes..... | 45 |
| P.1.3 Reactivos de partida | 45 |
| P.1.4 Cromatografía | 45 |
| P.2 Técnicas analíticas | 46 |

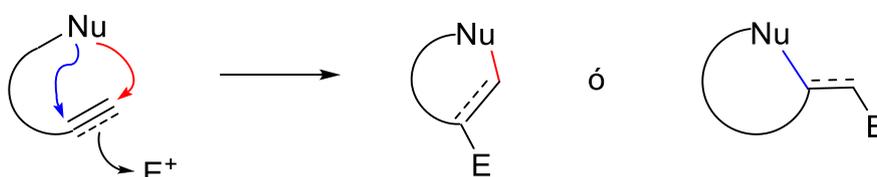
| | |
|---|-----------|
| P.2.1 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)..... | 46 |
| P.2.2 Espectrometría de masas de alta resolución (EMAS) | 46 |
| P.3 Procedimiento general para la síntesis de productos 4..... | 46 |
| <i>Espectros y cromatogramas representativos</i> | 65 |

Antecedentes

A.1 Introducción

Las ciclaciones electrofílicas son aquellas reacciones en las que un reactivo electrófilo activa un enlace múltiple carbono-carbono (perteneciente a un alqueno o alquino) favoreciendo la adición intramolecular de un nucleófilo (esquema A.1).¹ Posteriormente, el enlace carbono-electrófilo que se ha formado en este proceso puede ser modificado para obtener diferentes productos.

Mediante esta estrategia se puede acceder a sistemas carbocíclicos cuando el nucleófilo es una especie carbonada o sistemas heterocíclicos si el nucleófilo es un heteroátomo.



Esquema A.1 Concepto de ciclación electrofílica.

El comienzo de la investigación de las ciclaciones electrofílicas tuvo lugar a principios del siglo XX, cuando el Prof. Bougault comenzó el estudio de iodociclación de ácidos insaturados.² De entre todos los electrófilos que se han empleado en las ciclaciones electrofílicas, cabe destacar los iones halonio (I^+ , Br^+ y Cl^+), que han sido los de mayor aplicación. Esto se debe a que son especies fáciles de obtener y a que la molécula cíclica halogenada resultante permite una posterior funcionalización del enlace carbono-halógeno. Además de los iones halonio, se han utilizado frecuentemente como reactivos electrófilos derivados de azufre, selenio y sales de metales de transición. Habitualmente los procesos de ciclación electrofílica tienen lugar en condiciones suaves y con alta regio- y estereoselectividad. En este contexto, conviene señalar que se han desarrollado métodos que utilizan complejos de metales de transición como

¹ a) M. D. Dowle, D. I. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 171. b) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321. c) S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681. d) S. Ranganathan, K. M. Muraleedharan, N. K. Vaish, N. Jayaraman, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273. e) A. N. French, S. Bissmire, T. Wirth, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354. f) F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Handbook of Cyclization Reactions* (Ed.: S. Ma), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, Vol. 2, cap. 19, 951.

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

catalizadores en procesos de ciclación electrofílica.³ La investigación sobre nuevos catalizadores y 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 actual.

La presente Memoria de Investigación se centra en el estudio de reacciones catalíticas en cascada que implican una o varias etapas de ciclación electrofílica para la síntesis de heterociclos. Por ello, a continuación se comentarán algunos aspectos básicos en la ciclación electrofílica catalizada por metales de transición.

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. Comienzan con la interacción del electrófilo (catalizador) con el sistema π dando lugar a un intermedio activado. Para el caso concreto en el que el electrófilo es una especie metálica M, este intermedio activado puede ser representado mediante 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 dador y aceptor que apenas influye en el orden de enlace del sistema insaturado (respecto al ligando libre).⁴ Cualquiera de las dos representaciones, 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 objeto de numerosos estudios en los últimos años debido a su relativa complejidad.

³ F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Targets in Heterocyclic Systems chemistry and Properties* (Eds.: O. 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.

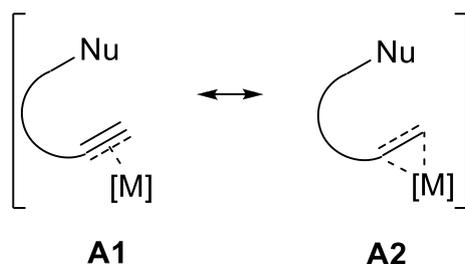


Figura A.1 Interacción metal-insaturación en la activación electrofílica de sistemas insaturados.

El enlace entre complejos metálicos y alquenos o alquinos como ligando η^2 se suele discutir según el modelo Dewar-Chatt-Duncanson (DCD).⁵ Este modelo fue introducido a mediados del siglo pasado y fue rápidamente aceptado por la comunidad científica. De manera simplificada y resumida, las interacciones que tienen lugar entre el metal y el ligando (alqueno o alquino) son las siguientes:

- Una donación σ , de un orbital π del enlace múltiple, $L(\pi_{||})$, a un orbital d vacío del metal, $M(d_{x^2})$,
- Una retrodonación π , de un orbital d lleno del metal, $M(d_{xz})$, a un orbital vacío de simetría adecuada de la insaturación, $L(\pi_{||}^*)$.
- En el caso de tratarse de un ligando alquino, además existirían:
 - Una donación π , de un orbital π perpendicular al plano, $L(\pi_{\perp})$, a otro orbital d vacío del metal, $M(d_{yz})$,
 - Una retrodonación δ , de un orbital d lleno del metal, $M(d_{xy})$, a un orbital vacío del alquino perpendicular al plano, $L(\pi_{\perp}^*)$.

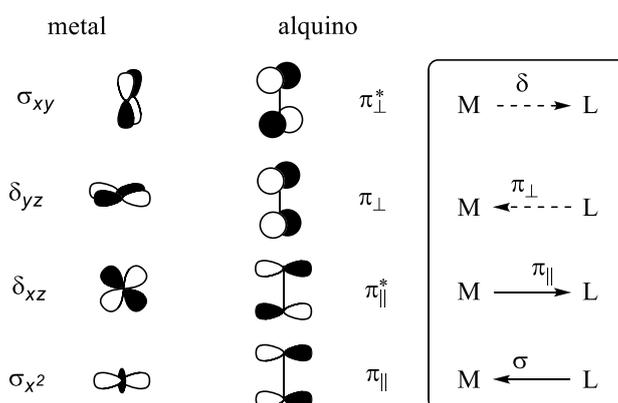


Figura A.2 Modelo de Dewar-Chatt-Duncanson.

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

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 teóricos se ha podido determinar que generalmente la donación σ del ligando suele ser la componente más importante del enlace.⁶ Así mismo, el aumento de la retrodonación π aumenta la densidad de carga alojada en el orbital $L(\pi_{||}^*)$. Por lo tanto, cuando esta contribución es importante, la coordinación del ligando insaturado al metal implica formalmente una transferencia neta de carga del orbital $L(\pi_{||})$ al orbital $L(\pi_{||}^*)$ respecto al ligando no coordinado. Esto implica un descenso del orden de enlace carbono-carbono y la deformación de la geometría del ligando (consecuencia de la rehibridación).

La activación se produce al inducirse una carga parcial positiva en el ligando, que favorece la interacción entre el nucleófilo y el ligando insaturado. Sin embargo, los complejos organometálicos con interacciones pseudo-covalentes entre el metal y el ligando insaturado generalmente presentan un enlace metal-carbono polarizado con una carga parcial negativa centrada en los átomos de carbono que desfavorece la interacción de estos átomos de carbono con el nucleófilo (de hecho, estos átomos de carbono poseen carácter nucleofílico). Esto ocurre en complejos de metales de transición tempranos (grupos 3 a 5) y metales nobles en bajo estado de oxidación debido a su mayor tendencia relativa a la retrodonación.

En cambio, los complejos de metales nobles oxidados (+1 a +4), se caracterizan por presentar una baja retrodonación π . En estos complejos el ligando insaturado se comporta como un dador σ fuerte y aceptor π débil,⁷ por lo que la coordinación del ligando insaturado supone una pérdida neta de densidad electrónica respecto al ligando no coordinado y, por tanto, la localización de una carga parcial positiva en el ligando insaturado (activación electrofílica).

Cuando nos referimos a enlaces metal-alquino, la transferencia neta de carga que se produce desde alquino al metal se asemeja al modo de activación de los ácidos de Lewis clásicos al interaccionar con grupos funcionales heteroatómicos. Debido a esta analogía, Fürstner y Davies definen el concepto de “ácidos π ” para designar a un grupo de complejos metálicos electrófilos que interaccionan preferentemente con dobles y

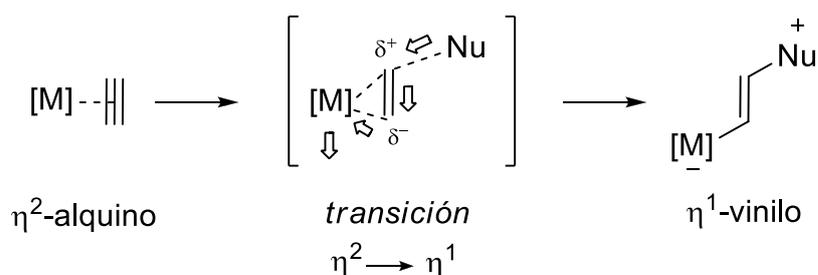
⁶ a) M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134. b) G. Frenking, N. Fröhlich, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717.

⁷ a) B. W. Davies, R. J. Puddephatt, N. C. Payne, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2276. b) V. G. Albano, G. Natile, A. Panunzi, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *133*, 67. c) F. P. Fanizzi, G. Natile, M. Lanfranchi, A. Tiripicchio, G. Pacchioni, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *275-276*, 500.

triples enlaces carbono-carbono.⁸ Su intrínseca baja afinidad relativa por ligandos heteroatómicos los hacen muy selectivos, activando funciones generalmente poco coordinantes (alquenos o alquinos) en presencia de grupos funcionales habitualmente mucho más reactivos. Los autores se refieren a la afinidad de estos compuestos metálicos hacia sistemas carbonados insaturados con el término de “carbofilia”.

Experimentalmente, se observa que en moléculas que contienen diferentes enlaces múltiples carbono-carbono, la activación del ácido π se produce preferentemente sobre el alquino. Esta afinidad aparente por los alquinos habitualmente se denomina “alquinofilia”.

Estudios computacionales indican que el estado de transición de la reacción de adición de un nucleófilo a un complejo η^2 -alquino está estructuralmente muy lejos 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), 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 muy eficaces en la activación electrofílica de alquinos.



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

El descenso de la carga nuclear efectiva de los metales al descender en un grupo de la tabla periódica aumenta la polarizabilidad de los orbitales de la capa de valencia. Este aumento tiene un efecto directo en la carbofilia que, por lo tanto, aumenta al descender en un grupo.

⁸ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

En resumen, se pueden extraer algunas conclusiones generales en cuanto a los complejos de metales transición apropiados para la 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 al 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 maximizar la interacción electrostática y minimizar la retrodonación del metal al ligando, que como se ha discutido con anterioridad resulta contraproducente para la activación electrofílica del ligando alquino. Dentro de un mismo grupo de la tabla periódica, la carbofilia de los compuestos metálicos derivados aumenta al descender en un grupo debido al aumento de la polarizabilidad, provocado por el descenso de la carga nuclear efectiva. Los complejos de metales del 6º periodo, en los que los efectos relativistas se hacen más importantes, son especialmente apropiados para la activación carbofílica de sistemas insaturados debido a su alta afinidad por ligandos blandos como son los ligandos carbonados insaturados. Además, el aumento simultáneo de la carga formal y el estado de oxidación conduce a complejos (catalizadores) capaces de interactuar también con ligandos más duros como pueden ser las funciones carbonílicas.

Como consecuencia de todos estos factores, los complejos metálicos más empleados en la activación electrofílica de alquenos y alquinos 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.

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 intermedio activado (esquema A.2). Una vez producida la activación del alquino (o alqueno) la electrofilia de los carbonos del enlace múltiple aumenta favoreciendo el ataque nucleofílico. De este modo se genera un complejo η^1 -vinilo con 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 contexto, la labilidad cinética del enlace metal-carbono en reacciones catalíticas es esencial para liberar el complejo metálico y cerrar así el ciclo catalítico. Por ejemplo, pese a que el mercurio(II) es un excelente activador electrofílico de sistemas insaturados, la fortaleza del enlace carbono-mercurio (en complejos alquilmercurio) dificulta el desarrollo de procesos catalíticos que impliquen la activación de olefinas.^{9,10}

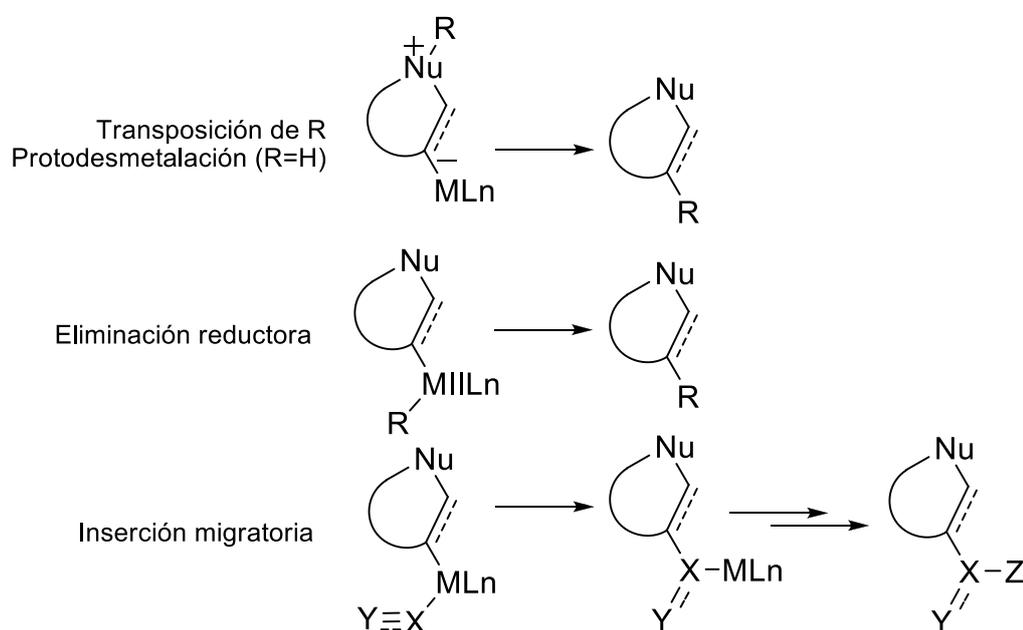
Como se ha mencionado anteriormente, en las reacciones catalíticas el proceso de desmetalación cierra el ciclo catalítico completándose la adición electrofílica. Este proceso de desmetalación ocurre generalmente a través de una reacción con un electrófilo, que puede provenir del medio de reacción, o estar contenido en el propio sustrato (esquema A.3). Hay diferentes procesos que permiten cerrar el ciclo catalítico:

- *Protodesmetalación*: es el caso en que el electrófilo que reacciona con el enlace metal-carbono es un protón. Es la reacción de recuperación del catalizador más habitual.
- *Carbodesmetalación*: ésta ocurre cuando tiene lugar una transposición de un fragmento carbonado.

⁹ Para el uso de Hg(II) como catalizador en reacciones de adición de diferentes nucleófilos a alquinos ver: a) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **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, M. Skwarczynski, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1609. e) M. Nishizawa, H. Takao, 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) H. Imagawa, Y. Fujikawa, A. Tsuchihiro, A. Kinoshita, T. Yoshinaga, H. Takao, M. Nishizawa, *Synlett* **2006**, 639.

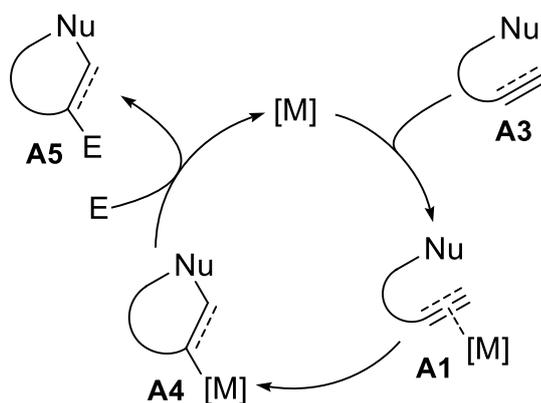
¹⁰ R. C. Larock en *Solvomercuration/Demercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**.

- *Procesos que implican a la esfera de coordinación del metal*, entre los que se encuentran:
 - *Eliminación reductora*: proceso en el que se recupera un complejo metálico con un estado de oxidación dos unidades inferior al de partida, por lo que es necesario un proceso adicional de adición oxidante para recuperar la especie metálica inicial y completar el ciclo catalítico.
 - *Inserción migratoria*: proceso que da lugar a un nuevo complejo metálico capaz de seguir evolucionando mediante reacciones en cascada.



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

A modo de resumen, en el esquema A.4 se muestra el ciclo catalítico general que se acepta en la ciclación electrofílica catalizada por complejos de metales de transición. En primer lugar, la especie metálica 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 dando lugar a un intermedio **A4** que reacciona (al menos formalmente) con un electrófilo. De este modo se obtiene un 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 catalizado por complejos de metales de transición

A.2.3 Regioquímica de la ciclación

Generalmente, la regioquímica de la ciclación sobre complejos metal-insaturación ocurre siguiendo las reglas de Baldwin.¹¹ 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 el proceso se denomina *exo* y si se encuentra dentro del mismo el proceso se denomina *endo*.
- La simetría del centro electrófilo: tetraédrica (*tet*), trigonal (*trig*) 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. Concretamente, cuando el centro electrófilo es un centro con geometría digonal (como un complejo metal-alquino), están favorecidos los procesos 5-, 6- y 7-*exo-dig* y son posibles las ciclaciones 3-, 4-, 5-, 6- y 7-*endo-dig*.

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

¹¹ J. E. Baldwin, *Chem. Comm.* **1976**, 734.

A.3 Síntesis de heterociclos mediante la activación electrofílica de alquinos catalizada por metales de transición

A.3.1 Introducción

Como se ha señalado con anterioridad, el empleo de complejos de metales de transición como catalizadores en la activación electrofílica de sistemas insaturados ha recibido gran atención por parte de la comunidad científica en los últimos años. De hecho, hoy en día se trata de uno de los campos de investigación más importantes dentro de la Química Orgánica y Organometálica, ya que estas transformaciones reúnen varias de las características que persigue la Síntesis Orgánica moderna: economía atómica y redox, tolerancia de grupos funcionales, sostenibilidad medioambiental, seguridad y robustez.¹²

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 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.¹³ 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 la instalación de grupos protectores dada la baja afinidad del catalizador por las funciones duras del sustrato de partida.

Por otro lado, los procesos catalíticos que utilizan metales pesados, pueden llegar a ser relativamente respetuosos con el medio ambiente si suponen una aproximación más

¹² 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.

¹³ 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. Cat.* **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. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4042. f) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395. g) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. h) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. i) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. j) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. k) A. Arccadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3265. l) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395. m) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885.

rápida (evitando síntesis lineales multietapa) a partir de materiales de partida sencillos y/o con unas condiciones de reacción más 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 comenzando a aplicar estos métodos en la activación carbofílica asimétrica mediante el uso de catalizadores quirales basados en complejos de metales nobles.

Por estas razones y debido a la importancia que la química heterocíclica tiene tanto en el campo de la Química Orgánica como en el de la Química Médica, las reacciones de ciclación electrofílica catalizadas por metales de transición se han convertido en una herramienta muy útil para la síntesis de heterociclos.¹⁴ Con el objeto de contextualizar los resultados resumidos en esta Memoria de Investigación, a continuación se llevará a cabo una revisión de los ejemplos más significativos recogidos en la bibliografía que implican la síntesis de heterociclos mediante estrategias basadas en la ciclación carbofílica de alquinos con nucleófilos oxigenados, en concreto alcoholes.¹⁵

A.3.2 Nucleófilos oxigenados: alcoholes

Una estrategia sintética que conduce a heterociclos oxigenados, comprende la reacción de cicloisomerización de moléculas que contienen en su estructura un grupo hidroxilo y un alquino (alquinoles). Este proceso de hidroalcoxilación intramolecular del triple enlace tiene su origen en la reacción de hidratación de alquinos.¹⁶ 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 de la reacción de adición intermolecular de nucleófilos oxigenados, como los alcoholes, a

¹⁴ Review: S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**

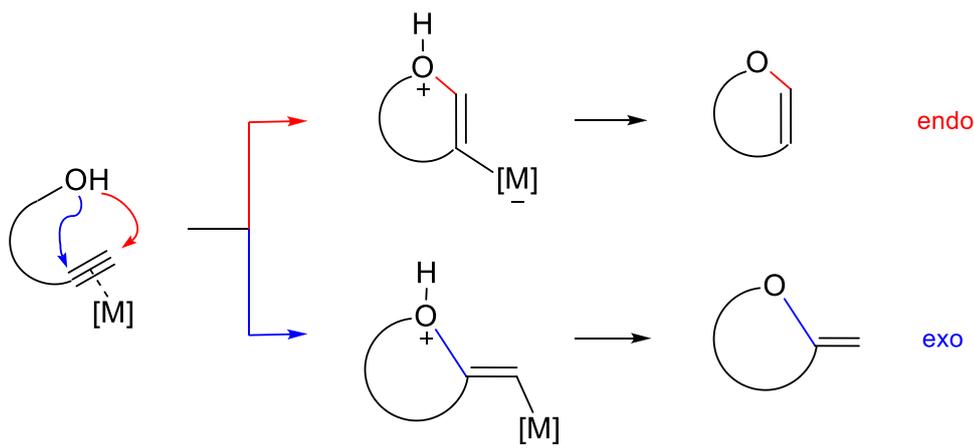
¹⁵ Reviews: a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. b) G. Zeni, R. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. c) M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174. d) J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149.

¹⁶ 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

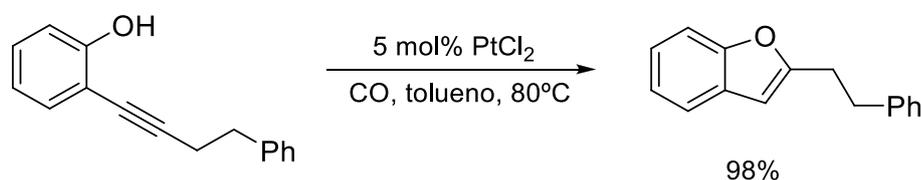
alquinos.¹⁷ Desde entonces, se han descrito numerosos ejemplos de catalizadores cada vez más eficientes para esta reacción.¹⁸

El trabajo del Prof. Nieuwland es la base fundamental que ha conducido al desarrollo de la reacción de ciclación electrofílica de alquinoles catalizada por ácidos π (Esquema A.5). Esta reacción da lugar a enol éteres con diversa funcionalización. Seleccionando el catalizador y las condiciones adecuadas, es posible dirigir la reacción hacia los productos de ciclación *endo* ó *exo*.



Esquema A.5 Regioquímica *endo* y *exo* en la cicloisomerización de alquinoles

Esta reacción es particularmente apropiada para la síntesis de enol éteres de cinco y seis eslabones (furanos y piranos). Por ejemplo, en el esquema A.6 se muestra la reacción de cicloisomerización de un alquiniifenol. Se obtiene un benzofurano funcionalizado mediante una cicloisomerización 5-*endo*, empleándose como catalizador PtCl_2 .¹⁹



Esquema A.6 Síntesis de benzofuranos.

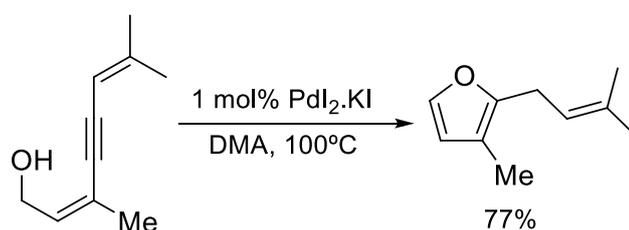
¹⁷ J. S. Reichert, J. H. Bailey, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 1552.

¹⁸ 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.

¹⁹ A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15024

La reacción de cicloisomerización de alquinoles con regioquímica *exo* conduciría, en principio, a los correspondientes enol éteres exocíclicos (esquema A.5). Se trata de moléculas inestables que tienden a evolucionar a sus isómeros endocíclicos más estables en presencia de catalizadores próticos, ácidos de Lewis o complejos de metales de transición.

Un ejemplo de ello es la aplicación que se muestra en el esquema A.7. Se trata de una reacción de cicloisomerización catalítica 5-*exo* que supone la transformación de (*Z*)-pent-2-en-4-inoles en furanos funcionalizados. Esta reacción puede ser catalizada por una gran variedad de compuestos metálicos de oro(III),²⁰ paladio(II),²¹ plata(I),²² rodio(I),²³ iridio(I)^{23b} y rutenio(II).²⁴



Esquema A.7 Síntesis de furanos.

El mecanismo de estas reacciones implica la hidroalcoxilación 5-*exo* del alquinoles de partida que da lugar a un enol éter exocíclico. Este enol éter intermedio evoluciona en las condiciones de la reacción mediante una transposición [1,5]-H generando así los furanos funcionalizados.

La reacción de hidroalcoxilación-*exo* de ω -alquinoles sería una estrategia muy interesante para la síntesis de enol éteres exocíclicos, (siempre y cuando se pudiera evitar la isomerización *exo*→*endo*). Esto se debe a que los métodos tradicionales de síntesis de estos compuestos (olefinación²⁵ y deshidrohalogenación²⁶) son procesos en

²⁰ A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.

²¹ 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.

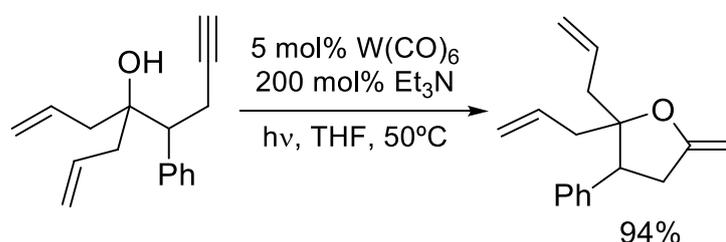
²² P. Pale, J. Chuche, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019.

²³ S. Elgafi, L. D. Field, B. A. Messerle, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *97*. b) A. E. DíazÁlvarez, P. Crochet, M. Zablocka, C. Duhayon, V. Cadierno, J. Gimeno, J.-P. Majoral, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1671.

²⁴ 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.

²⁵ N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.

general poco eficientes y que suponen una síntesis multietapa. En algunos casos, los enol éteres exocíclicos obtenidos en una reacción de cicloisomerización, son estables debido a una determinada sustitución del material de partida que impide la reacción de isomerización del producto,²⁷ o bien debido a que las condiciones de reacción impiden dicha isomerización *exo*→*endo*. Un ejemplo de ello es el que se ha llevado a cabo en nuestro grupo de investigación, en el que se ha desarrollado un método de síntesis de enol éteres exocíclicos mediante una reacción de alcox ciclación 5-*exo* de pentin-1-oles catalizada por $W(CO)_5.NEt_3$, que se genera in situ (esquema A.8)²⁸. Se debe destacar que en los sistemas empleados la reacción de isomerización de los enol éteres exocíclicos obtenidos sí es posible. Sin embargo, el medio básico de la reacción desfavorece este proceso permitiendo aislar estos productos.



Esquema A.8 Síntesis de enol éteres exocíclicos mediante una reacción de cicloisomerización catalizada por un complejo de wolframio.

La rica reactividad de los enol éteres ha permitido el desarrollo de reacciones en cascada basadas en una reacción inicial de alcox ciclación de alquinoles. Así, el enol éter generado en este primer paso puede ser activado de nuevo por el catalizador y reaccionar con un segundo nucleófilo dando lugar formalmente a productos de doble adición al triple enlace carbono-carbono inicial. El ataque del segundo nucleófilo al enol éter intermedio puede producirse tanto de forma intramolecular como intermolecular. Además, en cada uno de estos casos, la naturaleza del segundo nucleófilo puede ser variada.

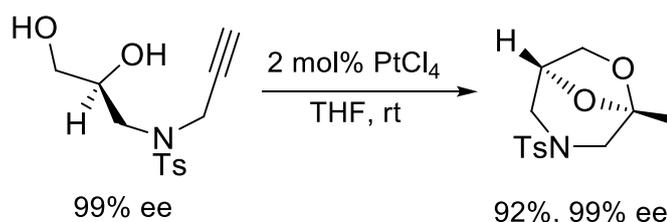
En el caso de un *ataque nucleófilo intramolecular* al enol éter intermedio se destacan los siguientes ejemplos:

²⁶ S. Arumugam, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4827.

²⁷ a) P. Pale, J. Chucho, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019. b) M. Riediker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5842. c) B. Gabriele, G. Salerno, A. Fazio, R. Pittelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6251.

²⁸ A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, T. Sordo, P. Campomanes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5735.

- La doble hidroalcoxilación intramolecular de un alquino, que da lugar a acetales bicíclicos (esquema A.9), estructuras presentes en numerosas sustancias bioactivas con importantes aplicaciones terapéuticas.²⁹ Esta reacción, que puede ser catalizada por complejos de oro(I),³⁰ platino(IV)³¹ e iridio(I)³² entre otros, transcurre en condiciones suaves y permite acceder a varios sistemas bicíclicos a partir de alquinildioles.



Esquema A.9 Síntesis de acetales bicíclicos a partir de alquinildioles.

- Cambiando la naturaleza del segundo nucleófilo por un alqueno, se accede a nuevos procesos en cascada de cicloisomerización/ciclación tipo Prins. En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo esta metodología mediante la utilización de catalizadores de oro y de platino (esquema A.10).³³ En esta reacción en cascada se producen varios procesos: por un lado la hidroalcoxilación intramolecular del alquino **A6** da lugar a un enol éter que reacciona con un alcohol (disolvente) formando el acetal **A7**. Este acetal se encuentra en equilibrio con el intermedio oxonio **A8**. La ciclación tipo Prins de este intermedio implica la adición intramolecular del doble enlace asistido por un nucleófilo externo (en este caso isopropanol) para generar el producto **A9**. La naturaleza de éste último nucleófilo no está limitada al uso de alcoholes sino que también se pueden emplear ácidos carboxílicos, arenos, nitrilos y halógenos. En todos los casos se obtienen los heterociclos bicíclicos con buen rendimiento y como únicos diastereoisómeros.

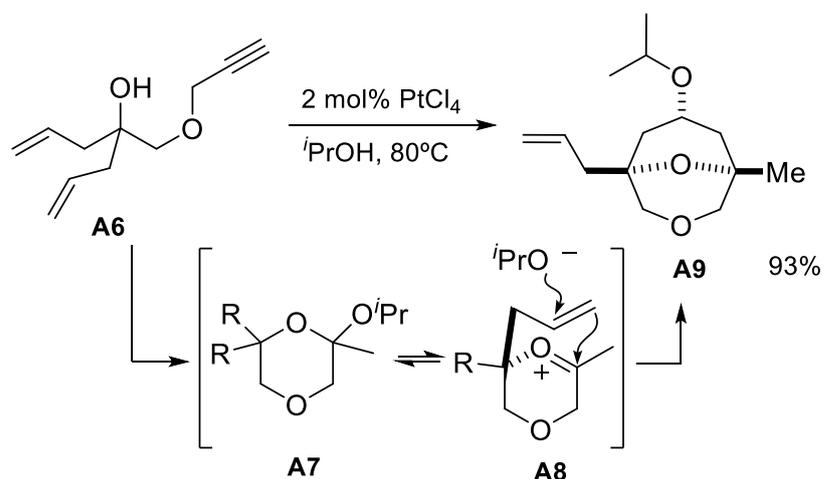
²⁹ L.-G. Milroy, G. Zinzalla, G. Prencipe, P. Michel, S. V. Ley, M. Gunaratnam, M. Beltran, S. Neidle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2493.

³⁰ S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976.

³¹ 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.

³² B. A. Messerle, K. Q. Vuong, *Organometallics* **2007**, *26*, 3031.

³³ a) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091. b) J. Barluenga, A. Fernández, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11660.



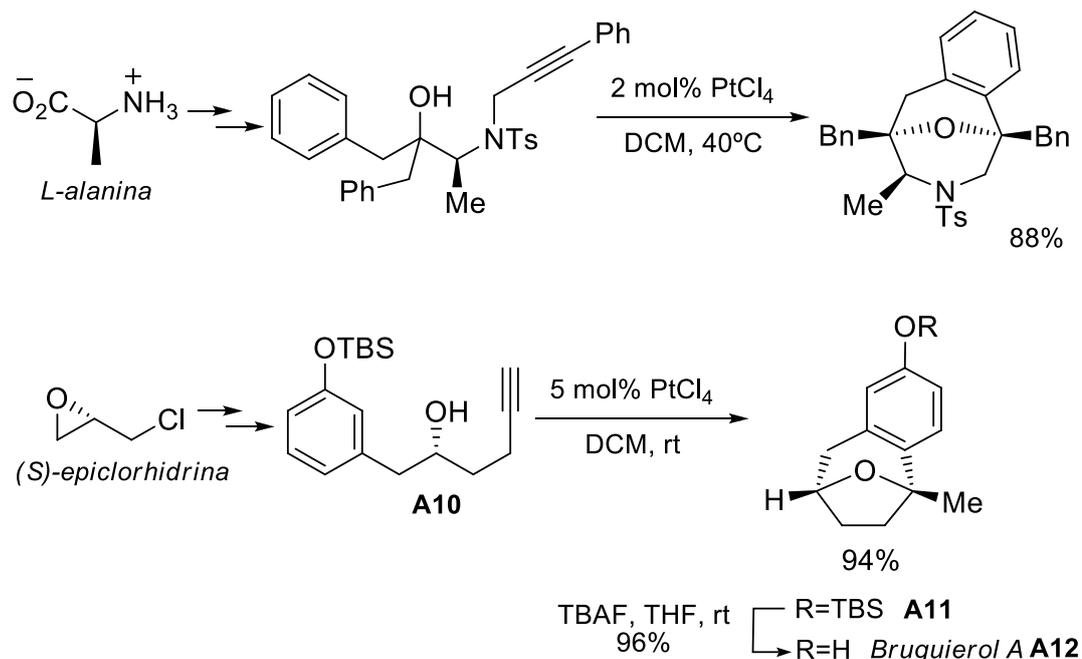
Esquema A.10 Reacción en cascada de hidroalcoxilación y ciclación tipo Prins.

- Por último, se puede cambiar la naturaleza del segundo nucleófilo por un areno. La reacción tándem de hidroalcoxilación/arilación ha sido desarrollada en nuestro grupo de investigación (esquema A.11).³⁴ Utilizando esta estrategia, ha sido posible la modificación de productos naturales, como los α -aminoácidos para la síntesis de alquinoles enantioméricamente puros, los cuales a través de éste proceso tándem conducen a productos policíclicos benzofusionados enantioméricamente puros.

También se ha aplicado esta estrategia en nuestro grupo de investigación en la síntesis total del *Bruguirol A* **A12**. Las síntesis de este producto natural parte de (*S*)- epiclorhidrina para sintetizar el alquinol **A10**. Este alquinol es un sustrato apropiado para la reacción tándem de hidroalcoxilación/hidroarilación dando lugar al producto **A11**, precursor inmediato del producto natural. Mediante esta sencilla estrategia se sintetizó el *Bruguirol A* **A12** con un rendimiento global del 69% en 5 etapas sintéticas.³⁵

³⁴ J. Barluenga, A. Fernández, A. Satrústegui, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4153.

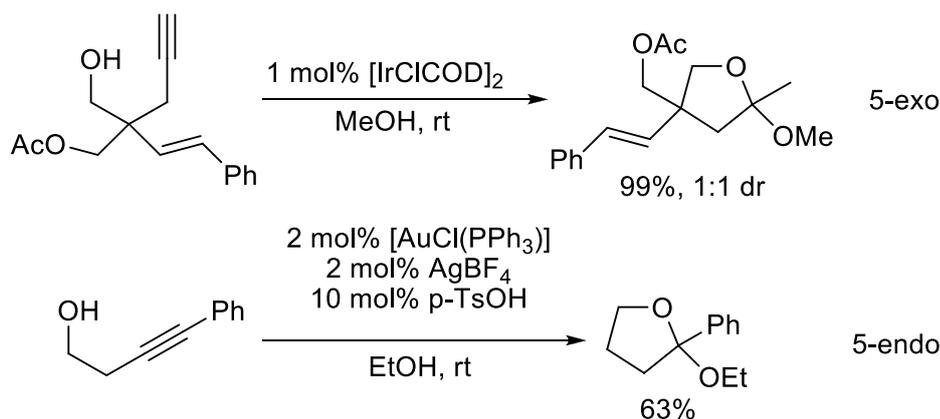
³⁵ F. J. Fañanás, A. Fernández, D. Çevik, F. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 932.



Esquema A.11 Reacción tándem hidroalcoxilación/hidroarilación y síntesis total del Bruguerol A.

Por otro lado, si tiene lugar un *ataque nucleófilo intermolecular*, es decir, si el segundo nucleófilo ataca al enol éter intermedio de forma intermolecular:

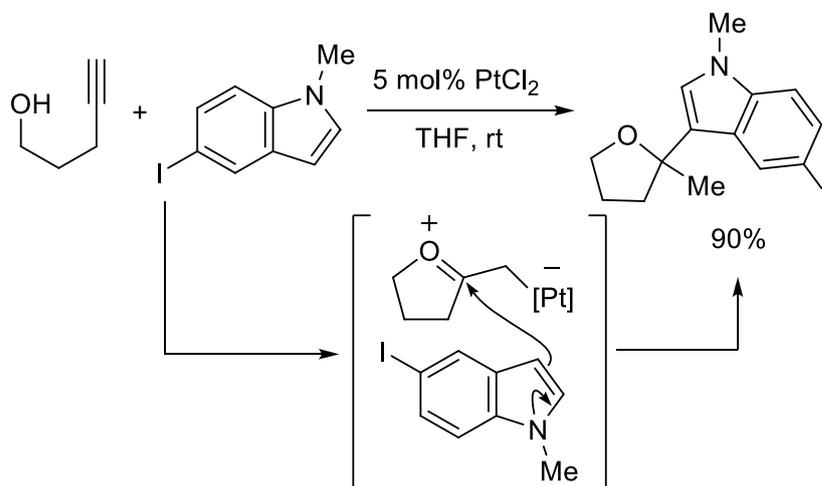
- Pueden obtenerse acetales cíclicos como, por ejemplo, los mostrados en el esquema A.12.³⁶ Estos procesos tándem, transcurren en condiciones suaves con catalizadores de iridio y oro, en presencia de un alcohol que cumple una doble función: disolvente y nucleófilo externo.



Esquema A.12 Síntesis de acetales cíclicos a través de la reacción de cicloisomerización de alquinoles.

³⁶ 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.

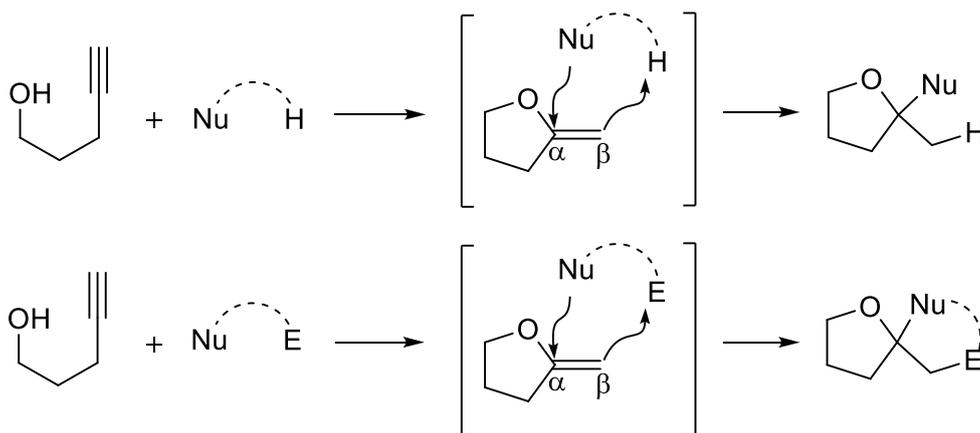
- Otro ejemplo a destacar es la aportación de Cheng y col. en la que el nucleófilo externo es un heterociclo nitrogenado (indol o pirrol, esquema A.13).³⁷ De este modo, se obtienen los indoles funcionalizados en la posición 3 con un heterociclo oxigenado de 5 ó 6 eslabones. Esta reacción está catalizada por PtCl₂ y ocurre en condiciones suaves y con buenos rendimientos.



Esquema A.13 Síntesis de indoles funcionalizados con heterociclos oxigenados.

Hasta el momento, en la Introducción de esta Memoria de Investigación, se ha puesto de manifiesto que la regioquímica *endo/exo* de la alcoxiciclación de alquinoles puede ser controlada mediante el uso de catalizadores o bajo las condiciones de reacción adecuadas. Además, se ha visto que la adición *exo* es una estrategia apropiada para acceder a enol éteres exocíclicos. Dado que estos sistemas son muy inestables, su derivatización *in situ* mediante un proceso *tándem* resulta especialmente conveniente. En las reacciones en cascada que han comentado anteriormente, los enol éteres intermedios reaccionan con diversos nucleófilos por el carbono α , entrando un protón como electrófilo en el carbono β (esquema A.14).

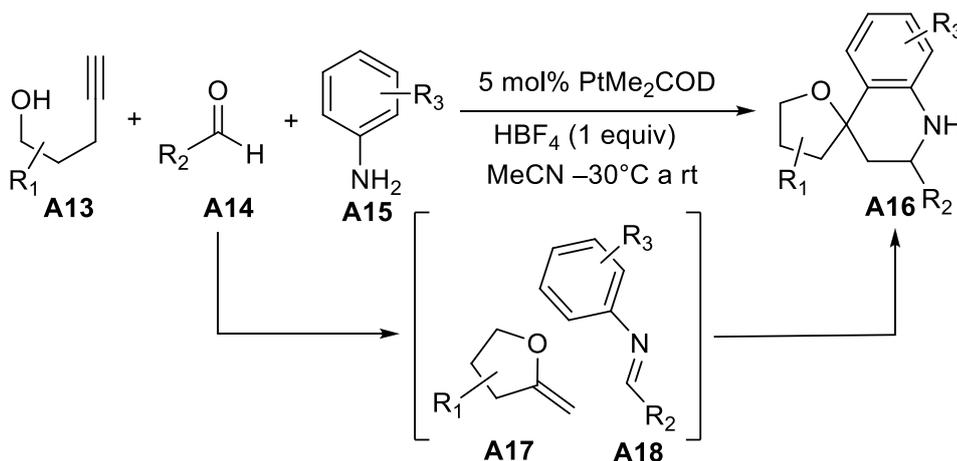
³⁷ S. Bhuvaneswari, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8285.



Esquema A.14 Nuevo concepto sintético.

En este contexto, en nuestro grupo de investigación se decidió abordar el estudio de nuevas reacciones en cascada en las que un enol éter exocíclico, formado *in situ* a partir de un alquino, reacciona con un nucleófilo y un electrófilo diferente de un protón. En particular, se comenzó a estudiar reacciones en las que el acoplamiento tanto con el nucleófilo como con el electrófilo supusiese la formación de enlaces carbono-carbono (esquema A.14). Dentro de las reacciones que cumplen estas características destaca la reacción de Povarov entre un enol éter y una imina aromática.

Como ejemplo de los resultados obtenidos en este campo, en el siguiente esquema se expone una nueva reacción multicomponente y multicatalítica de acoplamiento de alquinoles **A13**, aldehídos **A14** y anilinas **A15** para dar lugar a espiro[furano-2,4'-quinolinas] **A16** (esquema A.15).³⁸



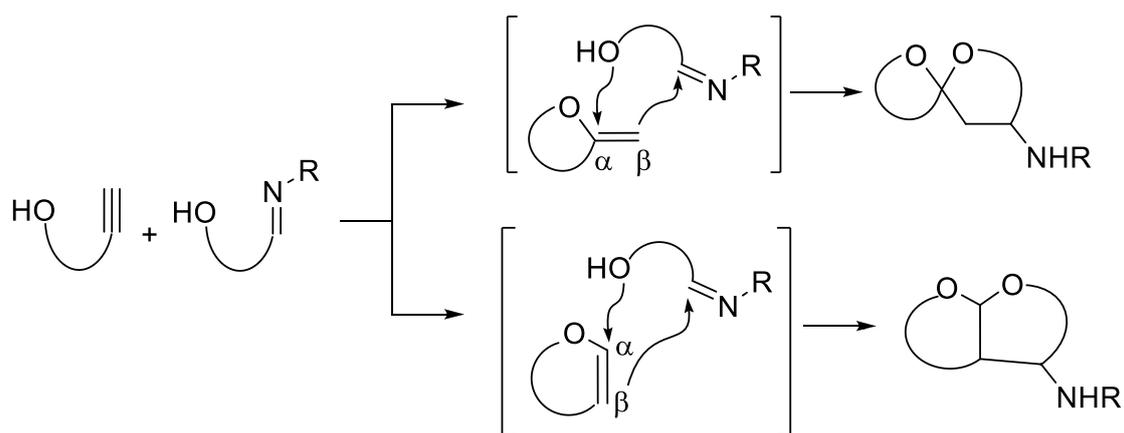
Esquema A.15 Reacción tándem cicloisomerización-cicloadiición Povarov.

³⁸ J. Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7044.

Además, esta reacción puede ser considerada como la primera reacción de Povarov que implica la participación de un enol éter exocíclico **A17**. Esto ha sido posible mediante una nueva aplicación de la reacción de cicloisomerización de alquinoles, que se presenta como una alternativa a la metodología existente de acceso a enol éteres exocíclicos. Además, la reacción da lugar a nuevos esqueletos heterocíclicos similares a compuestos con interesante actividad biológica y que serían difíciles de sintetizar mediante metodología convencional.

Se propone que el proceso transcurre a través de la formación in situ de los intermedios de reacción **A17** (enoléter) y **A18** (imina). Ambos reaccionan a través de un proceso formal de cicloadición. Esto supone la reacción de la posición β nucleófila del enol éter con el carbono imínico electrófilo lo cual da lugar a un ión oxonio que es atrapado intramolecularmente mediante la adición nucleófila del anillo aromático electrónicamente rico.

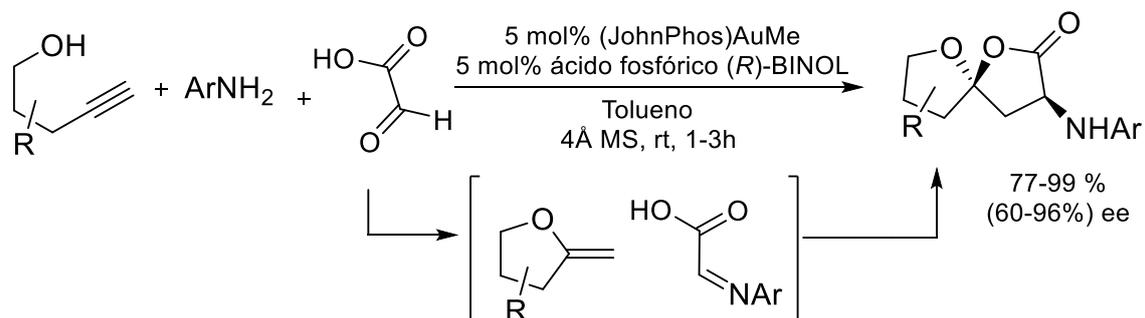
En este contexto, en nuestro grupo de investigación se ha planteado la posibilidad de hacer reaccionar al enol éter intermedio con una imina que contuviese en su estructura un nucleófilo diferente al anillo aromático, en concreto, iminas con un grupo hidroxilo en posición adecuada para atrapar el ión oxonio intermedio (esquema A.16). Así se puede acceder de un modo sencillo a acetales bicíclicos fusionados y/o espiroacetales. Ambos tienen estructuras muy interesantes ya que están presentes en multitud de productos naturales con muy diversas aplicaciones terapéuticas.³⁹



Esquema A.16 Síntesis de espiroacetales y acetales bicíclicos fusionados.

³⁹ a) L.-G. Milroy, G. Zinzalla, F. Loiseau, Z. Qian, G. Prencipe, C. Pepper, C. Fegan, S. V. Ley, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1922. b) J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406. c) F. M. Uckun, C. Mao, A. O. Vassilev, H. Huang, S. T. Jan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 541. d) O. Barun, K. Kumar, S. Sommer, A. Langerak, T. U. Mayer, O. Muller, H. Waldman, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4773.

Como primer resultado de este proyecto general, recientemente se ha desarrollado en nuestro grupo una metodología para llevar a cabo la síntesis catalítica y asimétrica de espiroacetales.⁴⁰ Se trata de una reacción de acoplamiento de 3 componentes: un alquínol (pentinol), un derivado arilamina (sustituído con grupos electrónicamente deficientes) y ácido glioxílico. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y utilizando tolueno como disolvente. Como catalizador quirral se emplea una combinación de (JohnPhos)AuMe y un derivado del ácido fosfórico del (R)-BINOL. Así, se obtiene un derivado espiroacetálico con diastereoselectividad moderada y con elevado rendimiento y enantioselectividad. (Esquema A.17).



Esquema A.17 Síntesis enantioselectiva de espiroacetales.

En este caso se propone una primera cicloisomerización del alquínol que conduce al correspondiente enoléter exocíclico. Por otro lado, tiene lugar una condensación entre la amina y el ácido glioxílico, y será ésta la que reaccione con el carbono β del enoléter. Finalmente, tiene lugar el ataque del ácido carboxílico como nucleófilo al ión oxonio del intermedio (carbono α), generándose así el derivado espiroacetálico.

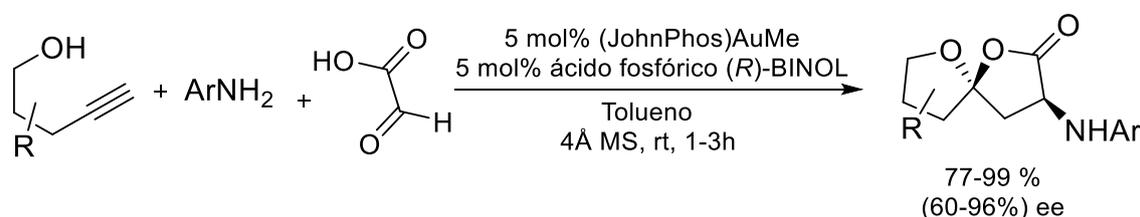
De esta manera se dan por concluidos los antecedentes bibliográficos relacionados con el trabajo experimental que a continuación se resumirá en esta memoria. Se ha intentado destacar el papel de los complejos de metales nobles en procesos de activación electrofílica de alquinos haciendo especial énfasis en su aplicación en la síntesis de sistemas heterocíclicos.

⁴⁰ Lara Cala, Abraham Mendoza, Francisco J. Fañanás and Félix Rodríguez, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 2715-2717

Discusión de resultados

D.1 Objetivos.

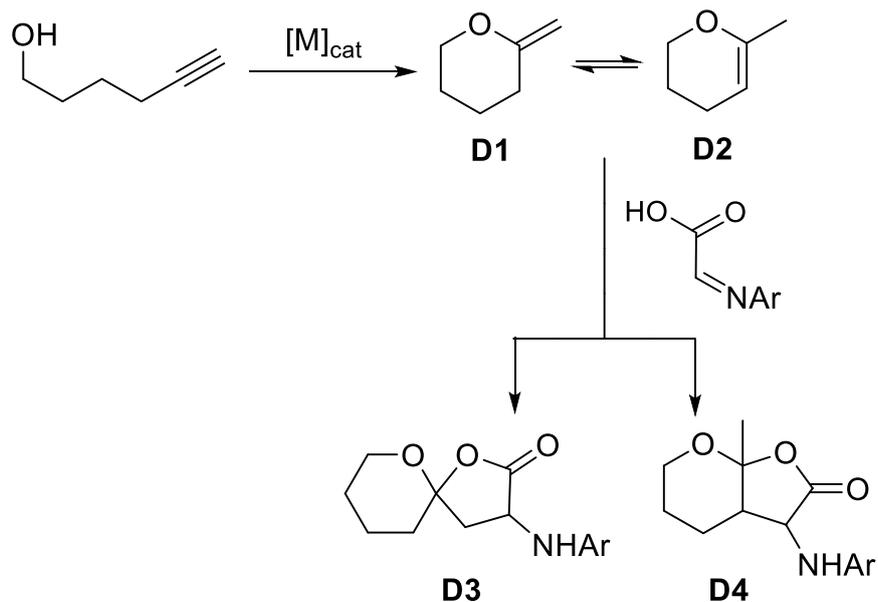
En la última parte de la Introducción, se ha ilustrado que es posible utilizar la reacción de cicloisomerización de alquinoles como vía de acceso a enol éteres tanto *endo*- como *exo*-cíclicos y utilizarlos como intermedios clave en reacciones en cascada en las que dicho enol éter se hace reaccionar con una imina a través de un proceso formal de cicloadición. En particular, se han encontrado interesantes las iminas que contienen en su estructura un grupo hidroxilo en posición adecuada para atrapar el ión oxonio intermedio (esquema A.16). Así, como se ha visto anteriormente, en nuestro grupo se ha llevado a cabo la reacción entre alquinoles (en concreto, pentinoles) y la imina derivada del ácido glioxílico, para generar espiroacetales con alto rendimiento y estereoselectividad. (Esquema D.1)



Esquema D.1 Síntesis de espiroacetales mediante una reacción multicomponente.

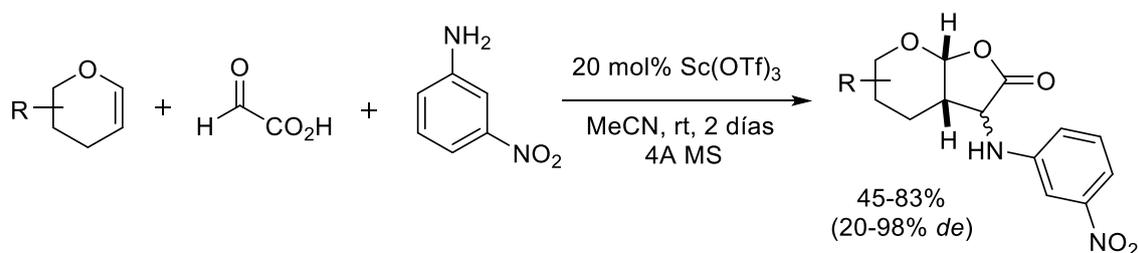
En este punto, nos planteamos como objetivo estudiar la reacción anterior sustituyendo el sustrato de partida (pentinol) por un nuevo sustrato de cadena más larga, en concreto, pensamos en la utilización de hexinoles en lugar de pentinoles (esquema D.2).

La reacción de cicloisomerización de estos hexinoles en presencia de un catalizador metálico adecuado dará lugar, según las reglas de Baldwin, al producto de adición 6-*exo* **D1**. En todo caso, es bien conocida la facilidad de isomerización de estos compuestos al producto endocíclico **D2**. Así, pensamos que si esta reacción se lleva a cabo en presencia de una imina como la derivada del ácido glioxílico, se obtendrá como producto final o bien el producto espiránico **D3**, o bien el biciclo “fusionado” **D4** en el caso de que la reacción de isomerización *exo*→*endo* sea rápida. El objetivo final de este estudio es la síntesis asimétrica de los productos **D3** o **D4**.



Esquema D.2 Reacción de cicloisomerización de hexinoles.

En este contexto se debe mencionar que el Prof. Lavilla ha publicado un trabajo relacionado con nuestro objetivo. En este trabajo se describe una nueva reacción multicomponente catalizada por $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ empleando enol éteres cíclicos e iminas derivadas del ácido glioxílico generadas *in situ* (esquema D.3).⁴¹ Esta reacción da lugar a acetales bicíclicos en rendimiento y diastereoselectividad variable, dependiendo de la sustitución del enol éter de partida.



Esquema D.3 Síntesis de acetales bicíclicos mediante una reacción multicomponente.

Es preciso señalar que en este trabajo únicamente se describen ejemplos que implican la reacción de enol éteres endocíclicos (concretamente derivados de pirano) e iminas derivadas de la 3-nitroanilina.

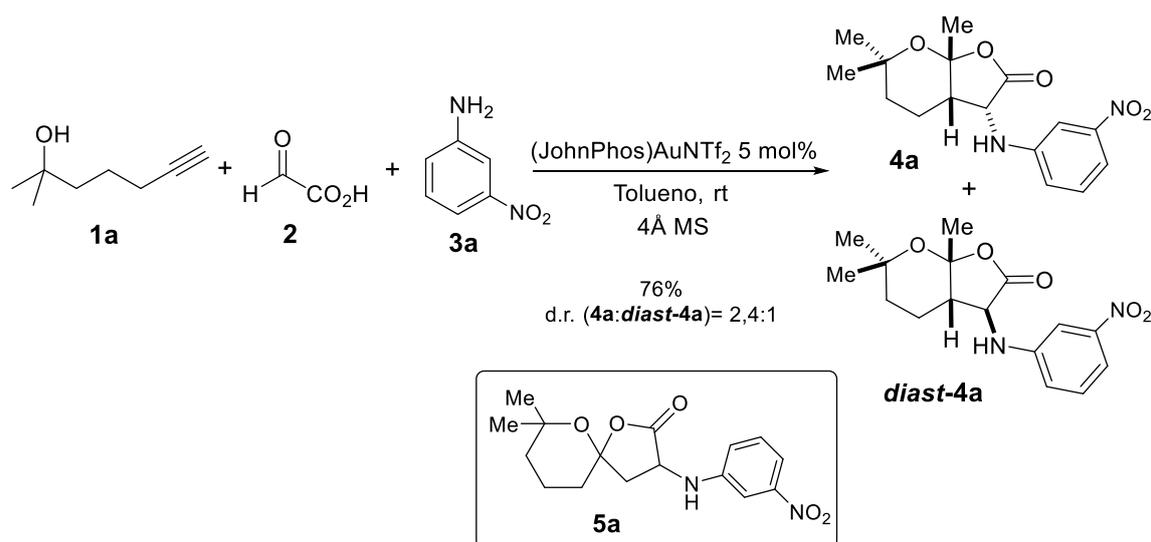
A continuación se resumen los resultados más relevantes derivados de los objetivos propuestos.

⁴¹ O. Jiménez, G. de la Rosa, R. Lavilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521.

D.2 Primeros resultados.

Tal como se ha mencionado en los objetivos, nos planteamos llevar a cabo la reacción de hexinolos, aminas y ácido glioxílico. Se pretende llevar a cabo una reacción de cicloadición formal [3+2] entre un enol éter *exo*- o *endo*-cíclico y una imina glioxílica en un proceso en el que estos dos reactivos se formen *in situ*, generando así los productos **D3** o **D4**. Además, se pretende llevar a cabo la síntesis de forma catalítica y asimétrica.

Con el objeto de evaluar la viabilidad de nuestra propuesta, escogimos la reacción modelo que se muestra en el esquema D.4, en la que se mezclan el alquínol **1a**, el ácido glioxílico **2** y la 3-nitroanilina **3a**. Para llevar a cabo la reacción de forma racémica, se empleó como catalizador el complejo de oro(I) (JohnPhos)AuNTf₂, como disolvente se empleó tolueno y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. En esta prueba se observó la formación de una mezcla de dos productos **4a** y *diast-4a* en relación 2,4:1 y con un rendimiento global del 76%. Las estructuras de estos compuestos se correspondían con las de los acetales “fusionados” representados en el esquema D.4. Sorprendentemente, el producto espiránico **5a** inicialmente esperado no se observó.⁴⁰ Esto parece indicar que una vez que se forma el enol éter exocíclico análogo a **D1** (esquema D.2), rápidamente se isomeriza al correspondiente derivado endocíclico análogo a **D2**. Este enol éter endocíclico, al reaccionar con la imina derivada del ácido glioxílico formará los productos **4a** y *diast-4a*.

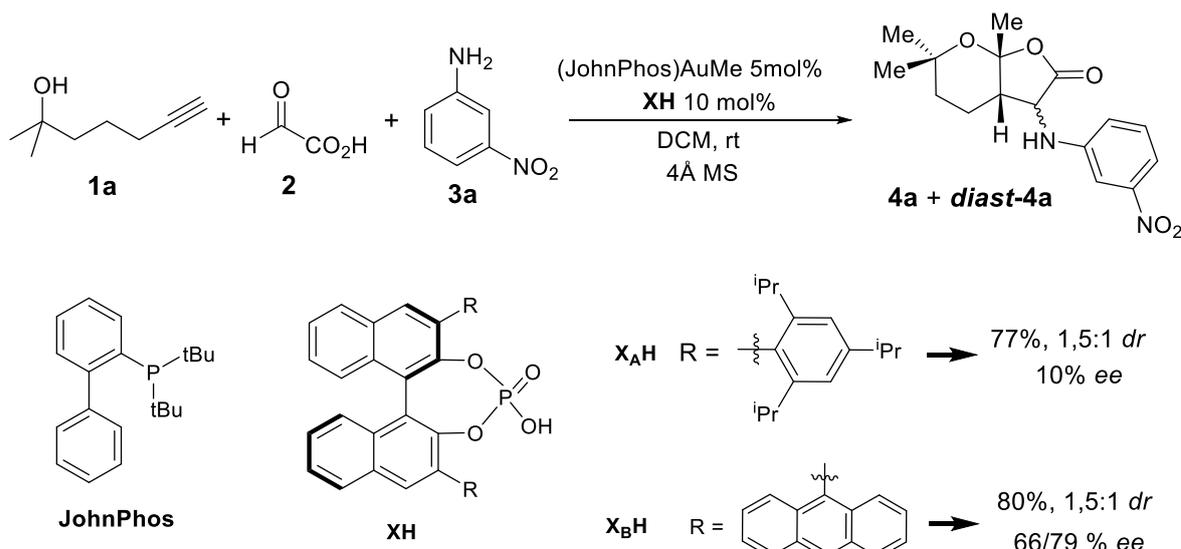


Esquema D.4 Reacción racémica para la formación de **4a** y *diast-4a*.

La estructura de los productos **4a** y *diast-4a*, así como la configuración relativa de sus centros estereogénicos se identificó a través de estudios de resonancia magnética nuclear (RMN), y posteriormente se confirmó por análisis de rayos-X de algún análogo. Estos estudios se comentarán con mayor detalle en secciones posteriores de esta memoria.

Como ya se ha contado anteriormente, el objetivo final de nuestro estudio es el desarrollo de una versión asimétrica de la reacción propuesta. Para ello, evidentemente, debemos utilizar un catalizador quirral. Teniendo en cuenta que este catalizador ha de ser un complejo metálico de oro(I), existen dos posibles opciones para introducir la quirralidad en dicho catalizador. Así, se puede utilizar un ligando quirral, o bien utilizar un anión quirral. En nuestro estudio nos inclinamos por esta última vía porque había dado muy buen resultado en la síntesis de espiroacetales a partir de butinolos (esquema A.17).⁴⁰ En concreto, se había visto que catalizadores de oro(I) en los que el anión quirral era un fosfato derivado del BINOL, daban lugar a reacciones asimétricas similares a las de nuestro objetivo, con buen exceso enantiomérico.

Una ventaja que ofrecen estos catalizadores quirales de oro(I) es que se pueden generar *in situ* fácilmente mezclando el complejo de oro (JohnPhos)AuMe y un ácido fosfórico quirral derivado del (*R*)-(-)-BINOL (**XH**). Como consecuencia de la pérdida de una molécula de metano, se forma un complejo catiónico con un contraanión quirral. Por tanto, la reacción se llevará a cabo en presencia del complejo de oro(I), y como ácido fosfórico se emplearán derivados del (*R*)-(-)-BINOL (**XH**) con sustituyentes en las posiciones 3 y 3' del esqueleto del binaftol. Así, se llevó a cabo nuestra reacción modelo entre el alquinol **1a** (1 equivalente), el ácido glioxílico **2** (1,6 equivalentes) y la anilina **3a** (1,2 equivalentes) en diclorometano y en presencia de un 5 mol% de (JohnPhos)AuMe y un 10 mol% de un ácido quirral **XH**. Estas reacciones se realizan a temperatura ambiente y en presencia de *Molecular Sieves* de 4Å (esquema D.5).

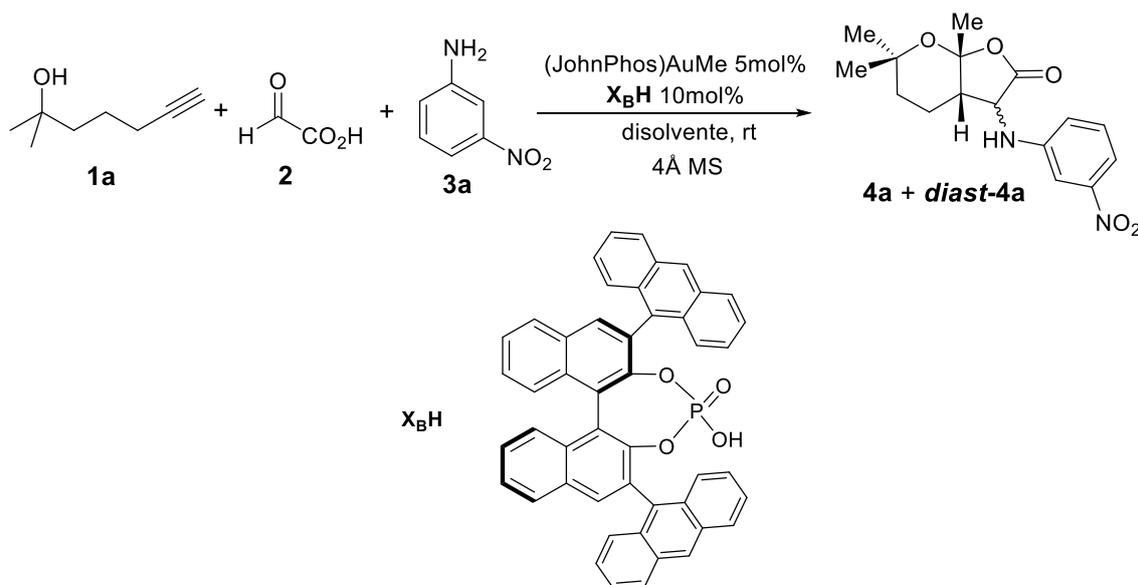


Esquema D.5 Primer resultado en el empleo de aniones quirales.

Como resultado, se obtuvo de nuevo una mezcla de los productos bicíclicos “fusionados” **4a** y **diast-4a**. Cuando se empleó como ácido fosfórico el ácido **X_AH** sustituido con dos grupos 1,3,5-triisopropilfenil, la reacción tuvo lugar con rendimiento global del 77% y una relación diastereoisomérica (**4a:diast-4a**) de 1,5:1. Sin embargo, el exceso enantiomérico observado en el diastereoisómero mayoritario **4a** fue muy bajo (10%). Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia del ácido **X_BH**, cuyos sustituyentes en posiciones 3 y 3' son los grupos 9-antraceno, la reacción transcurrió con un 80% de rendimiento y una relación diastereoisomérica similar al caso anterior. Sin embargo, en este caso los excesos enantioméricos fueron del 66% para **4a** y del 79% para **diast-4a**.

D.3 Optimización de la reacción.

Con el objeto de mejorar el resultado anteriormente comentado, en primer lugar decidimos llevar a cabo un estudio sobre el disolvente de reacción (tabla D.1). Para ello se llevó a cabo la reacción en presencia del complejo de oro $(\text{JohnPhos})\text{AuMe}$ y el ácido fosfórico quiral con sustituyentes 9-antraceno en las posiciones 3 y 3' del esqueleto del binaftol (**X_BH**) (esquema D.5).

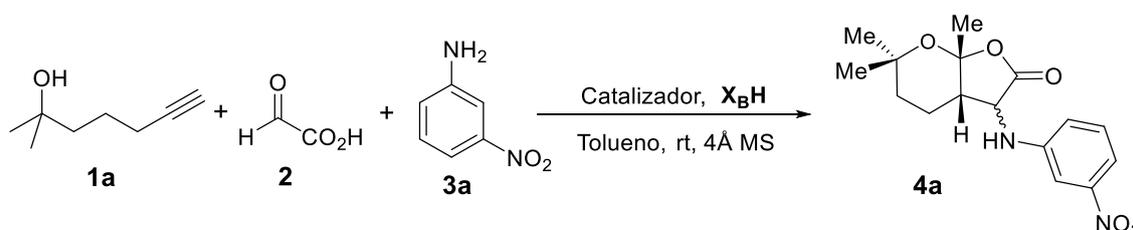


| Entrada | Disolvente | Rto. (%) | d.r. (4a:diast-4a) | e.e. 4a/e.e diast-4a (%) |
|---------|---------------------------------|----------|--------------------|--------------------------|
| 1 | DCM | 80 | 1,5:1 | 66/79 |
| 2 | MeCN | 87 | 2:1 | 14/- |
| 3 | Hexano | 62 | 1,6:1 | 12/- |
| 4 | C ₆ H ₅ F | 80 | 1,3:1 | 68/- |
| 5 | Tolueno | 67 | 2:1 | 97/54 |

Tabla D.1 Estudio de disolventes de reacción.

Cuando se emplearon como disolventes diclorometano, acetonitrilo o fluorobenceno (entradas 1, 2 y 4) se obtienen buenos rendimientos, mientras que con hexano o tolueno (entradas 3 y 5) el rendimiento fue ligeramente más bajo. Por otro lado, la relación diastereoisomérica es similar en todos los casos (entre 1,3:1 y 2:1). Las mayores diferencias se observan en el exceso enantiomérico. Cuando se emplea acetonitrilo o hexano el exceso enantiomérico del diastereoisómero mayoritario **4a** es muy bajo (entradas 2 y 3). Sin embargo, con diclorometano o tolueno el exceso enantiomérico es moderado-alto tanto en el diastereoisómero mayoritario **4a** como en el minoritario **diast-4a** (entradas 1 y 5). En definitiva, se puede concluir que el disolvente que muestra mejores resultados es el tolueno. También se debe mencionar que este estudio se completó evaluando la reacción a diferentes temperaturas, pero en ningún caso se mejoraron los resultados obtenidos a temperatura ambiente.

Una vez comprobado que el mejor ácido fosfórico era el derivado de antraceno **X_BH**, y que el disolvente más apropiado era el tolueno, pasamos a evaluar si la naturaleza del complejo metálico jugaba algún papel determinante en la reacción. En este mismo estudio también se investigó si la proporción de ácido fosfórico quiral **X_BH** podría influir en el rendimiento, en la relación diastereoisomérica y en el exceso enantiomérico (tabla D.2).



| Entrada | Catalizador | Carga (mol %) | | Rto.(%) | <i>d.r.</i> (4a:diast-4a) | <i>e.e.</i> 4a/ <i>e.e.</i> diast-4a (%) |
|---------|------------------------|---------------|-----------------------|---------|------------------------------|---|
| | | Cat. | X_BH | | | |
| 1 | (JohnPhos)AuMe | 5 | 10 | 67 | 2:1 | 97/54 |
| 2 | Pt(COD)Me ₂ | 5 | 10 | 80 | 1:1 | 12/- |
| 3 | (JohnPhos)AuMe | 7 | 7 | 65 | 3:1 | 2/3 |
| 4 | (JohnPhos)AuMe | 6 | 3 | 64 | 3:1 | 2/2 |

Tabla D.2 Estudio de diferentes catalizadores.

En las entradas 1 y 2 de la Tabla D.2 se recogen los resultados obtenidos con dos complejos diferentes de oro(I) y platino(II). Se utilizó un 5 mol% de estos complejos metálicos y un exceso (10 mol%) del ácido fosfórico quiral **X_BH**. En ambos casos se obtuvieron rendimientos aceptables y relaciones diastereoisoméricas similares, mientras que la diferencia más significativa se encontró en el exceso enantiomérico. Así, cuando se empleó el complejo de platino(II) Pt(COD)Me₂ el exceso enantiomérico disminuyó notablemente respecto a nuestro resultado de referencia obtenido con el complejo de oro(I) (JohnPhos)AuMe. Por otro lado, cuando se variaron las relaciones molares de los dos catalizadores (complejo de oro(I) y ácido) se obtuvieron rendimientos similares en todos los casos, pero se observó que el empleo de cantidades estequiométricas del catalizador metálico y de ácido fosfórico [7 mol% de (JohnPhos)AuMe y 7 mol% de **X_BH**] o el empleo de un exceso del catalizador de oro(I) [6 mol% de (JohnPhos)AuMe

y 3 mol% de **X_BH**] conducía a los productos **4a** y *diast-4a* en forma racémica (tabla D.2, entradas 3 y 4).

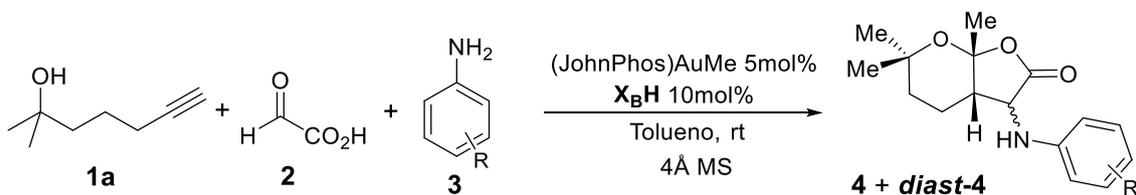
Con todo ello se pudo concluir que las mejores condiciones eran aquellas descritas en la entrada 1 de la tabla D.2, que implicaban el empleo de un 5 mol% de (JohnPhos)AuMe y 10 mol% del ácido fosfórico quiral **X_BH**, en tolueno y a temperatura ambiente.

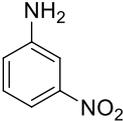
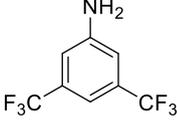
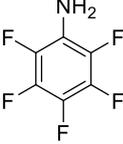
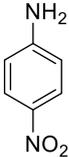
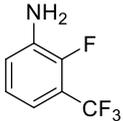
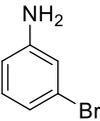
D.4 Estudio de la generalidad de la reacción.

Con el objeto de evaluar el alcance de la reacción, se llevó a cabo un estudio del comportamiento de diferentes anilinas y hexinolos. Es necesario mencionar que para poder determinar los excesos enantioméricos, todas las reacciones se tuvieron que realizar en primer lugar de forma racémica y posteriormente de forma asimétrica. Para las reacciones racémicas se emplearon las condiciones que se muestran en el esquema D.4.

D.4.1 Estudio de la generalidad de la reacción con respecto a la amina.

Esta nueva reacción permite, en principio, la variación estructural en dos de sus componentes: el alquínol **1** y la amina **3**. Decidimos comenzar estudiando la generalidad de nuestra reacción en función de la amina **3** utilizada. Para ello llevamos a cabo una serie de experimentos entre el alquínol **1a**, el ácido glioxílico **2** y diferentes aminas **3** (Tabla D.3).



| Entrada | ArNH ₂ 3 | Producto | Rto. (%) | <i>d.r.</i> 4: <i>diast</i> -4 | <i>e.e.</i> 4/ <i>diast</i> -4 (%) |
|---------|---|---|----------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 1 |  | 3a 4a/diast-4a | 67 | 2:1 | 97/54 |
| 2 |  | 3b 4b/diast-4b | 76 | 1:2 | 90/96 |
| 3 |  | 3c 4c/diast-4c | 67 | 1,6:1 | 9/4 |
| 4 |  | 3d 4d/diast-4d | 60 | 2,4:1 | 96/86 |
| 5 |  | 3e 4e/diast-4e | 70 | 1:1 | 57/86 |
| 6 |  | 3f 4f/ diast-4f^[a] | 57 | 1,7:1 | 80/42 |

[a] Junto a los productos **4f** y *diast-4f* también se observó en el crudo de reacción la presencia de dos espiroacetales **5f** y *diast-5f*.

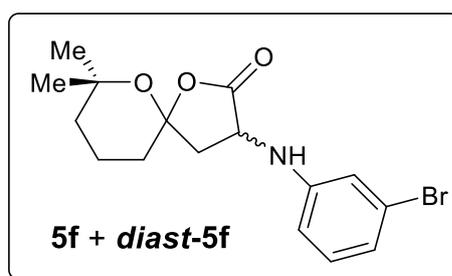


Tabla D.3 Estudio de generalidad de la reacción respecto a la amina aromática.

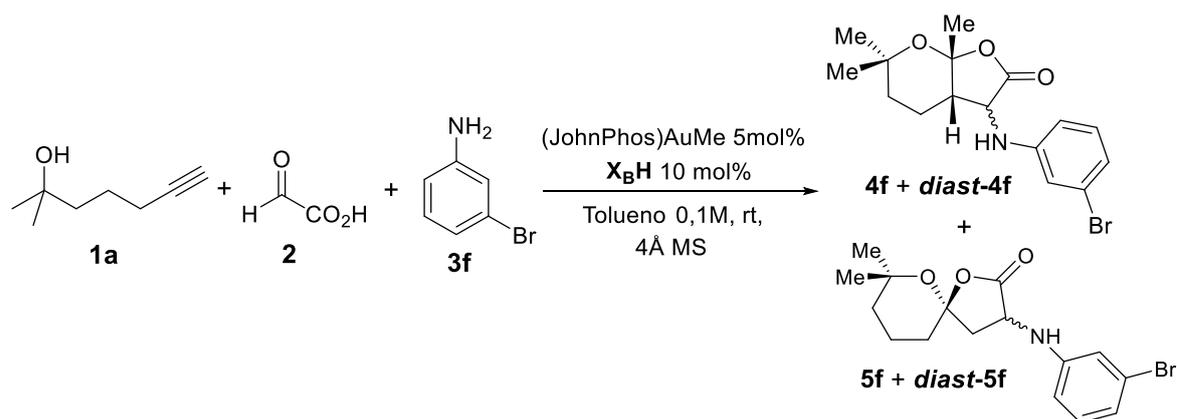
Como puede verse en la tabla anterior, utilizando las aminas aromáticas **3a-f** los acetales cíclicos fusionados **4a-f** se forman con buenos rendimientos (entradas 1-6). Por otra parte las relaciones diastereoisoméricas **4:diast-4** son variables y no parece que se puedan correlacionar fácilmente con factores estéricos o electrónicos de la amina **3** utilizada. Sorprende la reacción en la que se emplea la anilina **3b**, en la que se invierte la relación diastereoisomérica pasando a ser el diastereoisómero mayoritario aquel con

la estructura representada por **diast-4a** (entrada 2). En todos los casos la mezcla de diastereoisómeros puede separarse mediante cromatografía de columna.

En cuanto al exceso enantiomérico, cuando se utilizaron las aminas **3a**, **3b** y **3d** (tabla D.3, entradas 1, 2 y 4) se obtuvieron valores elevados, mientras que con las anilinas **3c** y **3f** (tabla D.3, entradas 3 y 6), los excesos enantioméricos disminuyeron notablemente.

Por otro lado, cuando se emplean las anilinas **3a-e** (tabla D.3, entradas 1-5), se obtuvieron como únicos productos los acetales bicíclicos fusionados, mientras que en el caso de la anilina **3f** en el crudo de reacción se observó una mezcla de cuatro productos cuyas estructuras se corresponden con los acetales fusionados **4f** y **diast-4f** y los correspondientes espiroacetales **5f** y **diast-5f** (tabla D.3, entrada 6). Afortunadamente, la mezcla se pudo separar por cromatografía de columna, obteniéndose individualmente cada uno de los diastereoisómeros fusionados y la mezcla de los derivados espiroacetálicos.

La obtención de la mezcla de cuatro productos en este caso y más concretamente la formación de los productos de tipo espiroacetal **5f** y **diast-5f** ha de ser consecuencia de una incompleta isomerización *exo*→*endo* del enol éter inicialmente formado (ver Esquema D.2). Teniendo en cuenta que esta isomerización *exo*→*endo* parece estar favorecida por la presencia de un ácido prótico en el medio de reacción, pensamos que tal vez en este caso la formación de la imina intermedia había sido incompleta y por tanto en el medio de reacción aún persistía un exceso de anilina (una base) que podría estar neutralizando al catalizador ácido y por tanto inhibiendo la isomerización *exo*→*endo* del enol éter formado *in situ*. Entonces, nos pareció interesante realizar un estudio en el que variásemos el tiempo de formación de la imina intermedia antes de añadir el alquínol **1a**. En definitiva, este estudio tendría como objeto observar si efectivamente la presencia de anilina sin consumirse totalmente en el medio de reacción afectaba a la proporción de productos de tipo espiroacetal **5** (tabla D.4). Los resultados obtenidos indicaron que realmente la relación de productos **4f** + **diast-4f** / **5f** + **diast-5f** aumentaba cuando se aumentaba el tiempo de formación de la imina previo a la adición del alquínol **1a**.



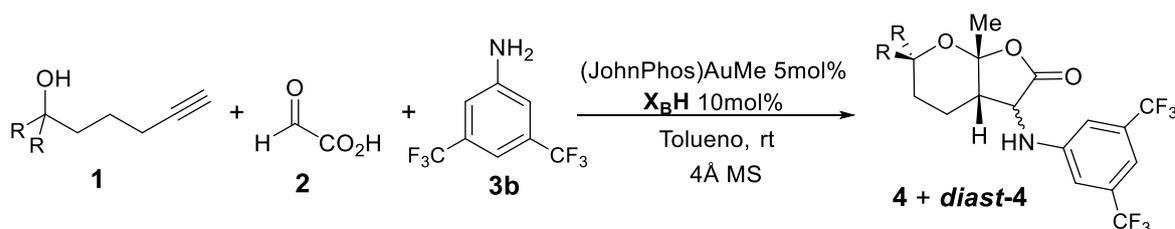
| Entrada | Tiempo formación imina | Relación ^[a] (4f + diast-4f):(5f + diast-5f) | <i>d.r.</i> ^[a] 4f:diast-4f |
|---------|------------------------|--|--|
| 1 | 0 minutos | 1,7:1 | 2:1 |
| 2 | 10 minutos | 2:1 | 2:1 |
| 3 | 4,5 horas | 3,5:1 | 3:1 |

[a] Calculado a partir del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

Tabla D.4 Estudio del tiempo de formación la imina.

D.4.2 Estudio de la generalidad de la reacción con respecto al alquínol.

Una vez estudiado el comportamiento de distintas aminas, decidimos demostrar la generalidad de la reacción en cuanto al alquínol. Para ello se ensayaron distintos alquínolos **1** utilizando en todos los casos la amina **3b** (tabla D.5).



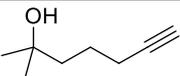
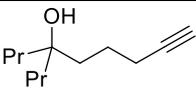
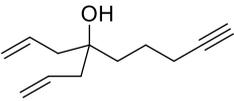
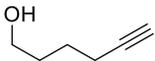
| Entrada | Alquínol 1 | Producto | Rto. (%) | d.r. 4: <i>diast-4</i> | e.e. 4/ <i>diast-4</i> (%) | |
|---------|---|-----------|-----------|------------------------|----------------------------|-------|
| 1 |  | 1a | 4b | 76 | 1:2 | 90/96 |
| 2 |  | 1b | 4i | 79 | 1:1,5 | 52/66 |
| 3 |  | 1c | 4j | 46 | 1:1,3 | 64/86 |
| 4 |  | 1d | 4k | 83 | 1:1,2 | 68/78 |

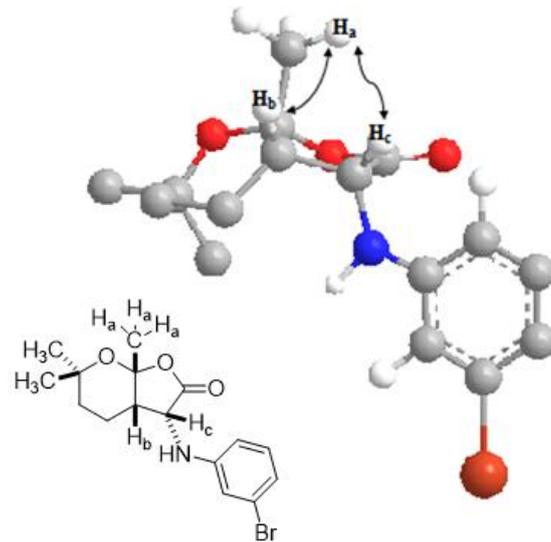
Tabla D.5 Estudio de generalidad de la reacción respecto al hexinol.

En la tabla se observa que la relación diastereoisomérica es similar en todos los casos y de nuevo se confirma lo que habíamos observado anteriormente con la anilina **3b**, con la cual el diastereoisómero mayoritario es *diast-4*. Los valores de los excesos enantioméricos son entre moderados y altos (entrada 1, tabla D.5).

D.5 Determinación estructural del producto 4

La determinación de la estructura y la configuración relativa de los centros estereogénicos de los productos **4** y *diast-4* se determinó a través de los datos espectroscópicos de RMN en los compuestos **4f** y *diast-4f*.

En el espectro de protón ¹H-RMN del diastereoisómero mayoritario **4f**, se observó un singulete a 1.66 ppm que se asignó a los protones del metilo cabeza de puente (**H_a**), (figura D.2). El multiplete desde 2.79 a 2.65 ppm se asignó al protón **H_b**, y el doble doblete centrado en 4.44 ppm ($J = 6.9, 3.8$ Hz) se asignó al protón **H_c**. 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 en el plano, y con ello se determina que la fusión de los anillos es *cis*. Por otro lado, se observa pico de cruce entre los protones **H_a** y **H_c**, con lo que se puede determinar que en el diastereoisómero mayoritario el resto arilamino se encuentra en *anti* con respecto a los sustituyentes cabeza de puente (Figuras D.1 y D.2).



H_a: 1.66 ppm (s)

H_b: 2.79 - 2.65 ppm (m)

H_c: 4.44 ppm (dd, $J = 6.9, 3.8$ Hz)

Figura D.1 Determinación de la estereoquímica mediante experimentos NOESY para el compuesto 4f. Las flechas indican los picos de cruce observados.

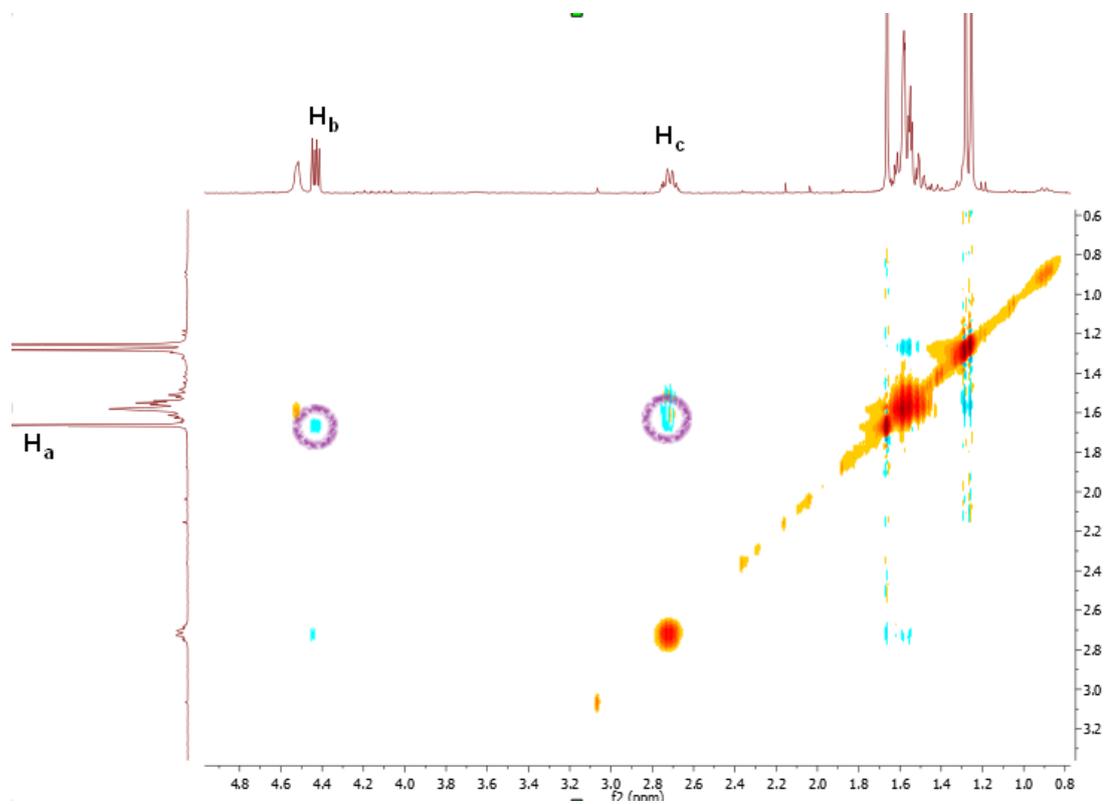


Figura D.2 Espectro de RMN bidimensional NOESY. Los círculos indican los picos de cruce observados.

Además, el resultado del estudio anterior se confirmó mediante un análisis de difracción de rayos-X monocristal del diastereoisómero mayoritario **4d**. En él se observa que la fusión de los ciclos es *cis*, y que el resto arilamino está en *anti* con respecto al hidrógeno cabeza de puente **H_b**. (Figura D.3)

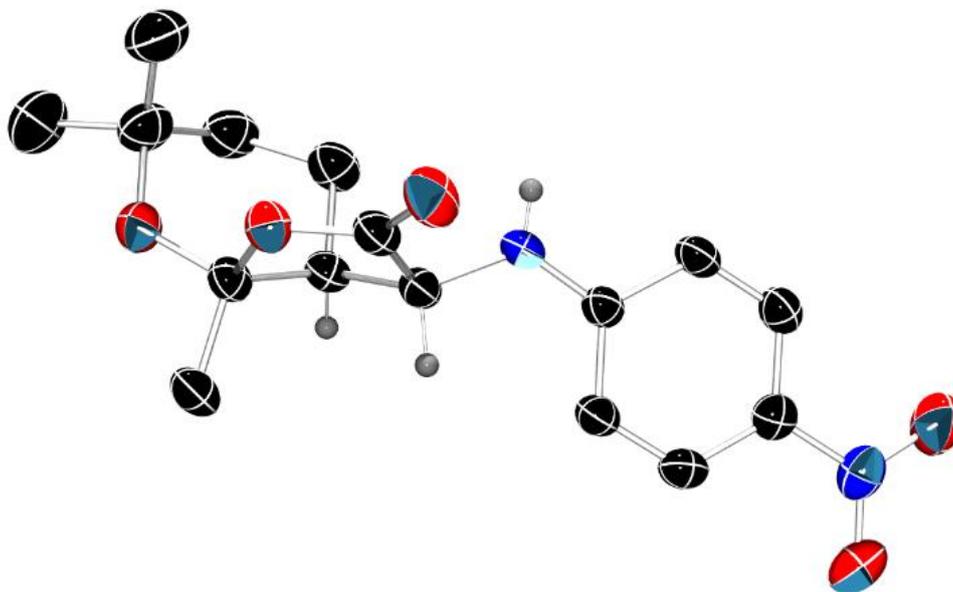
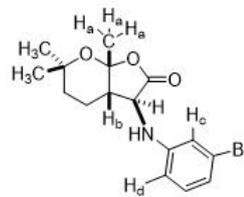
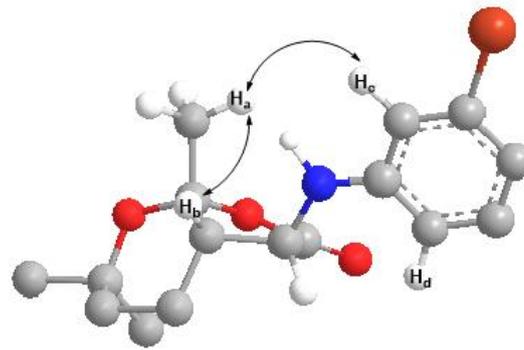


Figura D.3 Diagrama ORTEP de la resolución de la estructura del diastereoisómero mayoritario **4d**.

En el espectro de protón ^1H -RMN del diastereoisómero minoritario *diast-4f*, el singulete a 1.68 ppm se asignó a los protones del metilo cabeza de puente (**H_a**), (figura D.4). El doble doblete de dobletes centrado en 2.31 ppm ($J = 7.2, 5.6, 4.5$ Hz) se asignó al protón **H_b**. Los protones en las posiciones orto del anillo aromático se encuentran a 6.88 ppm (t, $J = 2.1$ Hz; **H_c**) y a 6.66 ppm (ddd, $J = 8.0, 2.1$ y 0.9 Hz; **H_d**). El análisis de los picos de cruce del NOESY mostró efecto NOE entre los protones **H_a** y **H_b**. Esto indica que ambos protones se sitúan hacia el mismo lado en el plano y que de nuevo la fusión de los anillos es *cis*. Por otro lado, se observa pico de cruce entre los protones **H_a** - **H_c** y **H_a** - **H_d**. Con estos tres picos de cruce se puede determinar que en el diastereoisómero minoritario el resto arilamino se encuentra en *syn* con respecto a los sustituyentes cabeza de puente **H_b** (Figuras D.4 y D.5).



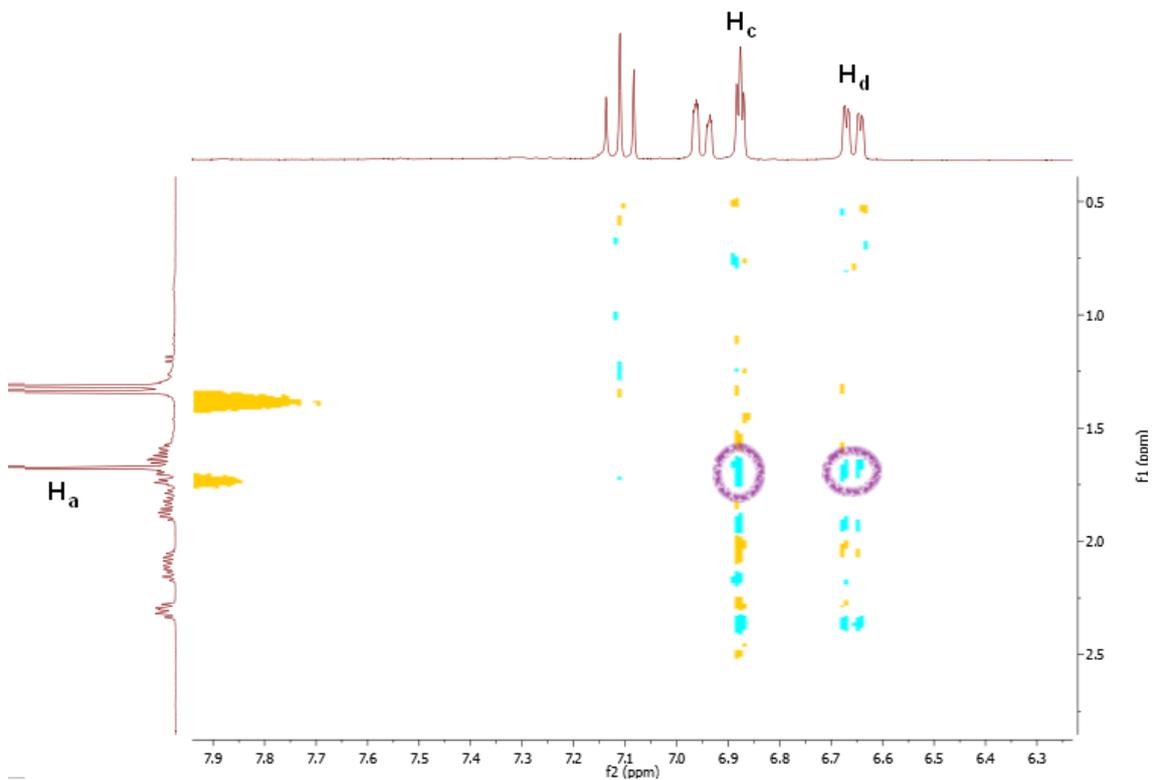
H_a: 1.68 ppm (s)

H_b: 2.31 ppm (ddd, $J = 7.2, 5.6, 4.5$ Hz)

H_c: 6.88 ppm (t, $J = 2.1$ Hz)

H_d: 6.66 ppm (ddd, $J = 8.0, 2.1$ y 0.9 Hz)

Figura D.4 Determinación de la estereoquímica mediante experimentos NOESY para el compuesto *diast-4f*. Las flechas indican los picos de cruce observados.



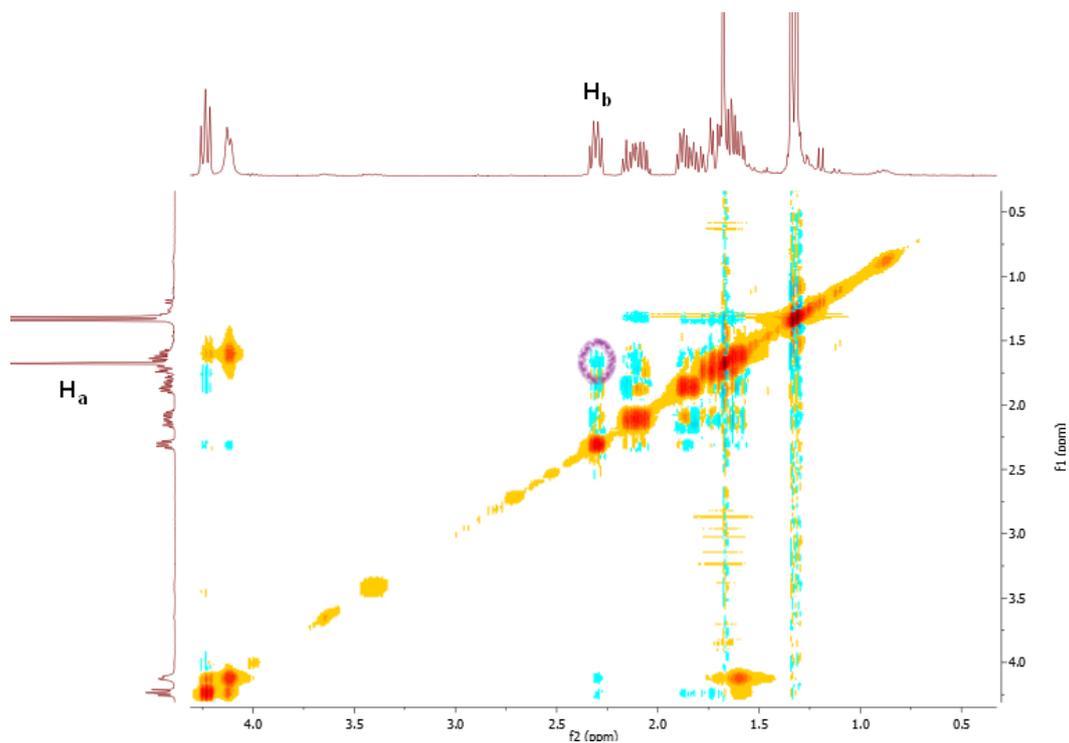


Figura D.5 Espectros de RMN bidimensionales NOESY. Los círculos indican los picos de cruce observados.

La estructura y configuración relativa del resto de los compuestos **4** y *diast-4* se han asignado por analogía con **4f** y *diast-4f*, considerando que la señal de ^1H -RMN del CHN de los compuestos **4** aparece a campos más bajos (alrededor de 4,50 ppm) que los de los *diast-4* (alrededor de 4.30 ppm).

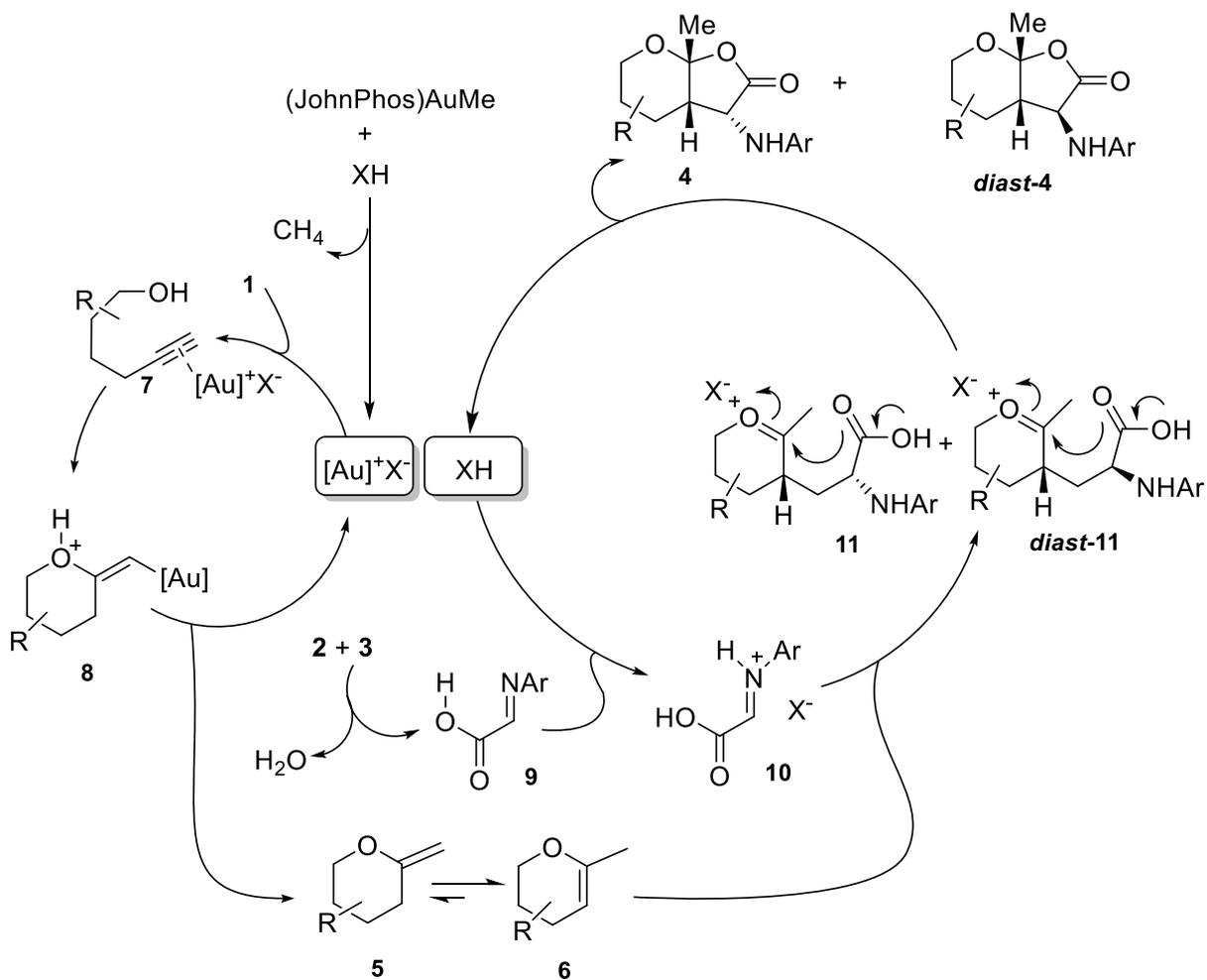
Por otro lado, estamos a la espera de la resolución de la estructura de rayos-X de los compuestos cristalinos **4** y *diast-4* para la confirmación de la configuración absoluta de ambos diastereoisómeros.

D.6 Mecanismo de la reacción.

Para explicar la formación de los productos **4** y **diast-4**, proponemos el mecanismo que se recoge en el esquema D.6 (se han omitido los sustituyentes del alquínol y la amina por simplicidad).

En primer lugar se propone la generación *in situ* de la especie catalíticamente activa a partir de (JohnPhos)AuMe y el ácido de Brønsted **XH**. Esta reacción permite la formación del correspondiente fosfato de oro, tras la pérdida de una molécula de metano. La coordinación del catión Au(I) al triple enlace carbono-carbono del alquínol **1**, permite la formación del complejo **7**. Esta coordinación favorece la adición intramolecular *exo* del grupo hidroxilo al alquino, formando el complejo **8**. Una posterior etapa de protodesmetalación proporciona el enol éter exocíclico **5**, que rápidamente se isomeriza al enol éter endocíclico **6**, regenerando la especie catalítica de oro.

Por otro lado, la reacción de condensación entre la anilina aromática **3** y el ácido glioxílico **2**, conduce a la imina **9** que entra en el segundo ciclo, donde el catalizador es el ácido fosfórico. Así, la coordinación del ácido fosfórico a la imina forma el ión iminio **10**, que reacciona con el enol éter endocíclico **6** mediante una adición tipo Mannich, dando lugar a los intermedios oxonio **11** y **diast-11**. A continuación tiene lugar un proceso de ciclación intramolecular que conduce a los productos finales **4** y **diast-4**, regenerando el ácido fosfórico. En esta etapa se crean los otros dos centros estereogénicos que dan lugar a la fusión *cis* de los ciclos.



Esquema D.6 Ciclo catalítico propuesto para la formación de los compuestos **4** y *diast-4*

Conclusiones

Conclusiones

En esta Memoria de Investigación se recogen los resultados del estudio de una nueva reacción para la síntesis asimétrica de 7a-metil-3-(fenilamino)-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-onas a través de un proceso en cascada que consiste en la generación *in situ* de enol éteres endocíclicos a partir de alquinoles y su posterior reacción con iminas derivadas del ácido glioxílico.

Esta reacción supone formalmente un proceso de cicloadición [3+2] entre un enol éter y una imina glioxílica donde ambos reactivos han sido generados en el medio de reacción.

Parte experimental

P.1 Aspectos Generales

P.1.1 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 alta temperatura se utilizaron baños de aceite mineral o silicona utilizando una placa calefactora dotada de termómetro de contacto.

P.1.2 Disolventes

Todos los disolventes utilizados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados y desoxigenados empleando un sistema de purificación de disolventes PureSolv® inmediatamente antes de ser utilizados.

P.1.3 Reactivos de partida

Los reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin previa purificación.

P.1.4 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 con indicador F254 sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a luz UV ($\lambda = 254$ nm) o a una disolución de vainillina en etanol.

P.2 Técnicas analíticas

P.2.1 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los experimentos de ^1H -RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz) y Bruker DPX-300 (300 MHz). Los experimentos de ^{13}C -RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (75 MHz) y Bruker AV-600 (150 MHz) y los experimentos de ^{19}F -RMN fueron realizados en el equipo Bruker AV-300 (282 MHz).

Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente (CD_2Cl_2 o acetona- d_6). Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en hertzios (Hz) en todos los casos. Las abreviaturas utilizadas para designar la multiplicidad son las siguientes: (s) = singulete, (d) = doblete, (dd) = doble doblete, (ddd) = doble doblete de dobletes, (dt) = doble triplete, (t) = triplete, (td) = triple doblete, (tt) = triple triplete, (q) = cuatriplete, (m) = multiplete, (t ap) = triplete aparente, (dq ap) = doble cuatriplete aparente, (td ap) = triple doblete aparente, (dm) = doble multiplete, (sept) = septuplete, (s ancho) = singulete ancho, (d ancho) = doblete ancho.

P.2.2 Espectrometría de masas de alta resolución (EMAS)

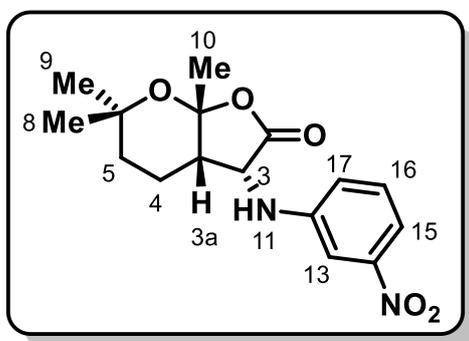
Las medidas se realizaron en la Universidad de Burgos en el Servicio de Masas de Alta Resolución, mediante fragmentación por impacto electrónico (70 eV).

P.3 Procedimiento general para la síntesis de productos 4

A una suspensión de *Molecular Sieves* 4Å previamente activadas (100 mg) en tolueno (0,1M) contenida en un tubo de carousel se adiciona [(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina]metil oro(I) (13 mg, 5 mol%), ácido (*R*)-(+)-3,3'-bis(antracencil)-1,1'-binaftil-2,2'-diilfosfórico (**H_DX**) (7mg, 10 mol%) y tolueno (1 ml), todo ello bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añaden el ácido glioxílico monohidratado **2** (15 mg; 0,16 mmol) y la anilina **3** (0,12 mmol), y la mezcla se agita durante 3 – 4 horas. Finalmente se adiciona

el alquinol **1** (0,1 mmol) y se mantiene la agitación hasta conversión completa monitorizando el progreso de la reacción mediante TLC (3 – 24 horas). La disolución resultante se diluye con una mezcla de hexano : acetato de etilo (1 : 1) y se filtra sobre una capa de celita y gel de sílice. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes dando lugar a los productos **4** y *diast-4* como mezcla de diastereoisómeros.

(3R,3aS,7aR)-6,6,7a-trimetil-3-(3-nitrofenilamino)-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-2H-furo[2,3-b]piran-2-ona (4a)



Diastereoisómero mayoritario

Sólido amarillo

$R_f = 0.44$ (hexano : acetato de etilo, 3:1)

Punto de fusión: 138-140 °C

^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.66 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H; H_{13}), 7.53 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H; H_{15}), 7.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H; H_{16}), 7.28 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H; H_{17}), 5.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H; H_{11}), 4.97 (t ap, $J = 6.6$ Hz, 1H; H_3), 3.02 – 2.89 (m, 1H; H_{3a}), 1.68 (s, 3H; H_{10}), 1.66 – 1.52 (m, 4H; H_4 y H_5), 1.24 y 1.23 (2s, 6H; H_8 y H_9).

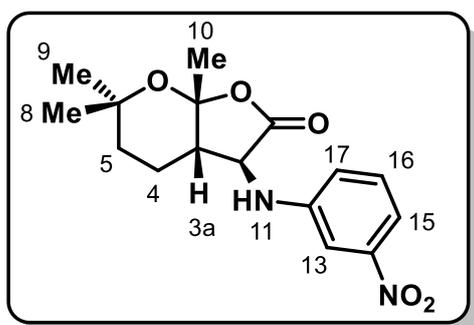
^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) δ 172.3, 149.5, 148.5, 130.1, 118.6, 111.7, 107.0, 106.5, 73.5, 57.5, 40.8, 32.2, 30.6, 27.4, 25.6, 16.5.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}-44$)⁺ 276.1474, encontrada para 276.1467

e.r. = 99:1 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK AD-H, hexano:ⁱPrOH 90:10, 0.5ml/min, 236.7 nm, t_R (mayoritario)= 36.79 min, t_R (minoritario)= 40.98 min]

$[\alpha]_D^{22} = +216$ (c= 0.1 , DCM)

(3*S*,3*aS*,7*aR*)-6,6,7*a*-trimetil-3-(3-nitrofenilamino)-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (diast-4*a*)



Diastereoisómero minoritario

Sólido amarillo

$R_f = 0.19$ (hexano : acetato de etilo, 3:1)

Punto de fusión: 132-135 °C

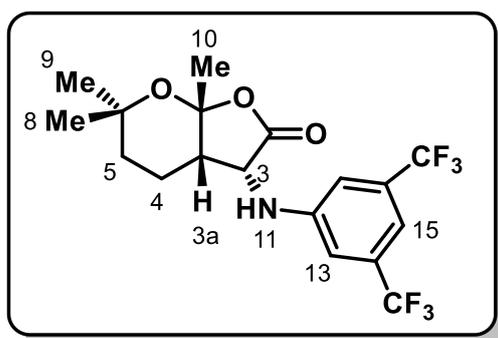
^1H RMN (300 MHz, Acetona) δ 7.64 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H; H_{13}), 7.53 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H; H_{15}), 7.40 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H; H_{16}), 7.23 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H; H_{17}), 6.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H; H_{11}), 4.59 (t ap, $J = 7.5$ Hz, 1H; H_3), 2.58 – 2.49 (m, 1H; H_{3a}), 2.30 – 2.12 (m, 1H; H_{4a}), 1.96 – 1.82 (m, 2H; H_{4b} y H_{5a}), 1.66 (s, 3H; H_{10}), 1.64 – 1.56 (m, 1H; H_{5b}), 1.30 (s, 6H; H_8 y H_9).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona) 173.3, 149.3, 148.9, 129.9, 119.2, 111.8, 107.0, 105.6, 74.0, 56.4, 43.2, 30.0, 29.6, 27.4, 26.9, 18.8.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}-44$)⁺ 276.1474, encontrada para 276.1467

e.r. = 77:23 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 90:10, 0.5ml/min, 236.7 nm, t_R (mayoritario)= 43.4 min, t_R (minoritario)= 34.4 min]

(3*R*,3*aS*,7*aR*)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenilamino]-6,6,7*a*-trimetil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (4b)



Diastereoisómero minoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.62$ (hexano : acetato de etilo, 5:1)

Punto de fusión: 140-142 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.31 (s, 1H; H_{15}), 7.06 (s, 2H; H_{13}), 4.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H; H_{11}), 4.52 (dd, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 1H; H_3), 2.82 – 2.67 (m, 1H; H_{3a}), 1.70 (s, 3H; H_{10}), 1.67 – 1.46 (m, 4H; H_4 y H_5), 1.29 y 1.26 (2s, 6H; H_8 y H_9).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 172.7, 147.4, 132.5 (q, $J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz), 123.5 (q, $J_{\text{CF}} = 272.5$ Hz), 112.2 (q, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 111.6 (sept, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 108.1, 74.3, 58.0, 41.7, 32.3, 30.9, 27.9, 25.8, 16.5.

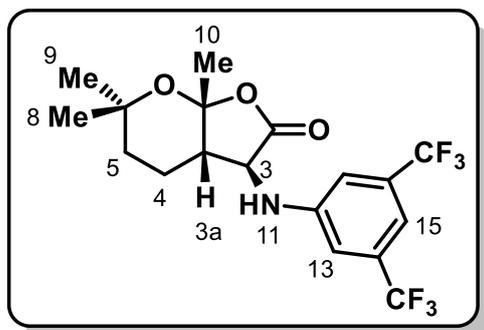
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -63.51

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 412.1342, encontrada para 412.1353

e.r. = 95:5 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 90:10, 0.5ml/min, 250.8 nm, t_R (mayoritario)= 15.62 min, t_R (minoritario)= 10.42 min]

$[\alpha]_D^{21} = +97$ (c = 0.05, DCM)

(3*S*,3*aS*,7*aR*)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenilamino]-6,6,7*a*-trimetil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (diast-4*b*)



Diastereoisómero mayoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.31$ (hexano : acetato de etilo, 5:1)

Punto de fusión: 143-145 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.31 (s, 1H; H_{15}), 7.14 (s, 2H; H_{13}), 4.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H; H_{11}), 4.35 (dd, $J = 7.7, 6.4$ Hz, 1H; H_3), 2.34 (ddd, $J = 7.7, 5.4, 4.3$ Hz, 1H; H_{3a}), 2.15 (dddd, $J = 14.9, 11.4, 5.5, 4.5$ Hz, 1H; H_{4a}), 1.87 (dq ap, $J = 14.9, 4.5$ Hz, 1H; H_{4b}), 1.75 (ddd, $J = 14.2, 11.4, 4.3$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.70 (s, 3H; H_{10}), 1.64 (dt ap, $J = 14.2, 4.9$ Hz, 1H; H_{5b}), 1.36 y 1.33 (2s, 6H; H_8 y H_9).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.4, 147.7, 132.3 (q, $J_{\text{CF}} = 34.3$ Hz), 123.5 (q, $J_{\text{CF}} = 273.4$ Hz), 113.2 – 112.8 (m), 112.1 – 111.7 (m), 106.4, 74.7, 56.9, 43.9, 30.3, 30.0, 27.8, 27.2, 19.1.

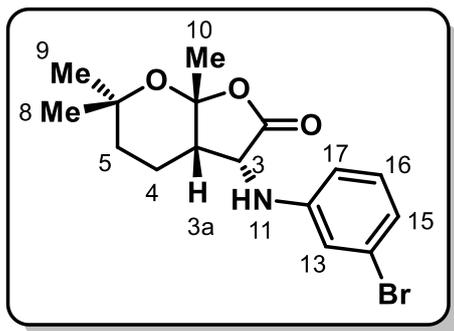
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -63.55

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 412.1342, encontrada para 412.1353

e.r. = 98:2 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:¹PrOH 90:10, 0.5ml/min, 253.5 nm, t_R (mayoritario)= 13.90 min, t_R (minoritario)= 9.19 min]

$[\alpha]_D^{21} = -82$ (c = 0.025, DCM)

(3*R*,3*aS*,7*aR*)-3-[(3-bromofenil)amino]-6,6,7*a*-trimetil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (4f)



Diastereoisómero mayoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.50$ (hexano : acetato de etilo, 4:1)

Punto de fusión: 150-153 °C

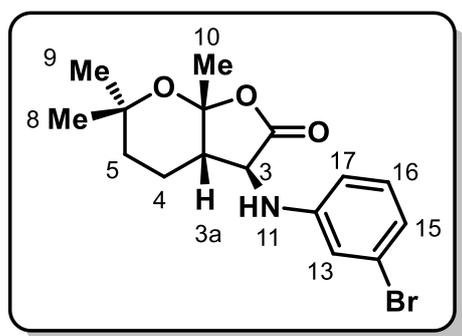
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H; H_{16}), 6.94 (ddd, $J = 7.9, 2.0, 1.0$ Hz, 1H; H_{15}), 6.82 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H; H_{13}), 6.64 (ddd, $J = 7.9, 2.0, 1.0$ Hz, 1H; H_{17}), 4.56 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H; H_{11}), 4.44 (dd, $J = 6.9, 3.8$ Hz, 1H; H_3), 2.79 – 2.65 (m, 1H; H_{3a}), 1.66 (s, 3H; H_{10}), 1.63 – 1.46 (m, 4H; H_4 y H_5), 1.27 y 1.26 (2s, 6H; H_8 y H_9).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.0, 148.0, 130.7, 123.2, 121.3, 115.2, 111.9, 107.9, 74.2, 58.2, 42.0, 32.4, 30.9, 27.9, 25.9, 16.4.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ (M^+) 353.0621, encontrada para 353.0619

e.r. = 90:10 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano: $^i\text{PrOH}$ 90:10, 0.5ml/min, 243.7 nm, t_R (mayoritario)= 38.0 min, t_R (minoritario)= 60.0 min]

(3*S*,3*aS*,7*aR*)-3-[(3-bromofenil)amino]-6,6,7*a*-trimetil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (diast-4f)



Diastereoisómero minoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.28$ (hexano : acetato de etilo, 4:1)

Punto de fusión: 143-145 °C

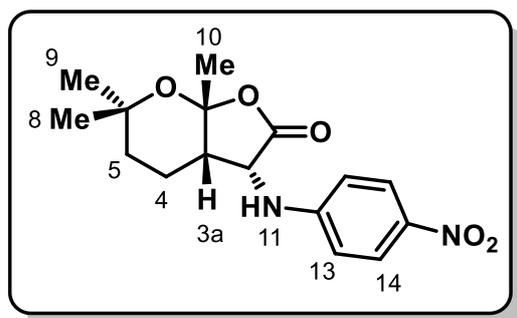
^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H; H_{16}), 6.95 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 0.9$ Hz, 1H; H_{15}), 6.88 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H; H_{13}), 6.66 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 0.9$ Hz, 1H; H_{17}), 4.25 (t ap, $J = 6.5$ Hz, 1H; H_3), 4.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H; H_{11}), 2.31 (ddd, $J = 7.2, 5.6, 4.5$ Hz, 1H; H_{3a}), 2.10 (dddd, $J = 4.2, 5.5, 10.5, 14.2$ Hz, 1H; H_{4a}), 1.85 (dq ap, $J = 14.2, 4.5$ Hz, 1H; H_{4b}), 1.74 (ddd, $J = 14.3, 10.5, 4.0$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.61 (dt ap, $J = 14.3, 5.0$ Hz, 1H; H_{5b}), 1.68 (s, 3H; H_{10}), 1.34 y 1.32 (2s, 6H; H_8 y H_9).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.9, 148.2, 130.6, 123.1, 121.6, 116.3, 112.3, 106.5, 74.5, 57.5, 43.6, 30.3, 30.1, 27.9, 27.4, 19.1.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ (M^+) 353.0621, encontrada para 353.0619

e.r. = 71:29 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano: i PrOH 90:10, 0.5ml/min, 246.1nm, t_R (mayoritario)= 31.3 min, t_R (minoritario)= 38.5 min]

(3*R*,3*aS*,7*aR*)-6,6,7*a*-trimetil-3-[(4-nitrofenil)amino]-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (4*d*)



Diastereoisómero mayoritario

Sólido amarillo

$R_f = 0.64$ (hexano : acetato de etilo, 3:1)

Punto de fusión: 166-169 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H; H_{14}), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H; H_{13}), 5.24 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H; H_{11}), 4.58 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H; H_3), 2.86 – 2.69 (m, 1H; H_{3a}), 1.69 (s, 3H; H_{10}), 1.65 – 1.43 (m, 4H; H_4 y H_5), 1.29 y 1.26 (2s, 6H; H_8 y H_9).

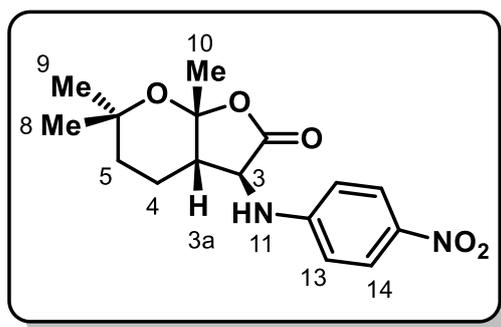
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 172.3, 151.7, 139.4, 126.2, 111.7, 108.1, 74.3, 57.9, 41.8, 32.3, 30.9, 27.9, 25.7, 16.5.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+1$)⁺ 321.1445, encontrada para 321.1453

e.r. = 98:2 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 80:20, 0.6ml/min, 349.7 nm, t_R (mayoritario)= 25.4 min, t_R (minoritario)= 47.6 min]

$[\alpha]_D^{22} = +142$ (c=0.05, DCM)

(3*S*,3*S*,7*aR*)-6,6,7*a*-trimetil-3-[(4-nitrofenil)amino]-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (diast-4d)



Diastereoisómero minoritario

Sólido amarillo

$R_f = 0.21$ (hexano : acetato de etilo, 3:1)

Punto de fusión: 164-166 °C

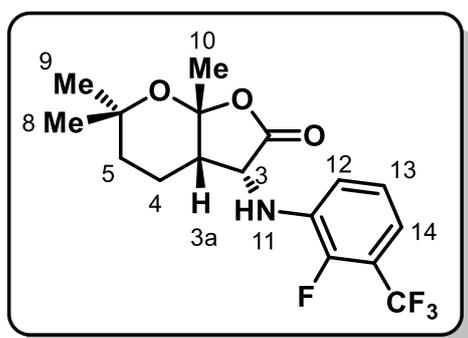
$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H; H_{14}), 6.73 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H; H_{13}), 4.76 (d, $J = 7.5$ Hz; 1H, H_{11}), 4.44 (t ap, $J = 7.5$ Hz, 1H; H_3), 2.37 (dt ap, $J = 7.5$, 4.7 Hz, 1H; H_{3a}), 2.20 – 2.10 (m, 1H; H_{4a}), 1.89 (dq ap, $J = 14.8$, 4.4 Hz, 1H; H_{4b}), 1.76 (ddd, $J = 14.9$, 11.9, 4.0 Hz, 1H; H_{5a}), 1.71 (s, 3H; H_{10}), 1.65 (dt ap, $J = 14.8$, 4.5 Hz, 1H; H_{5b}), 1.37 y 1.34 (2s, 6H; H_8 y H_9).

$^{13}\text{C RMN}$ (151 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.1, 152.1, 139.5, 126.1, 112.2, 106.2, 74.7, 56.3, 43.9, 30.5, 29.9, 27.7, 27.1, 18.9.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+1$)⁺ 321.1445, encontrada para 321.1453

e.r. = 93:7 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 90:10, 0.8ml/min, 340.5 nm, t_R (mayoritario)= 66.5 min, t_R (minoritario)= 77.9 min]

(3*R*,3*aS*,7*aR*)-3-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6,6,7*a*-trimetil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (4e)



Diastereoisómero mayoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.34$ (hexano : acetato de etilo, 5:1)

Punto de fusión: 151-153 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H; H_{13}), 7.02 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H; H_{12}), 6.90 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H; H_{14}), 4.81(t, $J = 3.8$ Hz, 1H; H_{11}), 4.50 (dd, $J = 6.9, 3.8$ Hz, 1H; H_3), 2.80 – 2.66 (m, 1H; H_{3a}), 1.68 (s, 3H; H_{10}), 1.66 – 1.51 (m, 4H; H_4 y H_5), 1.29 y 1.27 (2s, 6H; H_8 y H_9).

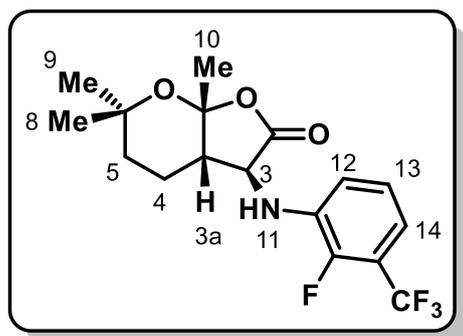
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 172.5, 148.3 (d, $J_{\text{CF}} = 249.6$ Hz), 135.9 (d, $J_{\text{CF}} = 10.5$ Hz), 124.7 (d, $J_{\text{CF}} = 4.8$ Hz), 122.9 (q, $J_{\text{CF}} = 253.1$ Hz), 117.9 (qd, $J_{\text{CF}} = 32.4, 9.8$ Hz), 115.7 (d, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 114.9 (q, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 107.8, 74.2, 58.1, 42.0, 32.3, 30.9, 27.9, 25.8, 16.5.

$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -61.47 (d, $J_{\text{FF}} = 13.2$ Hz), -137.93 (q, $J_{\text{FF}} = 13.1$ Hz).

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 362.1374, encontrada para 362.1374

e.r. = 78:21 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 95:05, 0.3ml/min, 241.0 nm, t_R (mayoritario)= 52.7 min, t_R (minoritario)= 49.3 min]

(3*S*,3*aS*,7*aR*)-3-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6,6,7*a*-trimetil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (diast-4e)



Diastereoisómero minoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.17$ (hexano : acetato de etilo, 5:1)

Punto de fusión: 149-152 °C

^1H RMN (401 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H; H_{13}), 7.07 (td, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H; H_{12}), 7.01 (td, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H; H_{14}), 4.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H; H_{11}), 4.31 (dd, $J = 7.0, 2.5$ Hz, 1H; H_3), 2.37 (ddd, $J = 7.7, 5.4, 4.2$ Hz, 1H; H_{3a}), 2.13 (dddd, $J = 14.7, 11.8, 5.5, 4.3$ Hz, 1H; H_{4a}), 1.88 (ddt, $J = 14.4, 5.3, 4.2$ Hz, 1H; H_{4b}), 1.75 (ddd, $J = 11.8, 4.0$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.71 (s, 3H; H_{10}), 1.61 (ddd, $J = 14.4, 5.3, 4.2$ Hz, 1H; H_{5b}), 1.34 y 1.32 (2s, 6H; H_8 y H_9).

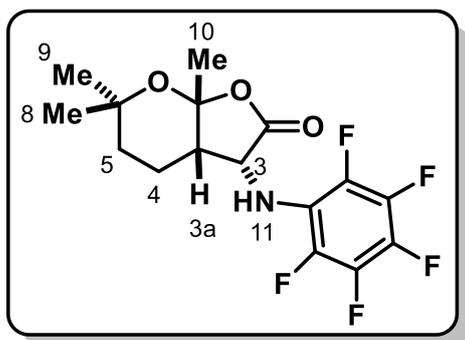
^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.5, 148.5 (d, $J_{\text{CF}} = 248.8$ Hz), 136.0 (d, $J_{\text{CF}} = 10.2$ Hz), 124.5 (d, $J_{\text{CF}} = 4.4$ Hz), 122.9 (q, $J_{\text{CF}} = 272.2$ Hz), 117.6 -117.2 (m), 116.7 (d, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 115.1 (q, $J_{\text{CF}} = 4.6$ Hz), 106.0, 74.6, 56.5, 43.7, 30.5, 29.9, 27.6, 27.0, 18.8.

^{19}F NMR (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -61.50 (d, $J_{\text{FF}} = 12.8$ Hz), -138.11 (q, $J_{\text{FF}} = 13.2$ Hz).

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 362.1374, encontrada para 362.1374

e.r. = 92:8 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 95:05, 0.3ml/min, 242.2 nm, t_R (mayoritario)= 64.0 min, t_R (minoritario)= 58.5 min]

(3*R,3*aS**,7*aR**)-6,6,7*a*-trimetil-3-[(pentafluorofenil)amino]-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (4c)**



Diastereoisómero mayoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.51$ (hexano : acetato de etilo, 6:1)

Punto de fusión: 116-118 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 4.64 (t ap, $J = 6.1$ Hz, 1H; H_3), 4.38 (s ancho, 1H; H_{11}), 2.72 – 2.58 (m, 1H; H_{3a}), 1.83-1.45 (m, 4H; H_4 y H_5), 1.60 (s, 3H; H_{10}), 1.29 y 1.26 (2s, 6H; H_8 y H_9).

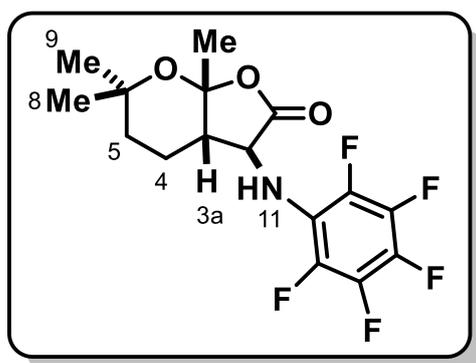
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.1, 137.0 (dm, $J_{\text{CF}} = 240.4$ Hz), 134.5 (dm, $J_{\text{CF}} = 245.1$ Hz), 122.9 (t, $J_{\text{CF}} = 11.1$ Hz), 107.7, 74.3, 60.6, 42.8, 32.6, 31.2, 27.7, 25.8, 17.0.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_2Cl_2) δ - (160.10 - 160.28) (m), - (164.47 - 164.70) (m), - 170.79 (tt, $J_{\text{FF}} = 21.6, 5.8$ Hz).

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 366.1123, encontrada para 3626.1128

e.r. = 54:45 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 95:05, 0.3ml/min, 229.2 nm, t_R (mayoritario)= 43.3 min, t_R (minoritario)= 37.2 min]

(3*S,3*aS**,7*aR**)-6,6,7*a*-trimetil-3-[(pentafluorofenil)amino]-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (diast-4*c*)**



Diastereoisómero minoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.15$ (hexano : acetato de etilo, 6:1)

Punto de fusión: 140-142 °C

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 4.47 (t ap, $J = 9.8$ Hz, 1H; H_3), 3.84 (d ancho, $J = 9.8$ Hz, 1H; H_{11}), 2.30 (dt ap, $J = 9.8, 4.0$ Hz, 1H; H_{3a}), 2.14 (ddt, $J = 14.8, 12.6, 4.7$ Hz, 1H; H_{4a}), 1.95 (dq ap, $J = 14.8, 4.1$ Hz, 1H; H_{4b}), 1.70 (td ap, $J = 14.0, 4.2$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.69 (s, 3H; H_{10}), 1.60 (dt, $J = 14.4, 4.2$ Hz, 1H; H_{5b}), 1.32 y 1.31 (2s, 6H; H_8 H_9).

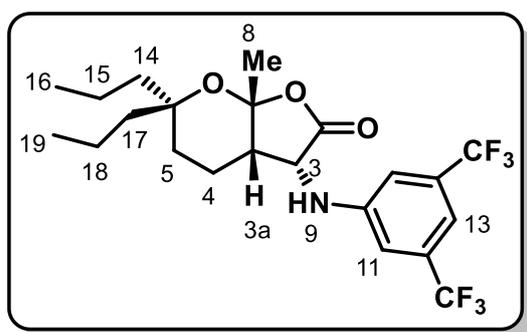
^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 174.4, 138.5 (dm, $J_{\text{CF}} = 240.0$ Hz), 138.2 (dm, $J_{\text{CF}} = 243.0$ Hz), 134.9 (dm, $J_{\text{CF}} = 242.1$ Hz), 122.4 (t, $J_{\text{CF}} = 11.0$ Hz), 105.0, 74.8, 57.1, 44.4, 31.3, 29.2, 27.0, 26.3, 18.0.

^{19}F NMR (282 MHz, CD_2Cl_2) δ - (157.48 -157.67) (m), - (164.35 -164.89) (m), - 169.39 (tt, $J_{\text{FF}} = 21.7, 4.8$ Hz).

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 366.1123, encontrada para 3626.1128

e.r. = 52:48 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 95:05, 0.3ml/min, 226.9 nm, t_R (mayoritario)= 42.0 min, t_R (minoritario)= 63.3 min]

(3*R*,3*aS*,7*aR*)-3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]amino]-7*a*-metil-6,6-dipropil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (4i)



Diastereoisómero minoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.56$ (hexano : acetato de etilo, 6:1)

Punto de fusión: 122-124 °C

^1H RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.30 (s, 1H; H_{13}), 7.06 (s, 2H; H_{11}), 5.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H; H_9), 4.52 (dd, $J = 6.9, 4.0$ Hz; 1H, H_3), 2.80 – 2.68 (m, 1H; H_{3a}), 1.70 (s, 3H; H_8), 1.66 – 1.22 (m, 12H; $\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_{14}, \text{H}_{15}, \text{H}_{17}, \text{H}_{18}$), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H; H_{16}), 0.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H; H_{19}).

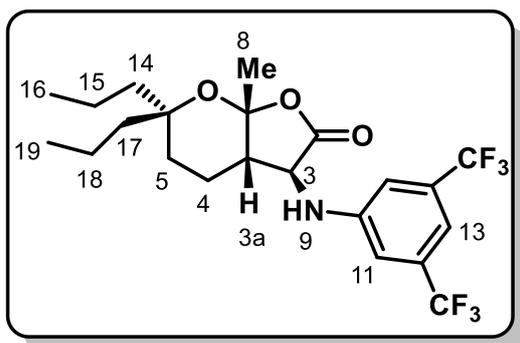
^{13}C RMN (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 172.7, 147.5, 133.2 (q, $J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz), 132.7 (q, $J_{\text{CF}} = 272.6$ Hz), 112.3 – 112.0 (m), 111.6 – 111.3 (m), 108.3, 78.5, 58.0, 42.1, 42.0, 38.0, 28.9, 27.9, 16.8, 16.4, 15.9, 14.4, 14.3.

^{19}F NMR (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -63.51.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 468.1968, encontrada para 468.1965

e.r. = 76:24 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 95:05, 0.3ml/min, 251.6 nm, t_R (mayoritario)= 29.5 min, t_R (minoritario)= 27.3 min]

(3*S*,3*aS*,7*aR*)-3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]amino]-7*a*-metil-6,6-dipropil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (diast-4i)



Diastereoisómero mayoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.36$ (hexano : acetato de etilo, 6:1)

Punto de fusión: 140-142 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.31 (s, 1H; H_{13}), 7.13 (s, 2H; H_{11}), 4.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H; H_9), 4.32 (t ap, $J = 6.5$ Hz, 1H; H_3), 2.35 (dt ap, $J = 5.2, 6.8$ Hz, 1H; H_{3a}), 2.14 – 1.96 (m, 1H; H_{4a}), 1.90 – 1.25 (m, 11H; H_{4b} , H_5 , H_{14} , H_{15} , H_{17} y H_{18}), 1.69 (s, 3H; H_8), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H; H_{16} y H_{19}).

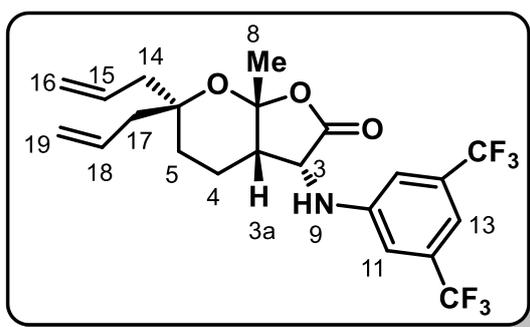
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.2, 147.7, 133.0 (q, $J_{\text{CF}} = 32.9$ Hz), 132.5 (q, $J_{\text{CF}} = 271.4$ Hz), 113.0 – 112.8 (m), 111.8 (sept, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 106.8, 78.9, 57.4, 44.0, 41.5, 39.2, 30.6, 29.7, 28.2, 27.1, 16.6, 16.5, 14.3.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -63.57.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 468.1968, encontrada para 468.1965

e.r. = 83:17 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 95:05, 0.3ml/min, 254.0 nm, t_R (mayoritario)= 33.2 min, t_R (minoritario)= 26.1 min]

(3*R*,3*aS*,7*aR*)-6,6-dialil-3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]amino]-7*a*-metil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (4j)



Diastereoisómero minoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.56$ (hexano : acetato de etilo, 6:1)

Punto de fusión: 112-114 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.31 (s, 1H; H_{13}), 7.06 (s, 2H; H_{11}), 5.98 – 5.74 (m, 2H; H_{15} y H_{18}), 5.18 – 5.07 (m, 4H; H_{16} y H_{19}), 4.98 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H; H_9), 4.53 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1H; H_3), 2.84 – 2.69 (m, 1H; H_{3a}), 2.51 (ddt, $J = 14.2, 5.9, 1.5$ Hz, 1H; H_{17a}), 2.33 (ddt, $J = 14.0, 6.9, 1.3$ Hz, 1H; H_{14a}), 2.26 (dd, $J = 14.7, 6.9$, 1H; H_{17b}), 2.23 (dd, $J = 14.2, 8.4$ Hz, 1H; H_{14b}), 1.73 (s, 3H; H_8), 1.66 – 1.46 (m, 4H; H_4 y H_5).

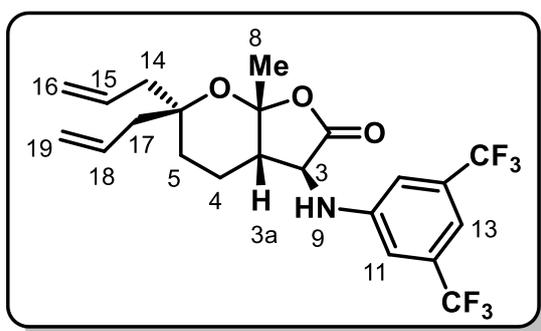
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 172.4, 147.4, 133.5, 133.2, 132.5 (q, $J_{\text{CF}} = 33.0$ Hz), 123.4 (q, $J_{\text{CF}} = 272.6$ Hz), 119.2, 118.3, 112.3 – 112.1 (m), 111.7 (sept, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 108.0, 77.5, 57.9, 44.0, 41.9, 40.7, 27.8, 27.7, 15.8.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -63.50.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 464.1655, encontrada para 464.1660

e.r. = 82:18 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 90:10, 0.5ml/min, 252.8 nm, t_R (mayoritario)= 18.3 min, t_R (minoritario)= 14.5 min]

(3*S*,3*aS*,7*aR*)-6,6-dialil-3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]amino]-7*a*-metil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (diast-4j)



Diastereoisómero mayoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.22$ (hexano : acetato de etilo, 6:1)

Punto de fusión: 106-105 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.31 (s, 1H; H_{13}), 7.12 (s, 2H; H_{11}), 6.06 – 5.70 (m, 2H; H_{15} y H_{18}), 5.25 – 5.11 (m, 4H; H_{16} y H_{19}), 4.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H; H_9), 4.36 (dd, $J = 7.6, 6.6$ Hz; 1H, H_3), 2.57 – 2.27 (m, 5H; H_{14} , H_{17} y H_{3a}), 2.20 – 2.02 (m, 1H; H_{4a}), 1.96 – 1.56 (m, 3H; H_5 y H_{4b}), 1.72 (s, 3H; H_8).

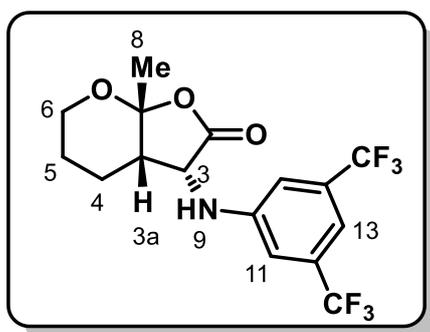
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.3, 147.7, 133.4, 133.2, 132.4 (q, $J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz), 123.4 (q, $J_{\text{CF}} = 272.6$ Hz), 118.8, 118.6, 113.0 – 112.8 (m), 111.9 (sept, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 106.4, 78.0, 56.7, 44.0, 43.7, 42.2, 27.7, 25.1, 18.3.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -63.57.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_3$ ($\text{M}+1$)⁺ 464.1655, encontrada para 464.1660

e.r. = 93:7 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 90:10, 0.5ml/min, 255.1 nm, t_R (mayoritario)= 17.8 min, t_R (minoritario)= 14.0 min]

(3*R*,3*aS*,7*aR*)-3-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]amino}-7*a*-metil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (4k)



Diastereoisómero minoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.50$ (hexano : acetato de etilo, 4:1)

Punto de fusión: 130-133 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.30 (s, 1H; H_{13}), 7.06 (s, 2H; H_{11}), 4.96 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H; H_9), 4.56 (dd, $J = 6.4, 4.1$ Hz, 1H; H_3), 3.96 – 3.85 (m, 1H; H_{6a}), 3.77 – 3.59 (m, 1H; H_{6b}), 2.79 (dt, $J = 6.4, 11.8$ Hz, 1H; H_{3a}), 1.72 (s, 1H; H_8), 1.69 – 1.60 (m, 3H; H_5 y H_{4a}), 1.43 – 1.24 (m, 1H; H_{4b}).

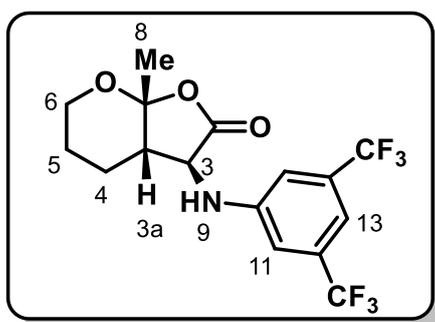
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 172.7, 147.4, 132.5 (q, $J_{\text{CF}} = 32.9$ Hz), 123.4 (q, $J_{\text{CF}} = 272.6$ Hz), 112.1 (q, $J_{\text{CF}} = 4.1$ Hz), 111.6 (sept, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 106.60, 62.77, 58.53, 41.69, 26.49, 21.93, 20.34.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -63.52.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_3$ (M^+) 383.0951, encontrada para 383.0954

e.r. = 84:16 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano: $^i\text{PrOH}$ 90:10, 0.5ml/min, 251.6 nm, t_R (mayoritario)= 29.4 min, t_R (minoritario)= 24.8 min]

(3*S*,3*aS*,7*aR*)-3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]amino]-7*a*-metil-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (diast-4*k*)



Diastereoisómero mayoritario

Sólido blanco

$R_f = 0.14$ (hexano : acetato de etilo, 4:1)

Punto de fusión: 147-149 °C

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.29 (s, 1H; H_{13}), 7.14 (s, 2H; H_{11}), 4.62 (dd, $J = 10.9, 8.2$ Hz, 1H; H_3), 4.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H; H_9), 4.08 – 3.97 (m, 1H; H_{6a}), 3.70 (td, $J = 11.9, 2.7$ Hz, 1H; H_{6b}), 2.31 (dt ap, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H; H_{3a}), 2.07 – 1.82 (m, 3H; $\text{H}_{4a}, \text{H}_{4b}, \text{H}_{5a}$), 1.69 (s, 3H; H_8), 1.66 – 1.50 (m, 1H; H_{5b}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 174.4, 147.9, 132.3 (q, $J_{\text{CF}} = 32.9$ Hz), 123.5 (q, $J_{\text{CF}} = 273.0$ Hz), 112.9 – 112.6 (m), 111.7 (sept, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 104.0, 64.2, 53.7, 45.3, 20.5, 20.4, 19.1.

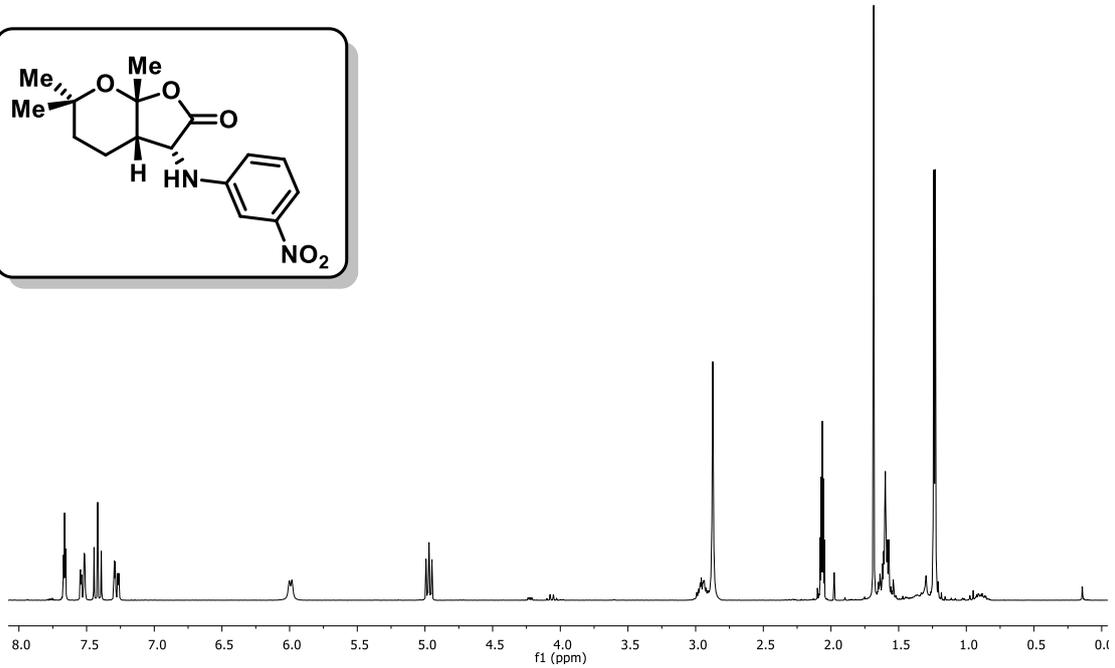
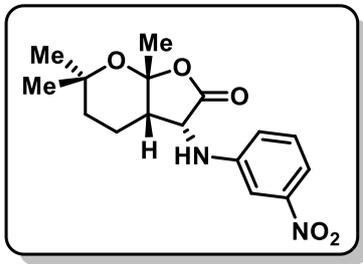
$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_2Cl_2) δ -63.56.

EMAR (70eV, IE) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_3$ (M^+) 383.0951, encontrada para 383.0954

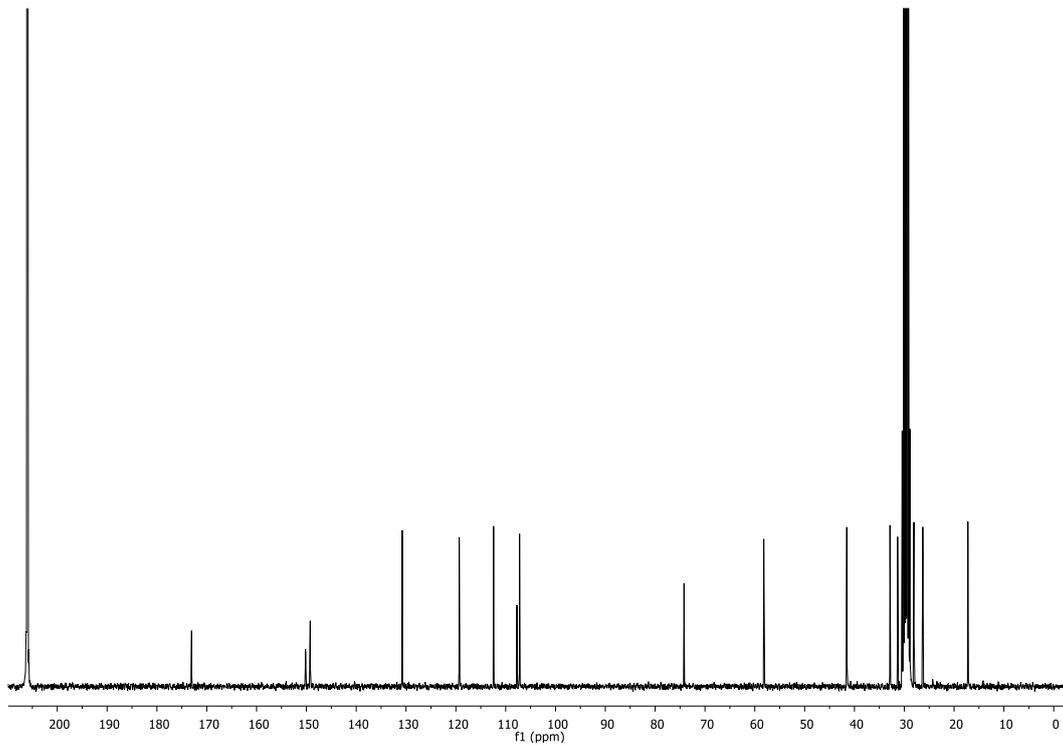
e.r. = 89:11 [por HPLC, en comparación con la mezcla racémica; Daicel CHIRALPACK OD-H, hexano:ⁱPrOH 90:10, 0.5ml/min, 256.3 nm, t_R (mayoritario)= 27.9 min, t_R (minoritario)= 23.0 min]

***Espectros y cromatogramas*
*representativos***

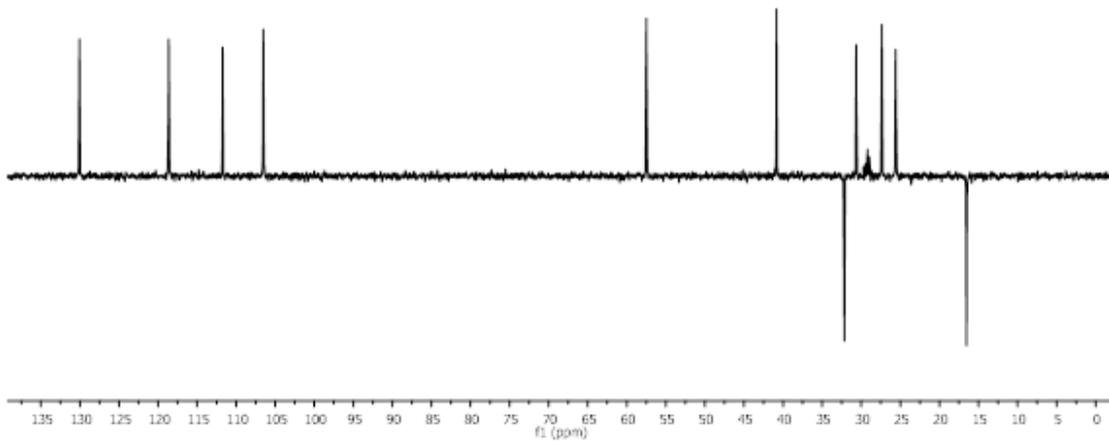
(3*R*,3*aS*,7*aR*)-6,6,7*a*-trimetil-3-(3-nitrofenilamino)-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (4a)



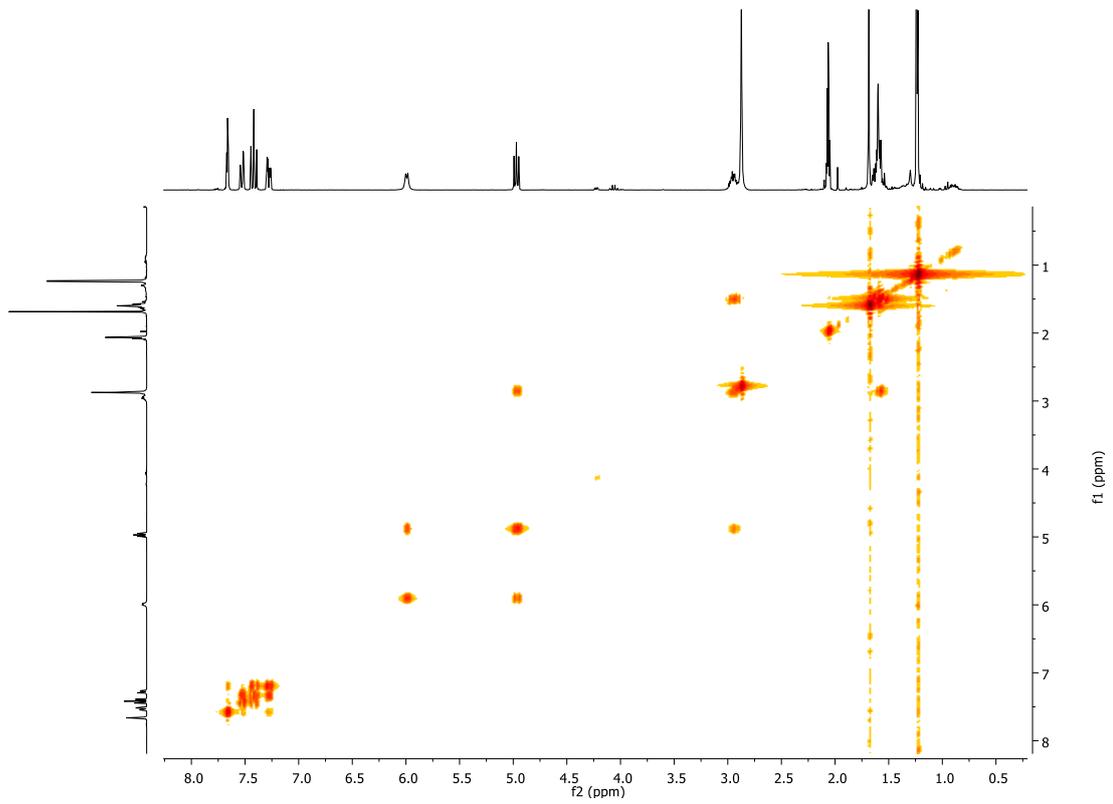
¹H



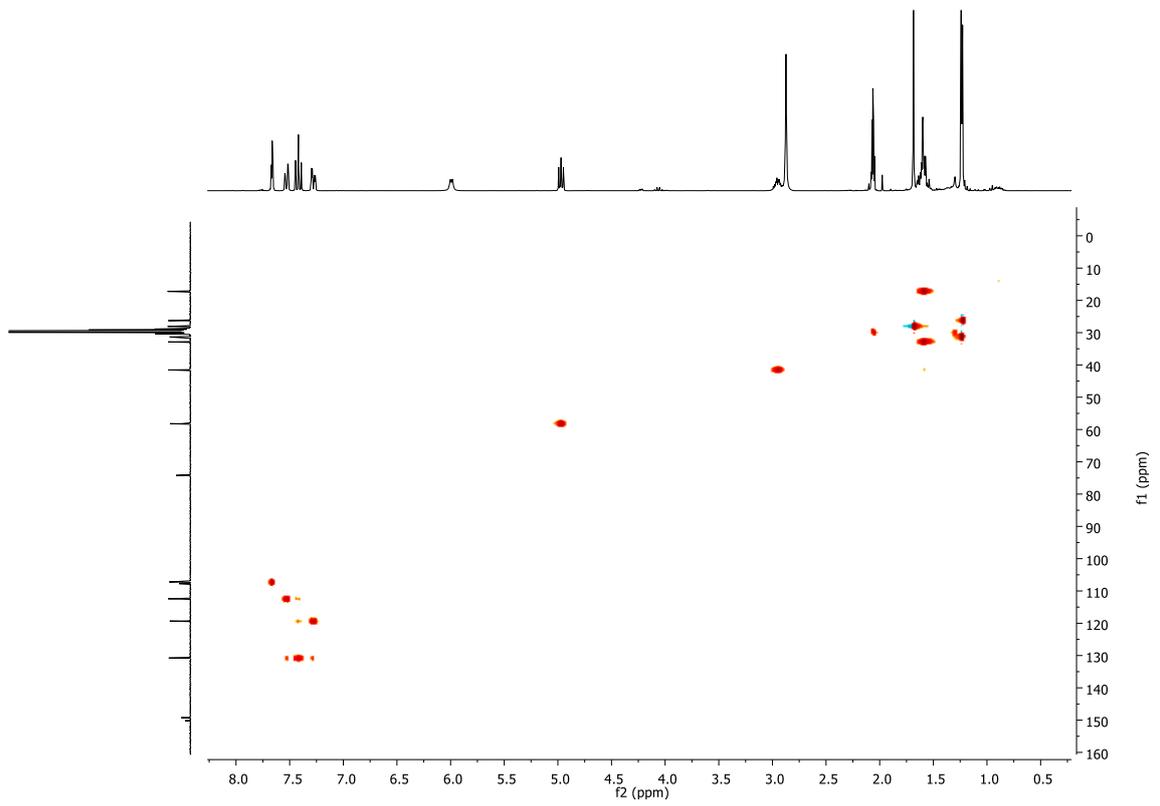
¹³C



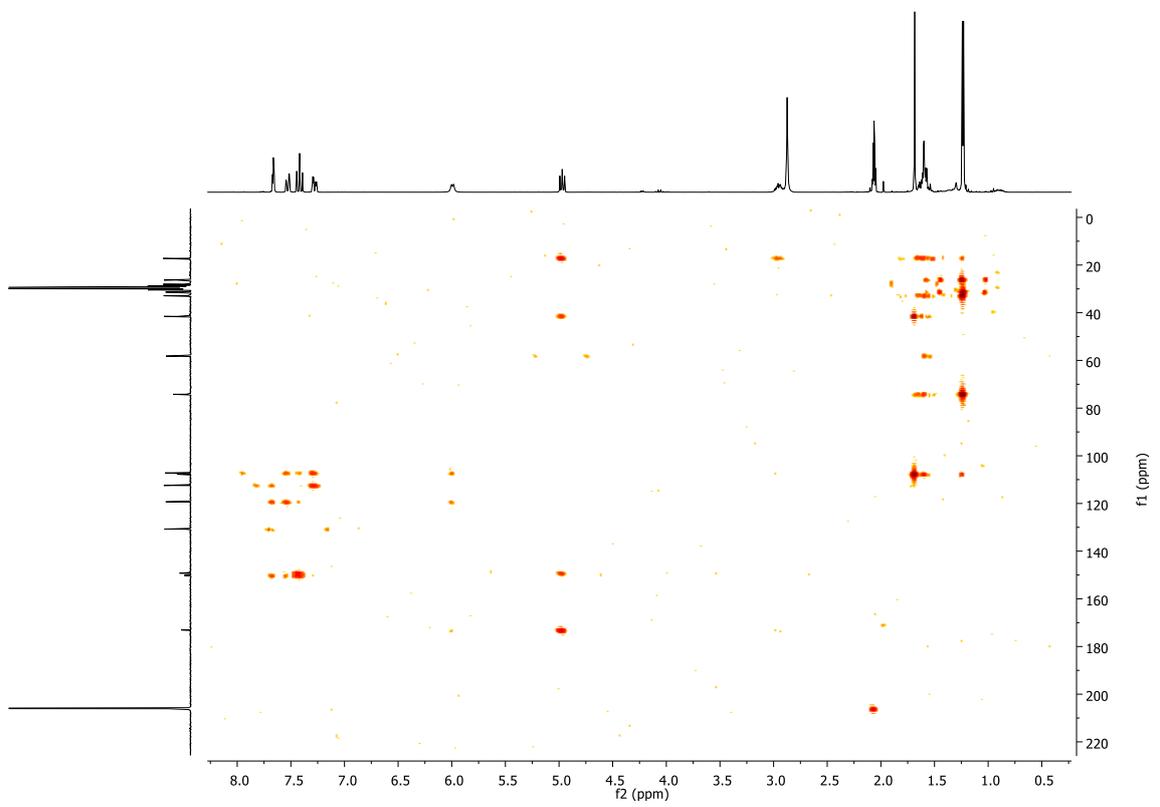
DEPT-3



COSY

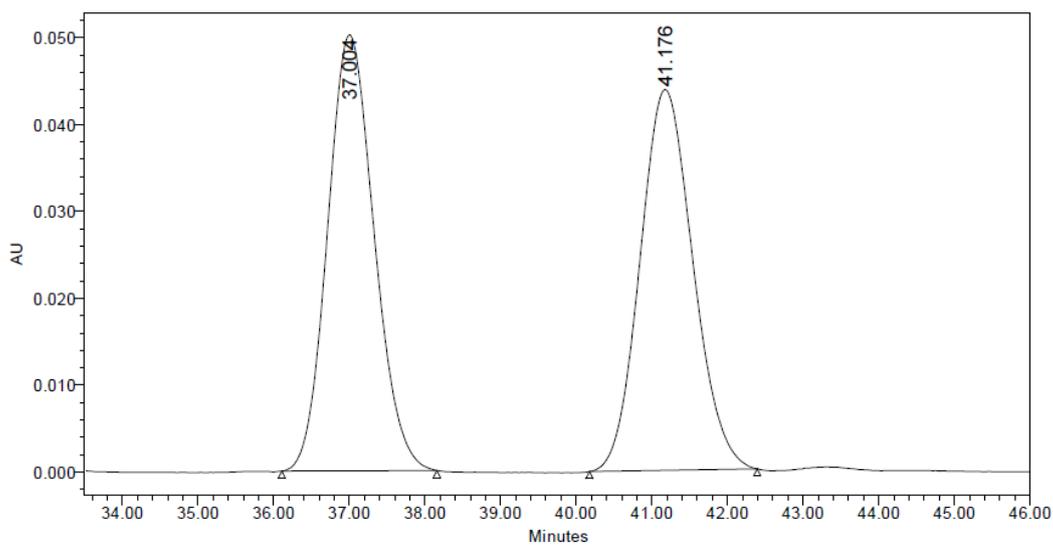


HSQC



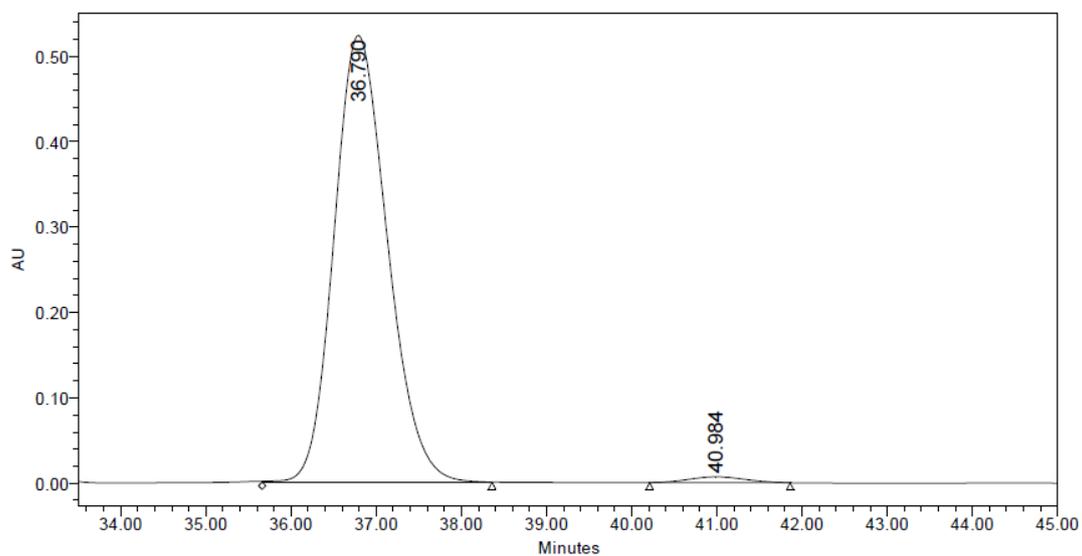
HMBC

Compuesto **4a** racémico:



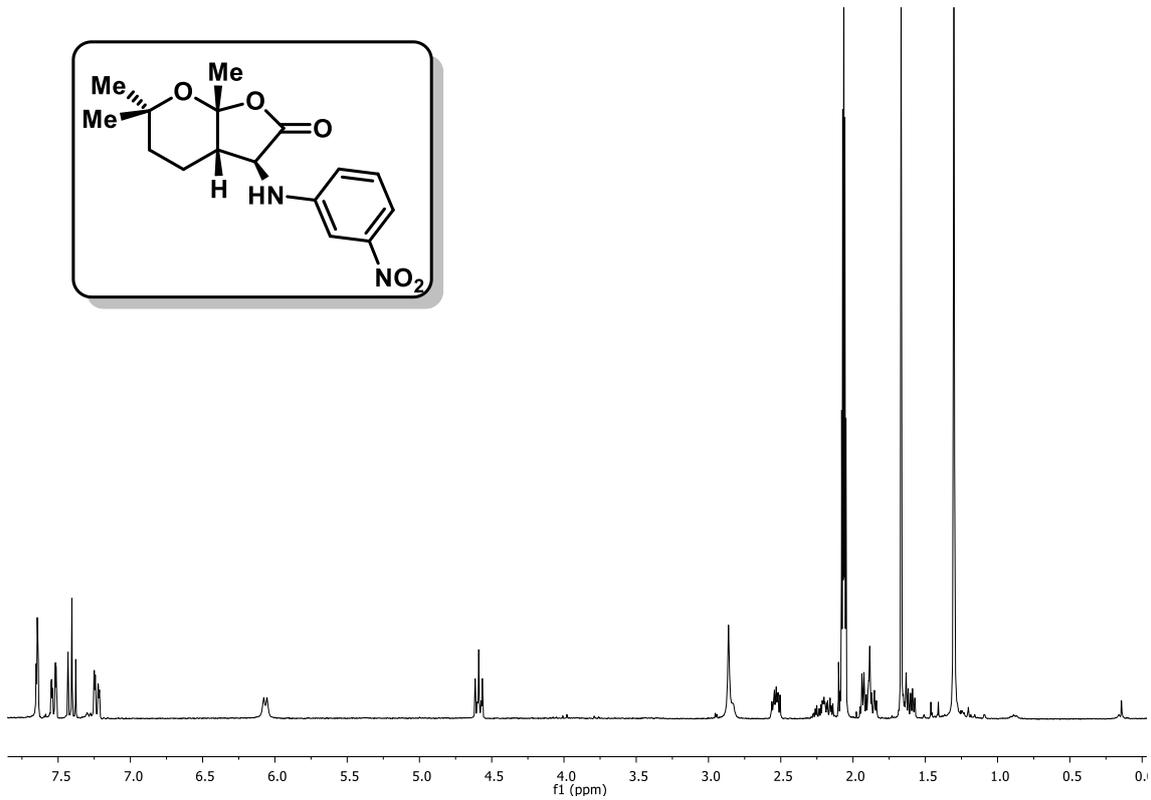
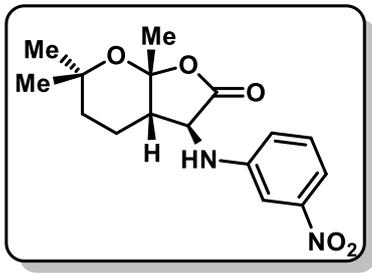
| Entrada | Tiempo de retención (min) | Área (%) | Altura |
|---------|---------------------------|----------|--------|
| 1 | 37.004 | 50.21 | 50192 |
| 2 | 41.176 | 49.79 | 43833 |

Compuesto **4a** quiral:

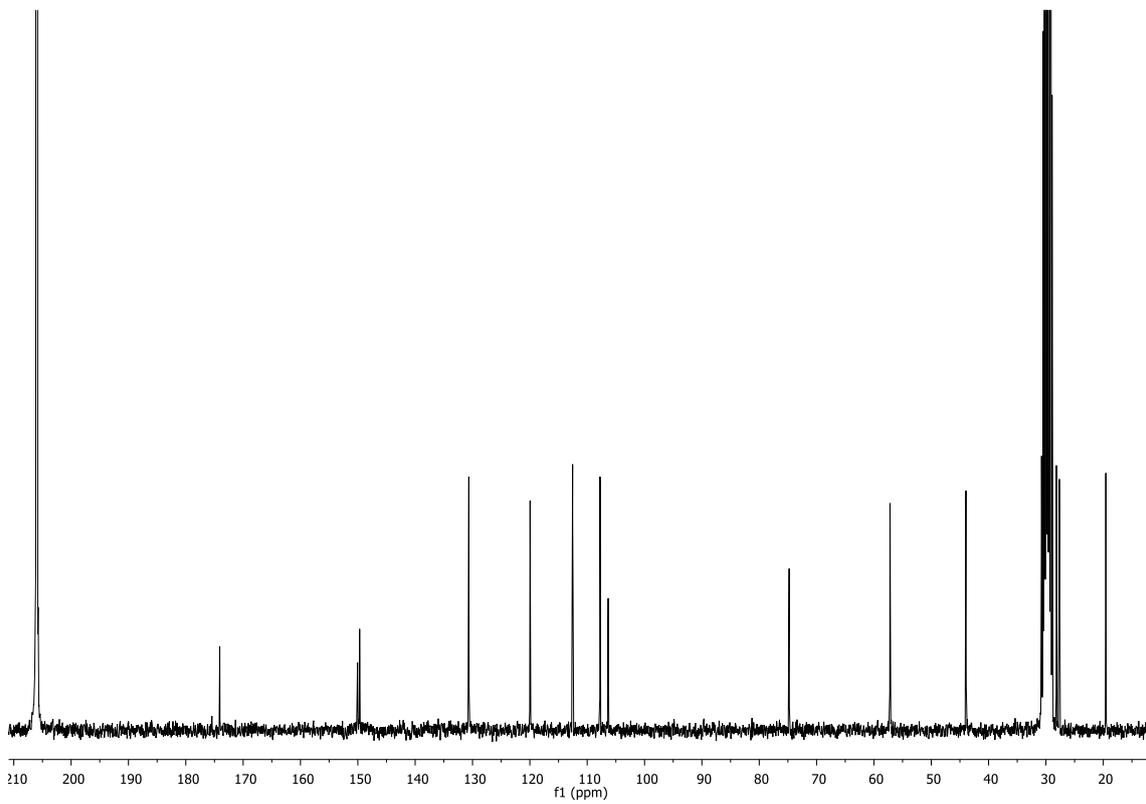


| Entrada | Tiempo de retención (min) | Área (%) | Altura |
|---------|---------------------------|----------|--------|
| 1 | 36.790 | 98.66 | 523043 |
| 2 | 40984 | 1.34 | 6780 |

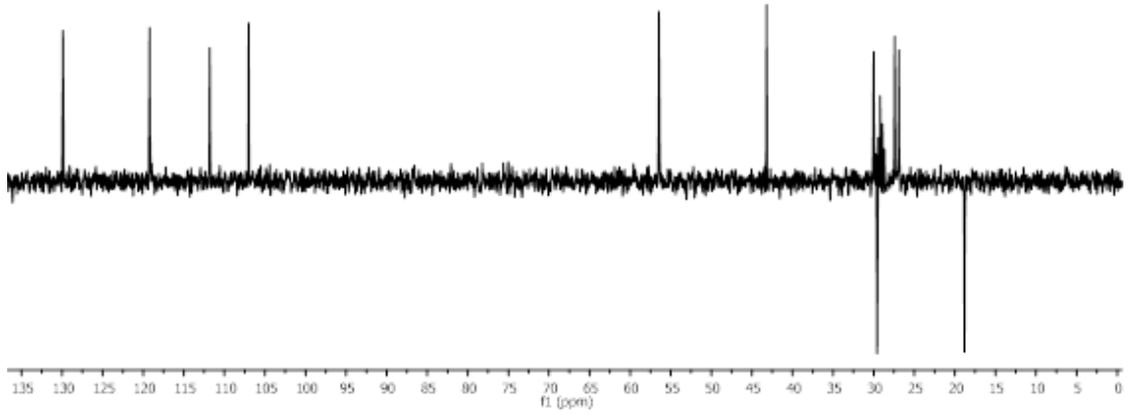
(3*S*,3*aS*,7*aR*)-6,6,7*a*-trimetil-3-(3-nitrofenilamino)-3,3*a*,4,5,6,7*a*-hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]piran-2-ona (*diast*-4*a*)



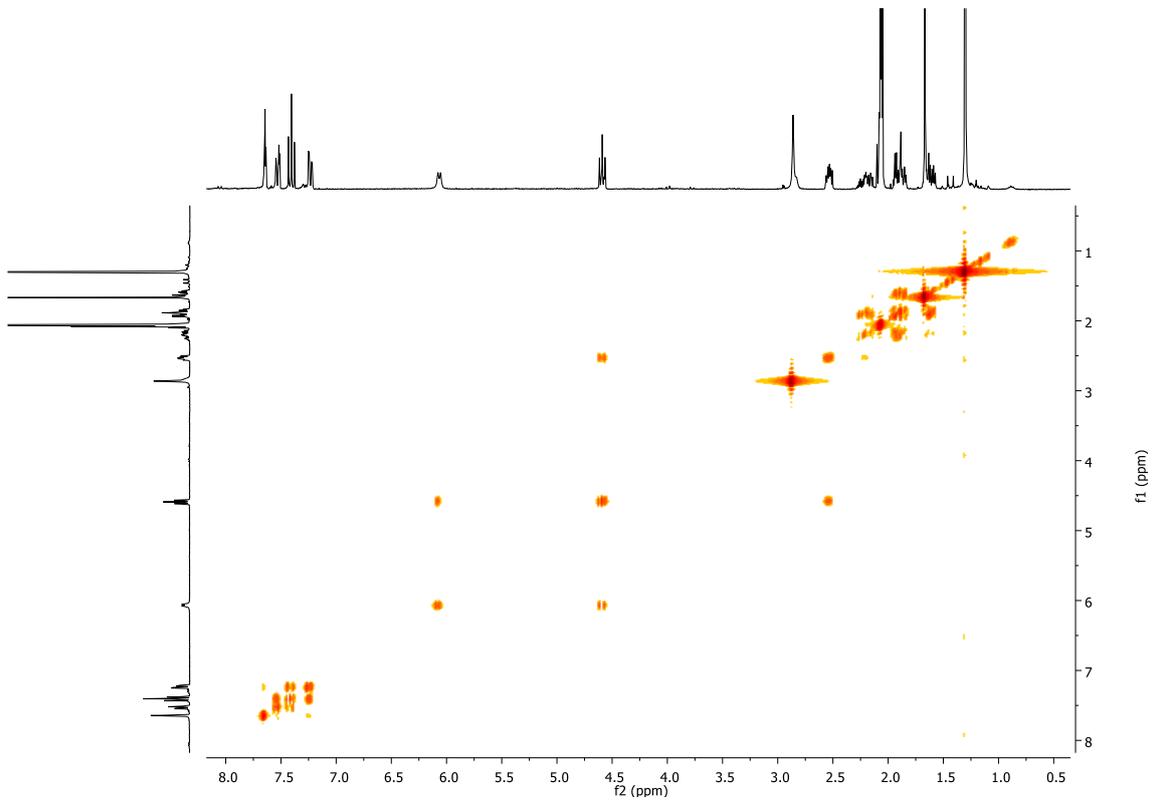
¹H



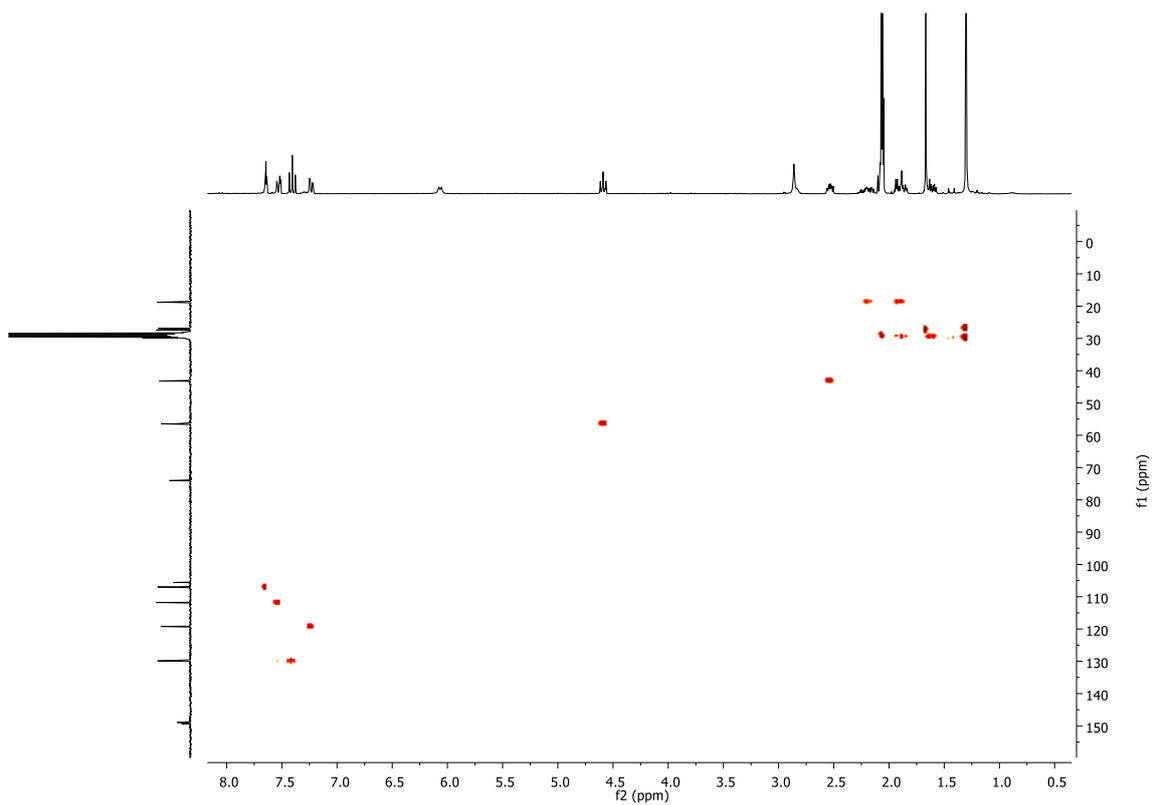
¹³C



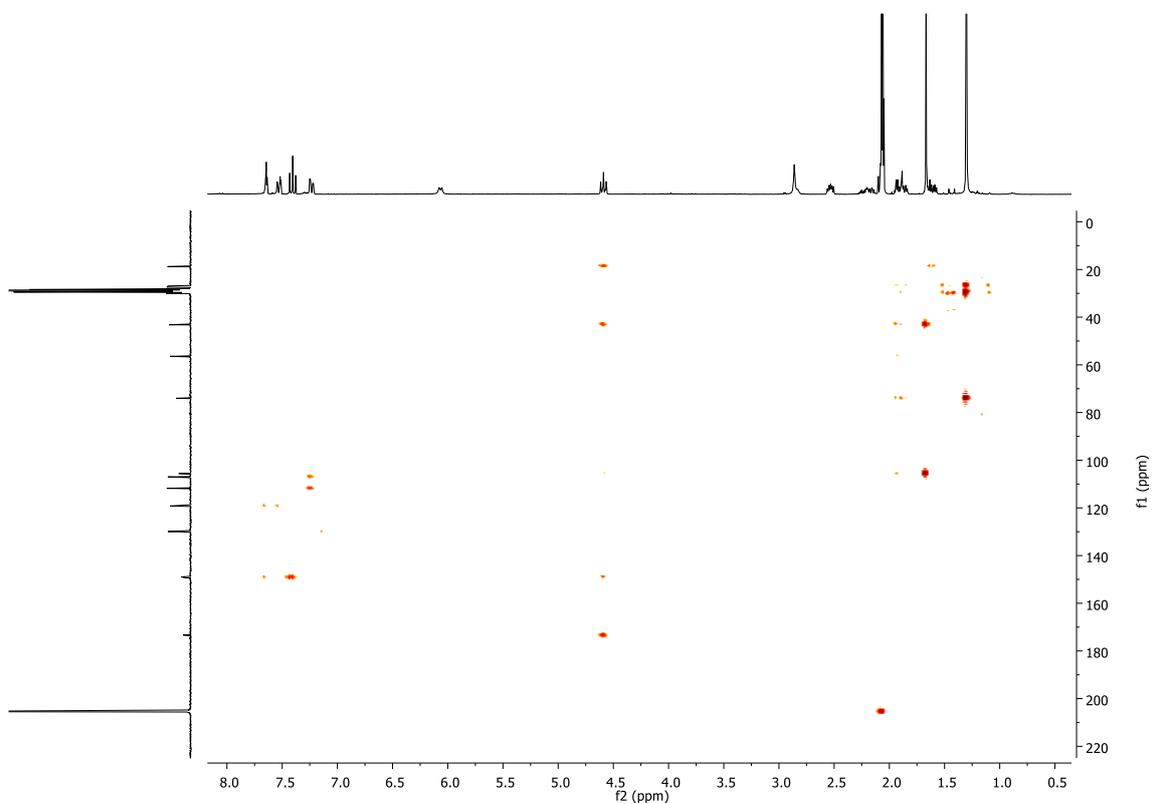
DEPT-3



COSY

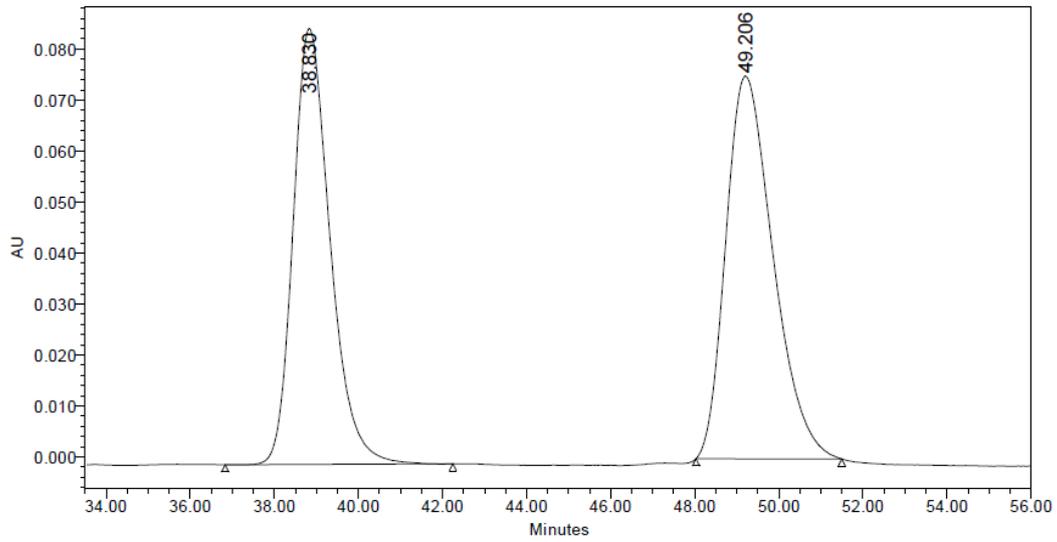


HSQC



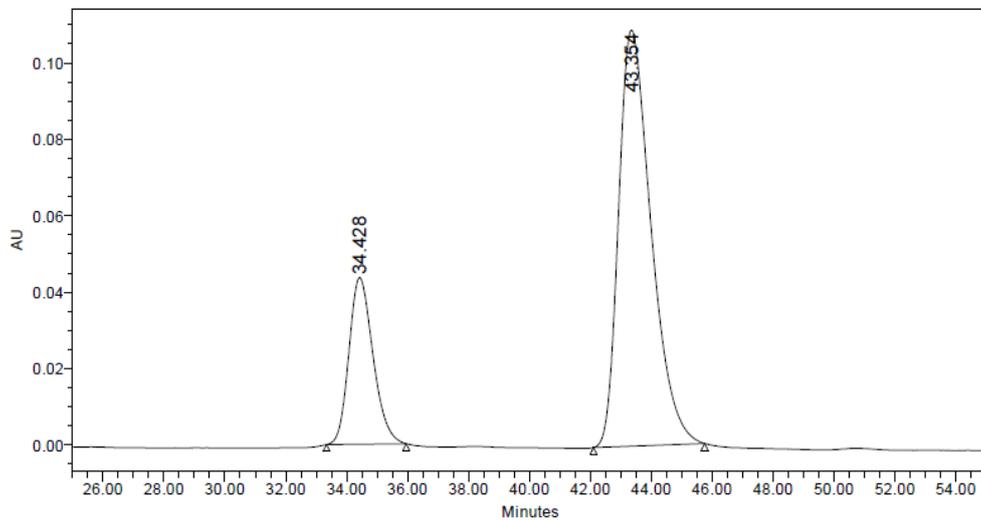
HMBC

Compuesto *diast-4a* racémico:



| Entrada | Tiempo de retención (min) | Área (%) | Altura |
|---------|---------------------------|----------|--------|
| 1 | 38.830 | 47.13 | 85510 |
| 2 | 49.206 | 52.87 | 75070 |

Compuesto *diast-4a* quiral:



| Entrada | Tiempo de retención (min) | Área (%) | Altura |
|---------|---------------------------|----------|--------|
| 1 | 34.428 | 22.91 | 4360 |
| 2 | 43.354 | 77.09 | 108949 |