



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado:

Química Organometálica

**Ciclaciones Electrófilas de Alquinoles y Eninos
Promovidas por Ácidos Próticos o Tetracloruro de
Platino**

Tesis Doctoral

Pilar Pardo Llamas



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Español	Inglés:
2.- Autor	
Nombre: PILAR PARDO LLAMAS	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: QUÍMICA ORGANOMETÁLICA (MENCIÓN DE CALIDAD)	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

RESUMEN (en español)

En esta memoria se describen nuevas reacciones de ciclación electrófila de alquinoles o eninos promovidas por ácidos próticos o por tetracloruro de platino.

Concretamente, en el Capítulo A se describe una nueva reacción de doble adición Michael intramolecular que permite sintetizar derivados de biciclo[3.3.1]nonanos de una forma eficiente.

En el Capítulo B se describe una reacción de síntesis de cicloalquilcetonas a través de un proceso de ciclación inusual de eninos y sin precedentes en la bibliografía. En esta reacción, el catalizador de platino $PtCl_4$, promueve tres procesos diferentes de forma consecutiva.

En el Capítulo C se describe una nueva reacción de síntesis de fluoruros de alqueno cíclicos a partir de eninos o alquinoles. Esta reacción está promovida por ácido tetrafluorobórico que aporta un protón y un fluoruro al proceso.

RESUMEN (en Inglés)

New electrophilic cyclization reactions of alkynols or enynes promoted by protic acids or platinum tetrachloride are described.

Particularly, in Chapter A, a new double intramolecular Michael addition reaction is described. This process allows the easy synthesis of biciclo [3.3.1]nonane derivatives in a straightforward way.

In Chapter B, a new reaction for the synthesis of cicloalkylketone derivatives is described. This process proceeds through an unusual cyclization of enynes. Interestingly, the catalyst of this reaction, $PtCl_4$, promotes three different reactions in a



Vicerrectorado de Internacionalización
y Postgrado

Universidad de Oviedo



consecutive way.

In Chapter C, a new reaction for the synthesis of cyclic alkenyl fluorides from enynes or alkynols is presented. The reaction is promoted by tetrafluoroboric acid that provides a proton and a fluoride to the process.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

Abreviaturas y acrónimos

Cbz	benciloxycarbonil
DCE	dicloroetano
DCM	1,2-diclorometano
Equiv	equivalente
Et	etilo
g	gramo
HDMS	bis(trimetilsilil)amina
Hz	hercio
íPr	isopropilo
KHDMS	bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
Me	metilo
mL	mililitro
mmol	milimol
MW	radiación microondas
NaHDMS	bis(trimetilsilil)amiduro de sodio
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
OTf	trifluorometanosulfonato
PMB	parametoxibencilo
PTSA	ácido p-toluensulfónico

rd	relación diastereoisomérica
R _f	factor de retención
rt	temperatura ambiente
RMN	resonancia magnética nuclear
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
TIPSCl	cloruro de triisopropilsililo
TMSOTf	triflato de trimetilsililo

Índice

ÍNDICE

Antecedentes Generales

Introducción	3
1.-Reacciones de ciclación electrófila promovidas por ácidos de Brønsted	6
2.-Reacciones de ciclación electrófila promovidas por metales de transición	8
2.1. Conceptos básicos de la activación de sistemas insaturados con metales de transición	8
2.2. Mecanismo general de la ciclación electrófila catalizada por metales de transición	10
2.3.- Síntesis de heterociclos mediante la activación electrófila de alquinos catalizada por metales de transición.	11
2.3.1 Introducción	11
2.3.2 Nucleófilos oxigenados	12
2.3.3 Nucleófilos nitrogenados	20
2.3.4. Nucleófilos carbonados	25
2.3.4.1. Arenos como nucleófilos	25
2.3.4.2. Olefinas activadas como nucleófilos	26
2.3.4.3. Metilenos activados como nucleófilos	27
2.3.4.4. Cetonas simples como nucleófilos	28
3.-Reactividad de eninos	30

Capítulo A: Síntesis de derivados de biciclo[3.3.1]nonano a través de una doble adición Michael intramolecular catalizada por ácidos de Brønsted o de Lewis

A.1.-Introducción	37
A.2.-Objetivo	40
Parte I: Biciclo[3.3.1]nonanos a partir de los alquinoles alil-sustituidos	45
Artículo publicado	47
Parte II: Biciclo[3.3.1]nonanos a partir de los alquinoles bencil-sustituidos	53
A.3.-Mecanismo de la reacción	59
A.4.-Determinación de la estructura de A-14a	60
A.5.-Estudio de la generalidad de la reacción	63
A.6.-Modificación de los productos A-14	65
A.7.-Parte experimental Parte I	69
A.8.-Parte experimental Parte II	91
A.8.1.-Condiciones de trabajo	93
A.8.2.-Disolventes	93
A.8.3.-Reactivos de partida	94
A.8.4.-Cromatografía	94
A.8.5.-Técnicas analíticas	94
A.8.5.1.-Espectroscopia de resonancia magnética nuclear	94
A.8.5.2.-Espectrometría de masas de alta resolución (EMAR)	95
A.8.6.-Reacciones de doble ciclación de alquinoles A-13. Preparación de los compuestos bicíclicos A-14	95
A.8.6.1.-Calefacción clásica	95

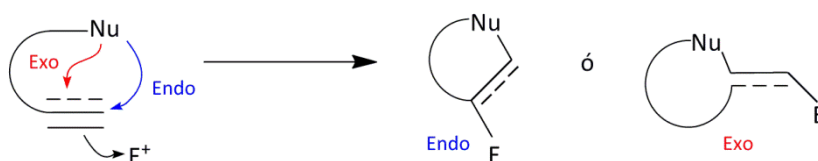
A.8.6.2.-Microondas	97
A.8.7.-Procedimiento para la apertura de los bicíclon 17	108
<u>Capítulo B: Síntesis de cicloalquilcetonas a través de una reacción de cicloisomerización de eninos catalizada por compuestos de platino</u>	
B.1.-Introducción	137
B.2.-Artículo publicado	141
B.3.-Parte experimental	145
<u>Capítulo C: Síntesis de fluoruros de alqueno cíclicos a través de una reacción de carbociclación promovida por ácido tetrafluorobórico</u>	
C.1.-Introducción	181
C.2.-Artículo publicado	185
C.3.-Parte experimental	189
<u>Conclusiones</u>	235

Antecedentes Generales

Introducción

Las ciclaciones electrófilas son aquellas reacciones en las que un reactivo electrófilo se coordina a un enlace múltiple carbono-carbono (alqueno, alquino, aleno o dieno conjugado) facilitando la adición intramolecular de un nucleófilo (Esquema 1).¹ La regioquímica de dicha adición suele seguir las reglas de Baldwin,² obteniéndose así productos *endo* cuando dicha adición se produce sobre el carbono de la insaturación situado en la posición más alejada al nucleófilo, o productos *exo* cuando la adición ocurre sobre el carbono de la insaturación más cercano al nucleófilo.

A través de esta estrategia se puede acceder a diferentes productos carbocíclicos o heterocíclicos dependiendo del tipo de nucleófilo. Si el nucleófilo es carbonado se obtendrán carbociclos, mientras que si el nucleófilo es heteroatómico se accederá a heterociclos.



Esquema 1: Concepto de ciclación electrófila

Los primeros trabajos publicados sobre ciclaciones electrófilas son del Prof. Bougault de principios del siglo XX. Estos trabajos tratan sobre halociclaciones de ácidos insaturados y en ellos se emplean iones halonio (I^+ , Br^+) como reactivos electrófilos.³

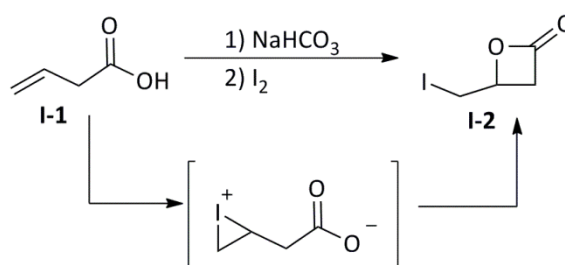
¹ a) M. D. Dowle, D. I. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171. b) P. A. Barlett, *Asymmetric Synthesis* (Ed: J. D. Morrison), Academic Press, San Diego, **1984**, Vol 3, cap 6. c) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321. d) K. E. Harding, T. H. Tiner, *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed: B. M. Trost), Pergamon Press, New York, **1991**, vol 4, 363; e) S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681. f) S. Ranganathan, K. M. Muraleedharan, N. K. Vaish, N. Jayaraman, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273. g) R. C. Larock, *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science* (Eds: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski), Wiley-VCH, New York, **2005**, 51. h) A. N. French, S. Bissmire, T. Wirth, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354.

² J. E. Baldwin, *Chem. Comm.* **1976**, 734.

³ M. J. Bougault, *C. R. Acad. Sci.* **1904**, *139*, 864.

Antecedentes Generales

Estos iones son asequibles a partir de la especie molecular correspondiente (X_2). Aunque la especie molecular no es polar, la coordinación del centro rico en electrones, como puede ser un sistema insaturado, al halógeno puede causar un momento dipolar inducido. Este efecto coloca una carga positiva parcial sobre uno de los átomos de halógeno y promueve la ciclación electrófila. Un ejemplo concreto de estas reacciones se puede ver en el Esquema 2 en el que se muestra como el ácido 3-butenoico **I-1** reacciona en presencia de bicarbonato sódico y yodo para generar la correspondiente lactona **I-2** que contiene un átomo de yodo.



Esquema 2: Iodociclación del ácido 3-butenoico

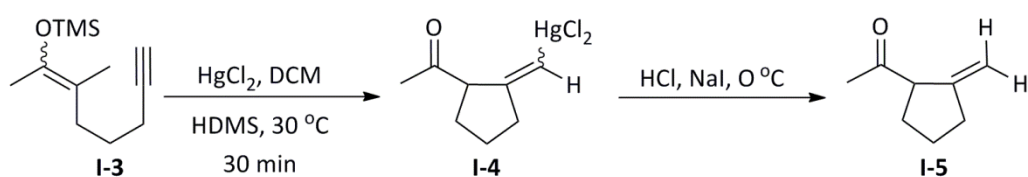
Otros iones que han sido utilizados como electrófilos en este tipo de ciclaciones van desde derivados de azufre y selenio hasta simples ácidos de Brønsted en los que el protón (H^+) actúa como promotor de la ciclación electrófila. Este tipo de reacciones también pueden ser promovidas por sales o complejos derivados de metales de transición. Un ejemplo típico es la utilización de sales de mercurio (II) para promover la ciclación de sistemas insaturados.^{4,5} En estas reacciones se utilizan cantidades estequiométricas de la sal de mercurio, con lo

⁴ R. C. Larock en *Solvomercuration/Demercuration Reactions in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**.

⁵ 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. j) H. Imagawa, A. Kinoshita, T. Fukuyama, H. Yamamoto, M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4729. k) D. Munard, A. Vidal, C. Barthomeuf, J. Lebreton, P. Gosselin, *Synlett* **2006**, 56. l) H. Yamamoto, I. Sasaki, Y. Hirai, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *7*, 1244.

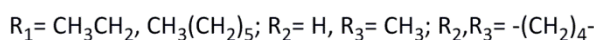
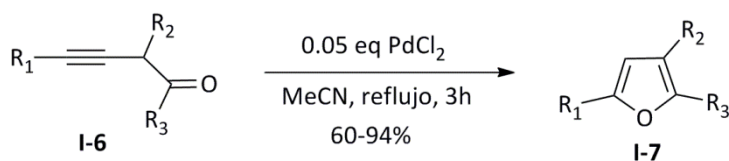
Antecedentes Generales

cual se obtiene un producto organometálico cíclico de mercurio que generalmente necesita de un paso posterior para eliminar el metal de la molécula. En el ejemplo que se presenta en el Esquema 3 se muestra la ciclación del alquino **I-3** que contiene en su estructura un sililenol éter.^{5b} La reacción de este reactivo con cloruro de mercurio (II) da lugar a la ciclopentilcetona **I-5** después del tratamiento con ácido para hidrolizar el enlace carbono-mercurio en el intermedio **I-4**.



Esquema 3: Ciclación promovida por una sal de mercurio.

Una fecha clave para entender el tremendo auge de las ciclaciones electrófilas observado en las últimas décadas es el año 1985, cuando Hutchings y col. reconocieron que ciertas sales de oro tenían una capacidad superior al mercurio en procesos de activación de alquinos para la adición de nucleófilos.⁶ Otro paso clave en este contexto fue la observación acerca del carácter catalítico de algunas de estas reacciones. Así por ejemplo, Utimoto y col. demostraron que el tratamiento de inonas **I-6** con catalíticas de PdCl₂ daba lugar a derivados de furano **I-7** a través de una reacción formal de hidroalcoxilación intramolecular del alquino.⁷



Esquema 4: Hidroalcoxilación intramolecular de un alquino

⁶ R. G. Copperthwaite, G. J. Hutchings, S.W. Orchard, P. Johnston, *Chem. Commun.* **1985**, 644.

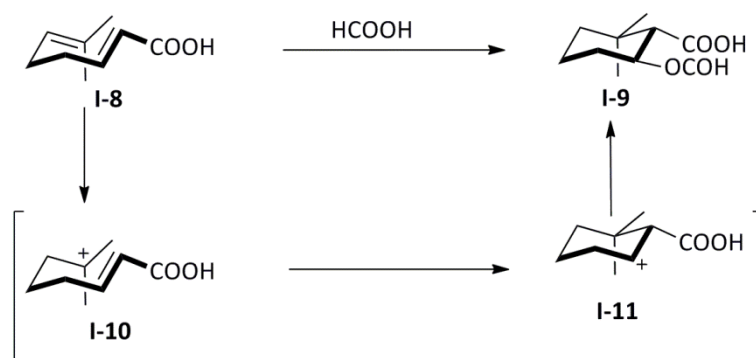
⁷ K. Utimoto, *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 55, 1485.

Antecedentes Generales

Dado que el trabajo que se presenta en esta tesis se encuadra en el contexto de las ciclaciones electrófilas promovidas por ácidos Brønsted o por metales de transición, a continuación se hará una breve revisión de los antecedentes bibliográficos sobre este tema particular.

1.-Reacciones de ciclación electrófila promovidas por ácidos de Brønsted

Ejemplos claros del potencial de los ácidos de Brønsted para promover ciclaciones electrófilas los podemos encontrar en los estudios desarrollados por Eschenmoser y col. a mediados del siglo pasado en el contexto de las ciclaciones biomiméticas de sistemas poliénicos.⁸ En el ejemplo que se muestra en el Esquema 5 se puede ver como el ácido 7-metil-2,6-octadienoico **I-8** reacciona en presencia de ácido fórmico para generar el correspondiente derivado del ácido ciclohexanocarboxílico **I-9**. En esta reacción ocurre una protonación del doble enlace electrónicamente rico para generar el catión intermedio **I-10** que es atrapado por el otro doble enlace, que actúa como nucleófilo, dando lugar a un nuevo catión cíclico **I-11**. Finalmente, el anión formiato atrapa este catión para generar el producto final **I-9**.⁹



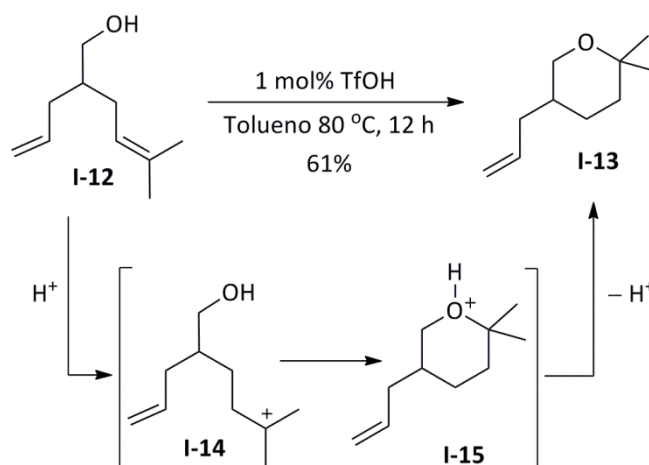
Esquema 5: Ciclación electrófila promovida por un ácido de Brønsted desarrollada por Eschenmoser y col.

⁸ R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730.

⁹ G. Gamboni, H. Schinz, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 964.

Antecedentes Generales

Aunque el proceso anterior requiere de una cantidad estequiométrica del ácido de Brønsted (HCOOH), recientemente se han desarrollado algunas reacciones de ciclación electrófila en las que se utilizan cantidades catalíticas de un ácido prótico como promotor del proceso.¹⁰ En el Esquema 6 se muestra un ejemplo desarrollado por Hartwig y col.^{10c}



Esquema 6: Adición de un alcohol a una olefina con cantidades catalíticas de ácido

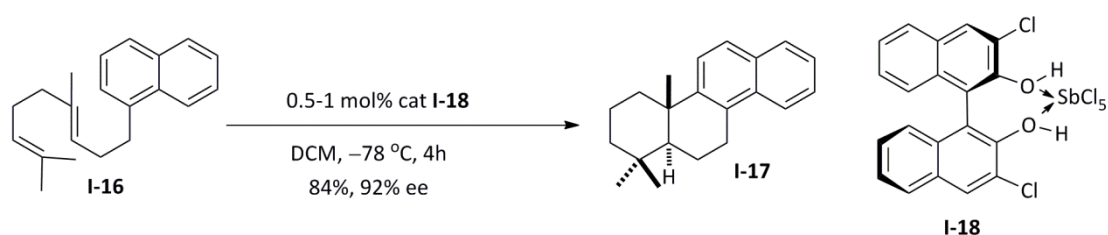
Estos autores observaron que cuando se trataba el dienol **I-12** con cantidades catalíticas de ácido tríflico se obtenía selectivamente el pirano **I-13**. Ésta reacción de hidroalcoxilación intramolecular de un alqueno transcurre a través de la reacción del doble enlace electrónicamente más rico con el protón del ácido para formar el catión relativamente estable **I-14**. Este catión es atrapado a través de la adición nucleófila del alcohol dando lugar a la especie cíclica **I-15** que evoluciona hacia el producto final regenerándose el catalizador ácido.

Finalmente, conviene destacar que en los últimos años se han comenzado a desarrollar reacciones de ciclación electrófila asimétrica de sistemas insaturados promovidas por ácidos de Brønsted. En este contexto, merecen una mención especial las reacciones biomiméticas de ciclación de polienos en las que se explota

¹⁰ a) R. E. M. Brooner, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6170. b) N. D. Shapiro, V. Rauniyar, G. L. Hamilton, J. Wu, F. D. Toste, *Nature* **2011**, *470*, 245. c) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179. d) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C.-G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175.

Antecedentes Generales

el concepto de catálisis con ácidos de Brønsted asistida por ácidos de Lewis.¹¹ En el ejemplo del Esquema 7 se muestra como el dieno **I-16** que contiene en su estructura un naftilo reacciona en presencia de un 0.5–1 mol% del catalizador **I-18** para generar el producto policíclico final **I-17** en 84% de rendimiento y con un 92% de exceso enantiomérico.¹²



Esquema 7: Ciclación electrófila asimétrica

2.-Reacciones de ciclación electrófila promovidas por metales de transición

Como ya se ha señalado anteriormente, el descubrimiento de la capacidad catalítica de ciertos complejos y sales de metales de transición en procesos de ciclación electrófila supuso un avance muy importante en el desarrollo de este tipo de reacciones.

A continuación se mostrarán los aspectos básicos de este tipo de catálisis y algunos ejemplos ilustrativos del potencial de estas reacciones.

2.1. Conceptos básicos de la activación de sistemas insaturados con metales de transición

Fürstner y Davies definieron el concepto de “ácidos- π ” para designar a un grupo de complejos metálicos electrófilos que interactúan preferentemente con sistemas insaturados.¹³ Su intrínseca baja afinidad por ligandos heteroatómicos

¹¹ K. Ishihara, S. Nakamura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906.

¹² K. Surendra, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11992.

¹³ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

Antecedentes Generales

los hacen muy selectivos, activando funciones generalmente poco coordinantes (alquenos o alquinos) en presencia de grupos funcionales tradicionalmente mucho más reactivos. Fürstner y Davies se refieren con el término de “carbofilia” a la afinidad de estos compuestos metálicos hacia sistemas insaturados.

Experimentalmente, se observa que en moléculas que tienen en su estructura diferentes enlaces múltiples carbono-carbono, la activación del ácido π comienza preferentemente por el alquino. Ésta afinidad por los alquinos se le denomina “alquinofilia”

Los complejos de metales de transición más apropiados para la activación electrofílica de alquenos y alquinos son los derivados de metales de los grupos 9-12 en un estado de oxidación cuya configuración electrónica sea de capa cerrada, d^8 o d^{10} . Generalmente los complejos catiónicos son más eficaces que sus análogos neutros ya que en ellos se maximizan las interacciones electrostáticas y se minimiza la retrodonación del metal al ligando. Por otra parte, la carbofilia aumenta conforme descendemos en un grupo en la tabla periódica puesto que aumenta la polarizabilidad de los orbitales de valencia al disminuir la carga nuclear efectiva.

Los complejos de metales del 6^o periodo son particularmente apropiados para la activación carbofílica de sistemas insaturados debido a la importancia que adquieren en estos metales los efectos relativistas.¹⁴ 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 1).

¹⁴ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395.

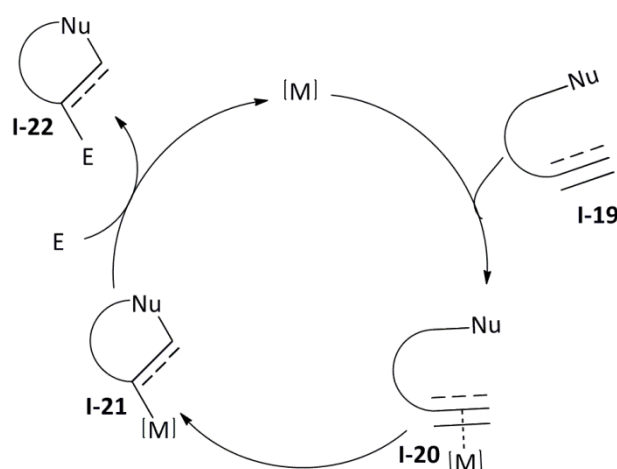
Antecedentes Generales

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] 4s ² 3d ⁷	46 Pd [Kr] 4s ² 3d ⁸	47 Ag [Kr] 4s ¹ 3d ¹⁰	48 Cd [Kr] 4s ² 3d ¹⁰
77 Ir [Xe] 4s ² 3d ⁷	78 Pt [Xe] 4s ² 3d ⁸	79 Au [Xe] 4s ¹ 3d ¹⁰	80 Hg [Xe] 4s ² 3d ¹⁰

Figura 1: Situación de los ácidos- π más habituales en el sistema periódico de los elementos

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

En el Esquema 8 se muestra el ciclo catalítico general de la ciclación electrofílica catalizada por complejos de metales de transición. El ciclo catalítico se inicia con la interacción de la especie metálica con la insaturación del compuesto **I-19**, dando lugar a un intermedio activado **I-20**. Esta coordinación aumenta la electrofilia de la insaturación favoreciendo el ataque nucleófilo intramolecular que genera la especie **I-21**. La reacción final con una especie electrofílica (E) presente en el medio de reacción da lugar al producto cíclico **I-22** regenerándose la especie metálica catalítica.



Esquema 8: Ciclo catalítico general de la ciclaciones electrofílicas catalizado por complejos de metales de transición

Antecedentes Generales

Habitualmente, ésta especie electrófila suele formar parte del reactivo de partida y suele ser un protón (H^+). Esto se entiende fácilmente si pensamos que la especie nucleófila que forma parte de la estructura del material de partida es un grupo hidroxilo (OH) o una amina (NHR). En estos casos, los átomos de oxígeno o nitrógeno actuarían como nucleófilos mientras que el protón del hidroxilo o la amina actuarían como electrófilos. Así, el proceso global de ciclación electrófila podría considerarse en estos casos como reacciones de hidroalcoxilación o hidroaminación intramolecular de la correspondiente insaturación (alquino, alqueno, etc).

2.3.-Síntesis de heterociclos mediante la activación electrófila de alquinos catalizada por metales de transición

2.3.1.-Introducción

Como se ha señalado con anterioridad, el empleo de complejos de metales de transición como catalizadores en la activación electrófila de sistemas insaturados ha recibido gran atención por parte de la comunidad científica en los últimos años. De hecho, hoy en día supone uno de los campos de investigación más importantes y prometedores dentro de la Química Orgánica y Organometálica. Esto se debe a que estas transformaciones reúnen varias de las características que persigue la Síntesis Orgánica moderna como, por ejemplo: economía atómica y redox, tolerancia de grupos funcionales, sostenibilidad medioambiental, seguridad y robustez.¹⁵

Ya se ha indicado que los ácidos π permiten la activación selectiva de alquenos o alquinos en presencia de grupos funcionales mucho más reactivos sin necesidad de emplear grupos protectores. Los ácidos π presentan una reactividad

¹⁵ a) R. A. Shenvi, D. P. O'Malley, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530. b) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854. c) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

Antecedentes Generales

muy característica, dando lugar a procesos selectivos o a nuevas reacciones propias de estos sistemas.^{14,16}

Recientemente, se están comenzando a desarrollar versiones asimétricas de reacciones de ciclación electrófila mediante el uso de catalizadores quirales basados en complejos de metales nobles.¹⁷

Por todas estas razones, las reacciones de ciclación electrófila catalizadas por metales de transición son hoy en día una de las herramientas sintéticas más útiles para acceder a moléculas cíclicas, tanto heterocíclicas como carbocíclicas. Para ilustrar la utilidad de estas reacciones, en los siguientes apartados se presentarán algunos ejemplos de estos procesos. Para una mejor comprensión, estos ejemplos han sido divididos atendiendo a la naturaleza del nucleófilo (oxigenados, nitrogenados y carbonados).¹⁸

2.3.2.-Nucleófilos oxigenados

Una de las estrategias más eficaces para la síntesis de heterociclos oxigenados, es la reacción de cicloisomerización (hidroalcoxilación intramolecular) de ω -alquinoles. Este proceso de hidroalcoxilación del triple enlace tiene su origen en la reacción de hidratación de alquinos.¹⁹

¹⁶ 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) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. g) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. h) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. i) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. j) A. Arccadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3265. k) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395. l) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885. m) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847. n) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382.

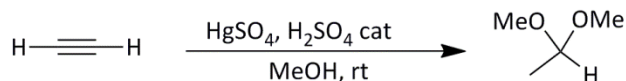
¹⁷ a) P. Gu, Q. Xu, M. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 577. b) F. López, J. L. Mascareñas, Beilstein *J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2250. c) A. Pradal, P. Y. Toullec, *Synthesis* **2011**, 1501.

¹⁸ Revisiones: a) G. Zeni, R. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. b) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. c) S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**, 3183. d) M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174. e) J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149.

¹⁹ 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.

Antecedentes Generales

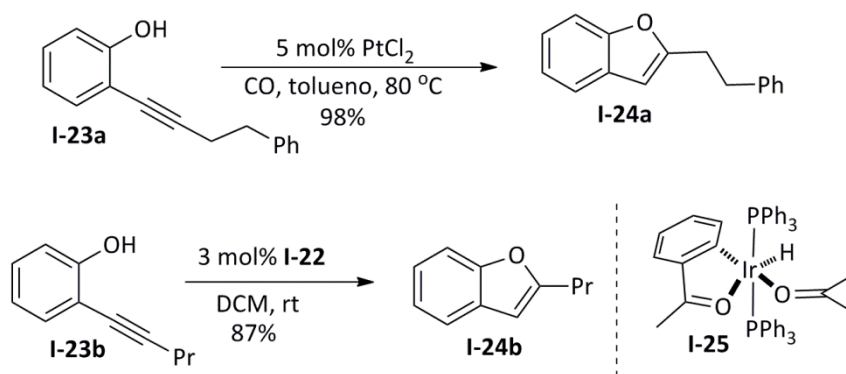
A principios del siglo XX el Profesor Nieuwland descubre que las sales de mercurio (II) son excelentes catalizadores de la reacción de adición intermolecular de nucleófilos oxigenados, como los alcoholes, a alquinos (Esquema 9).



Esquema 9: Síntesis de acetales mediante adición de alcoholes a alquinos

Este trabajo pionero del profesor Nieuwland es el origen del desarrollo de la reacción de ciclación electrofílica de alquinoles catalizada por ácidos π . Ésta reacción es especialmente útil para la síntesis de enol éteres cíclicos de cinco y seis eslabones (furanos, piranos y derivados). Dependiendo del material de partida utilizado, el catalizador y las condiciones de reacción, es posible dirigir la reacción hacia los productos de ciclación *endo* o *exo*.

Por ejemplo, en el Esquema 10 se muestran las reacciones de cicloisomerización de 2-alquiniolfenoles **I-23** que dan lugar a benzofuranos funcionalizados **I-24** mediante una cicloisomerización 5-*endo*. En el primero de estos ejemplos se emplea como catalizador PtCl_2 y la reacción se lleva a cabo a 80 °C,²⁰ mientras que en el segundo caso se utiliza el complejo hidruro de iridio (I) **I-25** que cataliza la hidroalcoxilación a temperatura ambiente.²¹



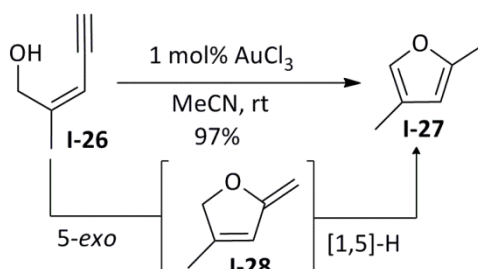
Esquema 10: Síntesis de benzofuranos

²⁰ A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.

²¹ X. Li, A. R. Chianese, T. Vogel, R. Crabtree, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5437.

Antecedentes Generales

Los furanos funcionalizados pueden ser también fácilmente obtenidos por ciclación de (*Z*)-pent-2-en-inoles. Esta reacción puede ser catalizada por una gran variedad de compuestos metálicos de oro(III),²² paladio(II),²³ plata(I),²⁴ rodio(I),²⁵ iridio(I)^{24b} y rutenio(II).²⁶ El ejemplo que se ilustra en el Esquema 11 muestra la reacción de síntesis de 1,4-dimetilfurano **I-27** a través de un proceso de cicloisomerización de (*Z*)-2-metil-2-penten-4-in-1-ol catalizado por tricloruro de oro (AuCl₃). La reacción ocurre a través de un proceso de hidroalcoxilación 5-*exo* obteniéndose el correspondiente enol éter exocíclico **I-28** que se isomeriza al correspondiente isómero endocíclico aromático más estable.



Esquema 11: Hidroalcoxilación 5-*exo* del pentinol **I-26**

Siempre y cuando se pudiera evitar la cicloisomerización *exo-endo*, la reacción de hidroalcoxilación-*exo* de ω -alquinoles sería una estrategia muy interesante para la síntesis de enol éteres exocíclicos. Es preciso señalar que los métodos tradicionales de síntesis de estos compuestos (olefinación²⁷ y deshidrohalogenación) son procesos que en general son poco eficientes y suponen una síntesis multipaso.²⁸ En algunos casos, los enol éteres exocíclicos resultantes en una reacción de cicloisomerización son estables debido a que la apropiada sustitución del material de partida impide la reacción de isomerización

²² A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2285.

²³ 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.

²⁴ P. Pale, J. Chucho, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019.

²⁵ a) S. Elgafi, L. D. Field, B. A. Messerle, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 97. b) A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, M. Zabolcka, C. Duhayon, V. Cadierno, J. Gimeno, J.-P. Majoral, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1671.

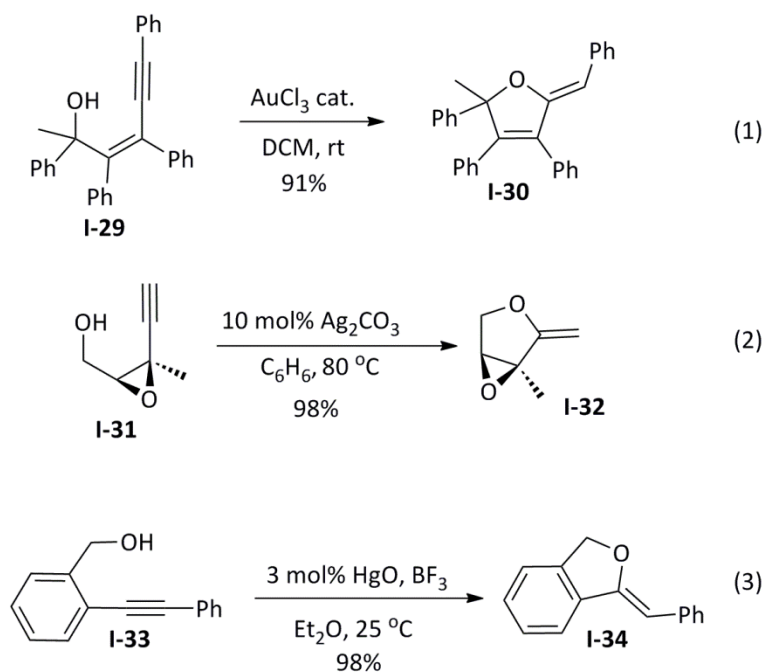
²⁶ a) B. Çetinkaya, I. Özdemir, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 29. b) J. Albers, V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 5234.

²⁷ N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6392.

²⁸ S. Arumugam, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4827.

Antecedentes Generales

del producto. (Esquema 12).²⁹ En el primero de los ejemplos del Esquema 12 (reacción 1), la reacción de cicloisomerización de un (*Z*)-pent-2-en-4-inol **I-29** donde el alcohol es terciario conduce al enol éter exocíclico **I-30** en buen rendimiento. En este caso la reacción de isomerización que conduciría al correspondiente furano no es posible. Análogamente, en los ejemplos de las reacciones 2 y 3 del Esquema 12 la posición propargílica de los alquinoles de partida **I-31**, **I-33** es cuaternaria. Por lo tanto, la reacción de cicloisomerización conduce a los enol éteres exocíclicos **I-32** e **I-34** en los que no es posible la reacción de isomerización del doble enlace.



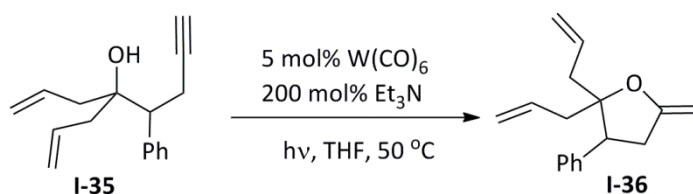
Esquema 12: Reacciones que conducen a enol éteres exocíclicos con un carbono cuaternario adyacente

En este contexto, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado un método de síntesis de enol éteres exocíclicos **I-36** mediante una reacción de alcoxiciclación 5-*exo* del alquinoles **I-35** catalizada por $W(CO)_5.NEt_3$ (Esquema 13).³⁰ El catalizador se genera *in situ* en condiciones fotoquímicas a partir de $W(CO)_6$ y un exceso de Et_3N . En este caso se cree que la isomerización *exo-endo* no se produce debido a las condiciones básicas en las que se realiza la reacción.

²⁹ 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.

³⁰ A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, T. Sordo, P. Campomanes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5735.

Antecedentes Generales

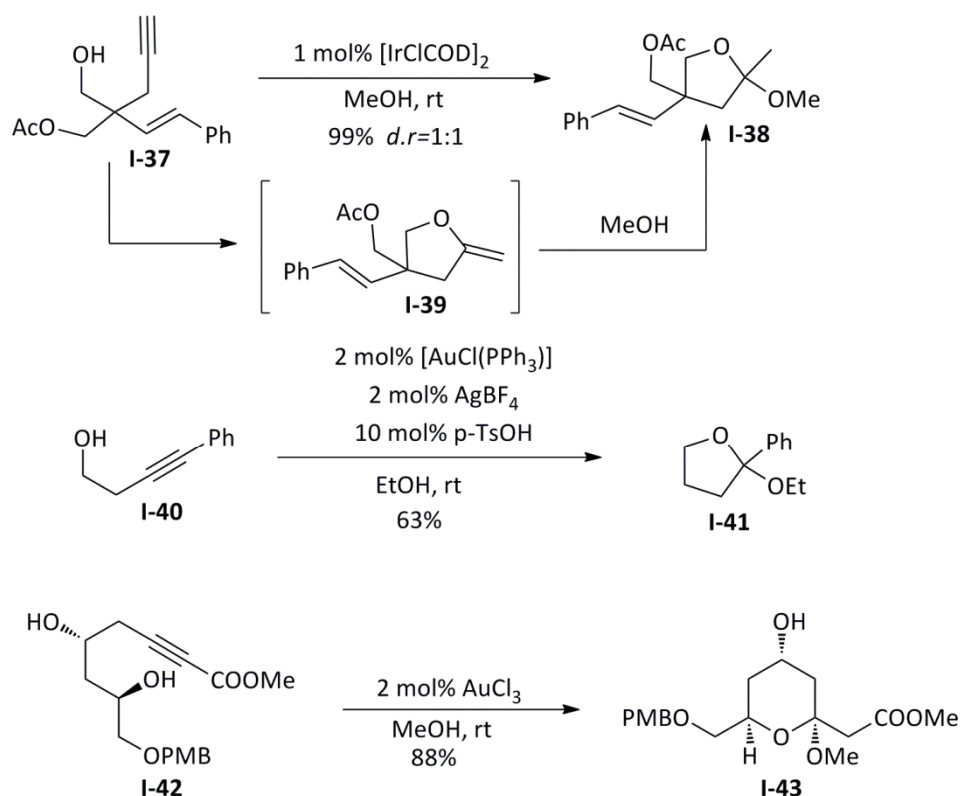


Esquema 13: Síntesis de enol éteres exocíclicos mediante una reacción de cicloisomerización catalizada por un complejo de wolframio.

La rica reactividad de los enol éteres ha permitido el desarrollo de reacciones en cascada basadas en una reacción inicial de hidroalcoxilación de alquinos. Por ejemplo, se han desarrollado varios procesos en cascada que suponen la cicloisomerización de un alquino seguida de una segunda hidroalcoxilación inter- o intramolecular del enol éter generado. En la variante intermolecular de la reacción se obtienen acetales cíclicos como, por ejemplo, los mostrados en el Esquema 14.³¹ Estos procesos tándem transcurren en condiciones suaves, en presencia de catalizadores de iridio u oro y utilizando, generalmente, un alcohol como disolvente. Además, este alcohol actúa como reactivo en la reacción con el enol éter intermedio. En el primer ejemplo del Esquema 14, se muestra la transformación del derivado de pentinol **I-37** en el tetrahidrofurano **I-38**, catalizada por un complejo de iridio. Este proceso se inicia por una reacción de cicloisomerización 5-*exo* dando lugar al metilenotetrahidrofurano **I-39** que experimenta la adición del alcohol catalizada por el mismo complejo. La segunda reacción muestra la síntesis del furano **I-41** mediante una adición 5-*endo* del butinol **I-40** y posterior adición del alcohol presente en el medio. Y finalmente en el tercero, se observa la formación del pirano **I-43** mediante una hidroalcoxilación 6-*exo* del alcohol **I-42** y posterior adición de metanol.

³¹ 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.

Antecedentes Generales



Esquema 14: Síntesis de acetales cíclicos a través de la reacción de cicloisomerización de alquinoles

Por otra parte, cuando el segundo alcohol forma parte del propio sustrato de partida, es decir, cuando se usan alquindioles, la reacción de cicloisomerización da lugar a acetales bicíclicos. Estos compuestos pueden sintetizarse fácilmente con catalizadores de oro (I),³² platino (IV),³³ paladio (II),³⁴ e iridio (I).³⁵ La reacción transcurre en condiciones suaves y permite acceder a diferentes sistemas bicíclicos como pueden ser **I-45**, **I-47** o **I-49** a partir de los alquindioles **I-44**, **I-46** e **I-48** (Esquema 15). Este sencillo concepto ha sido utilizado en diferentes etapas de la síntesis total de productos naturales complejos.³⁶

³² S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976.

³³ a) A. Diéguez-Vázquez, C. C. Tzschucke, W. Y. Lam, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 209.

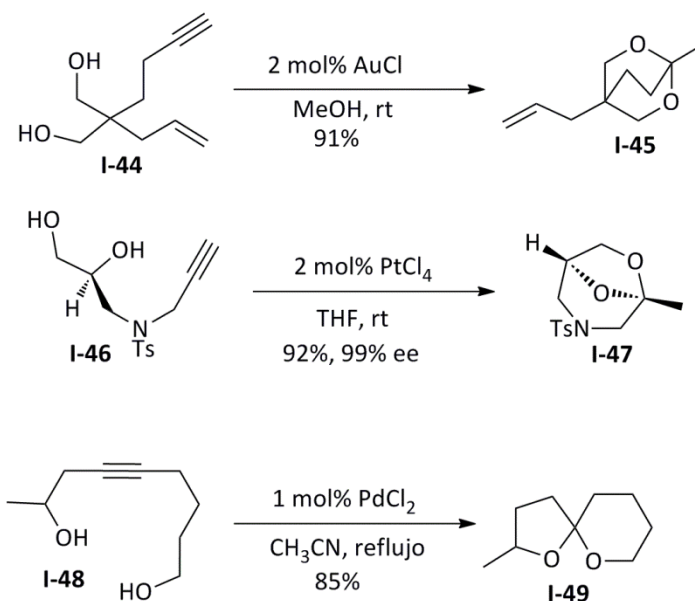
b) B. Liu, J. K. de Brabander, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907.

³⁴ C. V. Ramana, R. Mallik, R. G. Gonnade, *Tetrahedron* **2007**, *64*, 219.

³⁵ B. A. Messerle, K. Q. Vuong, *Organometallics* **2007**, *26*, 3031.

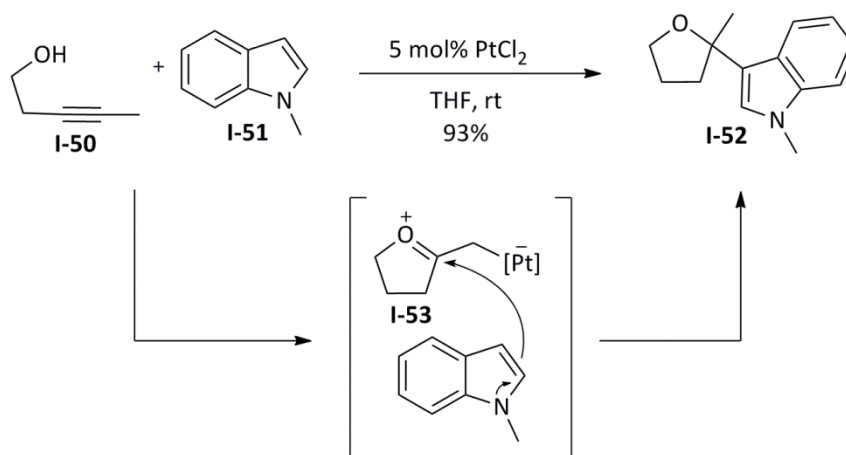
³⁶ a) Y. Li, F. Zhou, C. J. Forsyth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 279. b) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5987. c) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7664.

Antecedentes Generales



Esquema 15: Ejemplos de síntesis de acetales bicíclicos a partir de alquinildioles.

En los ejemplos anteriores, después de la hidroalcoxilación inicial del alquino ocurre una segunda adición en la que el nucleófilo es otro alcohol. Pero la naturaleza del segundo nucleófilo no está limitada al uso de alcoholes. Así, en la formación del tetrahidrofurilindol **I-52** a partir de 3-pentin-1-ol **I-50** y 1-metil-1*H*-indol **I-51** catalizada por PtCl_2 , se postula un ataque nucleófilo del indol **I-51** al intermedio oxonio **I-53** generado por una hidroalcoxilación 5-*endo* del alquino (Esquema 16).³⁷



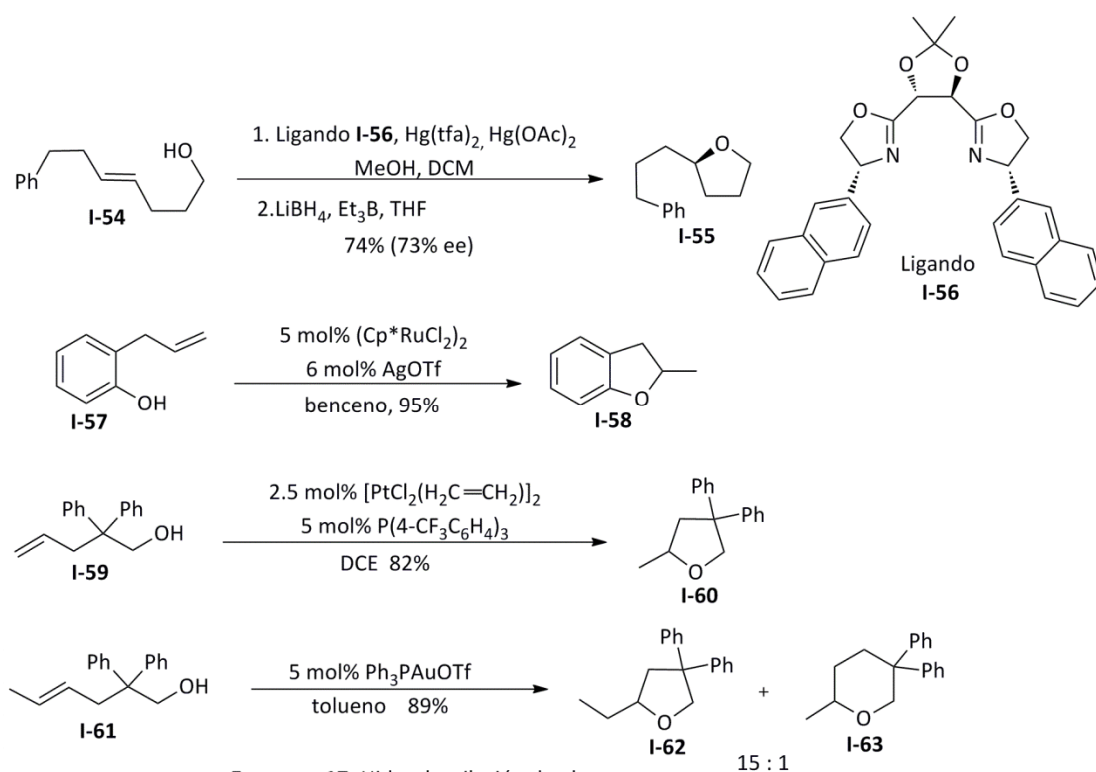
Esquema 16: Síntesis de acetal bicíclico con nitrógeno como segundo nucleófilo

³⁷ a) C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem Eur. J.* **2007**, *13*, 1358. b) S. Bhuvaneswari, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8285. c) J. Barluenga, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 546.

Antecedentes Generales

Hasta ahora se han mostrado ejemplos de reacciones de hidroalcoxilación de alquinos. Sin embargo, también se han descrito reacciones de hidroalcoxilación de alquenos catalizadas por complejos o sales de metales de transición. Entre los diferentes promotores de esta reacción podemos destacar complejos metálicos de mercurio,³⁸ rutenio,³⁹ platino,⁴⁰ oro,⁴¹ plata,⁴² y rodio.⁴³ Algunos de los ejemplos más representativos se muestran en el Esquema 17.

Como se puede apreciar estas reacciones son particularmente apropiadas para la síntesis de derivados de furano. En el primer ejemplo del Esquema 17 se muestra una reacción de ciclación del alquenol **I-54** en presencia de un catalizador de mercurio y un ligando quiral **I-56**. De esta forma, se pudo obtener el derivado de furano **I-55** con buen exceso enantiomérico. También se pueden sintetizar fácilmente benzofuranos como **I-58** a partir del correspondiente fenol **I-57**. Los dos últimos ejemplos del Esquema 17 hacen referencia al uso de catalizadores de platino y oro para la síntesis de los furanos **I-60** y **I-62** a partir de los 4-pentenoles **I-59** y **I-61** respectivamente. En el último ejemplo, se observó la formación de una pequeña cantidad del pirano **I-63** a través de un proceso de ciclación 6-*endo*, menos favorecido que el proceso 5-*exo* que da lugar al producto **I-62**.

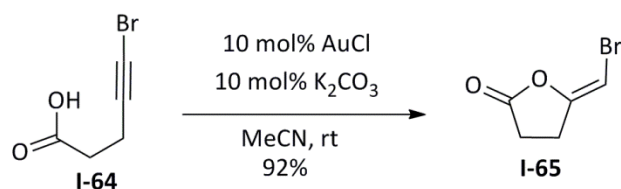


Esquema 17: Hidroalcoxilación de alquenos

Antecedentes Generales

Los ácidos carboxílicos, al igual que los alcoholes, pueden participar como nucleófilos en reacciones de ciclación electrofílica catalizada por metales de transición. Este proceso conduce a la formación de lactonas de diversos tamaños de ciclo dependiendo del material de partida usado.

Por ejemplo, en el Esquema 18 se muestra la reacción de cicloisomerización del ácido carboxílico **I-64** para producir la lactona **I-65** como único regio- y diastereoisómero. En este ejemplo es destacable la presencia de un halógeno directamente unido al triple enlace, ya que es compatible con la reacción de cicloisomerización.



Esquema 18: Cicloisomerización de ácidos alquinoicos funcionalizados

Finalmente, señalar que otros nucleófilos oxigenados que se han usado en reacciones de ciclación electrófila catalizada por metales de transición son las amidas⁴⁴, carbonatos⁴⁵, cetonas⁴⁶ o aldehídos.⁴⁷

⁴⁴ a) J.-E. Kang, S. Shin, *Synlett* **2006**, 717. b) S. Shin, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1925. c) A. Buzas, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515. d) R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023. e) A. Buzas, F. Gagosz, *Synlett* **2006**, 2727.

⁴⁵ A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391.

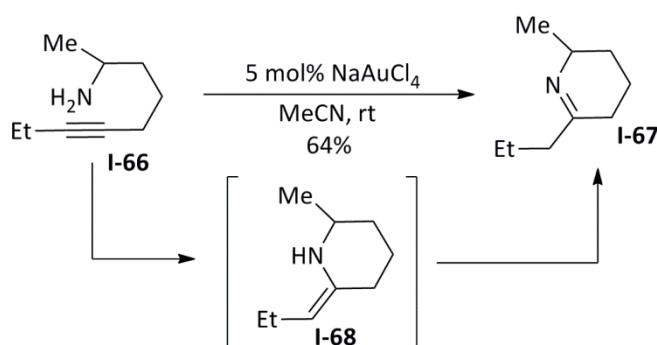
⁴⁶ a) G. Zhang, X. Huang, G. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814. b) J. Zhang, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704.

⁴⁷ a) J. Zhu, A. R. Germain, J. A. Porco Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239. b) A. B. Beeler, S. Su, C. A. Singleton, J. A. Porco Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1413. c) T. Godet, C. Vaxelaire, C. Michel, A. Milet, P. Belmont, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632. d) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5139. e) N. Asao, T. Nogami, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764.

2.3.3.-Nucleófilos nitrogenados

Las estructuras heterocíclicas nitrogenadas se encuentran presentes en innumerables productos naturales y compuestos con actividad terapéutica.⁴⁸ Dada la dificultad que implica la formación de enlaces carbono-nitrógeno el diseño de nuevas alternativas para la síntesis de sistemas heterocíclicos nitrogenados es muy importante. En este contexto, la reacción de ciclación electrofílica catalizada por metales de transición con nucleófilos nitrogenados es un campo de estudio muy interesante.

Una amina puede adicionarse intramolecularmente a un alquino activado conduciendo a iminas cíclicas (Esquema 19). La reacción de hidroaminación de la alquinamina **I-66** produce inicialmente la enamina exocíclica intermedia **I-68** que finalmente evoluciona hacia su forma tautómera imínica **I-67**.



Esquema 19: Reacción de hidroaminación intramolecular

En la bibliografía se han descrito gran variedad de catalizadores capaces de promover esta reacción: derivados de oro (III),⁴⁹ paladio (II),⁵⁰ cobre (I),⁵¹ rodio(I),⁵² e iridio(I).^{51,53}

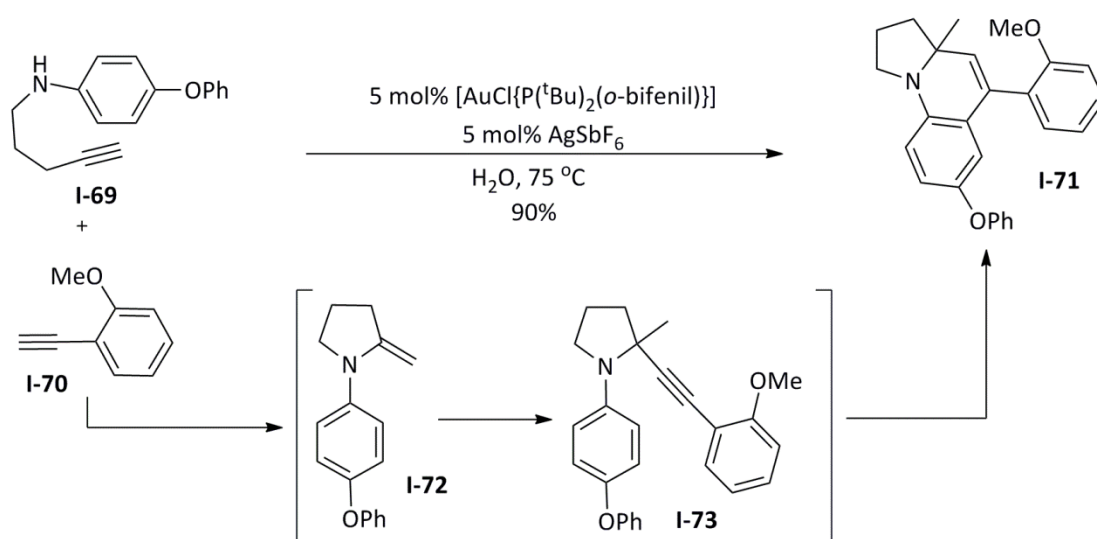
⁴⁸ a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2000**, 589. b) R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**, 175. c) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875. d) S. Cachi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. e) T. Kawasaki, K. Higuchi, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761. f) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73. g) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278.

⁴⁹ a) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297. b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975.

⁵⁰ a) R. Q. Su, T. E. Müller, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6027. b) I. Takei, Y. Enta, Y. Wakebe, T. Suzuki, M. Hidai, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 590. c) T. E. Müller, M. Grosche, E. Herdtweck, A.-K. Pleier, E. Walker, Y.-K. Yan, *Organometallics* **2000**, *1*, 170. d) L. M. Lutete, I. Kadota, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1622.

Antecedentes Generales

En el ejemplo anterior se muestra como una amina primaria se adiciona a un alquino aunque la reacción no está limitada a este tipo de aminas. Así por ejemplo, en el estudio desarrollado en el grupo del profesor Che se muestra como las aminas secundarias también son capaces de promover reacciones de hidroaminación (Esquema 20).⁵⁴ La reacción, catalizada por un complejo de oro, se inicia con una hidroaminación intramolecular de la amina secundaria **I-69** formándose la enamina cíclica **I-72**. A ésta enamina se le adiciona el alquino **I-70** conduciendo a una amina intermedia **I-73**, que reacciona intramolecularmente a través de un proceso de hidroarilación dando lugar al producto heterocíclico **I-71**.



Esquema 20: Reacción de hidroaminación de una amina secundaria.

Las amidas y los carbamatos también pueden participar en reacciones de cicloisomerización. Estos compuestos contienen dos posiciones reactivas (oxígeno y nitrógeno). Mediante una elección apropiada del catalizador y las condiciones de reacción se puede controlar la quimioselectividad en la adición del nucleófilo.

En el Esquema 21 se muestra una reacción muy interesante de cicloisomerización de amidas para la síntesis de indoles 2,3-disustituidos **I-75**.⁵⁵ Tras la activación del triple enlace de la acetamida **I-74** se genera un intermedio

⁵¹ J. Penzien, C. Haessner, A. Jentys, K. Köhler, T. E. Müller, J. A. Lercher, *J. Catal.* **2004**, *221*, 302.

⁵² S. Burling, L. Field, B. A. Messerle, P. Turner, *Organometallics* **2004**, *23*, 1714.

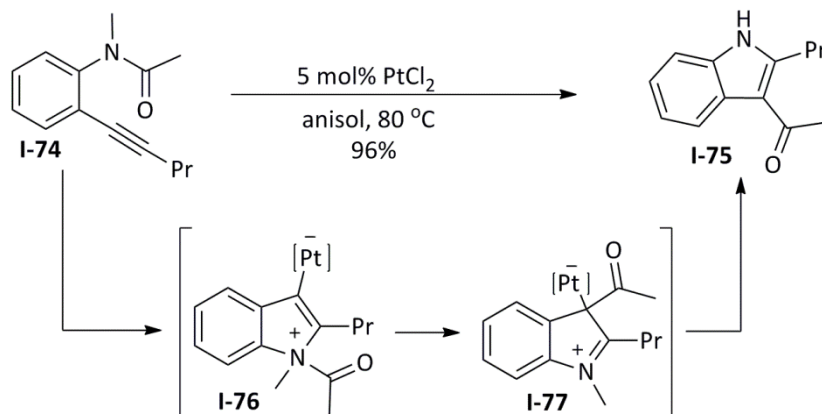
⁵³ L. D. Field, B. A. Messerle, K. Q. Vuong, P. Turner, T. Failes, *Organometallics* **2007**, *26*, 2058.

⁵⁴ X.-Y. Liu, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3805.

⁵⁵ a) T. Shimada, I. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10546. b) I. Nakamura, Y. Sato, S. Konta, M. Terada, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2075.

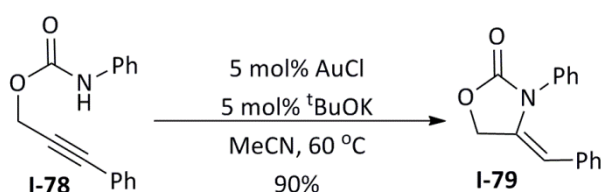
Antecedentes Generales

zwitteriónico **I-76** que tras una migración [1,3] del fragmento acilo forma el intermedio **I-77**. Finalmente, la pérdida del fragmento metálico da lugar al indol **I-75**.



Esquema 21: Cicloisomerización de amidas.

Un ejemplo muy claro de cicloisomerización quimioselectiva de carbamatos es el que se muestra en el Esquema 22 debido a Schmalz y col.⁵⁶ Aunque tanto el oxígeno carbonílico como el grupo N-H podrían participar como nucleófilos, estos autores observaron que cuando se trataba el carbamato **I-78** derivado del alcohol propargílico con cloruro de oro (I) en presencia de una base, se obtenía el derivado de oxazolidinona **I-79** a través de una reacción de hidroaminación (Esquema 22).



Esquema 22: Cicloisomerización de carbamatos propargílicos

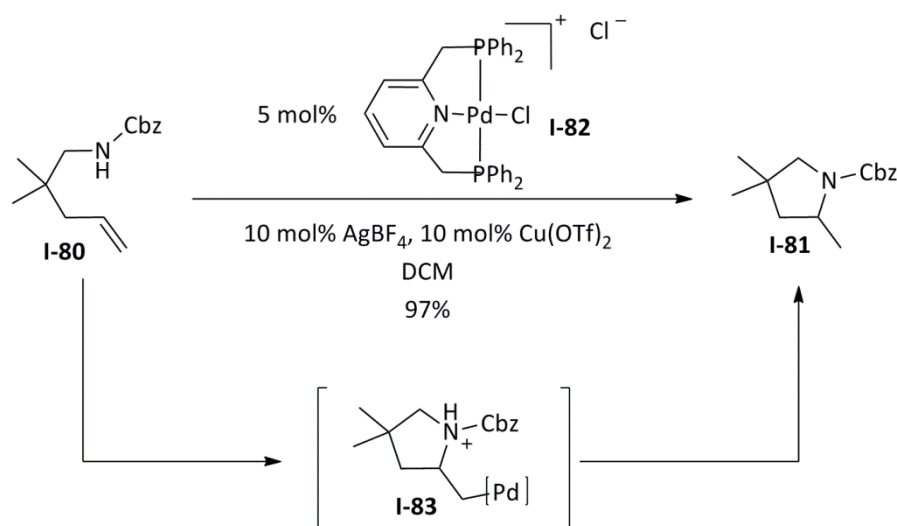
No sólo se han descrito reacciones de hidroaminación de alquinos, sino también de alquenos. Aunque a día de hoy en síntesis orgánica las reacciones de hidroaminación de alquenos no activados siguen siendo un reto, ha habido algunos avances recientes en este campo. En el contexto de la química del paladio, el mayor problema es la formación de productos derivados de procesos

⁵⁶ S. Ritter, Y. Horino, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2006**, 3309.

Antecedentes Generales

de aminación oxidante en lugar de los productos de hidroaminación deseados. Este problema se ha solventado mediante el empleo de ligandos de paladio tridentados que inhiben la β -eliminación de hidruro.

Un ejemplo de reacción de hidroaminación de alquenos en el contexto de la catálisis con paladio es el que se muestra en el Esquema 23 y donde se puede ver como la pirrolidina **I-81** se sintetiza eficientemente a partir de la amina protegida **I-80**. En esta reacción se utiliza un complejo de paladio tridentado y relativamente voluminoso **I-82** con la intención de evitar la reacción de β -eliminación de hidruro en el intermedio **I-83**.⁵⁷



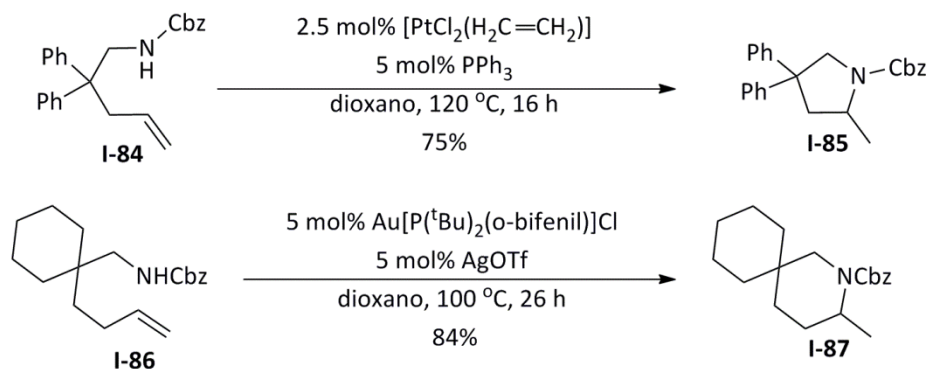
Esquema 23: Hidroaminación de alquenos

Complejos de platino y oro también han demostrado ser catalizadores apropiados para la hidroaminación de alquenos desactivados (Esquema 24). Estas reacciones son realmente interesantes para la síntesis de derivados de pirrolidinas **I-85** y piperidinas **I-87** de las correspondientes alquenaminas **I-84** y **I-86** respectivamente a través de reacciones de hidroaminación 5-*exo* y 6-*exo*.⁵⁸

⁵⁷ a) F. E. Michael, B. M. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4246. b) F. E. Michael, B. M. Cochran, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 329.

⁵⁸ Platino: C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070. Oro: a) X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747. b) C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303. c) J. Zhang, C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798. d) C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2008**, 2741.

Antecedentes Generales



Esquema 24: Hidroaminación de alquenos catalizada con Pt y Au

Para finalizar con este apartado, señalar que otros grupos nitrogenados que pueden actuar como nucleófilos en reacciones de adición a sistemas insaturados pueden ser las iminas⁵⁹ y las azidas.⁶⁰

2.3.4.-Nucleófilos carbonados

Hasta ahora se ha hecho un ligero repaso a la reactividad de alquenos y alquinos con heteroátomos como nucleófilos. Pero estas insaturaciones también pueden reaccionar con nucleófilos carbonados, como arenos (especialmente si son ricos electrónicamente), olefinas activadas o compuestos metilénicos activados.

2.3.4.1.-Arenos como nucleófilos

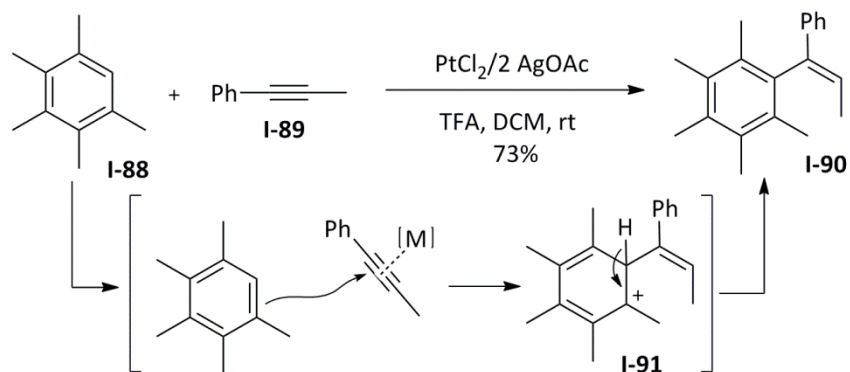
El grupo del profesor Fujiwara desarrolló una hidroarilación intermolecular de alquinos promovida por paladio o platino.⁶¹ En el Esquema 25 se muestra como el ácido- π activa el alquino **I-89**, favoreciendo el ataque nucleofílico del areno **I-88** para dar lugar al intermedio **I-91**. Éste, tras la pérdida de un protón, se rearomatiza obteniéndose el producto final **I-90**.

⁵⁹ S. Su, J. A. Porco Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744.

⁶⁰ H. Kusama, Y. Miyashita, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289.

⁶¹ a) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, *287*, 1992. b) C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252.

Antecedentes Generales

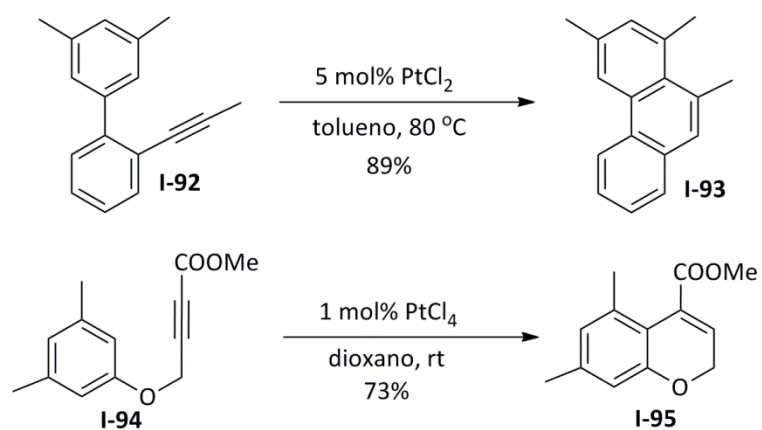


Esquema 25: Hidroarilación de alquinos

Esta reactividad ha sido estudiada también en su versión intramolecular, pudiendo sintetizarse estructuras policíclicas aromáticas y heteroarómicas como las que se muestran en el Esquema 26.⁶²

En la primera reacción, el alquino **I-92** contiene un bifenilo en posición adecuada para que se produzca la ciclación, promovida por el catalizador de platino PtCl_2 y así generar la estructura tricíclica **I-93**.

En la segunda reacción, el alquino **I-94** sufre una hidroarilación facilitada por otro catalizador de platino, en este caso PtCl_4 , obteniéndose el derivado de cromeno **I-95**.



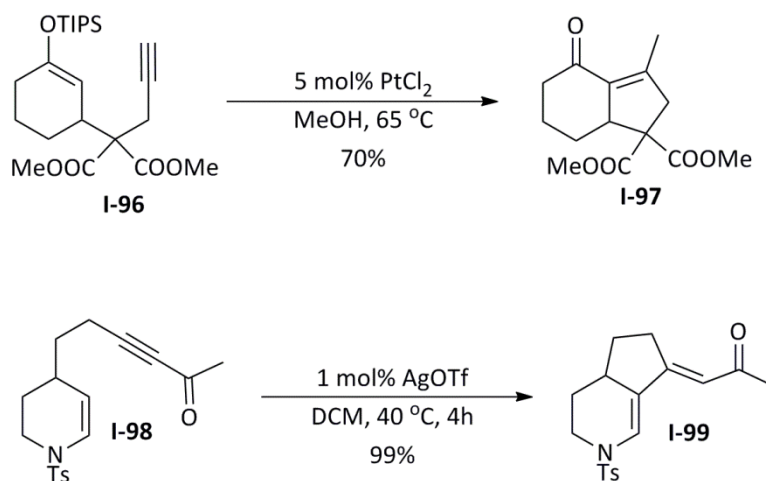
Esquema 26: Hidroarilación intramolecular de alquinos

⁶² a) A. Fürstner, V. Mamane, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6264. b) S. J. Pastine, S. W. Youn, D. Sames, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1055.

2.3.4.2.-Olefinas activadas como nucleófilos

En los últimos años ha tenido un gran auge la investigación de ciclaciones de alquinos con olefinas electrónicamente ricas como por ejemplo los silil enol éteres. Así el alquino **I-96** que contiene un silil enol éter en posición adecuada reacciona en presencia de un catalizador de platino para dar lugar al derivado de indeno **I-97** (Esquema 27).⁶³

Por otro lado, las enaminas también pueden adicionarse a alquinos en presencia de un catalizador apropiado. Así, la cicloisomerización de la tetrahidropiridina **I-98** en presencia de triflato de plata conduce al producto **I-99** de forma prácticamente cuantitativa (Esquema 27).⁶⁴



Esquema 27: Olefinas activadas como nucleófilos

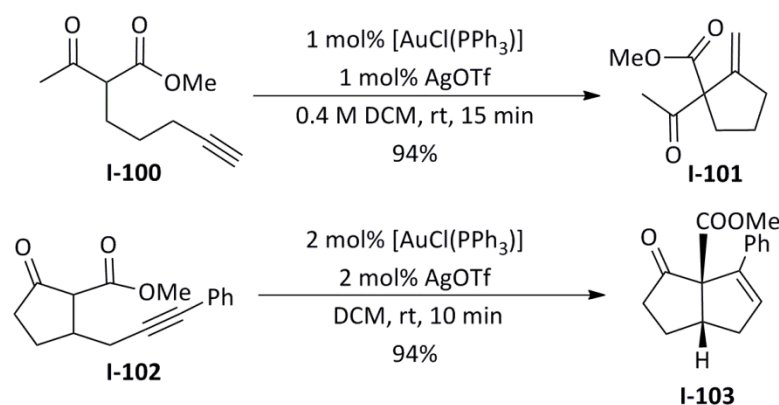
⁶³ a) I. W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5809. b) C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2627. c) A. M. Echavarren, M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, B. Martín-Matute, C. Nieto-Oberhuber, D. J. Cárdenas, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 453.

⁶⁴ a) T. J. Harison, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2004**, 6, 5023. b) T. J. Harrison, J. A. Kozak, M. Corbella-Pane, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4525. c) P. Belmont, T. Belhadj, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1793.

Antecedentes Generales

2.3.4.3.-Metilenos activados como nucleófilos

Metilenos activados de compuestos 1,3-dicarbonílicos, como malonatos o β -cetoésteres también pueden participar en procesos de adición de alquinos a través de una reacción formal Conia-eno. La reacción puede transcurrir por un mecanismo de adición *exo* o *endo* (Esquema 28).⁶⁵ Así los cetoésteres **I-100** e **I-102** conducen a los productos **I-101** e **I-103** respectivamente.



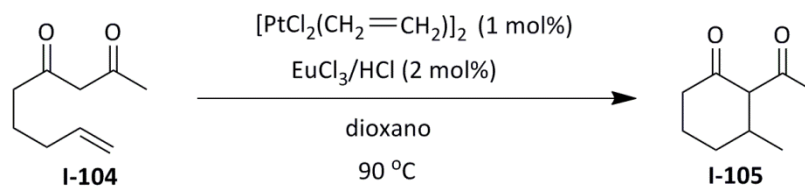
Esquema 28: Adición de metilenos activados a alquinos

En el Esquema anterior se muestra la adición de metilenos activados a un alquino. Sin embargo, esta reactividad puede ser también extendida a la adición a alquenos. En el grupo del profesor Widenhoefer se llevó a cabo un estudio sobre la adición de metilenos activados a olefinas no activadas como puede observarse en el Esquema 29.⁶⁶ Así en la dicetona acíclica **I-104** se produce la adición intramolecular del metileno activo al doble enlace catalizada por un complejo de platino, tricloruro de europio y ácido clorhídrico obteniéndose la ciclohexanona **I-105**.

⁶⁵ a) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526. b) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350.

⁶⁶ C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 285.

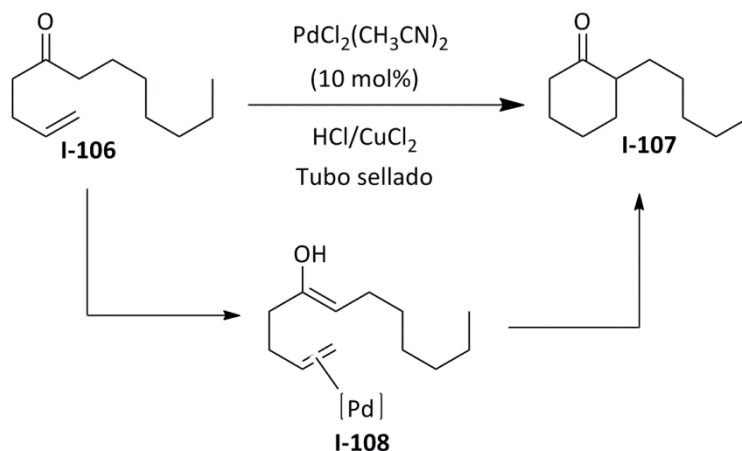
Antecedentes Generales



Esquema 29: Adición de metileno activado a olefina

2.3.4.4.-Cetonas simples como nucleófilos

La reacción de hidroalquilación de alquenos no activados con cetonas como nucleófilos es un proceso con pocos antecedentes bibliográficos. En el Esquema 29 se muestra uno de los primeros ejemplos debido al grupo del profesor Widenhoefer.⁶⁷ En esta reacción se sintetiza la ciclohexanona **I-107** a partir de una alquenil cetona acíclica **I-106** en un proceso catalizado por un complejo de paladio (II) en presencia de un ácido (HCl) y cloruro de cobre (II). La reacción transcurre a través del enol **I-108** que se adiciona a la olefina activada por el complejo de paladio (II).



Esquema 30: Hidroalquilación de una olefina no activada con un nucleófilo carbonado

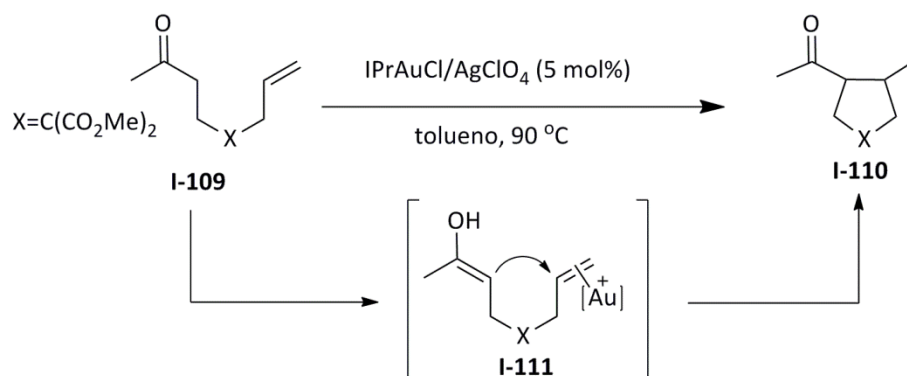
En 2011, el grupo del profesor Chi-Ming Che publicó un proceso muy similar al anterior en el que se utilizaba como catalizador de la reacción un complejo de oro (I) catiónico generado in situ por reacción del correspondiente cloruro de oro (I) con una sal de plata.⁶⁸ En éste ejemplo la forma enólica de la

⁶⁷ X. Wang, T. Pei, X. Han, R. A. Widenhoefer, *Org Lett.* **2003**, 5, 2699.

⁶⁸ Y.-P. Xiao, X. Y. Liu, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4937.

Antecedentes Generales

cetona **I-109** reacciona con el alqueno activado por el complejo de oro **I-111** obteniéndose la ciclopentilcetona **I-110**.



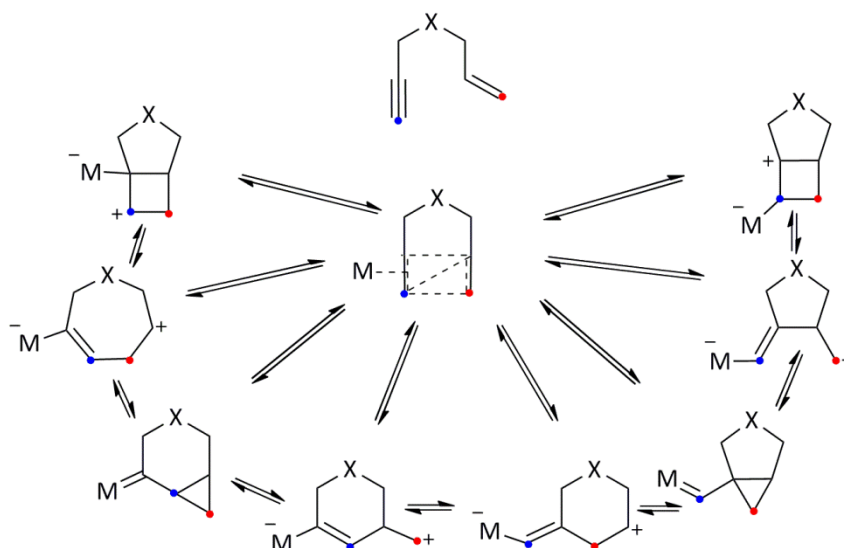
Esquema 31: Hidroalquilación de una olefina no activada catalizada por oro

3.-Reactividad de eninos

El interés por la cicloisomerización de eninos ha ido en aumento en los últimos años. En la actualidad la cicloisomerización de eninos promovida por ácidos- π representa un campo ampliamente estudiado.⁶⁹ Esto es debido a la gran variedad de transformaciones permitidas dependiendo tanto de las condiciones de reacción como de los grupos funcionales presentes en la molécula o en el medio de reacción. Modificando las condiciones de reacción se puede acceder a diferentes derivados cíclicos con diversos grados de complejidad. En el Esquema 32 se muestran algunos de los modos de reactividad que se han descrito en el contexto de la cicloisomerización de eninos.

⁶⁹ a) M. Méndez, V. Mamane, A. Fürstner, *Chemtracts*, **2003**, *16*, 397. b) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215. c) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813. d) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317. e) B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, *1*. f) M. Trost, *Acc. Chem. Res* **2002**, *35*, 695. f) A. M. Echavarren, E. Jiménez-Núñez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.

Antecedentes Generales



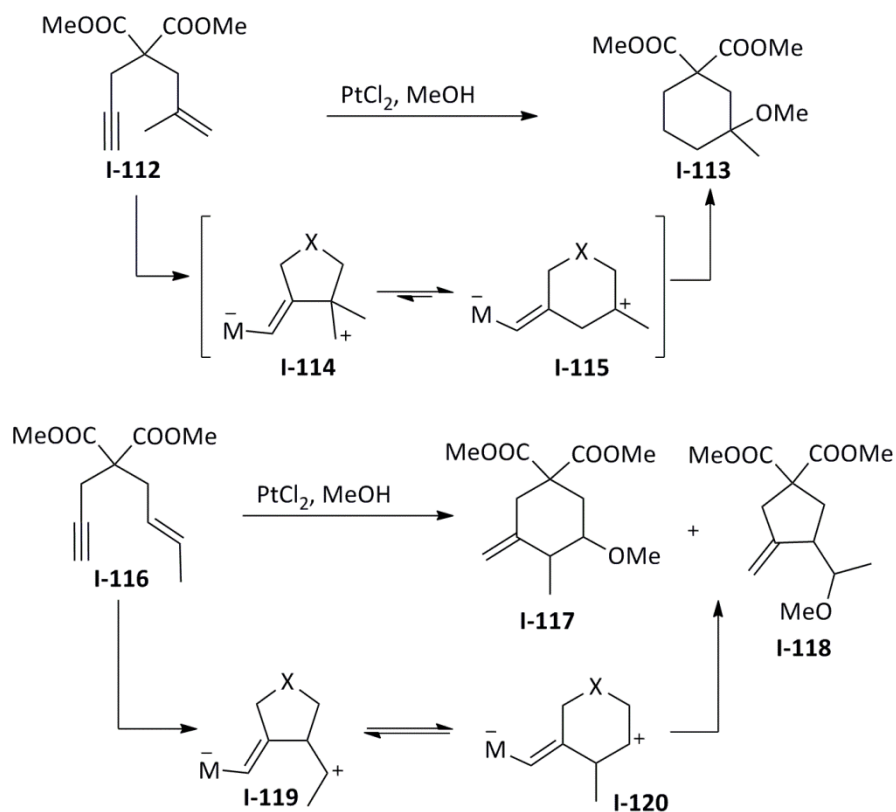
Esquema 32: Interpretación de la activación de eninos con metales en el contexto de carbocationes no clásicos

Estas cicloisomerizaciones pueden ser promovidas por ácidos de Brønsted y por diversos complejos metálicos, como paladio, rutenio, rodio, iridio, platino, oro, mercurio, hierro, cromo, cobalto, níquel, entre otros. Es importante señalar que debido a la preferencia de los ácidos- π por ligandos tipo alquino frente a ligandos alqueno todas estas reacciones se inician por coordinación del metal al alquino.

El número de publicaciones relacionadas con la cicloisomerización de eninos es inmenso. Dado que aquí únicamente se pretende contextualizar el tema, a continuación sólo se detallarán algunos ejemplos de cicloisomerizaciones de eninos fundamentalmente en el contexto de la catálisis con oro y platino.

Un buen ejemplo para explicar la regioselectividad de estas reacciones es la alcoxiciclación de eninos mostrada en el Esquema 33 catalizado por PtCl_2 .

Antecedentes Generales



Esquema 33: Ciclación de eninos

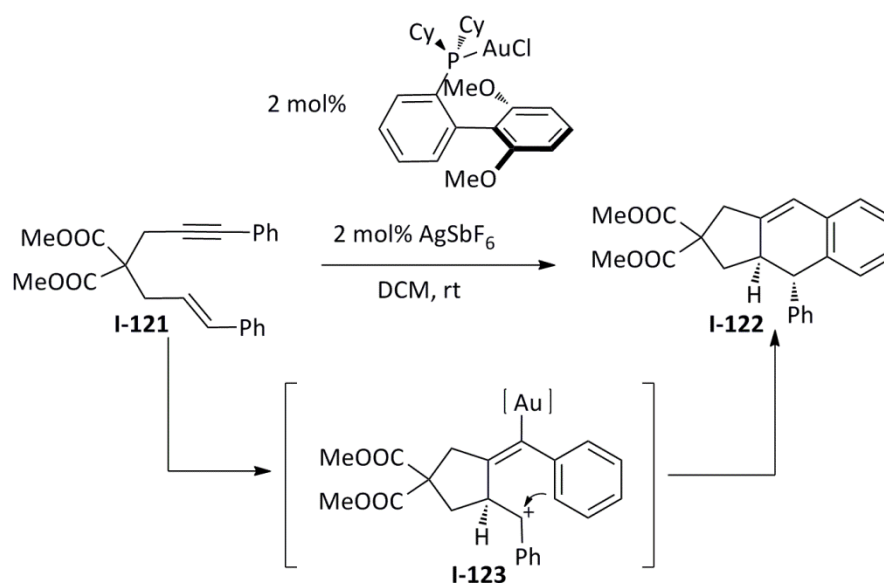
En el primer ejemplo del Esquema 33 el triple enlace del 1,6 enino **I-112** es activado por el catalizador de platino promoviendo la ciclación del enino dando lugar a dos intermedios carbocatiónicos **I-114** y **I-115**. Aunque el metanol podría atrapar ambas estructuras intermedias para obtener una mezcla de productos, sólo se observa la formación del producto proveniente del carbocatión más estable.

Sin embargo, en el ejemplo mostrado en la segunda reacción del Esquema 33, se observa como la reacción del enino **I-116** en presencia de PtCl₂ como catalizador da lugar a una mezcla de los productos **I-117** y **I-118** derivados de los intermedios **I-119** y **I-120**, ya que ambos carbocationes intermedios son igualmente estables.⁷⁰

⁷⁰ M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511.

Antecedentes Generales

Como se pone de manifiesto en los ejemplos anteriores, el producto de reacción puede ser predicho en la mayor parte de los casos considerando la estabilidad de las posibles formas catiónicas intermedias. Así, otro ejemplo típico es la reacción descrita por Echavarren y col. con eninos que contienen grupos aromáticos en ambas insaturaciones.⁷¹ Así, el catalizador de oro promueve la ciclación del enino **I-121** de forma que la carga positiva queda estabilizada por el fenilo (intermedio **I-123**). Este carbocatión es atrapado por el segundo anillo aromático obteniéndose el compuesto tricíclico **I-122**.



Esquema 34: Cicloisomerización de eninos catalizada por oro.

Con esto se da por concluido el apartado correspondiente a los Antecedentes Generales donde se ha intentado destacar el papel de los ácidos de Brønsted y de los complejos derivados de metales nobles en procesos de activación electrófila de alquinos. En este contexto, nos planteamos como objetivo general de nuestra investigación el desarrollo de nuevas reacciones de cicloisomerización de alquinos promovidas por dichos catalizadores.

Así, en esta memoria se recogen los resultados más relevantes de esta investigación que se han organizado en tres capítulos coincidentes con las publicaciones surgidas.

⁷¹ C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511.

Capítulo A

Síntesis de derivados de biciclo[3.3.1]nonano a través de una doble adición Michael intramolecular catalizada por ácidos de Brønsted o de Lewis

A.1.-Introducción

Actualmente, además del desarrollo de metodologías sintéticas selectivas, uno de los retos a los que se enfrenta la Química Orgánica, tanto desde el punto de vista académico como industrial, es el desarrollo de procesos eficientes, compatibles con el medio ambiente y de bajo coste económico. En este contexto, las reacciones catalíticas “one pot”, en las que uno o varios catalizadores promueven una serie de procesos diferentes en un único matraz de reacción, son procesos muy interesantes. Estas reacciones permiten acceder de una forma muy sencilla a productos de alta complejidad estructural a partir de materiales sencillos. Estas características han conducido al desarrollo en los últimos años de un gran número de nuevas reacciones que se pueden encuadrar en el contexto de las reacciones catalíticas “one pot”.⁷²

En el contexto de las reacciones catalíticas en cascada, nuestro grupo de investigación ha realizado algunas contribuciones interesantes.⁷³ De entre estas aportaciones destacan especialmente las reacciones en cascada que implican la cicloisomerización de un alquínol y la posterior ciclación intramolecular con un nucleófilo carbonado.⁷⁴ Así, por ejemplo, se ha desarrollado una nueva reacción de derivados de 5-hexin-1-ol que contienen en su estructura un grupo alilo con diferentes nucleófilos externos para la síntesis de productos bicíclicos a través de una reacción en cascada de cicloisomerización y ciclación tipo Prins (Esquema A.1).

En esta reacción en cascada se producen varios procesos: por un lado la hidroalcoxilación intramolecular del alquínol que da lugar a un enol éter exocíclico que en presencia del catalizador de platino genera un ión oxonio. Por otro lado, la ciclación tipo Prins de este intermedio implica la adición intramolecular del doble

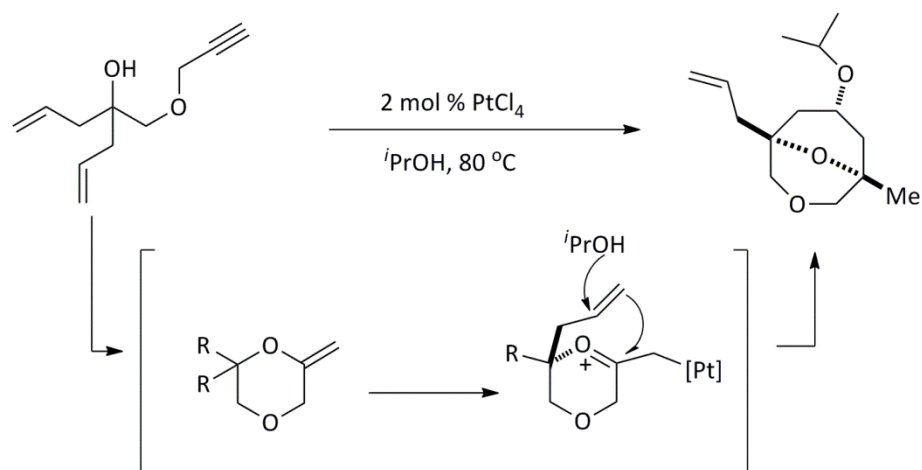
⁷² N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211.

⁷³ a) T. Sordo, P. Campomanes, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 944. b) J. Barluenga, L. Riesgo, R. Vicente, L. A. López, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13528. c) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764.

⁷⁴ 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. Satrústegui, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4153. c) J. Barluenga, A. Fernández, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11660.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

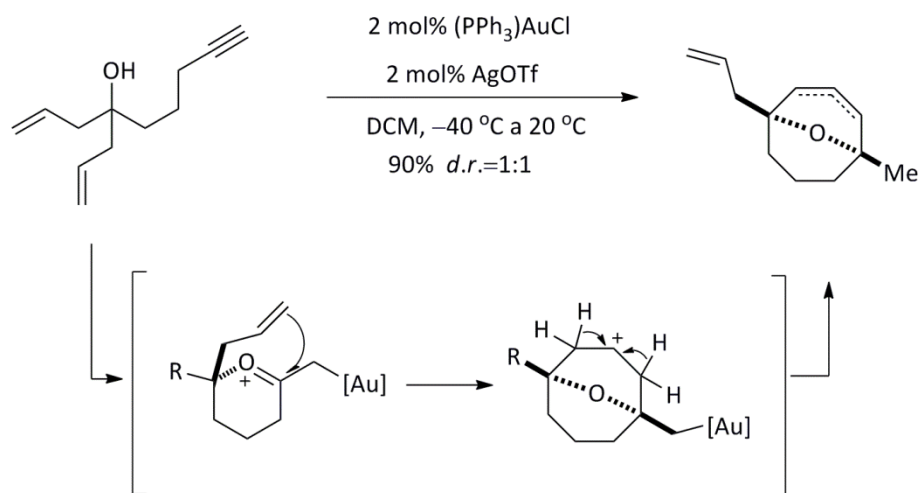
enlace asistido por un nucleófilo externo (en este caso isopropanol) para generar un dioxabiciclo[3.3.1]nonano. La naturaleza de éste último nucleófilo no está limitada al uso de alcoholes sino que también se pueden emplear halógenos, ácidos carboxílicos, nitrilos y arenos.^{74c} En todos los casos se obtienen los heterociclos bicíclicos con buen rendimiento químico y como únicos diastereoisómeros.



Esquema A.1: Reacción en cascada de hidroalcoxilación y ciclación tipo Prins

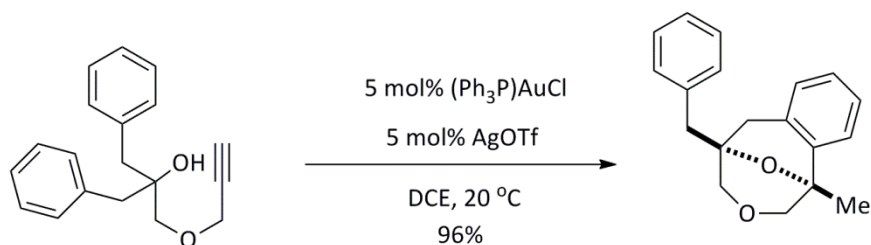
Cuando la misma reacción se lleva a cabo en ausencia de un nucleófilo, se observa la formación de olefinas (productos de eliminación). Así, por ejemplo, cuando se trata el alquínol del Esquema A.2 con el catalizador de oro (I) catiónico resultante al mezclar (PPh₃)AuCl y AgOTf, se observa la formación de una mezcla equimolecular de olefinas regioisómeras (Esquema A.2). Para explicar su formación, se propone la adición del doble enlace al intermedio oxonio lo cual genera un carbocatión secundario que evoluciona perdiendo uno de los protones en posición α . Dado que el entorno químico de ambos protones es muy similar, se producen las dos posibles olefinas equimolecularmente.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



Esquema A.2: Reacción tándem de cicloisomerización de alquinoles en ausencia de nucleófilos.

Otra de las contribuciones que ha aportado nuestro grupo de investigación en este campo es la síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos fusionados a un anillo aromático a través de un proceso en cascada hidroalcoxilación/hidroarilación (Esquema A.3). Esta reacción es similar a la comentada anteriormente (ver Esquema A.2) con la única diferencia de que el segundo nucleófilo que se adiciona al triple enlace es en este caso un anillo aromático en lugar de una olefina.



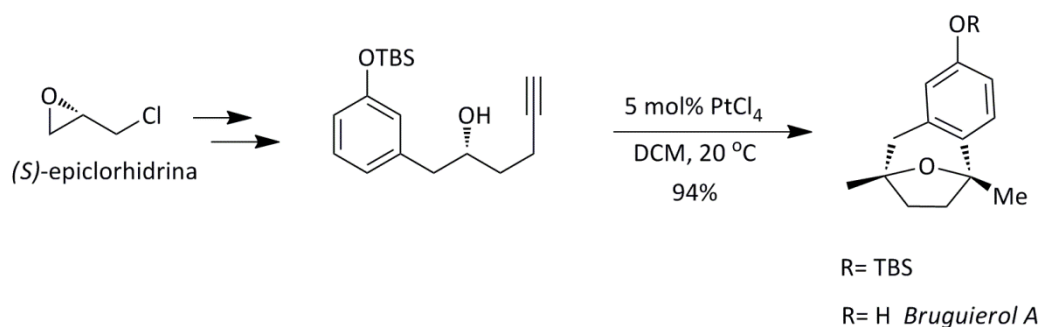
Esquema A.3: Síntesis de biciclo [3.3.1]nonanos a partir de ω -alquinoles

Esta nueva reacción se ha aplicado en nuestro grupo de investigación en el paso clave de una nueva síntesis total de *Bruguierol A*.⁷⁵ La síntesis de este producto natural parte de (*S*)-*epiclorhidrina* y en unos pocos pasos de reacción se accede de forma eficiente al alquinol intermedio que se muestra en el Esquema A.4. Este alquinol es un sustrato apropiado para la reacción en cascada de hidroalcoxilación/hidroarilación comentada anteriormente, la cual da lugar al

⁷⁵ F. J. Fañanás, A. Fernández, D. Çevik, F. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 932.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

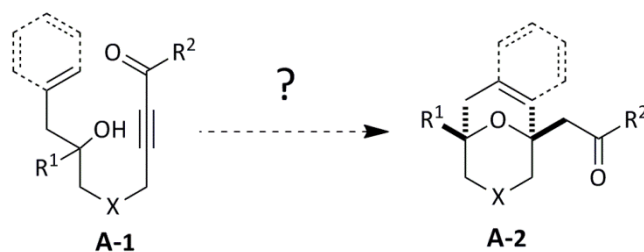
precursor inmediato del producto natural. Mediante esta sencilla estrategia se sintetizó el *Bruguierol A* con un rendimiento global de 69% en sólo 5 etapas sintéticas.



Esquema A.4: Síntesis de *Bruguierol A*

A.2.-Objetivo

Teniendo en cuenta los resultados anteriores en el contexto de las reacciones de hidroalcoxilación/ciclación tipo Prins y de hidroalcoxilación/hidroarilación, pensamos en la incorporación en el material de partida de una función carbonílica en el triple enlace tal y como se muestra en la estructura del alquino **A-1** (Esquema A.5). La presencia del nuevo grupo carbonílico podría ser interesante por diversos motivos.



Esquema A.5: Reacción objetivo

Esta simple modificación del alquino supondría, por ejemplo, que la reacción de biclación podría ser llevada a cabo tanto con catalizadores ácidos- π , que activaran el triple enlace carbono-carbono, como con ácidos de Lewis convencionales (o incluso un simple ácido de Brønsted) que activaran el carbonilo. Esta última opción parece a priori muy interesante puesto que las reacciones involucradas en el proceso tándem implicarían reacciones de adición conjugada (en

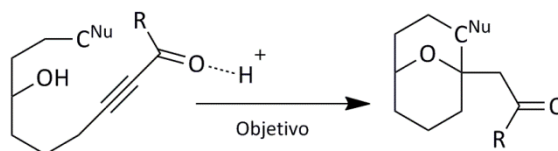
Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

concreto una doble adición conjugada del alcohol y del alqueno o areno al triple enlace). Es decir, conceptualmente nos encontraríamos ante una reacción diferente a la desarrollada anteriormente en nuestro grupo de investigación (Esquemas A.1 y A.2) puesto que el modo de activación con un catalizador ácido- π o un ácido de Lewis o de Brønsted es intrínsecamente diferente (Esquema A.6).

1) Modo de activación con ácidos- π metálicos



2) Modo de activación con ácidos de Brønsted.



Esquema A.6: Catálisis con ácidos- π metálicos y ácidos de Brønsted.

En este contexto, parece adecuado indicar brevemente los antecedentes bibliográficos en el marco de las dobles adiciones Michael intramoleculares a alquinonas.

En concreto, la doble adición hetero-Michael intramolecular (DIHMA)⁷⁶ de un diol a un alquino (Esquema A.7, reacción 2) supone un método eficaz para obtener derivados de acetales.⁷⁷ En estas reacciones los dos grupos hidroxilo se adicionan al carbono β de la alquinona. Estas reacciones DIHMA pueden ser consideradas como un caso particular de la doble adición Michael intramolecular (DIMA)⁷⁶ en la cual dos nucleófilos generales, se adicionan al carbono β de la alquinona (Esquema A.7, reacción 1). A pesar de su potencial interés, esta reacción sólo ha sido estudiada

⁷⁶ DIHMA son las iniciales en inglés de “Doble Intramolecular Hetero-Michael Addition”. DIMA son las iniciales en inglés de “Doble Intramolecular Michael Addition”.

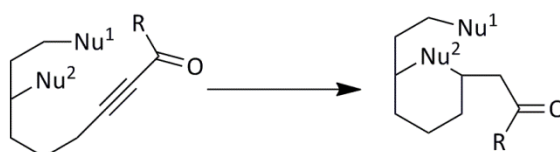
⁷⁷ a) J. Aiguade, J. Hao, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 979-982. b) J. Hao, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1. c) V. Rauhala, M. Nevalainen, A. Koskinen, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9199. d) V. Rauhala, K. Nättinen, K. Rissanen, A. Koskinen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4119. e) P. J. Choi, D. C. K. Rathwell, M. A. Brimble, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3245. f) A. Diéguez-Vázquez, C. C. Tzschucke, J. Crecente-Campo, S. McGrath, S. V. Ley, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1698.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

para el caso comentado anteriormente en el que los dos nucleófilos son grupos hidroxilo.

La reacción que nos planteamos estudiar (Esquema A.5 y reacción 3 en Esquema A.7) supondría una doble adición Michael intramolecular en la cual, un centro-oxigenado y un centro-carbonado actúan como nucleófilos adicionándose al triple enlace de la alquinona. Este proceso carece de antecedentes bibliográficos.

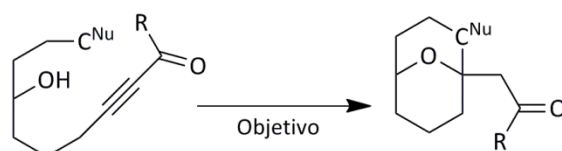
1) Doble adición Michael intramolecular (DIMA)



2) Doble adición hetero-Michael intramolecular (DIHMA)



3) Nuestra propuesta



Esquema A.7: Concepto de doble adición Michael intramolecular (DIMA), las anteriores estrategias de DIHMA y nuestra propuesta.

Como ya se señaló anteriormente, nuestro grupo de investigación había desarrollado varios métodos que permitían la doble adición de un nucleófilo oxigenado y uno carbonado a un alquino no activado. Dichas metodologías están basadas en el empleo de ácidos de Lewis carbofílicos (ácidos- π) los cuales son capaces de activar alquinos simples favoreciendo la doble adición de los dos nucleófilos al triple enlace carbono-carbono.⁷⁴ Uno de los principales inconvenientes que presenta esta estrategia es la necesidad de utilizar

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

catalizadores derivados de metales preciosos como promotores de la reacción, siendo estos de relativo elevado coste y a veces de difícil manipulación. Así, una manera de solventar este problema sería aplicando la estrategia comentada anteriormente, que consiste en sustituir el catalizador metálico por uno más económico y de fácil manipulación como son los ácidos de Brønsted. Conviene destacar de nuevo que el modo de activación de los ácidos de Brønsted es diferente al de los ácidos- π ; mientras que éstos últimos activan el triple enlace, los ácidos de Brønsted activan el grupo carbonilo, favoreciendo así la doble adición de Michael.

Los resultados del desarrollo del objetivo propuesto se encuentran recogidos en el artículo que se presenta a continuación (Parte I). Además, algunos resultados que no se encuentran en dicho artículo serán comentados en un apartado posterior (Parte II).

Factor de impacto del artículo: 3.487

Parte I:

Biciclo[3.3.1]nonanos a partir de los alquinoles alil-sustituidos

Synthesis of [3.3.1] Bicyclic Compounds by a Brønsted Acid Catalysed Double Intramolecular Michael Addition

Abraham Mendoza, Pilar Pardo, Félix Rodríguez,* and Francisco J. Fañanás*^[a]

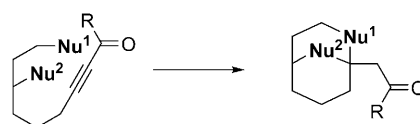
Dedicated to Professor José Barluenga on the occasion of his 70th birthday

One of the current challenges in organic chemistry is the development of tandem reactions (domino or cascade reactions) that provide complex molecules from readily available starting compounds.^[1] A major subject of research in this field is the exploration of new tandem reactions promoted by a single catalyst.^[2] In particular, some elegant organocatalytic cascade reactions promoted by both chiral amines or Brønsted acids have been developed.^[3]

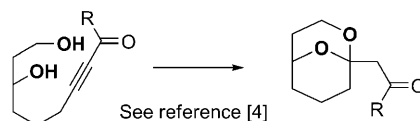
The double intramolecular hetero Michael addition (DIHMA) of a diol upon an ynone is an effective approach to give several ketal derivatives.^[4] In these reactions, two hydroxyl groups act as the nucleophilic counterpart that adds to the β carbon of the alkyne of the ynone (Scheme 1b). These DIHMA reactions may be considered as a particular case of the double intramolecular Michael addition (DIMA) in which two general nucleophiles add to an ynone (Scheme 1a). However, as far as we know, this interesting DIMA reaction has not been expanded further than those particular cases in which both nucleophiles are hydroxyl groups (DIHMA). In this context we were attracted by the work developed by C. J. Forsyth et al., about the use of the DIHMA reaction for the synthesis of 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane derivatives.^[4a] We thought that simple 9-oxabicyclo[3.3.1]nonane derivatives could be obtained by an unexplored double intramolecular Michael addition of an oxygen-centred and a carbon-centred nucleophile to an ynone (Scheme 1c).

Note that we had previously evaluated another approach to access these types of bicyclic compounds. Thus, by using

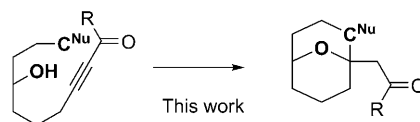
a) General double intramolecular Michael addition (DIMA)



b) Double intramolecular hetero Michael addition (DIHMA)



c) Our proposal



Scheme 1. Concept of the double intramolecular Michael addition (DIMA), previous DIHMA strategies and our proposal.

carbophilic Lewis acids (π acids) we were able to activate simple alkynes that favour a double addition of two different nucleophiles to a non-functionalised $C\equiv C$ triple bond.^[5] One of the main drawbacks of this strategy is the necessity of using precious organo-transition-metal catalysts as promoters of the reaction. We thought that we could surpass this problem by applying the DIMA strategy above because, in principle, the metallic catalyst could be substituted by cheaper and easily handled Brønsted acids. Also note that the mode of activation of Brønsted acids is different from that of the π acids because these activate the alkyne and the Brønsted acids activate the carbonyl group that favours the double Michael addition.

Herein we wish to detail the first examples of double intramolecular Michael addition of two different nucleophiles

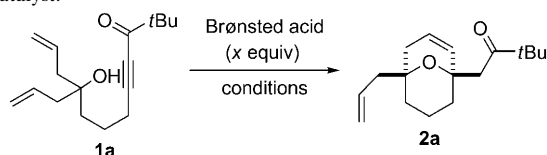
[a] Dr. A. Mendoza, P. Pardo, Dr. F. Rodríguez, Prof. Dr. F. J. Fañanás
Instituto Universitario de Química Organometálica “Enrique Moles”
Unidad Asociada al C.S.I.C., Universidad de Oviedo
Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo (Spain)
Fax: (+34) 985103446
E-mail: fjf@uniovi.es
frodiguez@uniovi.es

Supporting information for this article is available on the WWW
under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201001109>.

(an oxygen-centred and a carbon-centred nucleophile) to an ynone. This novel Brønsted acid catalysed reaction allows the synthesis of 9-oxabicyclo[3.3.1]nonane derivatives in a straightforward manner.

Initial attempts to promote the double intramolecular Michael addition (DIMA) were performed with the model diallyl-substituted ynone derivative **1a** as a starting material. With the previous work in the field that was commented on above in mind,^[4] we were confident about the ability of the hydroxyl group to act as an oxygen-centred nucleophile. Our concerns were about the capacity of the alkene to act as a carbon-centred nucleophile in a Michael-type addition reaction. Gratifyingly, ynone **1a** reacted in dichloromethane in the presence of one equivalent of triflic acid (CF₃SO₃H) to give the desired 9-oxabicyclo[3.3.1]nonane derivative **2a** in a pleasing 88% yield as a single regio- and diastereoisomer (Table 1, entry 1). At this time we were pleasantly sur-

Table 1. Cycloisomerisation reactions of the alkynol **1a**—optimisation of the catalyst.



Entry	Brønsted acid	No. of equiv	Conditions ^[a]	Yield [%] ^[b]
1	CF ₃ SO ₃ H	1	CH ₂ Cl ₂ , 0°C to RT, 2 h	88
2	HBF ₄ ·OEt ₂	1	CH ₂ Cl ₂ , 0°C to RT, 2 h	92
3	CF ₃ SO ₃ H	0.5	CH ₂ Cl ₂ , 0°C to RT, 16 h	86
4	CF ₃ SO ₃ H	0.25	CH ₂ Cl ₂ , 0°C to RT, 48 h	84
5	PS–PTSA ^[c]	1	CICH ₂ CH ₂ Cl, 70°C, 24 h	92
6	PS–PTSA ^[c]	1	dioxane, 130°C, MW, 10 min	98 ^[d]
7	PS–PTSA ^[c]	0.5	dioxane, 130°C, MW, 10 min	70 ^[e]
8	PS–PTSA ^[c]	0.5	dioxane, 130°C, MW, 45 min	88 ^[e]

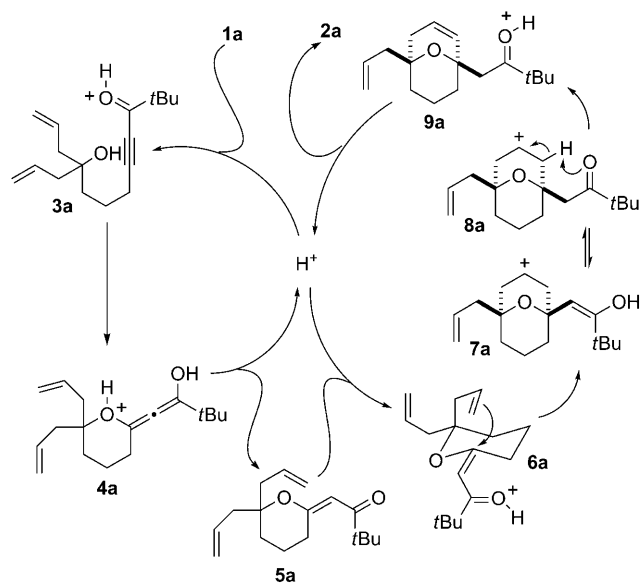
[a] Unless otherwise stated the time shown is that required to reach >99% conversion. [b] Isolated yield of spectroscopically pure product **2a**. [c] PS–PTSA: Polymer-bound *p*-toluenesulfonic acid. [d] The recovered PS–PTSA was reused in a new reaction, and under similar reaction conditions 96% of **2a** was isolated. [e] Refers to the conversion estimated by ¹H NMR spectroscopy of the crude of the reaction. The remaining compound corresponds to the oxy-Michael product.

prised by the formation of a single regio- and diastereoisomer of the final product, because in our early work with simple alkynes and metal catalysts we had observed the formation of equimolecular mixtures of two regioisomeric endocyclic alkenes.^[5c] It seems that the presence of the carbonyl group directly attached to the triple bond has a positive effect that favours in some way the formation of a single regioisomer. This initial experiment led us to evaluate other catalysts and/or reaction conditions (Table 1).

Apart from triflic acid, other Brønsted acids such as tetrafluoroboric acid (1 equivalent) were proven to be effective catalysts to perform the desired reaction (Table 1, entry 2).

As shown, to achieve complete conversion of the starting material in a relative short time, one equivalent of the corresponding Brønsted acid was used. However, we observed that the reaction could also be performed under truly catalytic conditions. So, by lowering the catalyst loading to 0.5 equivalents of triflic acid, 16 h were required for the complete conversion of the starting material (Table 1, entry 3). Finally, the use of only 0.25 equivalents of triflic acid resulted in a significant increase of the reaction time required for complete conversion of the starting material (Table 1, entry 4). It is remarkable that this model reaction could also be performed by using commercially available polymer-bound *p*-toluenesulfonic acid (PS–PTSA). Similar or even slightly higher yields were obtained under these conditions and, moreover, the isolation of the product by simple filtration of the solid supported acid was much easier (Table 1, entry 5). The only limitation we found when using PS–PTSA as a promoter of the reaction was the relatively long time required for complete conversion of the starting alkynol **1a**. Microwave heating has emerged as a versatile method to speed up many chemical processes, so we decided to try our reaction under microwave irradiation. Thus, under optimised conditions complete cyclisation of **1a** took place in just 10 min at 130°C in dioxane as solvent affording compound **2a** in 98% yield (Table 1, entry 6). Note that the recovered PS–PTSA maintained its catalytic activity as demonstrated by an experiment performed with the filtered PS–PTSA in which we observed essentially the same yield of **2a** as with fresh PS–PTSA (Table 1, entry 6). As before, we observed that lowering the amount of PS–PTSA results in an increasing of the reaction time (Table 1, entries 7 and 8).

A tentative mechanism for the formation of 9-oxabicyclo[3.3.1]nonane derivative **2a** is presented in Scheme 2. Initial interaction of the proton of the Brønsted acid with the oxygen of the carbonyl group of **1a** gives rise to intermediate **3a**. This interaction would favour the intramolecular conjugated addition of the hydroxyl group to deliver **4a**. The release of a proton followed by a keto–enol tautomerism would lead to the formation of the β-alkoxyenone derivative **5a** regenerating the acid catalyst in a formal oxy-Michael-type cyclisation process. The second catalytic cycle would imply again an initial interaction of the proton of the Brønsted acid with the oxygen of the carbonyl group of **5a** to form intermediate **6a**. Further conjugated addition of the double bond of one of the allyl groups to this activated intermediate **6a** would result in the formation of cationic intermediate **7a**. This cyclisation step is believed to proceed through a chair-like transition state in which only the axial allyl moiety reacts. This rationalisation is consistent with the configuration of the stereogenic centers observed in **2a**. From **7a** we suppose a keto–enol tautomerism leading to **8a**. Finally, an elimination of a proton would explain the formation of the final product **2a** through intermediate **9a**. As previously stated, in contrast to our previous results with related alkynol derivatives lacking the carbonyl group at the triple bond,^[5c] we observed the formation of a single regioisomer of **2a**. So, we suppose that the final elimination reac-



Scheme 2. Proposed mechanism for the formation of eight-membered compound **2a** from ynone **1a**.

tion is selective owing to the presence of the carbonyl group in **1a**. In fact, we believe that in intermediate **8a** the oxygen of the carbonyl group may act as a base by taking one of the spatially close protons (through a six-membered transition state) to give the observed regioisomer **2a**.

Once we had found the appropriate catalysts and conditions to perform the reaction, we focused on the scope of this process. Having established that the microwave irradiation conditions were appropriate to obtain the final product in high yield and short time, we decided to use these conditions for the generalisation of the reaction. Moreover, we used the polymer-supported PS–PTSA as the catalyst of the reaction owing to the easiness of purification of the final product (a simple filtration and removal of solvent) and the possibility of reusing it.

As shown in Table 2, different substituents on both the carbon containing the hydroxyl group and the ketone moiety were tolerated. Also, a number of experiments were attempted by using ynone derivatives **1** as starting materials, which contain a heteroatom in the chain that connects the hydroxyl functionality and the triple bond. As shown, all reactions led to the expected bicyclic compounds in high yield. Note that in most cases only one regio- and diastereoisomer of the final product was formed. In fact, we only observed the presence of a minor regioisomer with ynone derivatives **1f** and **1g**.

The rich reactivity of the carbonyl group could be a good opportunity to obtain functionalised products from bicyclo[3.3.1]nonane derivatives **2**. In this context, we thought that it could be possible and interesting to transform compounds **2** into eight-membered carbocycles through a retro-oxy-Michael reaction by treatment with a base. Note that the development of new approaches to eight-membered carbocycles

Table 2. Reaction of the ynone derivatives **1** to give bicyclo[3.3.1]nonane derivatives **2**.

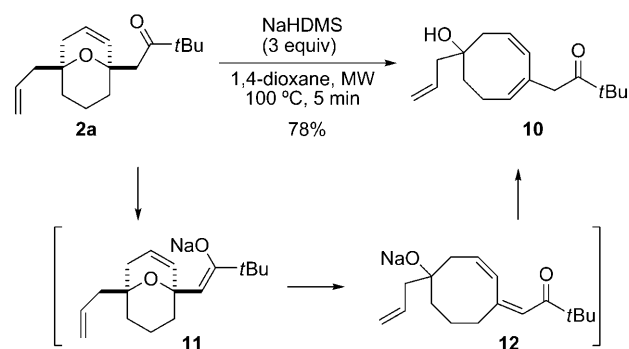
Alkynol	R ¹	R ²	X	product	yield [%] ^[a]
1a	allyl	<i>t</i> Bu	CH ₂	2a	98
1b	allyl	cyclohexyl	CH ₂	2b	92
1c	allyl	Me	CH ₂	2c	90
1d	Ph(CH ₂) ₂	<i>t</i> Bu	CH ₂	2d	95
1e	allyl	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂	2e	92
1f	H	4-FC ₆ H ₄	CH ₂	2f	90 ^[b]
1g	allyl	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	O	2g	94 ^[c]
1h	allyl	cyclohexyl	O	2h	97

[a] Isolated yield of spectroscopically pure product **2**. [b] 6.3:1 mixture of regioisomers. [c] 10.5:1 mixture of regioisomers.

continues to be an important synthetic challenge owing to the well-known difficulties associated with the construction of these medium-sized cyclic structures.^[6]

To check the feasibility of the proposed retro-oxy-Michael reaction for the synthesis of eight-membered carbocycles, we selected compound **2a** as a model substrate. After some optimisation of the reaction conditions we observed that the best base was sodium bis(trimethylsilyl)amide (NaHDMS) and that again, the microwave irradiation had a positive effect both on the yield and the speed of the reaction. Thus, treatment of 9-oxa-bicyclo[3.3.1]nonane derivative **2a** with 3 equivalents of NaHDMS in 1,4-dioxane as the solvent at 100 °C under microwave irradiation led to the formation of cyclooctadiene derivative **10** in 78% yield in just 5 min (Scheme 3).

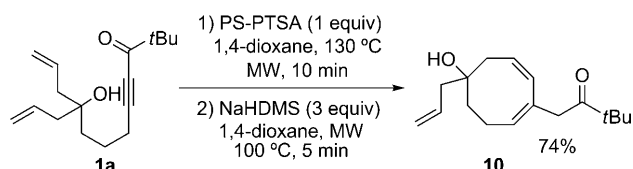
This reaction is supposed to proceed through an initial deprotonation of ketone derivative **2a** to give the enolate **11**. Subsequent retro-oxy-Michael reaction delivers the eight-membered carbocycle **12**. This intermediate finally evolves by an isomerisation of the exocyclic double bond to an en-



Scheme 3. Synthesis of eight-membered carbocycle **10** from compound **2a** through a retro-oxy-Michael reaction.

docyclic position furnishing the final product **10** after hydrolysis.

As shown, we found that both reactions, the double intramolecular Michael Addition and the retro-oxy-Michael reaction may be performed under the same reaction conditions (microwave irradiation and the same solvent). So, we developed a straightforward procedure for the transformation of ynone derivative **1a** into the eight-membered carbocycle **10** through a consecutive reaction (Scheme 4). Thus,

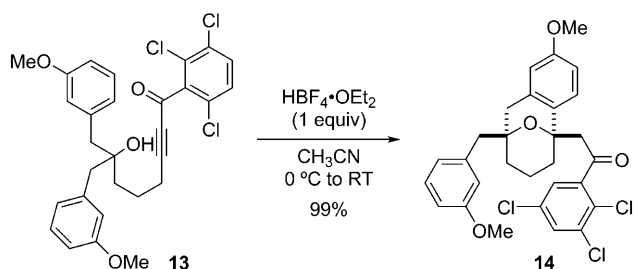


Scheme 4. Synthesis of cyclooctanol derivative **10** from ynone **1a** through a consecutive reaction.

we reacted compound **1a** in the presence of PS–PTSA at 130 °C in dioxane under microwave irradiation for 10 min. Then, NaHDMS was added to the mixture and heated, again, under microwave irradiation at 100 °C for 5 min. As shown, this process does not require any change of solvent or the isolation of intermediates. The only operation required is a simple filtration step and the final product may be obtained after just 15 min. Note that this easy procedure for the synthesis of eight-membered carbocycle derivatives from ynones appears to be amenable for continuous-flow microreactor chemistry.^[7]

To know whether a different carbon-centred nucleophile could participate in our proposed double intramolecular Michael addition, we performed a final experiment with ynone derivative **13** that contains an aryl group instead an alkene (Scheme 5). We were pleased to find that this reaction led to the expected benzofused bicyclo[3.3.1]nonane derivatives **14** in practically quantitative yield and as single diastereoisomer.^[8]

In conclusion, we have developed a new, highly efficient method for the synthesis of complex [3.3.1] bicyclic com-



Scheme 5. Benzofused bicyclo[3.3.1]nonane **14** by DIMA reaction of ynone derivative **13**.

pounds from easily available ynone derivatives. The reaction is based on a double intramolecular Michael addition (DIMA) catalysed by Brønsted acids. To the best of our knowledge, this is the first general reaction of this type in which two nucleophiles of different nature are used. In particular, we have investigated the DIMA reaction in which an oxygen-centred and a carbon-centred nucleophile add to an ynone derivative. Also remarkable is the possibility of performing these reactions under microwave irradiation and by using polymer-supported protic acids. This allows the final products to be obtained in short times after a simple filtration, which indicates at the same time that our method could be of interest in the emerging field of continuous-flow microreactor chemistry. Moreover, the [3.3.1]bicyclic systems obtained through this strategy are natural-like structural motifs that might be of value in the discovery of biologically active molecular agents.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge financial support from the MICINN (CTQ2007-61048/BQU), PRINCAST (IB08-088). P.P. and A.M. also acknowledge to MEC for grants.

Keywords: bicycles • Brønsted acids • cyclization • Michael addition • ynones

- [1] a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) *Multicomponent Reactions* (Eds: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, T. Oshima in *The New Chemistry* (Ed: N. Hall), Cambridge University Press, Cambridge, **2001**, p. 168; d) L. F. Tietze, F. Hautner in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Eds.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p. 38; e) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115; f) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- [2] a) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477–1489; b) C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis* **2007**, 1–21; c) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020; d) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379.
- [3] a) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178; b) N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168–12179.
- [4] a) J. Aiguade, J. Hao, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 979–982; b) J. Hao, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1–2; c) V. Rauhala, M. Nevalainen, A. Koskinen, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9199–9204; d) V. Rauhala, K. Näntinen, K. Rissanen, A. Koskinen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4119–4126; e) P. J. Choi, D. C. K. Rathwell, M. A. Brimble, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3245–3248. For a related work, see: f) A. Diéguez-Vázquez, C. C. Tzschucke, J. Crecente-Campo, S. McGrath, S. V. Ley, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1698–1706.
- [5] a) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2145–2147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091–2093; b) J. Barluenga, A. Fernández, A. Satrustegui, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4153–4156; c) J. Barluenga, A. Fernández, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11660–11667; d) F. J. Fañanás, A. Fernández, D. Çevic, F. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 932–934.

- [6] a) N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757–5821; b) G. Metha, V. Singh, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881–930; c) A. Michaut, J. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5870–5881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740–5750; d) F. López, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2172–2178.
- [7] See, for example: a) I. R. Baxendale, J. J. Hayward, S. V. Ley, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2007**, *10*, 802–836; b) I. R. Baxendale, S. V. Ley, A. C. Mansfield, C. D. Smith, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4077–4081; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017–4021.
- [8] Preliminary experiments show that this reaction proceeds more efficiently in acetonitrile as the solvent. The use of a lower amount of the catalyst only results in an increase in the time required for the consumption of the starting material. Other catalysts such as TMSOTf or PS–PTSA also promote the reaction. Full details will be given in a Full Paper.

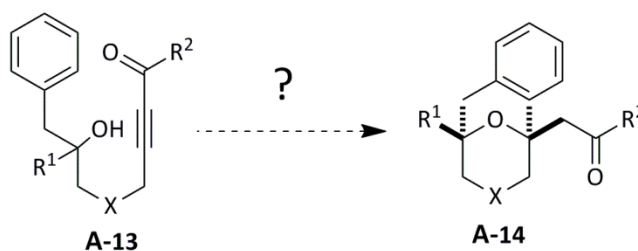
Received: April 27, 2010
Published online: July 2, 2010

Parte II:

Biciclo[3.3.1]nonanos a partir de los alquinoles bencil-sustituidos

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con alilalquinoles nos planteamos cambiar el grupo alilo del material de partida por un grupo arilo **A-13**¹, lo cual nos permitiría acceder a derivados benzofusionados de biciclo[3.3.1]nonano (Esquema A.8). Aunque en el artículo anterior ya se incluía un ejemplo de esta reacción (ver Scheme 5), aquí se incluye el estudio de optimización de las condiciones de reacción así como el alcance y limitaciones de este nuevo proceso.



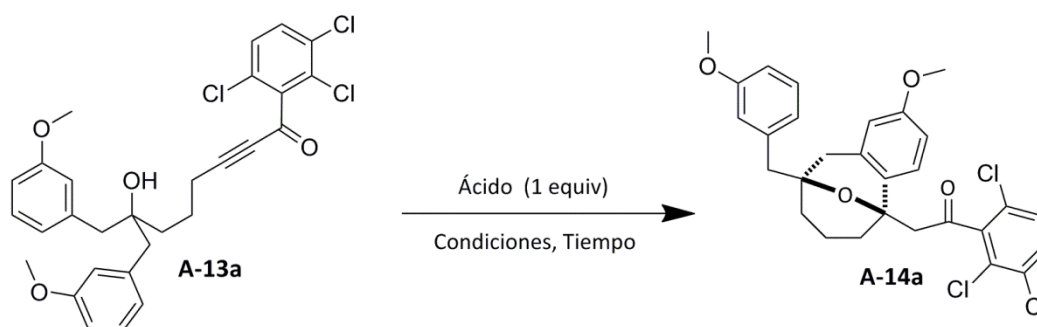
Esquema A.8: Nueva reacción propuesta basada en una doble adición Michael intramolecular a una alquinona.

Para evaluar la reacción propuesta, se eligió como reacción modelo la transformación de la alquinona **A-13a** en el producto **A-14a** (Tabla A.1). En primer lugar se estudió la actividad de distintos ácidos de Lewis y de Brønsted como posibles promotores de la reacción, también se evaluó el empleo de diferentes disolventes. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla A.1.

¹ El salto en la numeración de productos es para hacerlo coincidir con la numeración del artículo. Aunque precedido de la letra del capítulo.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

Tabla A.1. Estudio de optimización de las condiciones de la reacción de transformación de la alquinona **A-13a** en el bicíclico benzofusionado **A-14a**.



Entrada	Ácido	Condiciones	Tiempo	Rendimiento (%) ^[a]
1	HBF ₄ .Et ₂ O	DCE, -10 °C a 80 °C	12 h	50
2	HBF ₄ .Et ₂ O	CH ₃ CN, -10 °C a 20 °C	5 h	99
3	TMSOTf	CH ₃ CN, 0 °C a 20 °C	4.5 h	99
4	BF ₃ .Et ₂ O	DCE, 0 °C a 80 °C	12 h	65
5	PS-PTSA	DCM, 45 °C	18 h	44
6	PS-PTSA	DCE, 80 °C	12 h	54
7	PS-PTSA	CH ₃ CN (1mL) , MW, 130 °C	10 min	65 ^{[b][c]}
8	TMSOTf	CH ₃ CN (1mL) , MW, 130 °C	10 min	44 ^[b]
9	HBF ₄ .Et ₂ O	CH ₃ CN (1mL) , MW, 130 °C	10 min	30

[a] Referente a producto aislado después de purificación en columna cromatográfica.

[b] Conversión estimada por RMN de ¹H del crudo de reacción. El porcentaje restante corresponde fundamentalmente al producto oxi-Michael.

[c] Rendimiento similar se obtiene con PS-PTSA reutilizado hasta 3 veces.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

Primeramente se evaluó la actividad del ácido tetrafluorbórico (1 equivalente) empleando dicloroetano como disolvente. En estas condiciones se observó la formación del producto bicíclico **A-14a** con un rendimiento moderado incluso tras el calentamiento a 80 °C durante 12 h (Entrada 1, Tabla A.1). Junto con el producto **A-14a** se obtuvo una mezcla de productos que no pudieron ser identificados. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la misma reacción con acetonitrilo como disolvente dejando subir la temperatura desde -10 °C a temperatura ambiente se observó la formación del producto **A-14a** con excelente rendimiento, tras 5 horas de reacción (Entrada 2, Tabla A.1).

Aparte de la utilización de ácidos próticos como el ácido tetrafluorbórico, también se evaluó la posibilidad de usar ácidos de Lewis convencionales como el triflato de trimetilsililo y el trifluoruro de boro (Tabla A.1, Entradas 3 y 4). Así se encontró que el triflato de trimetilsililo también promovía el proceso en cascada deseado, formándose el producto bicíclico **A-14a** con excelente rendimiento con acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente y en un intervalo relativamente corto de tiempo (4.5 horas; Entrada 3, Tabla A.1). Sin embargo, en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ aunque la reacción tuvo lugar, el rendimiento del proceso fue moderado incluso calentando la reacción a 80 °C durante 12 horas (Entrada 4, Tabla A.1).

A continuación se pasó a estudiar la reacción modelo en condiciones heterogéneas de reacción. Así, nos planteamos el uso de catalizadores ácidos soportados sobre un polímero, debido a su facilidad de manipulación, la posibilidad de aislar el producto de reacción tras una simple filtración y la posible reutilización del catalizador en reacciones posteriores. Pensamos pues en la posible utilización del ácido *p*-toluensulfónico soportado en un polímero de poliestireno (PS-PTSA), que es un compuesto comercial. Se realizaron pruebas con distintos disolventes y a diferentes temperaturas. Los mejores resultados se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo con diclorometano ó 1,2-dicloroetano a la correspondiente temperatura de reflujo. En estas condiciones se necesitó entre 12 y 18 horas para conseguir la completa transformación del material de partida (Entradas 5 y 6, Tabla

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

A.1). Dado que en estas condiciones el tiempo de reacción fue relativamente largo y que fue preciso calentar, intentamos optimizar el proceso utilizando irradiación microondas. Conviene resaltar que la irradiación microondas se ha convertido en una estrategia muy útil y versátil en Química Orgánica para acelerar muchas reacciones químicas. En nuestro caso, tras un proceso de optimización de las condiciones de reacción, observamos como la ciclación del material de partida **A-13a** para dar el producto **A-14a** ocurría en tan sólo 10 minutos de reacción, en acetonitrilo como disolvente, en presencia de 1 equivalente de PS-PTSA y a 130 °C pero con un rendimiento moderadamente alto (Entrada 7, Tabla A.1).

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos con la irradiación microondas en presencia de un catalizador heterogéneo (PS-PTSA) pensamos en la utilización de esta técnica con los catalizadores homogéneos con los que habíamos tenido resultados positivos anteriormente y con el objetivo de reducir los tiempos de reacción. Sin embargo, sorprendentemente, tanto con triflato de trimetilsililo como con ácido tetrafluorbórico, la irradiación microondas tuvo un efecto negativo obteniéndose el producto **A-14a** con rendimiento más bajo que con calefacción convencional (Entradas 8 y 9, Tabla A.1)

Como se muestra en la Tabla A.1, en las condiciones óptimas de reacción, se utilizó un equivalente del correspondiente ácido de Brønsted o Lewis como promotor de la reacción. Sin embargo, en principio la reacción debería de transcurrir utilizando cantidades catalíticas de dichos ácidos. Para comprobar si esto era realmente posible se realizaron diversas pruebas empleando cantidades subestequiométricas de ácido. Sin embargo, en todos los casos ensayados se obtuvieron rendimientos del producto **A-14a** inferiores a los obtenidos cuando el proceso se realizó en presencia de cantidades estequiométricas del correspondiente ácido de Lewis o Brønsted.

Para demostrar la naturaleza catalítica de nuestro proceso se llevaron a cabo una serie de experimentos con el catalizador heterogéneo PS-PTSA. Es bien sabido que en un proceso catalítico el catalizador se recupera intacto (y por tanto, conservando su actividad) al final de la reacción. Por tanto, nuestra reacción,

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

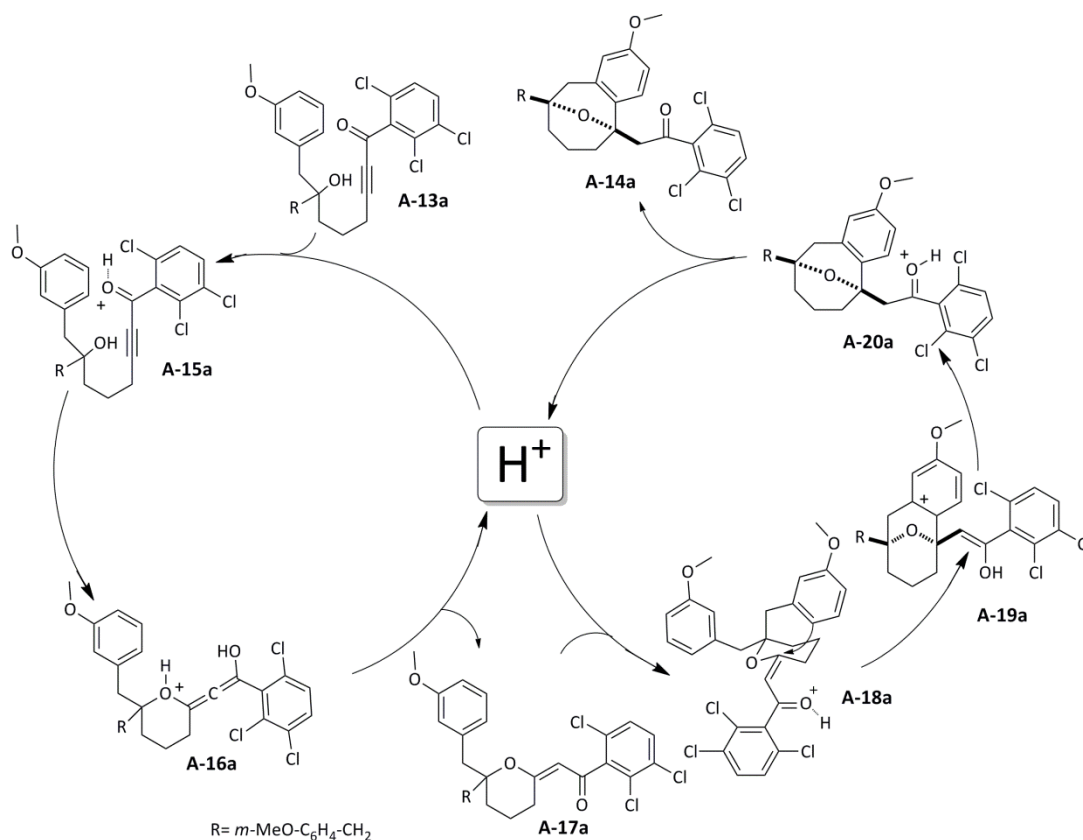
incluso en el caso de usar un equivalente de PS-PTSA, será intrínsecamente catalítica si después de filtrar el ácido, éste conserva su actividad.

De hecho, se pudo comprobar como un equivalente de PS-PTSA puede reutilizarse al menos tres veces sin que se observen mermas apreciables en el rendimiento de la transformación del alquínol **A-13a** para dar el biciclo **A-14a**.

A.3.-Mecanismo de la reacción

Para la transformación del alquínol **A-13a** en el compuesto heterocíclico **A-14a** proponemos los ciclos catalíticos del Esquema A.9. Para simplificar se muestra únicamente el proceso catalítico promovido por un ácido de Brønsted (H^+). El ciclo catalítico con un ácido de Lewis sería análogo. Por claridad, se ha obviado la presencia del correspondiente contraanión.

Como se puede observar el proceso global involucra la acción cooperativa de dos ciclos catalíticos con el mismo catalizador facilitando cada ciclo. Por tanto, la reacción global es un claro ejemplo de reacción catalítica one-pot “self-relay”.⁷²



Esquema A.9: Propuesta mecanística para la formación del producto bicíclico **A-14a**

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

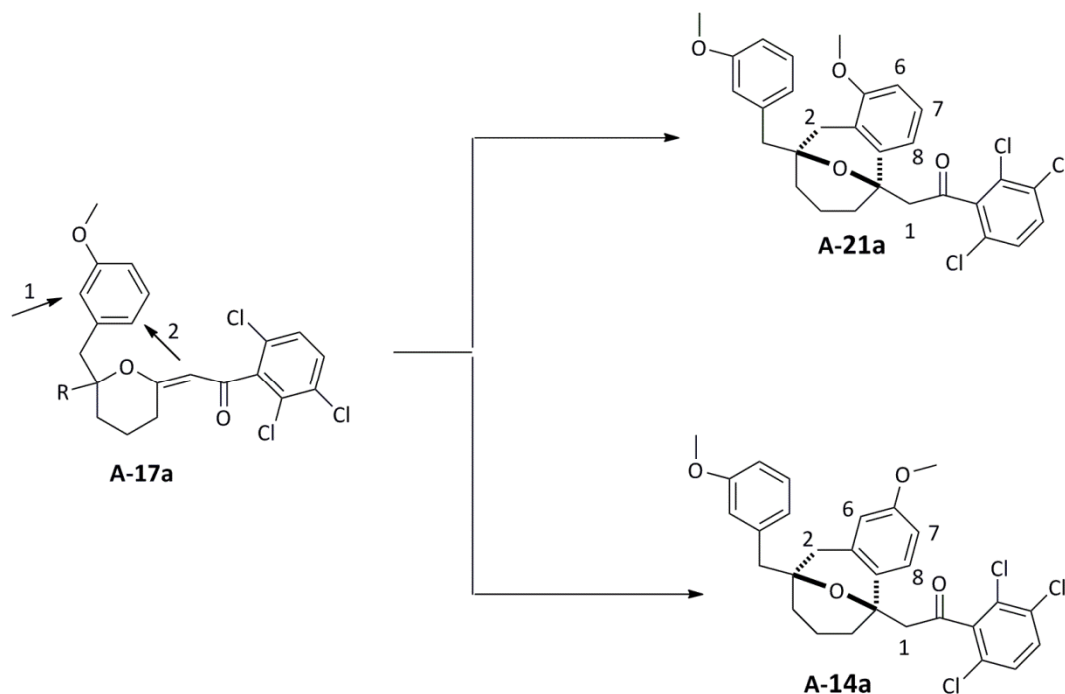
En primer lugar, el protón del ácido de Brønsted interaccionaría con el oxígeno del grupo carbonílico del alquínol **A-13a** dando lugar al intermedio **A-15a**. Ésta interacción favorecería la adición conjugada intramolecular del grupo hidroxilo, lo cual daría lugar al intermedio **A-16a**. La pérdida de un protón seguida de una tautomería cetoenólica, regeneraría el catalizador ácido y produciría la β -alcoxi-enona cíclica **A-17a** en un proceso formal de adición intramolecular oxi-Michael. El segundo ciclo catalítico de la reacción en cascada implicaría de nuevo una interacción inicial del protón del ácido de Brønsted con el oxígeno del grupo carbonílico formando el compuesto **A-18a**. La adición conjugada intramolecular de un doble enlace del anillo aromático a este intermedio **A-18a** daría lugar a la formación de un intermedio catiónico tipo **A-19a**. En esta etapa de reacción se observa únicamente la participación del anillo aromático del resto bencílico que se encuentra en posición axial, más adecuado para producir el ataque nucleofílico a la enona que el que se encuentra en posición ecuatorial. Este razonamiento es coherente con la configuración relativa de todos los estereocentros del producto **A-14a**. Al intermedio **A-20a** se accedería a través de **A-19a** tras una pérdida de protón y consiguiente rearomatización seguido de una tautomería ceto-enólica a partir del intermedio **A-19a**. Finalmente la eliminación de un protón explicaría la formación del producto **A-14a** y la regeneración del ácido de Brønsted.

A.4.-Determinación de la estructura de A-14a

Teniendo en cuenta que los anillos aromáticos bencílicos del material de partida **A-13a** están sustituidos con un grupo metoxi en posición 3, se podrían obtener dos posibles productos bicíclicos (**A-21a** ó **A-14a**), dependiendo del carbono del anillo aromático que actúe como nucleófilo en la adición conjugada a la enenona **A-17a** (ver paso **A-18a** a **A-19a** en Esquema A.9 y ver Esquema A.10). Hemos de tener en cuenta que los carbonos señalados como 1 y 2 en **A-17a** en Esquema A.10 son los carbonos o posiciones nucleofílicas del anillo aromático debido a efectos electrónicos. Sin embargo, a priori, debido a efectos estéricos la adición del carbono 2 parece más favorable. Conviene recordar que en nuestra reacción modelo únicamente se obtuvo un producto de reacción al que

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

inicialmente le asignamos la estructura **A-14a**. Con el objetivo de confirmar esta estructura y descartar la posibilidad de la estructura **A-21a** se llevaron a cabo una serie de experimentos de RMN que se resumen a continuación.



Esquema A.10: Posibles productos a partir del intermedio **A-17a**

En principio, los espectros de protón de los posibles productos **A-14a** y **A-21a** serían muy similares si se exceptúan los protones aromáticos señalados como 6, 7 y 8 en las moléculas **A-14a** y **A-21a**. Mientras que en la molécula **A-21a** deberíamos observar un doblete, un triplete y un doblete para los protones 6, 7 y 8, respectivamente, en la molécula **A-14a**, deberíamos observar un singulete, un doblete y un doblete para esos mismos protones. Por tanto, los dos posibles productos **A-14a** y **A-21a** se diferencian en la multiplicidad de los protones 6 y 7. En el espectro de RMN de protón de nuestro producto, la señal correspondiente al protón 7 se superpone con otras señales y no puede distinguirse si se trata de un doblete o un triplete. Lo que si se distingue claramente en el espectro es la multiplicidad del protón 6 que como puede verse en la Figura A.1 se corresponde con un singulete. Esto parece confirmar la estructura **A-14a** y descartar la estructura **A-21a**.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

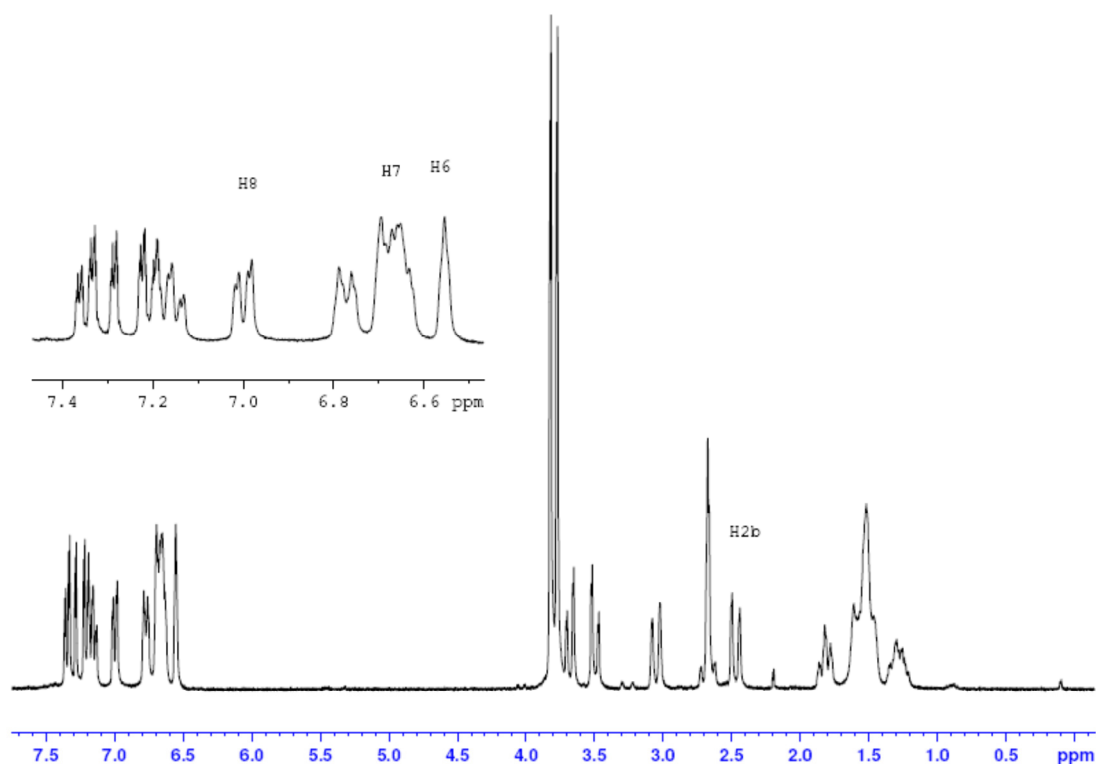


Figura A.1: Espectro ¹H-RMN del compuesto **A-14a**

También pensamos que un experimento NOESY podría darnos información adicional para confirmar la estructura **A-14a**. A priori, deberíamos de observar un pico de cruce entre las señales correspondientes a los protones 2 y 6, si la estructura es como la de **A-14a** mientras que este pico de cruce no sería posible si la estructura se correspondiese con la de **A-21a**.

Como puede verse en la Figura A.2, en el espectro NOESY se aprecia claramente un pico de cruce entre las señales de los protones 2 y 6, lo cual reafirma la estructura de nuestro producto como la representada en **A-14a**.

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos

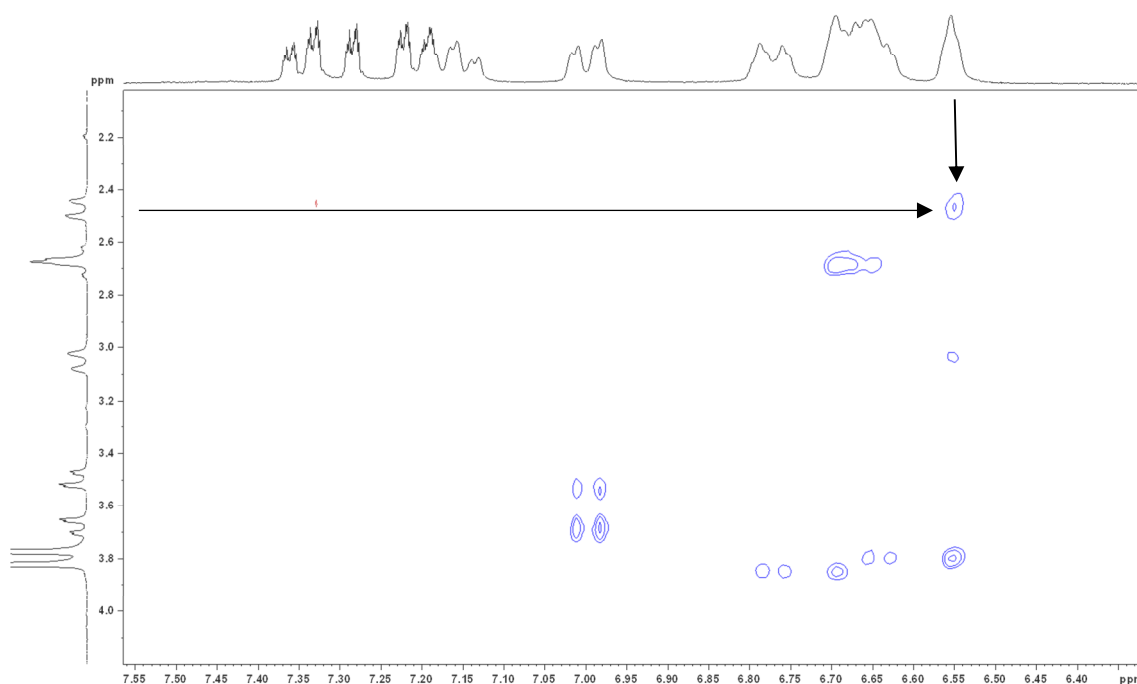
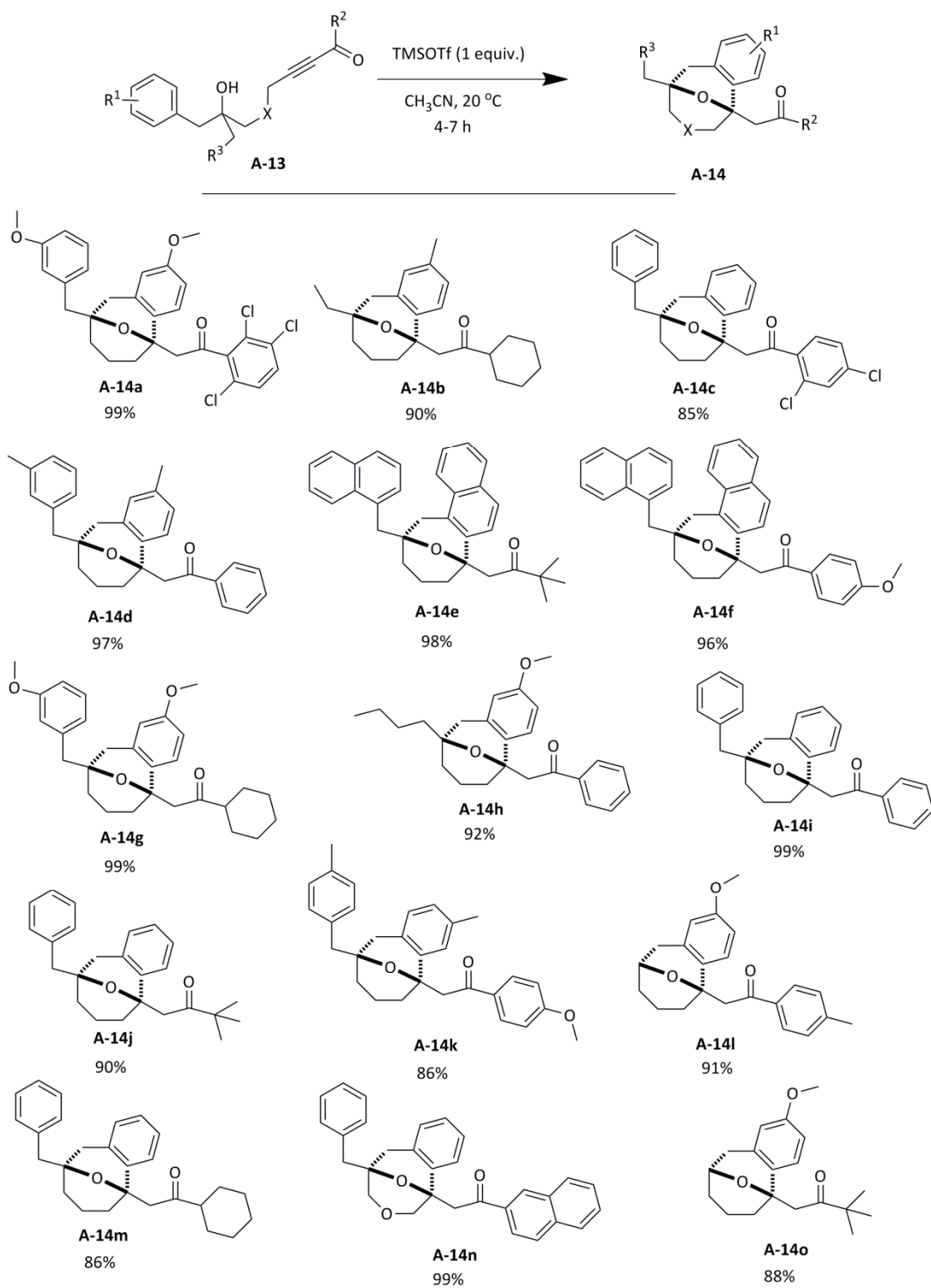


Figura A.2: Espectro NOESY del compuesto **A-14a**

A.5.-Estudio de la generalidad de la reacción

Para el estudio el alcance de la reacción nos pareció que lo más adecuado o conveniente era emplear las condiciones de reacción que implicaban el uso de TMSOTf como promotor de la reacción. Así, se ensayó la reacción con distintos alquinoles en presencia de triflato de trimetilsililo (1 equivalente) utilizando acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente (Esquema A.11).

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



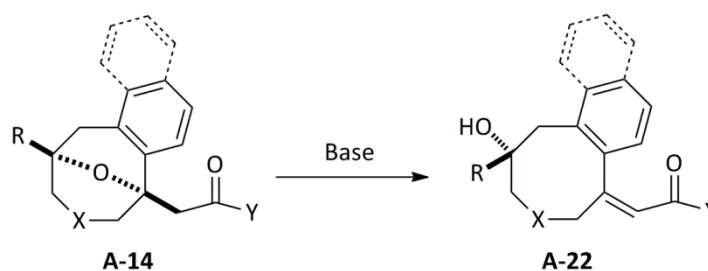
Esquema A.11: Generalización para la reacción para la obtención de los biciclos A-14

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

Se observó la formación en buenos rendimientos de los compuestos **A-14a** a **A-14o**, cuando se usaron diferentes alquinonas **A-13** con diversa sustitución tanto en carbono carbonílico (R^2) como en el carbono directamente unido al hidroxilo (R^3). En este sentido, conviene señalar que la reacción es posible tanto con alcoholes secundarios como terciarios. La sustitución también se mostró muy flexible en cuanto a la sustitución y/o naturaleza del grupo aromático (R^1). En general, se observó la formación de un único regioisómero.

A.6.-Modificación de los productos A-14

La presencia de un carbonilo en los productos **A-14** es muy atractiva desde el punto de vista sintético pues permitiría la derivatización de estos compuestos a través de algunas de las reacciones típicas de este grupo funcional. Nos pareció particularmente interesante intentar llevar a cabo una reacción retro-oxi Michael en medio básico con el objeto de transformar los productos **A-14** en los compuestos carbo- o heterocíclicos de ocho eslabones funcionalizados **A-22**.

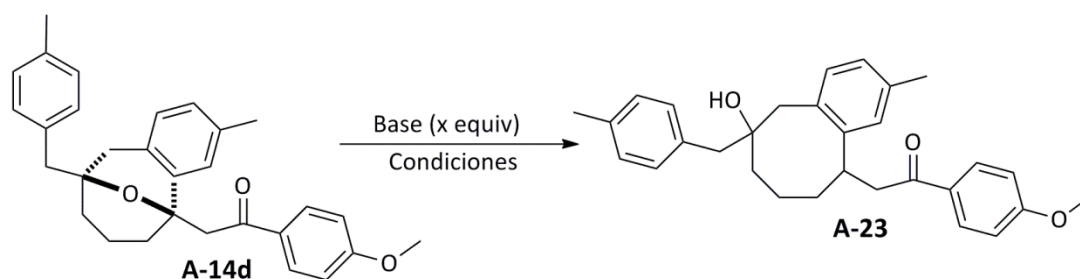


Esquema A.12: Apertura del biciclo mediante una retro-oxi-Michael.

Para evaluar la reacción propuesta se eligió como material de partida el biciclo[3.3.1]nonano **A-14d** (Tabla A.2). Evaluamos la actividad de distintas bases como posibles promotores para la apertura del biciclo. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla A.2.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

Tabla A.2. Estudio apertura del biciclo benzofusionado **A-14d** con distintas bases.



Entrada	Base	Nº equiv.	Condiciones	Tiempo	Rendimiento (%) ^[a]
1	NaHMDS	1.5	THF, 70 °C	12 h	– ^[b]
2	NaHMDS	4	THF, 70 °C	12 h	– ^[b]
3	NaHMDS	8	THF, 70 °C	12 h	– ^[b]
4	NaHMDS	1	TIPSCl, –40 °C a 20 °C	12 h	– ^[c]
5	NaHMDS	8	MW, 100 °C	10 min	– ^[c]
6	NaHMDS	15	MW, 100 °C	10 min	– ^[c]
7	NaHMDS	8	MW, 150 °C	10 min	– ^[b]
8	KHMDS	1	CH ₃ COCl, –40 °C a 20 °C	10 h	– ^[c]
9	LDA	1.2	CH ₃ COCl, THF, 20 °C	2 h	– ^[c]
10	Na/naftaleno	7	THF, 23 °C	5 h	12 %
11	Na/naftaleno	7	THF, –78 °C a 20 °C	16 h	20 %

[a] Rendimiento de producto aislado después de purificación en columna cromatográfica.

[b] Mezcla de productos sin identificar.

[c] Material de partida.

En primer lugar se evaluó la actividad de NaHMDS con calefacción clásica y microondas. Con calefacción clásica, y diferentes cantidades de la base NaHMDS a reflujo de tetrahidrofurano durante 12 horas obtenemos una mezcla de productos sin identificar (Tabla A.2, Entrada 1-3). Tampoco se obtuvieron resultados positivos cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de un agente coordinante, que pudiera facilitar la apertura del biciclo, como el cloruro de triisopropilsilano (Tabla A.2, Entrada 4).

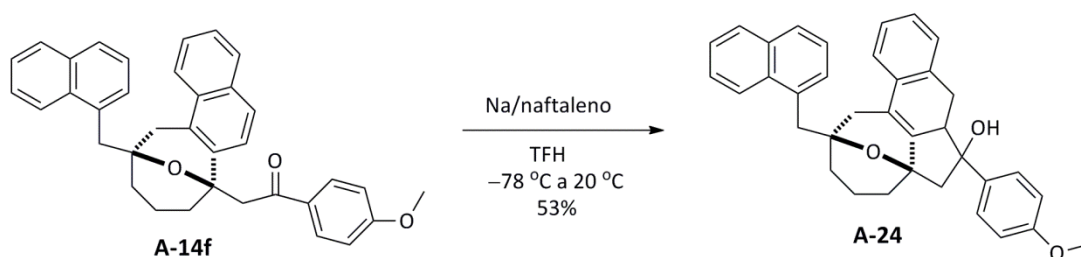
Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

La utilización de calefacción con microondas tampoco tuvo un efecto positivo recuperándose el material de partida intacto u observándose su descomposición (Tabla A.2, Entradas 5-7).

La utilización de otro tipo de bases como KHDMS o LDA incluso en presencia de cloruro de acetilo no fue satisfactoria (Tabla A.2, Entradas 8 y 9).

Finalmente, cuando se evaluó la actividad de una disolución de Na/naftaleno en THF como disolvente,² se observó la apertura del biciclo, a 23 °C en 5 horas, pero con un rendimiento bajo (Tabla A.2, Entrada 10). Sorprendentemente, la estructura del producto obtenido no se corresponde con la estructura **A-22** esperada sino que lo que se observó fue la formación del producto **A-23** que carece del doble enlace carbono-carbono exocíclico. El Na/naftaleno facilita la apertura del biciclo y reduce el α,β insaturado. Cuando llevamos a cabo la misma reacción pero a -78 °C y dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente, el rendimiento del proceso de apertura del biciclo fue ligeramente superior (Tabla A.2, Entrada 11).

En un intento por generalizar la reacción, intentamos la apertura de otros biciclos como por ejemplo el **A-14f**, pero sorprendentemente en este caso no se observó la apertura del biciclo, si no que se observó la formación del derivado **A-24** (Esquema A.13).



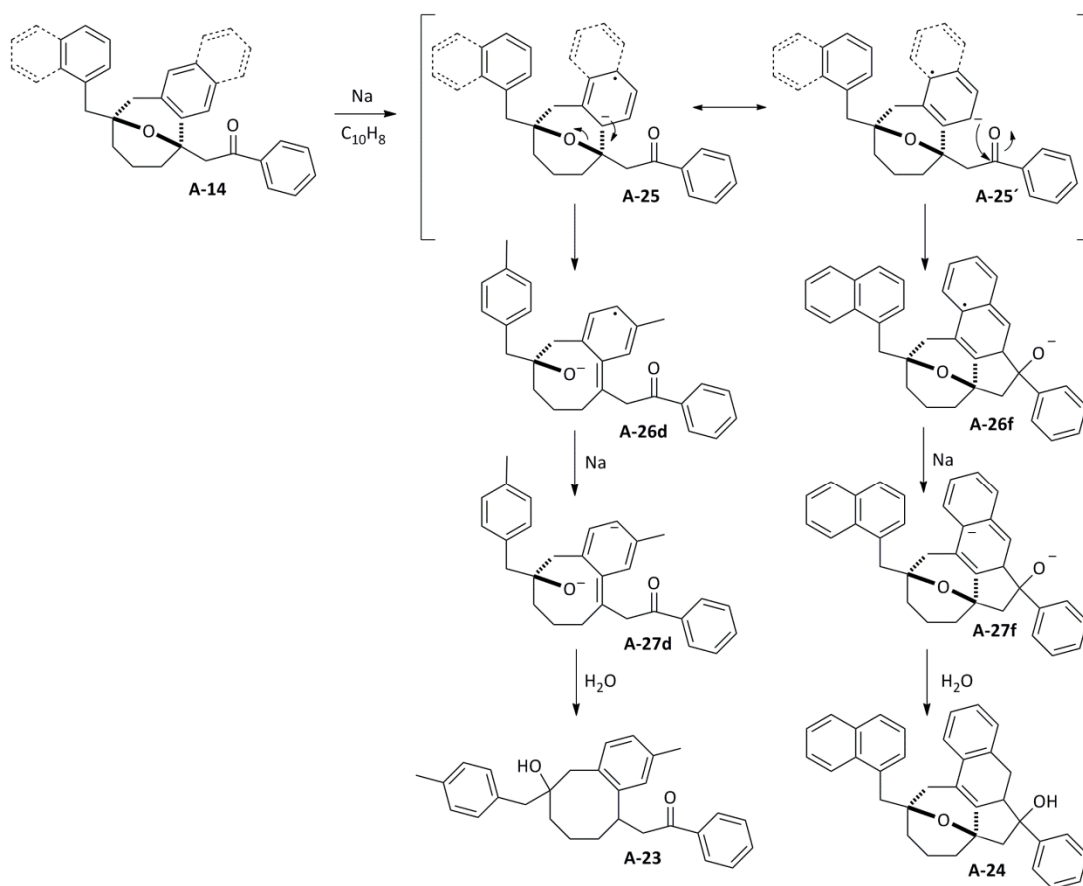
Esquema A.13: Reducción del biciclo **A-14f** con Na/naftaleno

Para la transformación del producto bicíclico **A-14** en los productos **A-23** y **A-24** se propone el mecanismo representado en el Esquema A.14. La reacción se inicia con una transferencia electrónica del átomo de sodio, al anillo aromático

² L. Mascareñas, F. López, L. Castedo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4218.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

unido al biciclo. Esto da lugar al anión radical **A-25** que se puede representar según las dos formas resonantes **A-25** y **A-25'**. Para explicar la formación del producto **A-23** a partir del biciclo fusionado **A-14d** se propone una reacción de apertura del anillo que da lugar al intermedio **A-26d**. Una nueva transferencia electrónica desde otro átomo de sodio explicaría la formación del intermedio dianiónico **A-27d** que tras hidrólisis y aromatización generaría el producto final **A-23**. Para explicar la formación del producto **A-24** a partir del producto bicíclico **A-14f**, en lugar de una reacción inicial de apertura del anillo en el intermedio **A-25'**, se propone una reacción de adición que daría lugar al intermedio **A-26f**. Una nueva transferencia electrónica desde otro átomo de sodio generaría el intermedio dianiónico **A-27f** que tras hidrólisis y aromatización daría lugar al producto **A-24**.



Esquema A.14: Mecanismo de reacción para la apertura de los biciclos [3.3.1]nonanos

A.7.-Parte experimental Parte I

CHEMISTRY

A EUROPEAN JOURNAL

Supporting Information

© Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, 2010

Synthesis of [3.3.1] Bicyclic Compounds by a Brønsted Acid Catalysed Double Intramolecular Michael Addition

Abraham Mendoza, Pilar Pardo, Félix Rodríguez,* and Francisco J. Fañanás*^[a]

chem_201001109_sm_miscellaneous_information.pdf

Supporting Information

Synthesis of [3.3.1] Bicyclic Compounds by a Brønsted Acid Catalyzed Double Intramolecular Michael Addition

Abraham Mendoza, Pilar Pardo, Félix Rodríguez, and Francisco J. Fañanás

Instituto Universitario de Química Organometálica
"Enrique Moles"
Unidad Asociada al C.S.I.C., Universidad de Oviedo,
Julián Clavería 8; 33006 Oviedo, Spain.

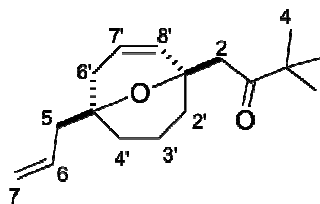
General. ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AV-600 (600 MHz), Bruker NAV-400 (400 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz), Bruker AV-300 (300 MHz) or Bruker DPX-300 (300 MHz). Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane with the residual solvent resonance as the internal standard (CHCl_3 : δ 7.26, C_6H_6 : δ 7.40 or THF: δ 3.70). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: double doublet, dt: double triplet, ddd: double doublet of doublets, dddd: doublet of doublet of doublet of doublets, ddt: double doublet of triplets, td: triplet of doublets, tdd: triplet of doublet doublets, t: triplet, q: quartet, dq : double quartet, qd: quartet of doublets, qdd: quartet of double doublets, ddq: double doublet of quartets, qt: quartet of triplets, br: broad, m:

multiplet), coupling constants (J in Hz), integration and assignment. ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Bruker AV-600 (150 MHz), Bruker NAV-400 (100 MHz), Bruker AV-400 (100 MHz), Bruker AV-300 (75 MHz) or Bruker DPX-300 (75 MHz) with complete proton decoupling. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane with the solvent resonance as internal standard (CDCl_3 : δ 76.95, C_6D_6 : δ 128.62 or THF-d_6 : 68.60). Bidimensional NMR experiments (COSY, HSQCED, HMBC, NOESY) were recorded on AV-600 (600 MHz), Bruker NAV-400 (400 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz), Bruker AV-300 (300 MHz) or Bruker DPX-300 (300 MHz). High-resolution mass spectrometry was carried out on a Finnigan-Mat 95 spectrometer. All reactions were conducted in dried glassware under an inert atmosphere of argon. Those reactions under microwave irradiation were conducted in appropriate sealed tubes using a Biotage Initiator apparatus with temperature, pressure and power control.

General Procedure for the Synthesis of Cycloadducts 2.

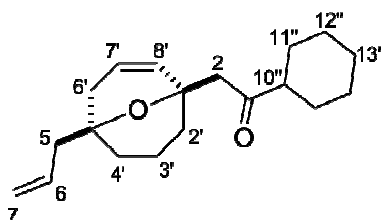
Polystyrene-bound *p*-toluenesulfonic acid 30-60 mesh (200 mg; estimated 0.5 mmol) was placed in a 5 ml microwave vial and appropriately sealed. The vial was evacuated and back filled with argon. A solution of the corresponding ynone **1** (0.5 mmol) in dry 1,4-dioxane (2 ml) was added to the vial and stirred at room temperature for 1 minute. Then, the vial was irradiated in the microwave reactor for 10 minutes at a constant temperature of 130°C and allowed to cool to room temperature. The mixture was diluted with diethyl ether (10 ml), filtered through a short plug of silica gel and the solvents were removed in vacuo. In most cases the purity of the product **2** thus obtained was enough for NMR and MS analysis.

1-{(1*R,5*S**)-5-Allyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}-3,3-dimethylbutan-2-one (2a).**



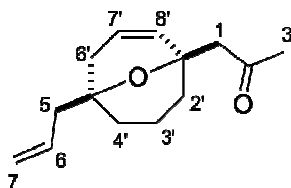
Colorless oil. R_f 0.31 (hexane : diethyl ether, 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 6.16 (dt, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{8'}$), 6.00 (ddt, $J=17.2, 10.0, 6.8$ Hz, 1H; H_6), 5.87 (ddd, $J=10.3, 4.1, 3.1$ Hz, 1H; $\text{H}_{7'}$), 5.14 (d, $J=10.0$ Hz, 1H; H_{7a}), 5.10 (d, $J=17.2$ Hz, 1H; H_{7b}), 2.83 (d, $J=16.3$ Hz, 1H; H_{2a}), 2.73 (d, $J=16.3$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.33 (dd, $J=13.3, 6.8$ Hz, 1H; H_{5a}), 2.28 (dd, $J=13.3, 6.8$ Hz, 1H; H_{5b}), 2.22 (broad d, $J=18.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{6'a}$), 1.98 - 1.84 (m, 2H; $\text{H}_{3'a}$ and $\text{H}_{2'a}$), 1.64 (ddd, $J=18.3, 4.4, 2.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{6'b}$), 1.60 - 1.48 (m, 2H; $\text{H}_{2'b}$ and $\text{H}_{3'b}$), 1.48 - 1.42 (m, 1H; $\text{H}_{4'a}$), 1.40 - 1.33 (m, 1H; $\text{H}_{4'b}$), 1.07 (s, 9H; H_4). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ 212.0, 134.0, 130.6, 125.8, 117.4, 73.3, 71.8, 49.2, 46.7, 44.3, 36.7, 34.0, 32.5, 26.1, 17.8. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 262.1933, found 262.1926.

2-{(1*R,5*S**)-5-Allyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}-1-cyclohexylethanone (2b).**



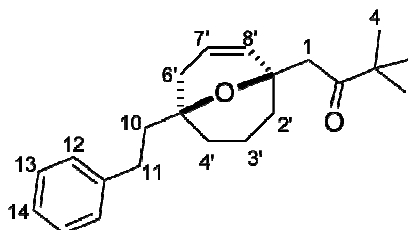
Colorless oil. R_f 0.51 (hexane : ethyl acetate, 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (ddd, $J=10.2, 4.3, 2.9$ Hz, 1H; $\text{H}_{7'}$), 5.83 (ddt, $J=16.6, 10.5, 7.2$ Hz, 1H; H_6), 5.66 (dt, $J=10.2, 2.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{8'}$), 5.05 (d, $J=10.5$ Hz, 1H; H_{7a}), 5.04 (d, $J=10.5$ Hz, 1H; H_{7b}), 2.68 (d, $J=13.6$ Hz, 1H; H_{2a}), 2.56 (d, $J=13.6$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.28 - 2.11 (m, 4H; H_5 , $\text{H}_{6'a}$ and $\text{H}_{10''}$), 1.90 - 1.11 (m, 17H; $\text{H}_{2'-4'}$, $\text{H}_{6'b}$ and $\text{H}_{11''-13''}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 213.2, 133.6, 130.0, 126.4, 117.7, 73.2, 72.1, 51.8, 51.7, 48.8, 36.6, 33.5, 32.8, 28.4, 28.0, 25.9, 25.8, 25.7, 17.6. HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$ 288.2089, found 288.2087.

1-{(1*R,5*S**)-5-Allyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}propan-2-one (2c).**



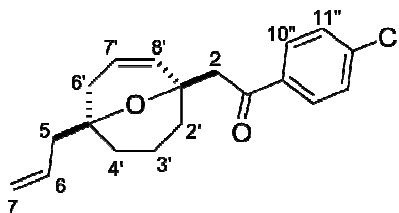
Colorless oil. R_f 0.33 (hexane : ethyl acetate, 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (ddd, $J=10.2, 4.3, 2.9$ Hz, 1H; $\text{H}_{7'}$), 5.83 (ddt, $J=16.0, 11.2, 7.3$ Hz, 1H; H_6), 5.59 (dt, $J=10.2, 2.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{8'}$), 5.02 (d, $J=16.0$ Hz, 1H; H_{7a}), 5.03 (d, $J=11.2$ Hz, 1H; H_{7b}), 2.63 (d, $J=13.2$ Hz, 1H; H_{1a}), 2.53 (d, $J=13.2$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.28 – 2.13 (m with s at 2.18, 6H; H_3 at 2.18, H_5 and $\text{H}_{6'a}$), 1.89 – 1.72 (m, 2H; $\text{H}_{2'a}$ and $\text{H}_{6'b}$), 1.60 – 1.34 (m, 5H; $\text{H}_{2'b}$ and $\text{H}_{3'-4'}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 208.2, 133.5, 129.6, 127.0, 117.7, 72.7, 72.1, 54.7, 48.7, 36.5, 33.3, 32.9, 32.3, 17.5. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 220.1463, found 220.1473.

3,3-Dimethyl-1-{(1*R,5*S**)-5-phenethyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}butan-2-one (2d).**



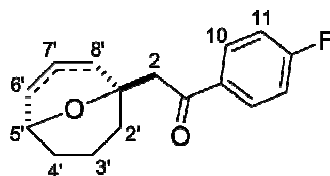
Colorless oil. R_f 0.35 (hexane : ethyl acetate, 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.15 (m, 5H; H_{12-14}), 5.96 – 5.91 (m, 2H; $\text{H}_{7'}$ and $\text{H}_{8'}$), 2.85 (d, $J=16.1$ Hz, 1H; H_{1a}), 2.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.71 – 2.63 (m, 2H; $\text{H}_{6'}$), 2.28 (broad d, $J=18.0$ Hz, 1H; H_{11a}), 2.00 – 1.42 (m, 9H; $\text{H}_{2'-4'}$, H_{10} and H_{11b}), 1.17 (s, 9H; H_4). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 213.9, 142.8, 130.6, 128.3, 125.7, 125.6, 73.2, 72.1, 46.8, 46.4, 44.8, 36.5, 34.2, 32.7, 29.4, 26.3, 17.6. HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 326.1892, found 326.1890.

2-{(1*R**,5*S**)-5-Allyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}-1-(4-chlorophenyl)ethanone (2e).



Colorless oil. R_f 0.43 (hexane : ethyl acetate, 20:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) τ^m = 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H; $\text{H}_{10''}$), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H; $\text{H}_{11''}$), 5.91 (dt, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H; H_7), 5.75 (broad d, J = 10.1 Hz, 1H; H_8), 5.59 (ddt, J = 15.3, 11.0, 7.6 Hz, 1H; H_6), 4.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H; H_{7a}), 4.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H; H_{7b}), 3.19 (d, J = 13.6 Hz, 1H; H_{2a}), 3.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H; H_{2b}), 2.26 - 1.31 (m, 10H; H_5 and $\text{H}_{2',-6'}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) τ^m = 197.9, 139.0, 136.6, 133.5, 130.5, 129.7, 126.6, 117.5, 73.4, 72.2, 49.3, 48.6, 36.4, 33.4, 32.8, 17.6. HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$ 316.1230, found 316.1220.

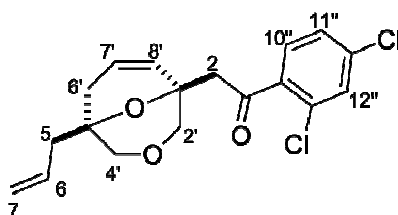
1-(4-Fluorophenyl)-2-{(1*R**,5*R**)-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}ethanone (2f) and 1-(4-Fluorophenyl)-2-{(1*S**,5*R**)-9-oxabicyclo[3.3.1]non-3-en-1-yl}ethanone (reg-2f). Mixture of regioisomers 2f: reg-2f, 6.3:1.



Colorless oil. R_f 0.38 (hexane : ethyl acetate, 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) τ^m = 8.08 - 7.94 (m, 4H; H_{10} major regioisomer and H_{10} minor regioisomer), 7.15 - 7.03 (m, 4H; H_{11} major regioisomer and H_{11} minor regioisomer), 5.96 (apparent ddd, J = 10.3, 4.2, 2.4 Hz, 2H; H_7 major regioisomer and H_7 minor regioisomer), 5.81 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H; H_8 major regioisomer), 5.71 (ddt, J = 10.2, 4.5, 2.2 Hz, 1H; H_6 minor regioisomer), 4.39 (apparent broad t, J = 4.5 Hz, 1H; H_5 minor regioisomer), 4.20 (apparent broad dd, J = 6.9, 3.8 Hz, 1H; H_5 major regioisomer), 3.19 (d, J = 13.9 Hz, 1H; H_{2a} major regioisomer), 3.13 (apparent broad s, 2H; H_2 minor regioisomer), 3.05 (d, J = 13.9 Hz,

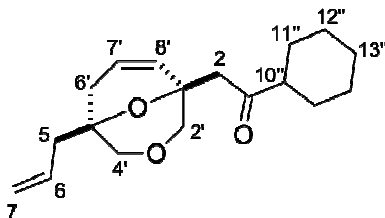
1H; H_{2b} major regioisomer), 2.53 (ddt, $J= 18.5, 6.9, 2.4$ Hz, 1H; H_{6'a} major regioisomer), 2.43 (broad d, $J= 18.7$ Hz, 1H; H_{8'a} minor regioisomer), 2.30 (ddd, $J= 18.7, 4.2, 2.2$ Hz, 1H; H_{8'a} minor regioisomer), 2.00 - 1.34 (m with ddd at 1.76, $J= 18.5, 4.2, 2.1$ Hz, 13H; H_{2'-4'} and H_{6'ab} at 1.76 major regioisomer, H_{2'-4'} minor regioisomer).
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) Major regioisomer δ = 196.9, 165.6 (d, $J= 253.6$ Hz), 134.7 (d, $J= 2.7$ Hz), 131.4 (d, $J= 9.3$ Hz), 130.5, 126.5, 115.3 (d, $J= 21.9$ Hz), 71.5, 68.0, 49.0, 33.4, 31.7, 29.2, 16.8. Minor regioisomer δ = 196.5, 165.6 (d, $J= 253.6$ Hz), 134.4 (d, $J= 2.7$ Hz), 131.1 (d, $J= 9.2$ Hz), 127.8, 126.5, 115.5 (d, $J= 21.8$ Hz), 71.5, 69.0, 52.5, 37.3, 34.7, 27.6, 15.8. HRMS calcd for C₁₆H₁₇FO₂ 260.1213, found 260.1207.

2-{(1R*,5S*)-5-Allyl-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-en-1-yl}-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanone (2g). Major regioisomer.



Colorless oil. R_f 0.36 (hexane : ethyl acetate, 10:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 (d, $J= 8.3$ Hz, 1H; H_{10''}), 7.41 (d, $J= 2.0$ Hz, 1H; H_{12''}), 7.28 (dd, $J= 8.3, 2.0$ Hz, 1H; H_{11''}), 6.02 (apparent dt, $J= 10.0, 2.9$ Hz, 1H; H_{7'}), 5.77 (dt, $J= 10.0, 2.5$ Hz, 1H; H_{8'}), 5.58 (ddt, $J= 17.1, 10.1, 7.3$ Hz, 1H; H_{6'}), 5.06 (dd, $J= 10.1, 0.9$ Hz, 1H; H_{7a}), 5.01 (dd, $J= 17.1, 0.9$ Hz, 1H; H_{7b}), 3.66 (d, $J= 11.3$ Hz, 1H; H_{4'a}), 3.60 (d, $J= 10.9$ Hz, 1H; H_{2'a}), 3.49 (d, $J= 10.9$ Hz, 1H; H_{2'b}), 3.40 (d, $J= 11.3$ Hz, 1H; H_{4'b}), 3.16 (d, $J= 14.2$ Hz, 1H; H_{2a}), 3.07 (d, $J= 14.2$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.23 (broad d, $J= 8.3$ Hz, 1H; H_{6'a}), 2.12 - 1.99 (m, 3H; H_{6'ab} and H₅).
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 199.6, 138.7, 136.9, 131.7, 130.4, 130.0, 128.1, 127.4, 126.9, 118.6, 76.2, 72.6, 71.3, 71.0, 48.7, 43.4, 32.8. HRMS calcd for C₁₈H₁₈Cl₂O₃ 352.0627, found 352.0619.

2-{(1R*,5S*)-5-Allyl-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-en-1-yl}-1-cyclohexylethanone (2h).



Colorless oil. R_f 0.43 (hexane : diethyl ether, 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) τ = 6.03 (apparent dt, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H; $\text{H}_{7'}$), 5.77 (apparent ddt, J = 12.4, 9.6, 7.5 Hz, 1H; H_6), 5.74 (d, J = 10.1 Hz, 1H; $\text{H}_{8'}$), 5.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H; H_{7a}), 5.08 (d, J = 12.4 Hz, 1H; H_{7b}), 3.67 (d, J = 10.9 Hz, 1H; $\text{H}_{4'a}$), 3.63 (d, J = 10.9 Hz, 1H; $\text{H}_{2'a}$), 3.40 (apparent t, J = 10.8 Hz, 2H; $\text{H}_{2'b}$ and $\text{H}_{4'b}$), 2.68 (d, J = 14.7 Hz, 1H; H_{2a}), 2.54 (d, J = 14.7 Hz, 1H; H_{2b}), 2.48 (tt, J = 11.1, 3.4 Hz, 1H; $\text{H}_{10''}$), 2.31 (apparent d, J = 18.4 Hz, 1H; $\text{H}_{6'a}$), 2.17 (dd, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H; H_{5a}), 2.14 (dd, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H; H_{5b}), 2.07 (ddd, J = 18.4, 4.2, 1.9 Hz, 1H; $\text{H}_{6'b}$), 1.90 - 1.20 (m, 10H; $\text{H}_{11''-13''}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) τ = 211.8, 131.9, 127.9, 127.7, 118.6, 76.4, 72.2, 71.2, 71.1, 51.9, 47.1, 43.8, 33.0, 28.3, 28.0, 25.9, 25.7, 25.6. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 290.1606, found 290.1609.

Procedure for the Synthesis of Cycloadduct 10 from 2a.

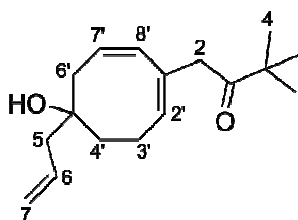
A solution of NaHMDS 2M in tetrahydrofuran (2 ml; 4 mmol) was added to a solution of product **2a** (131 mg; 0.5 mmol) in tetrahydrofuran (0.5 ml) in a 5 ml microwave vial at room temperature under an atmosphere of argon. The mixture was irradiated in the microwave reactor for 5 minutes at a constant temperature of 100°C and allowed to cool to room temperature. Wet ethyl acetate (10 ml) was added and the resulting mixture was filtered. The solvents were removed and the residue was purified by flash chromatography using a 3:1 mixture of hexane and ethyl acetate as eluent to yield **10** (102 mg; 78% yield).

Procedure for the Synthesis of Cycloadduct 10 from 1a.

Polystyrene-bound *p*-toluenesulfonic acid 30-60 mesh (200 mg; estimated 0.5 mmol) was placed in a 5 ml microwave vial and

appropriately sealed. The vial was evacuated and back filled with argon. A solution of the corresponding ynone **1a** (131 mg; 0.5 mmol) in dry 1,4-dioxane (2 ml) was added to the vial and stirred at room temperature for 1 minute. Then, the vial was irradiated in the microwave reactor for 10 minutes at a constant temperature of 130°C and allowed to cool to room temperature. A solution of NaHMDS 2M in tetrahydrofuran (2 ml; 4 mmol) was injected into the vial at room temperature and the mixture was irradiated in the microwave reactor for 5 minutes at a constant temperature of 100°C and allowed to cool to room temperature again. Wet ethyl acetate (10 ml) was added and the resulting mixture was filtered. The solvents were removed and the residue was purified by flash chromatography using a 3:1 mixture of hexane and ethyl acetate as eluent to yield **10** (97 mg; 74% yield).

1-((1Z,7Z)-5-Allyl-5-hydroxycycloocta-1,7-dien-1-yl)-3,3-dimethylbutan-2-one (10).

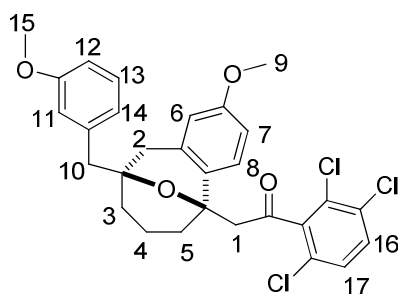


Colorless oil. R_f 0.34 (hexane : ethyl acetate, 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (ddt, $J = 17.1, 10.0, 7.2\text{Hz}$, 1H; H_6), 5.88 (d, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H; $\text{H}_{8'}$), 5.70 (dt, $J = 10.9, 8.0\text{Hz}$, 1H; $\text{H}_{7'}$), 5.55 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H; $\text{H}_{2'}$), 5.18 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H; H_{7a}), 5.14 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H; H_{7b}), 3.28 (d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H; H_{2a}), 3.21 (d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H; H_{2b}), 2.45 (dd, $J = 12.8, 8.2\text{Hz}$, 1H; $\text{H}_{6'a}$), 2.32 - 2.20 (m, 4H, $\text{H}_{3'a}$, $\text{H}_{6'b}$ y H_5), 2.20 - 2.08 (m, 1H, $\text{H}_{3'b}$), 1.70 - 1.53 (m, 2H; $\text{H}_{4'}$), 1.15 (s, 9H; H_4). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 213.7, 133.8, 131.5, 131.3, 131.1, 127.9, 118.9, 70.4, 46.6, 44.7, 44.4, 38.7, 36.1, 26.4, 23.9. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 262.1933, found 262.1929.

Procedure for the Synthesis of Cycloadduct **14**.

Tetrafluoroboric acid diethyl ether complex (69 μ l; 0.5 mmol) was added dropwise at 0°C over a solution of ynone **13** (273 mg; 0.5 mmol) in acetonitrile (2 ml). The resulting solution was stirred at room temperature overnight and aqueous NaHCO₃ saturated solution (10 ml) and ethyl acetate (10 ml) were added slowly. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 ml) and the organic extracts were combined. The solvents were removed and the residue was purified by flash chromatography using a 5:1 mixture of hexane and ethyl acetate as eluent to yield **14** (270 mg; 99% yield).

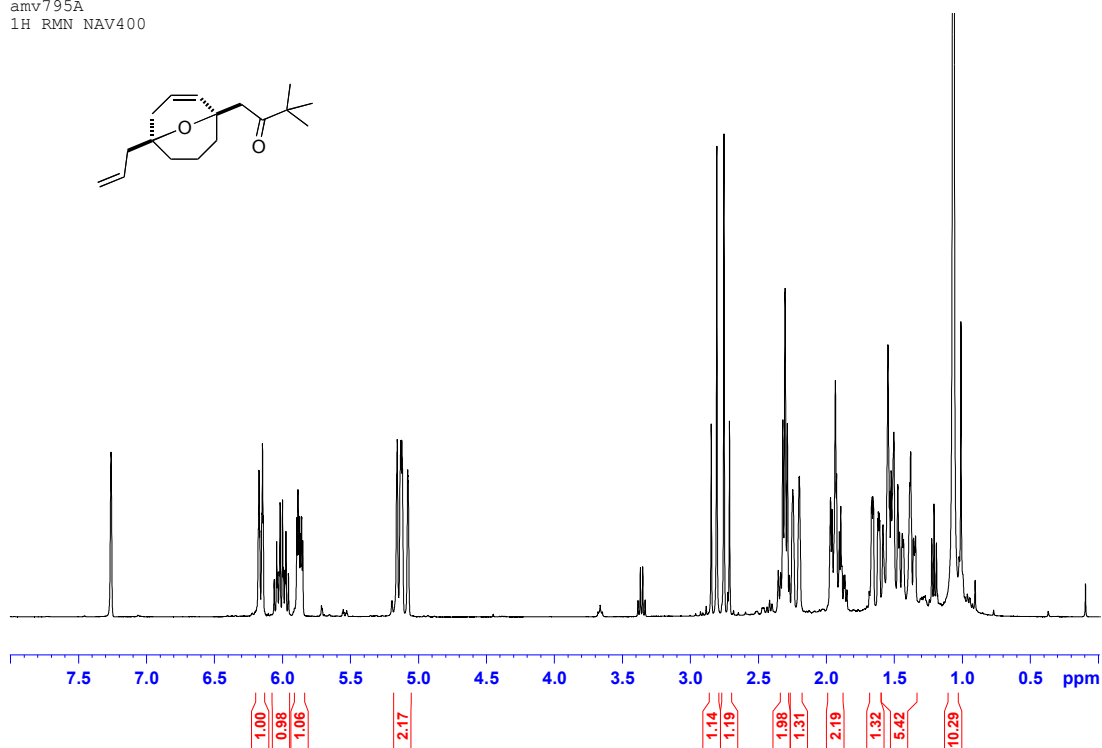
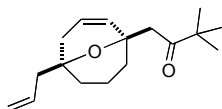
2-[(1*S**,3*R**)-6-Methoxy-3-(3-methoxybenzyl)-1,3-propano-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]-1-(2,3,6-trichlorophenyl)ethanone (**14**).



Yellow oil. R_f 0.45 (hexane:ethyl acetate, 5:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H; H₁₆), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H; H₁₇), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H; H₁₃), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H; H₈), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H; H₁₄), 6.72 - 6.60 (m, 3H; H₇, H₁₁, H₁₂), 6.56 (s, 1H, H₆), 3.82 (s, 3H; H₁₅), 3.77 (s, 3H; H₉), 3.67 (d, J = 14.3 Hz; 1H; H_{1a}), 3.49 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H_{1b}), 3.05 (d, J = 17.0 Hz, 1H; H_{2a}), 2.69 (d, J = 13.5 Hz, 1H; H_{10a}), 2.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H; H_{10b}), 2.47 (d, J = 17.0 Hz, 1H; H_{2b}), 1.81 (td, J = 12.7, 3.8 Hz, 1H; H_{5a}), 1.62 - 1.10 (m, 5H; H₃, H₄, H_{5b}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 198.9, 159.1, 157.9, 141.6, 138.8, 136.7, 132.1, 130.5, 129.8, 129.7, 129.2, 128.8, 128.6, 124.7, 123.2, 116.7, 112.2, 111.7, 111.2, 76.0, 72.5, 55.1, 55.1, 54.0, 49.9, 37.6, 37.0, 35.0, 17.4. HRMS calcd for C₂₉H₂₇Cl₃O₄ 544.0975, found 544.1205.

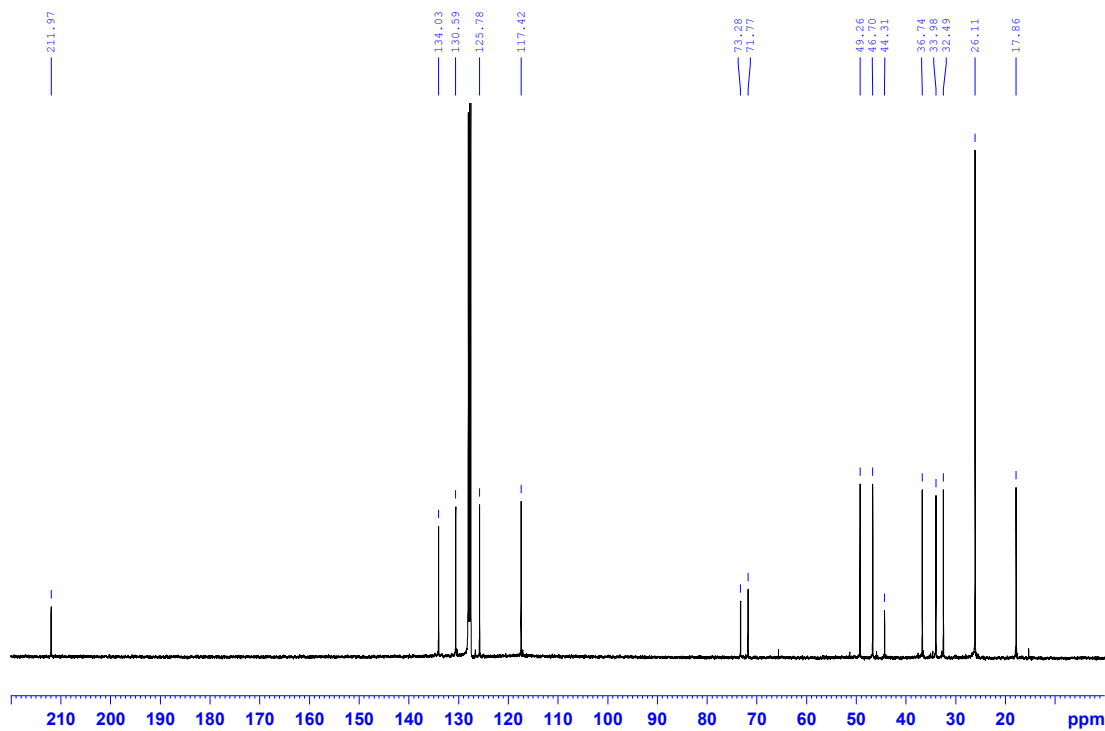
1-{(1*R**,5*S**)-5-Allyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}-3,3-dimethylbutan-2-one (2a).

amv795A
1H RMN NAV400



¹H-NMR

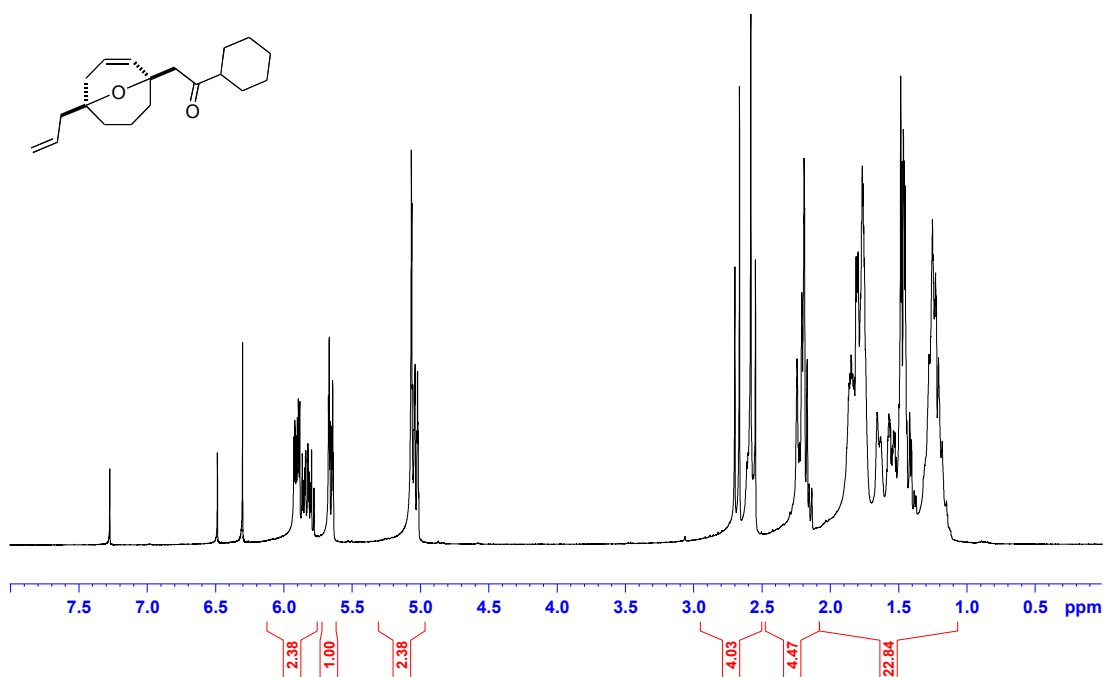
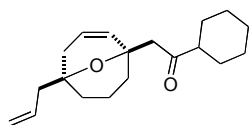
amv795A
C13 CPD NAV400



¹³C-NMR

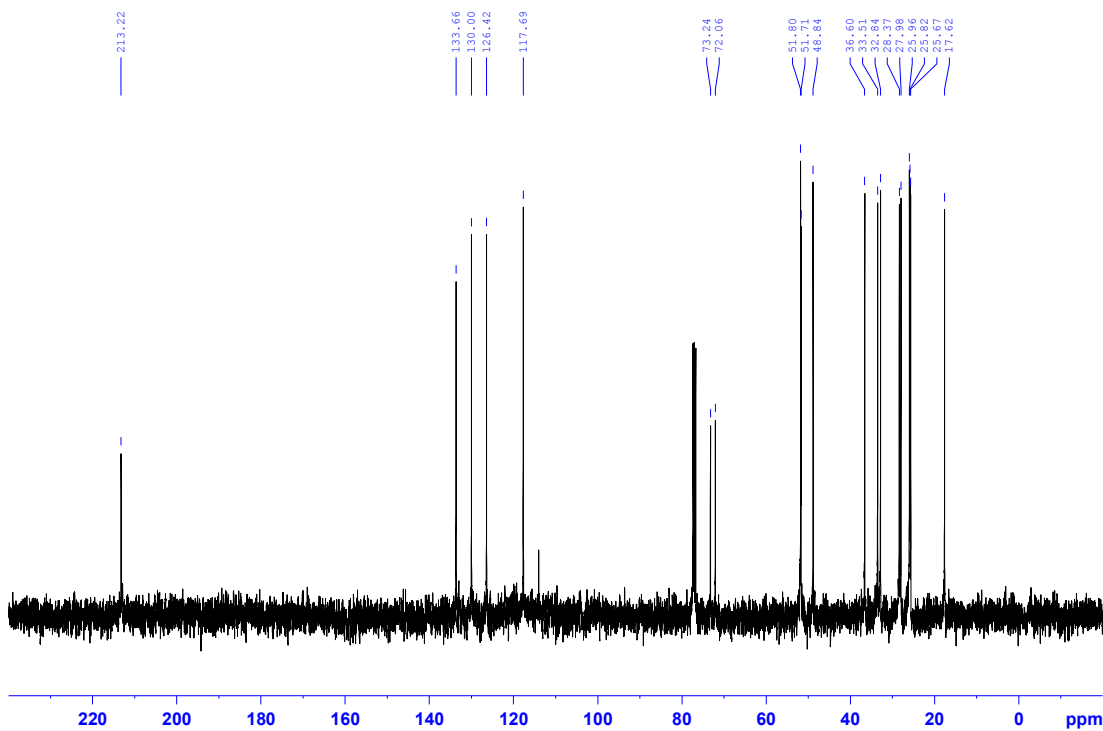
2-{(1*R**,5*S**)-5-Allyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}-1-cyclohexylethanone (2b).

amv935A
1H RMN NAV400



¹H-NMR

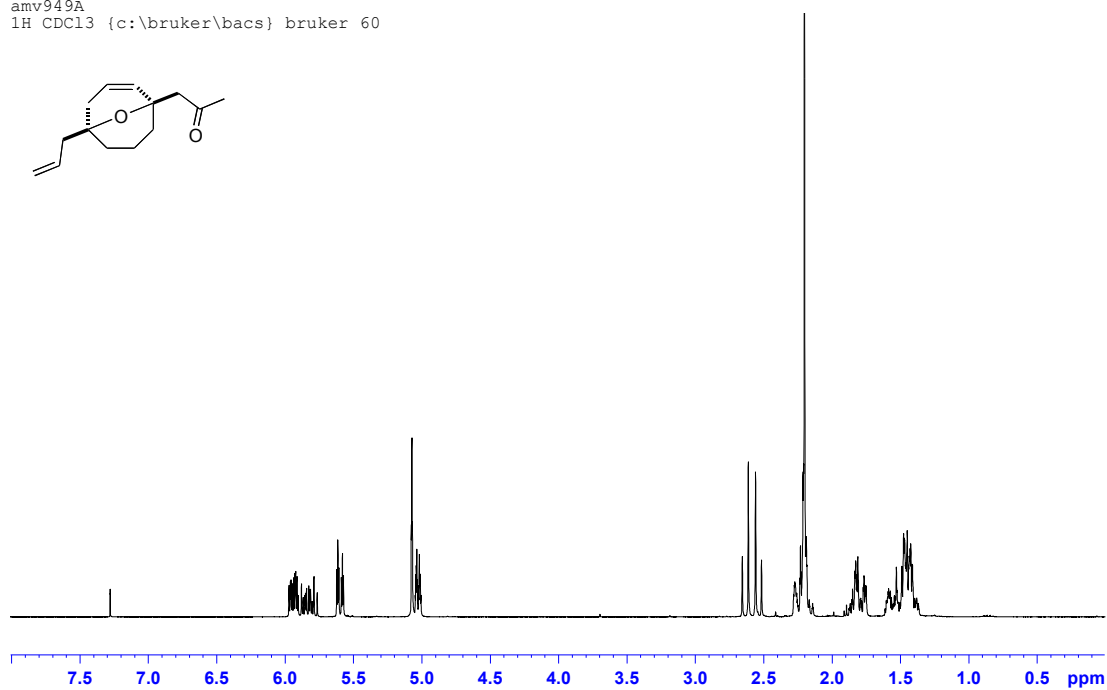
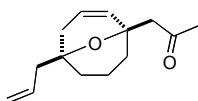
amv935A
C13 CPD NAV400



¹³C-NMR

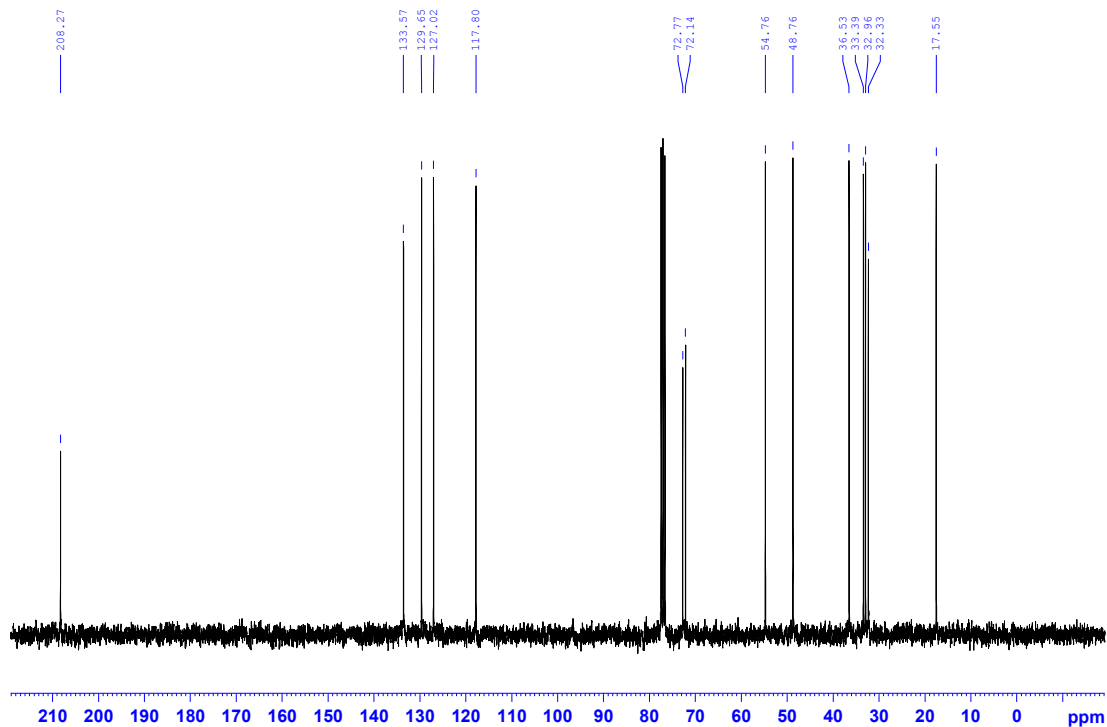
1-{(1*R**,5*S**)-5-Allyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}propan-2-one
(2c).

amv949A
1H CDCl3 {c:\bruker\bacs} bruker 60



¹H-NMR

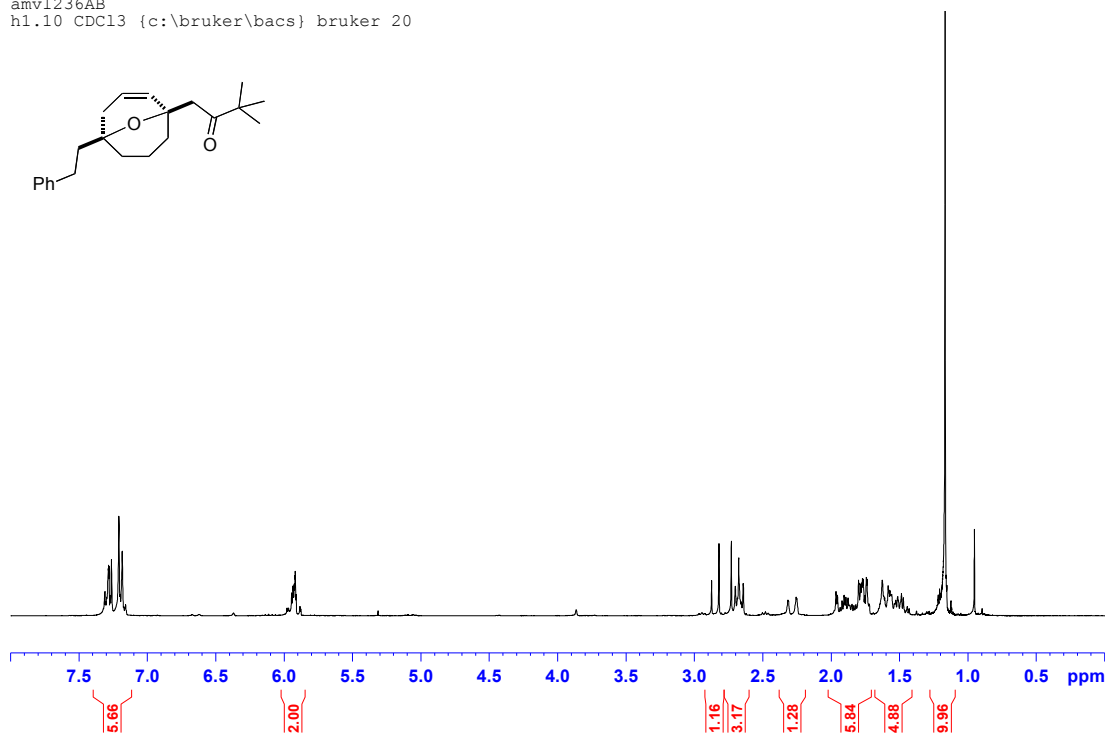
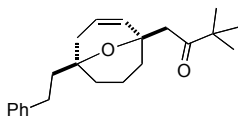
amv949A_corr
C13CPD CDCl3 {c:\bruker\bacs} bruker 60



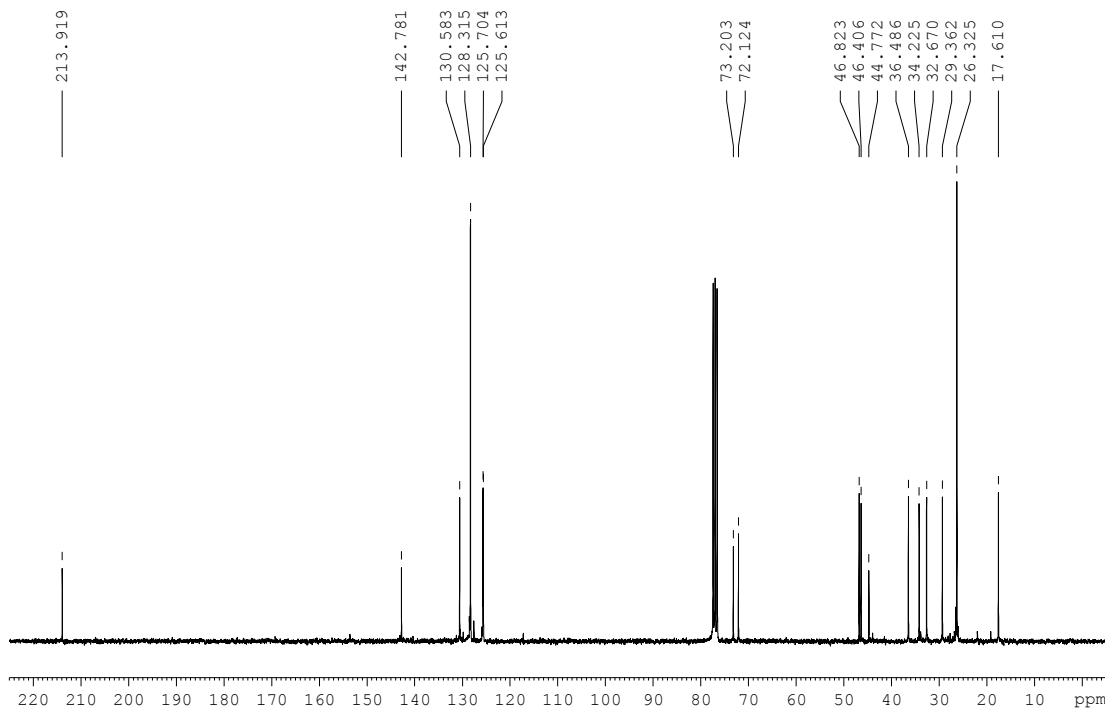
¹³C-NMR

3,3-Dimethyl-1-{(1*R,5*S**)-5-phenethyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}butan-2-one (2d).**

amv1236AB
h1.10 CDCl₃ {c:\bruker\bacs} bruker 20

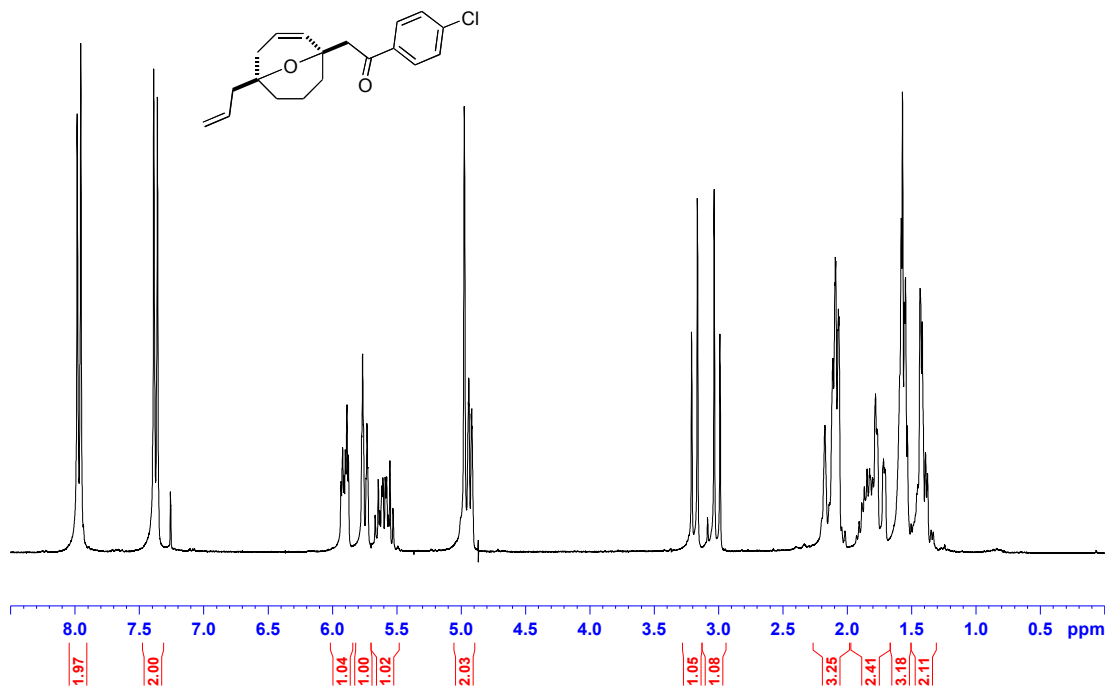


amv1236AB
c13.220 CDCl₃ {c:\bruker\bacs} bruker 2



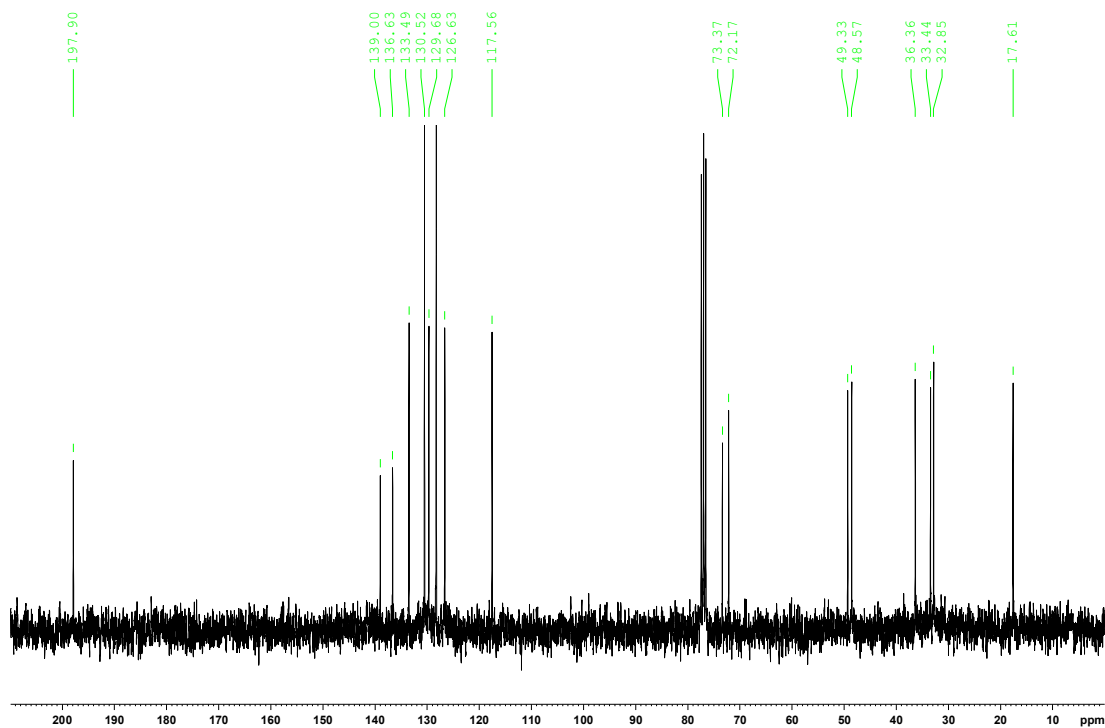
2-{(1*R**,5*S**)-5-Allyl-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}-1-(4-chlorophenyl)ethanone (2e).

amv953A
Dept135 DFX300



¹H-NMR

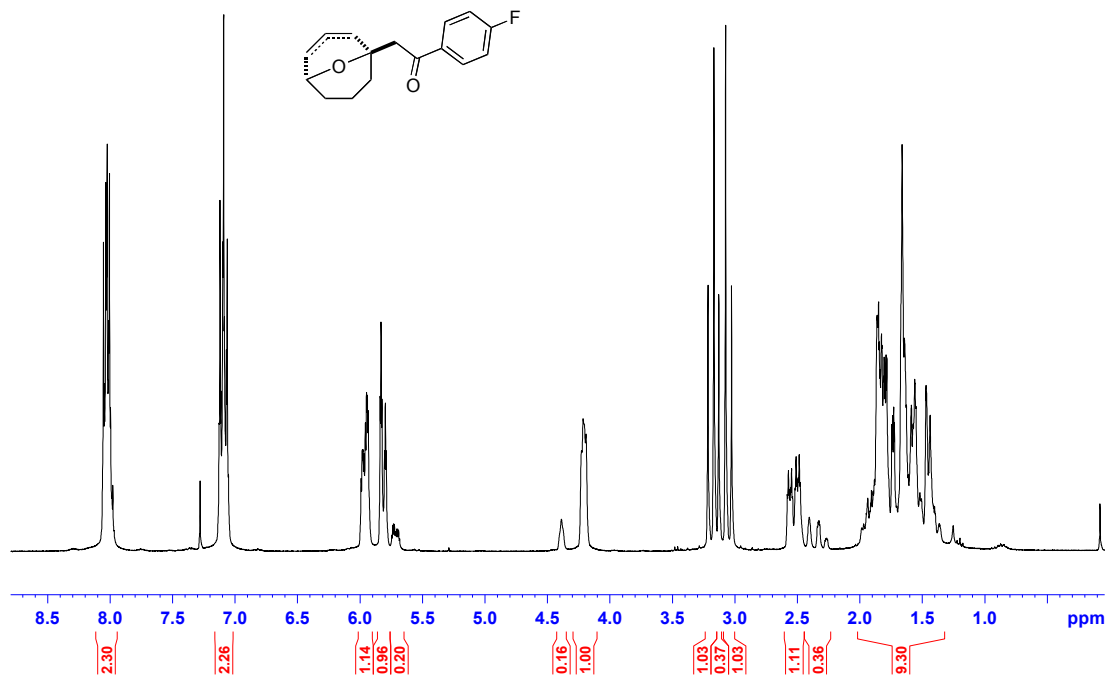
amv953A
1H RMN DFX300



¹³C-NMR

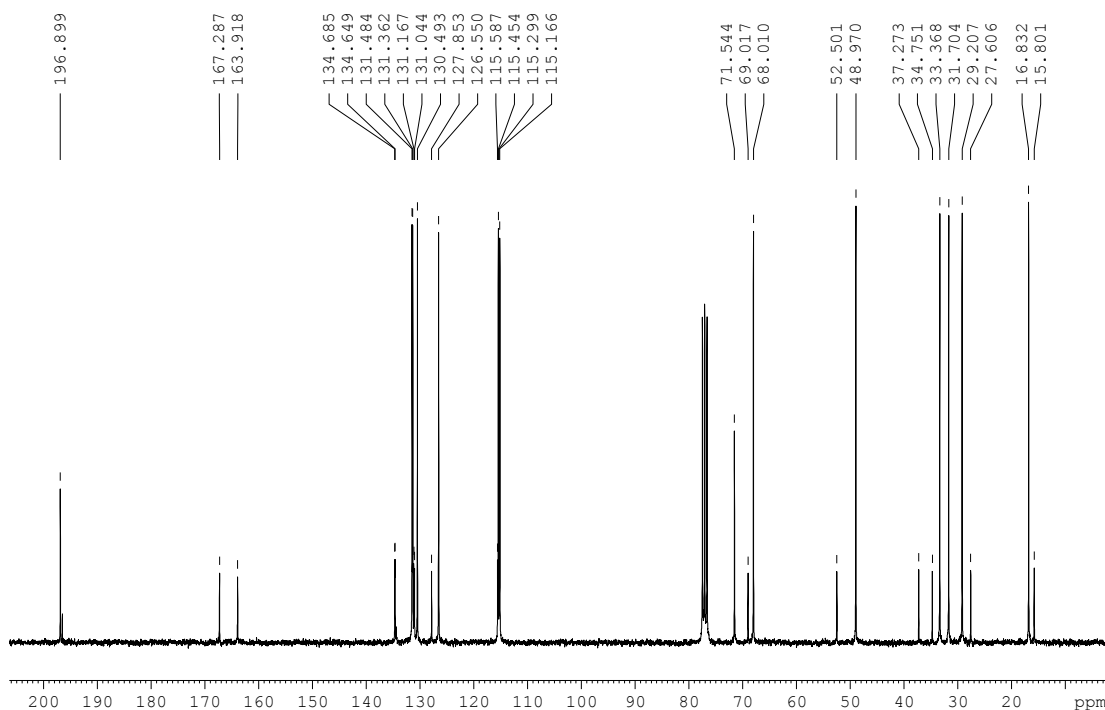
1-(4-Fluorophenyl)-2-{(1*R**,5*R**)-9-oxabicyclo[3.3.1]non-2-en-1-yl}ethanone (2f) and 1-(4-Fluorophenyl)-2-{(1*S**,5*R**)-9-oxabicyclo[3.3.1]non-3-en-1-yl}ethanone (*reg*-2f). Mixture of regioisomers 2f: *reg*-2f, 6.3:1.

AMV1084A
h1.10 CDCl3 {c:\bruker\bacs} bruker 18



¹H-NMR

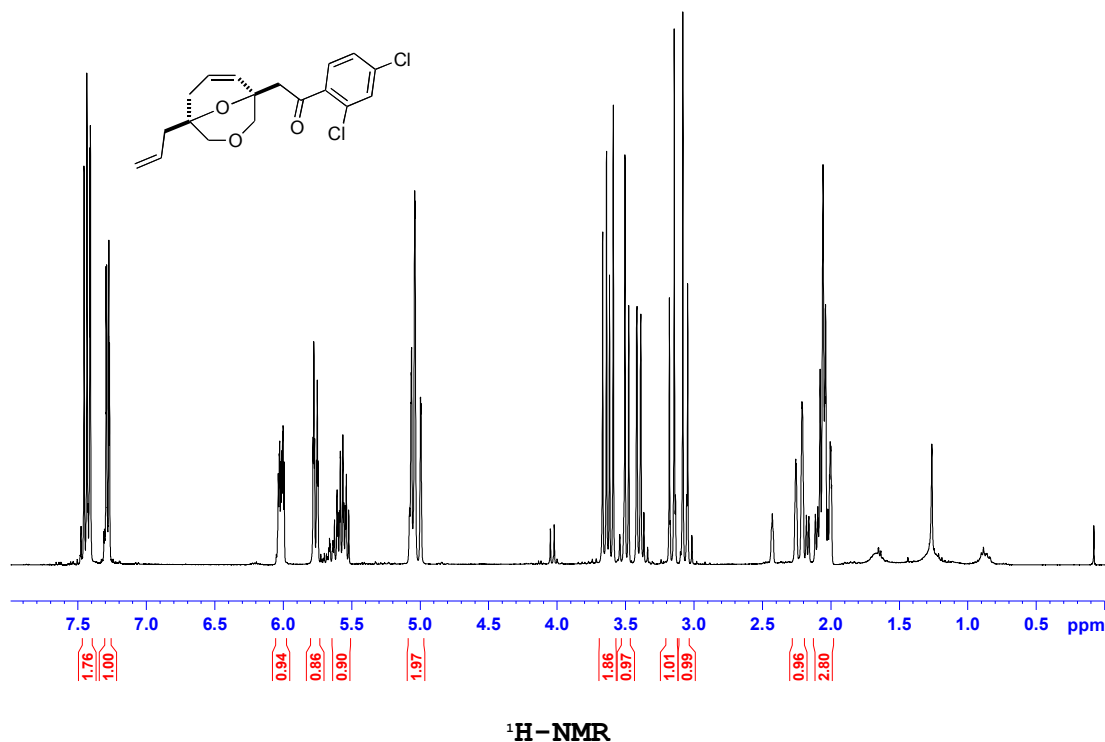
amv1084A
c13.220 CDCl3 {c:\bruker\bacs} bruker 1



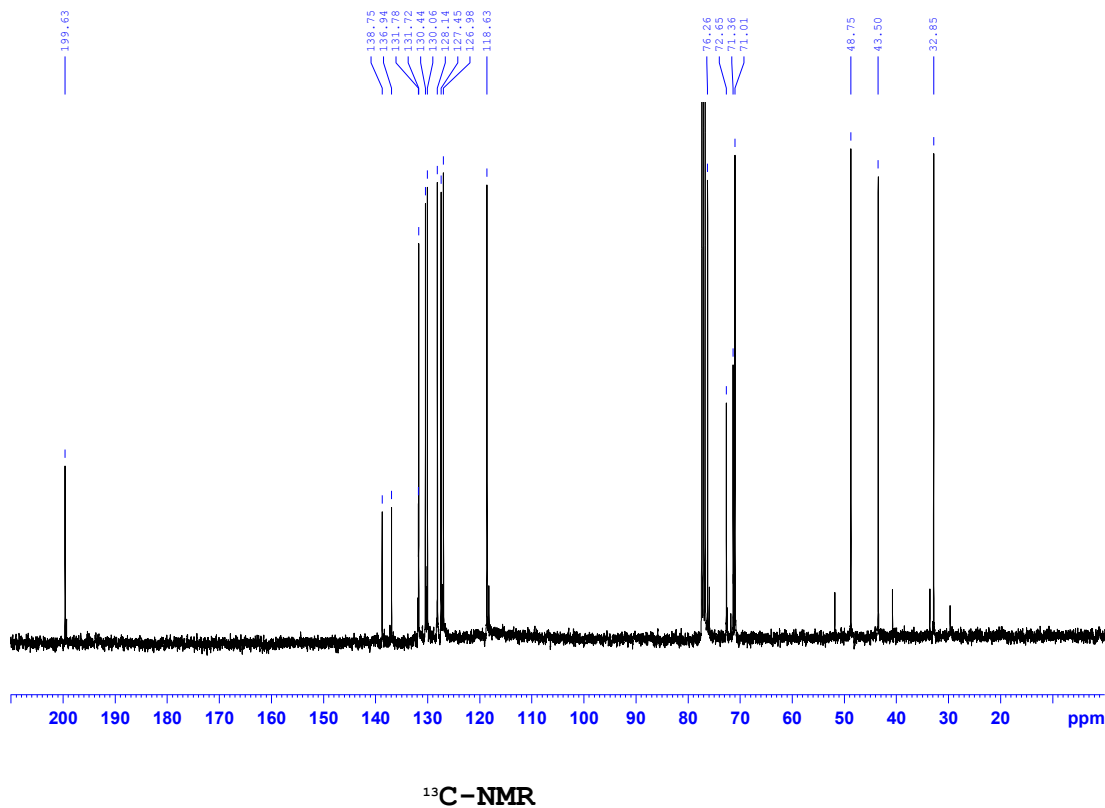
¹³C-NMR

2-{(1*R**,5*S**)-5-Allyl-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-en-1-yl}-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanone (2g) and 2-{(1*R**,5*S**)-5-Allyl-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-6-en-1-yl}-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanone (*reg*-2g). Mixture of regioisomers 2g: *reg*-2g, 10.5:1.

AMV1015A_corr
1H RMN NAV400

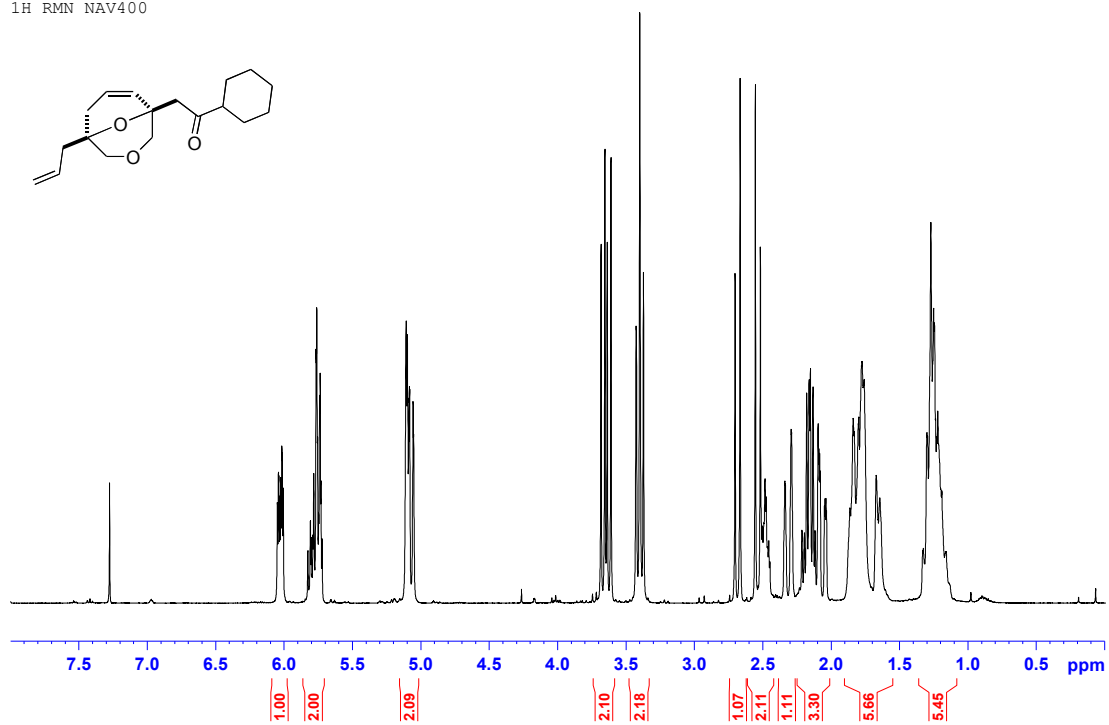
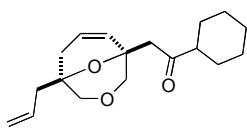


amv1015A_corr
C13 CPD NAV400



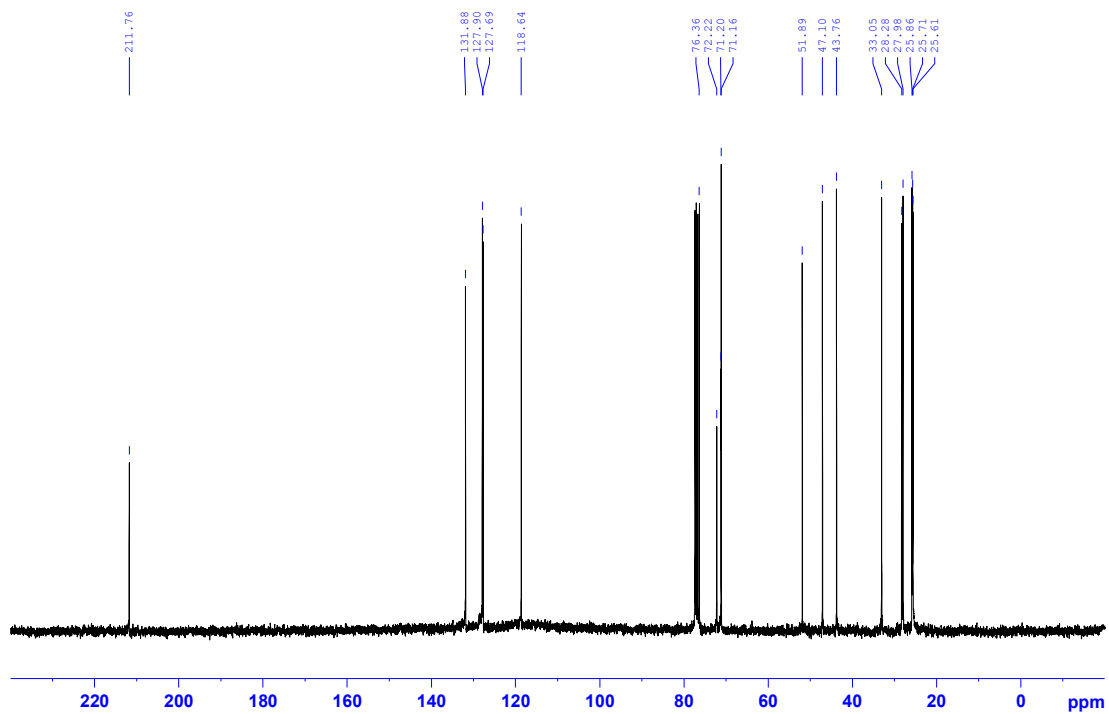
2-{(1*R**,5*S**)-5-Allyl-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-en-1-yl}-1-cyclohexylethanone (2h).

amv1038A
1H RMN NAV400



¹H-NMR

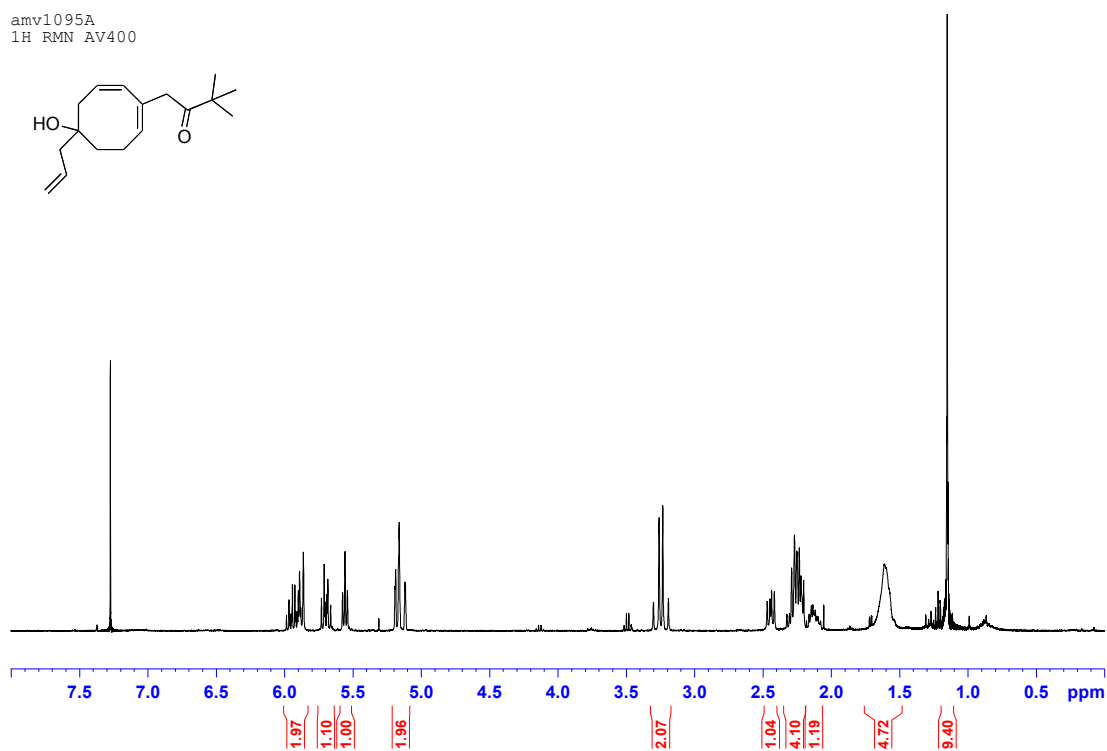
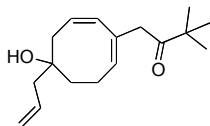
amv1038A
C13 CPD NAV400



¹³C-NMR

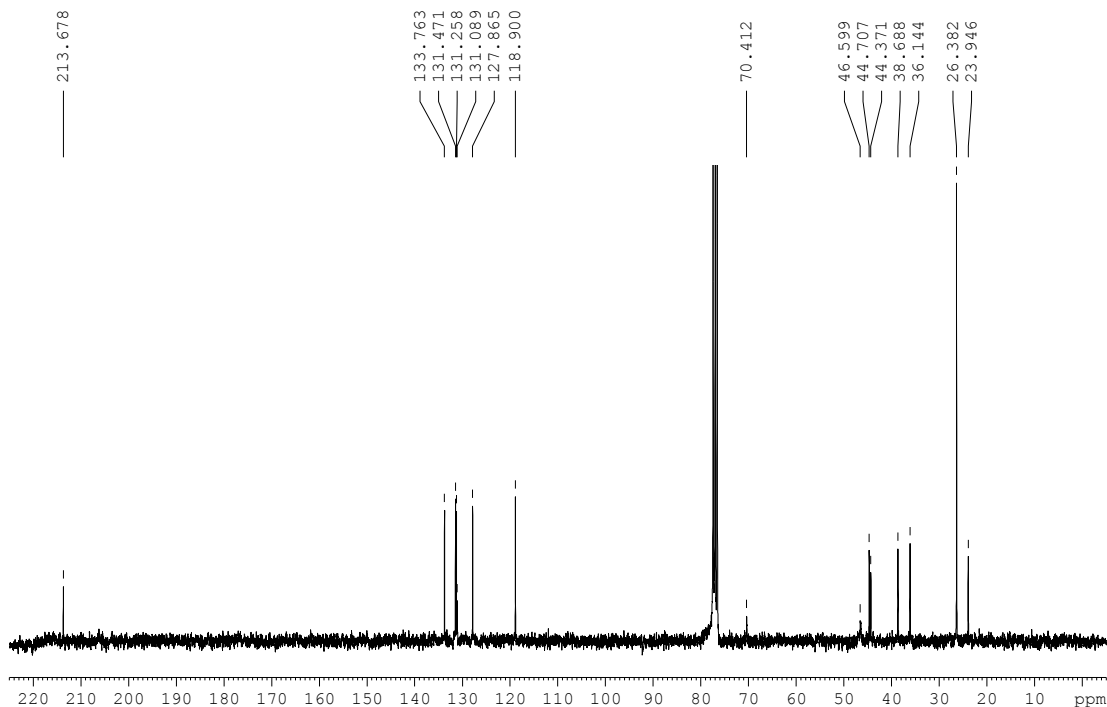
1-((1Z,7Z)-5-Allyl-5-hydroxycycloocta-1,7-dien-1-yl)-3,3-dimethylbutan-2-one (10).

amv1095A
1H RMN AV400



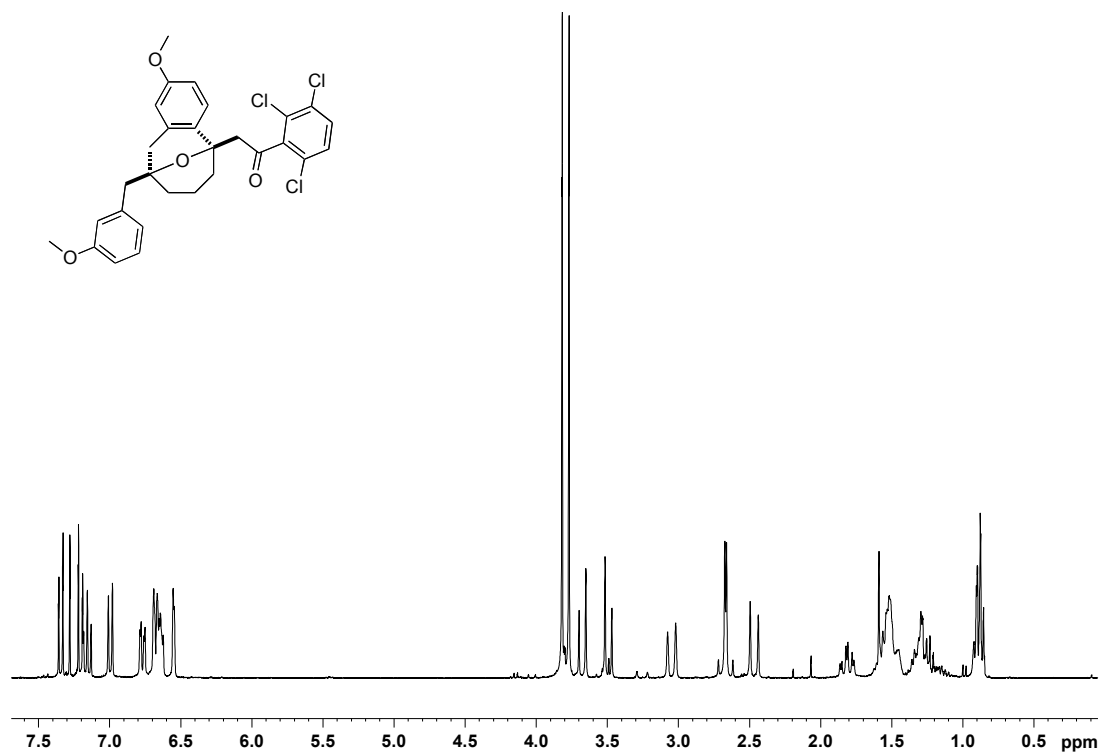
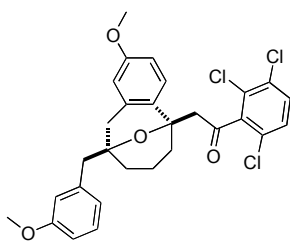
¹H-NMR

AMV1095A
c13.220 CDCl3 {c:\bruker\bacs} bruker 22

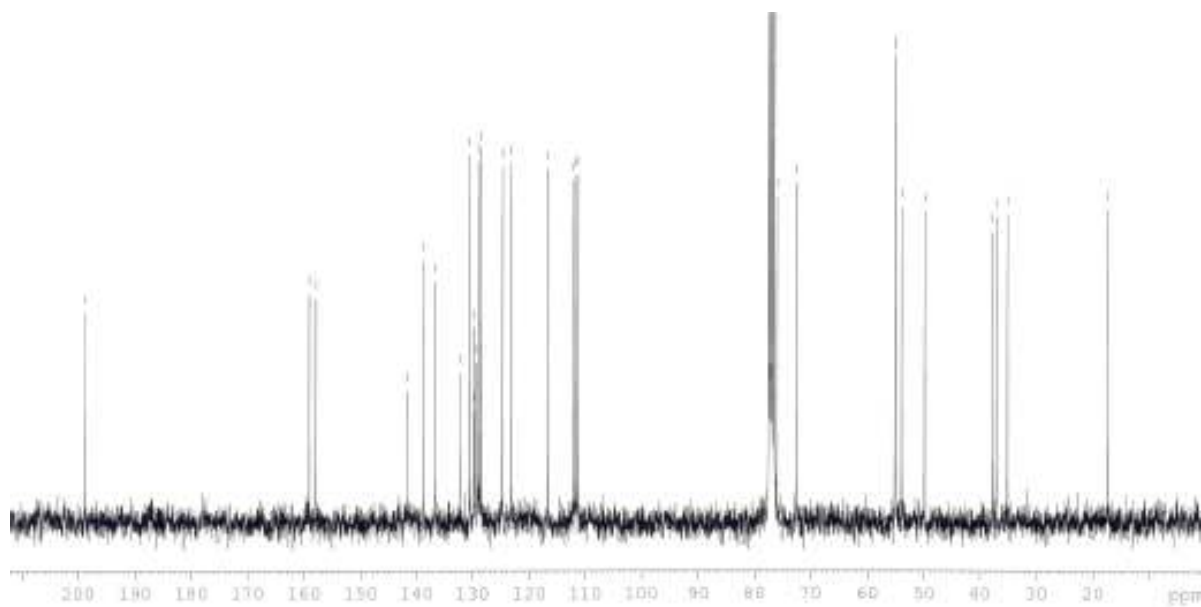


¹³C-NMR

2-[(1*S*^{*}, 3*R*^{*})-6-Methoxy-3-(3-methoxybenzyl)-1,3-propano-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-yl]-1-(2,3,6-trichlorophenyl)ethanone (14).



¹H-NMR



¹³C-NMR

A.8.-Parte experimental Parte II

A.8.1.-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 baja temperatura se prepararon mezclas frigoríficas utilizando nitrógeno líquido o etanol, acetona o 2-propanol, en función de la temperatura de trabajo requerida.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de aceite mineral o silicona utilizando una placa calefactora dotada de termómetro de contacto.

Las reacciones bajo irradiación de microondas fueron llevadas a cabo en un reactor monofocal Biotage-Initiator[®] con control de potencia automático, sensor de temperatura infrarrojo y manómetro. Los viales empleados en este tipo de reacciones se sellan con un septum adecuado.

A.8.2.-Disolventes

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

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

Diclorometano, 1,2-dicloroetano y dioxano: se secaron haciéndoles refluir, bajo atmósfera inerte, sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destilaron y almacenaron bajo atmósfera inerte.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

A.8.3.-Reactivos de partida

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

A.8.4.-Cromatografía

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

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F 254 sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a luz ($\lambda=254$ nm), yodo, a una disolución de vainillina en etanol o cerio/molibdeno en ácido sulfúrico.

A.8.5.-Técnicas analíticas

A.8.5.1.-Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los espectros de ^1H RMN se registraron en los espectrómetros Bruker NAV-400 (405 MHz), Bruker AC-300 (301 MHz), Bruker AV-300 (301 MHz) y Bruker DPX-300 (301 MHz). Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente (CHCl_3 : δ 7,26) . Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, d: doblete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, td: triplete de dobletes, t: triplete, q: cuatriplete, br: singulete ancho, m: multiplete), constantes de acoplamiento (J en Hz), integración y asignación. Los espectros de ^{13}C RMN se registraron en los espectrómetros Bruker NAV-400 (100 MHz), Bruker AV-300 (75 MHz), Bruker AC-300 (75 MHz) y Bruker DPX-300 (75 MHz) con desacoplamiento total de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente (CHCl_3 : δ 76,9). Los experimentos de RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

bidimensional (COSY, HSQCED, HMBC, NOESY) se registraron en un espectrómetro AMX-400 (400 MHz) y Bruker AC-300 (75 MHz).

A.8.5.2.-Espectrometría de masas de alta resolución (EMAR)

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

A.8.6.-Reacciones de doble ciclación de alquinoles A-13.

Preparación de los compuestos bicíclicos A-14

Se utilizaron distintos procedimientos generales dependiendo del tipo de calefacción empleada (calefacción clásica o microondas) y de la naturaleza del ácido utilizado, empleando el alquinoles **A-13a**.

A.8.6.1.-Calefacción clásica

→Método A: HBF₄.OEt₂

Sobre una disolución del alquinoles (0.163 g, 0.3 mmol) en acetonitrilo (o dicloroetano) (3 mL), se adiciona a -10 °C HBF₄.OEt₂ (41 µL, 0.3 mmol). La mezcla se agita 5 minutos a esta temperatura y se permite que alcance la temperatura adecuada, según condiciones y se controla el progreso de la reacción mediante TLC. Una vez completada la reacción se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con dietil éter (o diclorometano), la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtiene el biciclo **A-16a** en un 99 % cuando empleamos acetonitrilo como disolvente, y 50 % con dicloroetano.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

→Método B: Ácidos de Lewis: BF₃.OEt₂.

Sobre una disolución del alquinol (0.163 g, 0.3 mmol) en dicloroetano (3 mL) se adiciona a 0 °C BF₃.OEt₂ (74 µL, 0.6 mmol). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos a 0 °C, la mezcla se acondiciona a la temperatura indicada y se controla el progreso de la reacción mediante TLC. Una vez completada la reacción se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtiene el biciclo **A-13a** en un 65% de rendimiento.

→Método C: Ácidos de Lewis: TMSOTf

Sobre una disolución del alquinol (0.163 g, 0.3 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se adiciona a temperatura ambiente TMSOTf (55 µL, 0.3 mmol). Se controla el progreso de la reacción mediante TLC. Una vez completada la reacción se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con dietil éter, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. No es necesario purificar el crudo resultante. Se obtiene el biciclo **A-13a** con un 99% de rendimiento.

→Método D: PS-PTSA.

Sobre una disolución del alquinol (0.163 g, 0.3 mmol) en diclorometano o dicloroetano (3 mL), se adiciona a 0 °C el correspondiente ácido de Brønsted: PS-PTSA (0.12 g, 0.3 mmol). Tras agitar la mezcla durante 5 minutos a 0 °C, la mezcla se acondiciona a la temperatura indicada y se controla el progreso de la reacción mediante TLC. Una vez completada la reacción se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente. Obtenemos el biciclo **A-13a**

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

con un 40% de rendimiento cuando empleamos diclorometano y un 54% cuando el disolvente es dicloroetano.

A.8.6.2.-Microondas

→Método E: PS-PTSA

En un vial apropiado para microondas, se pesa el PTSA-PS (200 mg; 0.33 mmol aproximadamente). El vial se sella con un septum y se purga en atmósfera de argón. Se adiciona una disolución del alquínol (0.163 g, 0.3 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y la mezcla se agita 1 minuto a temperatura ambiente. Se irradia el vial con radiación microondas a una temperatura constante de 130 °C según el tiempo indicado y se deja enfriar. El contenido del vial se diluye en dietil éter (10 mL) y se filtra en una placa. Los disolventes se eliminan 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 eluyente. Obtenemos el biciclo **A-13a** con un rendimiento alrededor del 65%.

→Método F: TMSOTf

En un vial apropiado para microondas, se sella el vial con un septum y se purga en atmósfera de argón. Se adiciona una disolución del alquínol (0.163 g, 0.3 mmol) en acetonitrilo (según la cantidad indicada), se incorpora triflato de trimetilsililo (55 µL, 0.3 mmol), se agita la mezcla durante 1 minuto a temperatura ambiente y se irradia el vial con radiación microondas a una temperatura constante de 130 °C durante el tiempo indicado y se deja enfriar. Se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con dietil éter, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente. Obtenemos el biciclo **A-13a** con un 35 o 44% dependiendo del tiempo de reacción empleado.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

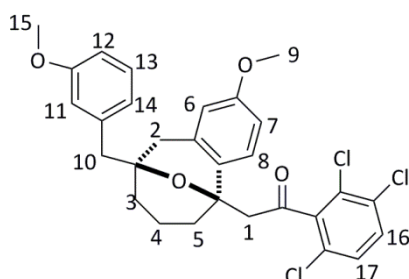
→Método G: HBF₄.OEt₂

En un vial apropiado para microondas, se sella el vial con un septum y se purga en atmósfera de argón. Se adiciona una disolución del alquino (0.163 g, 0.3 mmol) en acetonitrilo (según la cantidad indicada), se incorpora ácido tetraFluorbórico (37 μ L, 0.3 mmol), se agita la mezcla durante 1 minuto a temperatura ambiente y se irradia el vial con radiación microondas a una temperatura constante de 130 °C durante 10 minutos y se deja enfriar. El contenido del vial se diluye en dietil éter (10 mL) y se filtra en una placa. Los disolventes se eliminan 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 eluyente. Obtenemos el biciclo **A-13a** con un 30% de rendimiento.

Para la generalización de la reacción se utilizó el Método C.

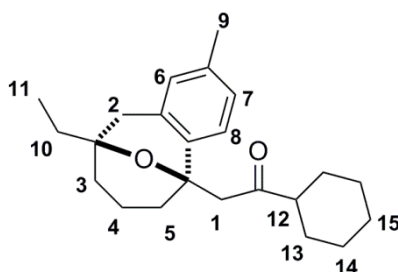
Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

2-[(1*S**,3*R**)-6-Metoxi-3-(3-metoxibencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-1-(2,3,6-triclorofenil)etanona (A-14a)



Aceite Amarillo. R_f 0.45 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (405 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 7.35$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H; H_{16}), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H; H_{17}), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H; H_{13}), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H; H_8), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H; H_{14}), $6.72 - 6.60$ (m, 3H; H_7 , H_{11} , H_{12}), 6.56 (s, 1H, H_6), 3.82 (s, 3H; H_{15}), 3.77 (s, 3H; H_9), 3.67 (d, $J = 14.3$ Hz; 1H; H_{1a}), 3.49 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.05 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H; H_{2a}), 2.69 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H; H_{10a}), 2.63 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H; H_{10b}), 2.47 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H; H_{2b}), 1.81 (td, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1H; H_{5a}), $1.62 - 1.10$ (m, 5H; H_3 , H_4 , H_{5b}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 198.9, 159.1, 157.9, 141.6, 138.8, 136.7, 132.1, 130.5, 129.8, 129.7, 129.2, 128.8, 128.6, 124.7, 123.2, 116.7, 112.2, 111.7, 111.2, 76.0, 72.5, 55.1, 55.1, 54.0, 49.9, 37.6, 37.0, 35.0, 17.4$. HRMS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{O}_4$ (M^+) 544.0975, encontrada 544.1205.

1-Ciclohexil-2-[(1*S**,3*R**)-3-etil-6-metil-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]etanona. (A-14b)

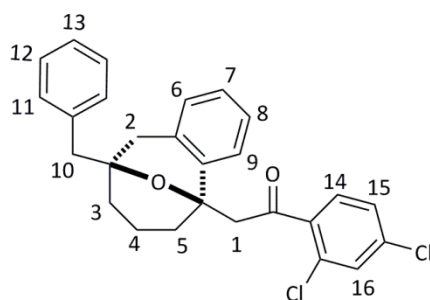


Aceite Amarillo. R_f 0.66 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 7.00 - 6.8$ (m, 3H; Ar- H), 6.84 (s, 1H; Ar- H), 3.16 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H; H_{1a}), 2.99 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_{2a}), 2.89 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.59 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H; H_{2b}), $2.40 - 0.85$ (m, 22H; H_3 , H_4 , H_5 , H_9 , H_{10} , H_{12} , H_{13} , H_{14} , H_{15}), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H;

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

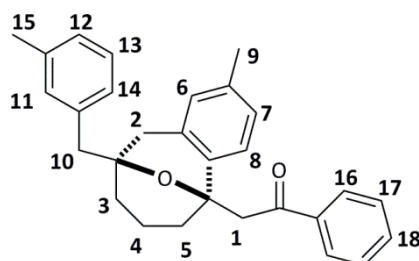
H₁₁). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm)= 213.9, 139.3, 135.1, 132.0, 127.7, 127.2, 124.3, 75.5, 72.2, 51.5, 37.2, 36.6, 36.3, 35.3, 28.3, 28.0, 26.0, 25.9, 25.7, 21.2, 17.8, 7.3, 1.0. HRMS calculada para C₂₃H₃₂O₂ (M⁺) 340.2402, encontrada 340.2405.

2'--[(1S*,3R*)-3-Bencil-1,3-propano-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-1-(2,4-diclorofenil)etanona (A-14c)



Aceite Amarillo. *R*_f 0.46 (hexano:acetato de etilo 5:1). ¹H-NMR (301 MHz, CDCl₃) δ(ppm)= 7.32 - 6.78 (m, 12H; Ar-H), 3.73 (d, *J*=13.5 Hz, 1H; H_{1a}), 3.46(d, *J*=13.5 Hz, 1H, H_{1b}), 2.86 (d, *J*=17.0 Hz, 1H; H_{2a}), 2.67(s, 2H, H₁₀), 2.43(d, *J*=17.0 Hz, 1H; H_{2b}), 1.87(td, *J*=12.8, 3.9 Hz, 1H; H_{5a}), 1.66 - 1.00 (m, 5H; H₃, H₄, H_{5b}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm)= 201.6, 139.8, 137.8, 137.0, 135.8, 135.0, 131.2, 130.8, 129.9, 129.3, 127.9, 127.7, 126.5, 126.4, 125.8, 123.7, 76.3, 72.6, 53.0, 50.2, 37.0, 36.9, 35.5, 17.7. HRMS calculada para C₂₇H₂₄Cl₂O₂ (M⁺) 450.1153, encontrada 450.1153.

1-Fenil-2-[-[(1S*,3R*)-6-metil-3-(4 metilbencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]etanona (A-14d)

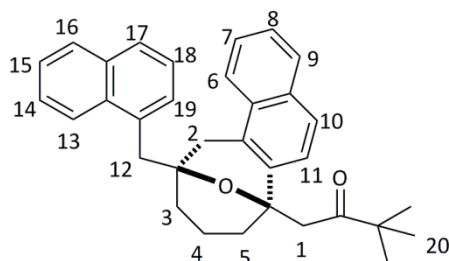


Aceite Amarillo. *R*_f 0.29 (hexano:acetato de etilo 5:1). ¹H-NMR (301 MHz, CDCl₃) δ(ppm)= 8.13 (d, *J*=7.7 Hz, 2H; H₁₆), 7.58 (t, *J*=7.7 Hz, 1H; H₁₈), 7.49(t, *J*=7.7 Hz, 2H; H₁₇), 7.08 - 7.00 (m, 4H, H₈, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 6.93 (s, 1H; H₉), 6.87 (s, 1H; H₁₅), 6.75 -

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

6.70 (m, 1H, H₇), 3.81 (d, $J=13.1$, 1H; H_{1a}), 3.37 (d, $J=13.1$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.09 (d, $J=16.8$ Hz, 1H; H_{2a}), 2.70 (d, $J=13.5$, 1H; H_{10a}), 2.65 (d, $J=13.5$ Hz, 1H; H_{10b}), 2.53 (d, $J=16.8$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.35 (s, 3H, H₉), 2.26 (s, 3H, H₁₅), 2.08 (td, $J=12.8, 3.7$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.64 - 1.44 (m, 5H; H₃, H₄, H_{5b}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 199.2, 138.9, 137.1, 137.0, 136.5, 135.7, 134.8, 132.5, 131.3, 129.1, 128.3, 128.0, 127.7, 127.5, 126.7, 126.5, 123.4, 76.3, 72.7, 65.7, 50.2, 47.9, 37.6, 35.9, 35.1, 21.3, 20.9, 17.8, 15.2. HRMS calculada para C₂₂H₂₅O (M⁺-105) 305.1905, encontrada 305.1906.

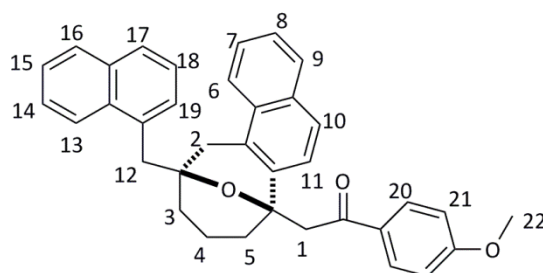
3,3-Dimetil-1-((1S*,3R*)-3-(1-naftilmetil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1H-benzo[f]isochromen-1-il)butan-2-ona (A-14e)



Aceite Amarillo. R_f 0.44 (hexano:acetato de etilo 5:1). ¹H-NMR (301 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 8.36 (d, $J= 7.9$ Hz, 1H; H₆), 7.91 (t, $J= 8.5$ Hz, 2H; H₈, Ar-*H*), 7.84 (t, $J= 7.0$ Hz, 2H; Ar-*H*), 7.71 (d, $J= 8.6$ Hz, 1H; H₁₀), 7.64 (d, $J= 6.8$ Hz, 1H; H₁₉), 7.61 - 7.46 (m, 5H; Ar-*H*), 7.20 (d, $J= 8.6$ Hz, 1H; H₁₁), 3.61 (d, $J= 17.2$ Hz, 1H; H_{12a}), 3.59 (d, $J= 14.3$, 1H; H_{1a}), 3.52 (d, $J= 14.3$ Hz, 1H, H_{1b}), 3.38 (d, $J= 16.3$ Hz, 1H; H_{2a}), 3.38 (d, $J= 16.3$, 1H; H_{2b}), 3.09 (d, $J= 17.2$ Hz, 1H; H_{12b}), 2.05 (td, $J= 12.8, 4.1$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.81 - 1.26 (m, 5H; H₃, H₄, H_{5b}), 1.25 (s, 9H; H₂₀). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 212.0, 136.6, 134.0, 133.9, 133.5, 131.9, 129.6, 129.4, 128.7, 128.4, 127.1, 126.1, 126.0, 125.5, 125.3, 125.2, 125.1, 123.0, 122.0, 75.9, 73.3, 45.9, 44.9, 35.9, 35.6, 35.4, 26.5, 17.5. HRMS calculada para C₃₃H₃₄O₂ (M⁺) 462.2559, encontrada 462.2556.

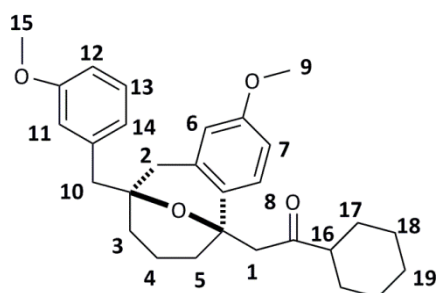
Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

1-(4-Metoxifenil)-2-[(2*R**,4*S**)-2-(1-naftilmetil)-2,4-propano-2,4-dihidro-1*H*-benzo[*f*]isocromen-4-il]etanona (A-14f)



Aceite Amarillo. R_f 0.32 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})=$ 8.27 - 8.21 (m, 1H; Ar-*H*), 8.16(d, $J= 8.8$ Hz, 2H; H_{20}), 7.91(t, $J= 8.5$ Hz, 3H; Ar-*H*), 7.78 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7.63 - 7.46 (m, 4H; Ar-*H*), 7.37 (d, $J= 8.6$ Hz, 1H; Ar-*H*), 7.27 (t, $J= 7.7$ Hz, 1H; Ar-*H*), 7.09 (d, $J= 7.1$ Hz, 1H; Ar-*H*), 7.03 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H; H_{21}), 3.93 (s, 3H; H_{22}), 3.87 (d, $J= 13.0$ Hz, 1H; H_{1a}), 3.53 (d, $J= 17.5$ Hz, 1H; H_{2a}), 3.48 (d, $J= 14.2$ Hz, 1H, H_{12a}), 3.47 (d, $J= 13.0$ Hz, 1H; H_{1b}), 3.41 (d, $J= 14.2$, 1H; H_{12b}), 3.15 (d, $J= 17.5$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.14 (td, $J= 12.8, 4.1$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.80 - 1.23 (m, 5H; $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_{5b}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})=$ 197.0, 163.1, 136.4, 133.6, 133.4, 133.2, 132.0, 131.9, 131.3, 130.8, 129.5, 128.5, 128.4, 126.7, 126.1, 125.3, 125.2, 125.1, 124.9, 124.6, 122.7, 122.1, 113.2, 76.7, 73.4, 55.3, 47.4, 45.3, 35.4, 35.3, 34.8, 17.57. HRMS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (M^+) 512.2351, encontrada 512.2364.

1-(Ciclohexil)-2-[(1*S**,3*R**)-6-metoxi-3-(3-metoxibencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]etanona (A-14g)

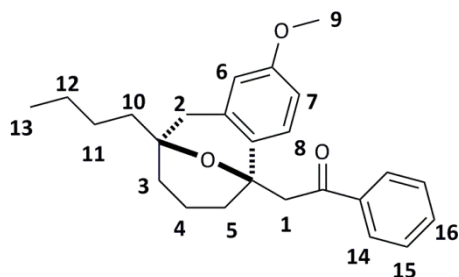


Aceite Incoloro. R_f 0.38 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})=$ 7.25 (t, $J= 7.8$ Hz, 1H; H_{13}), 6.96 (d, $J= 8.5$ Hz, 1H; H_8), 6.90 (d, $J= 7.8$ Hz, 1H; H_{14}), 6.88 (d, $J= 2.6$ Hz, 1H; H_{11}), 6.83 (dd, $J= 8.1, 2.6$ Hz, 1H; H_{12}), 6.72 (dd, $J= 8.5, 2.6$ Hz, 1H; H_7), 6.61 (d, $J= 2.5$ Hz, 1H; H_6), 3.86 (s, 3H; H_9), 3.80 (s, 3H; H_{15}), 3.17

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

(d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.13 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H; H_{2a}), 2.95 (d, $J = 13.5$, 1H; H_{1b}), 2.88 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H; H_{10a}), 2.84 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H; H_{10b}), 2.65 (td, $J = 11.0$, 3.2 Hz, 1H; H_{5a}), 2.55 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H; H_{2b}), 1.99 - 1.06 (m, 16H; H_3 , H_4 , H_{5b} , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 213.2, 159.1, 157.8, 138.6, 136.2, 131.0, 128.7, 124.8, 123.1, 116.8, 112.2, 111.9, 111.2, 75.7, 72.5, 55.0, 51.6, 51.3, 50.7, 37.7, 36.9, 35.4, 25.9, 28.1, 25.8, 25.6, 17.6$. HRMS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (M^+) 448.2614, encontrada 448.2595.

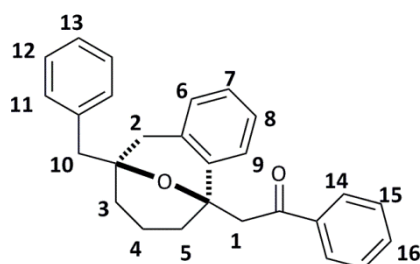
2-[(1*S**,3*R**)-3-Butil-6-metoxi-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-1-feniletanona (A-14h)



Aceite Amarillo. R_f 0.43 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 8.03$ (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 2H; H_{14}), 7.50 (tt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H; H_{16}), 7.39 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 2H; H_{15}), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_8), 6.75 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H; H_7), 6.62 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_6), 3.80 (s, 3H; H_9), 3.69 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.33 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.94 (d, $J = 17.1$, 1H; H_{2a}), 2.54 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H; H_{2b}), 1.97 (td, $J = 12.7, 2.9$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.63 - 1.04 (m, 11H; H_3 , H_4 , H_{5b} , H_{10} , H_{11} , H_{12}), 0.74 (t, $J = 7.19$ Hz, 3H; H_{13}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 199.7, 157.9, 138.9, 136.7, 132.3, 131.9, 129.3, 127.8, 124.9, 112.5, 111.8, 75.5, 72.0, 55.2, 48.7, 46.7, 37.8, 36.3, 35.3, 17.7, 16.0, 14.6$. HRMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ - 57$) 321.1492, encontrada 321.1490.

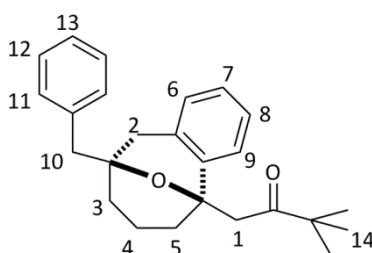
Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

2-[(1*S**,3*R**)-3-Bencil-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-1-feniletanona (A-14i)



Aceite Amarillo. R_f 0.44 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 8.13$ (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H; H_{14}), 7.65 - 6.85 (m, 12H; $\text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_8, \text{H}_9, \text{H}_{11}, \text{H}_{12}, \text{H}_{13}, \text{H}_{15}, \text{H}_{16}$), 3.85 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.37 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H; H_{1b}), 3.12 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H; H_{2a}), 2.74 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H; H_{10a}), 2.69 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H; H_{10b}), 2.57 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.12 (td, $J = 12.7, 3.4$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.62 (aparente dt, $J = 12.7, 3.4$ Hz, 1H; H_{5b}), 1.57 -1.20 (m, 4H; H_4, H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 199.0, 139.4, 138.8, 137.0, 134.9, 132.5, 130.6, 129.1, 128.1, 127.7, 127.6, 126.2, 125.9, 125.7, 123.5, 76.4, 72.6, 50.1, 47.5, 37.4, 35.8, 35.1, 17.7$. HRMS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (M^+) 382.1933, encontrada 382.1938.

1-[(1*S**,3*R**)-3-(Bencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-3,3-dimetilbutan-2-ona (A-14j)

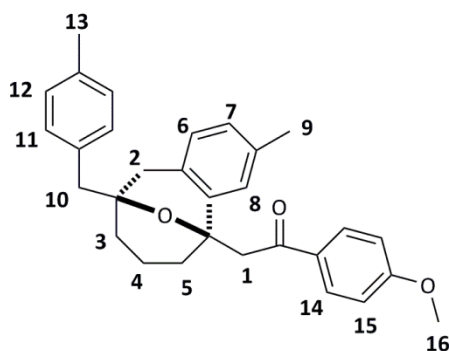


Aceite Amarillo. R_f 0.51 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 7.35 - 6.97$ (m, 9H, Ar-H), 3.32 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.18 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H; H_{2a}), 3.03 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.89 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H; H_{10a}), 2.84 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H; H_{10b}), 2.52 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.10 (td, $J = 12.9, 4.1$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.70 - 1.35 (m, 5H; $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_{5b}$), 1.22 (s, 9H; H_{14}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 198.9, 159.1, 157.9, 141.6, 138.8, 136.7, 132.1, 130.5, 129.8, 129.7, 129.2, 128.8,$

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

128.6, 124.7, 123.2, 116.7, 112.2, 111.7, 111.2, 76.0, 72.5, 55.1, 55.1, 54.0, 49.9, 37.6, 37.0, 35.0, 17.4. HRMS calculada para $C_{25}H_{30}O_2$ (M^+) 362.2246, encontrada 362.2245.

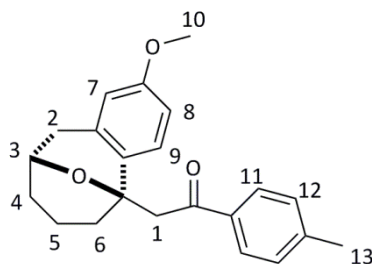
2-[(1*S*, 3*R*)-7-Metil-3-(4-metilbencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-1-(4-metoxifenil)etanona (A-14k)



Aceite Amarillo. R_f 0.31 (hexano:acetato de etilo 5:1). 1H -NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H; H_{14}), 7.06 - 6.85 (m, with d at 6.95, J =8.9 Hz, 8H, H_6 , H_8 , H_{11} , H_{12} , H_{15} at 6.95), 6.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H; H_7), 3.88 (s, 3H; H_{16}), 3.73 (d, J = 13.0 Hz, 1H; H_{1a}), 3.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H_{1b}), 3.08 (d, J = 17.0 Hz, 1H; H_{2a}), 2.70 (d, J = 13.5 Hz, 1H; H_{10a}), 2.65 (d, J = 13.5 Hz, 1H; H_{10b}), 2.51 (d, J = 17.0 Hz, 1H; H_{2b}), 2.32 (s, 3H, H_9), 2.25 (s, 3H, H_{13}), 2.05 (td, J = 12.7, 3.8 Hz, 1H; H_{5a}), 1.66 - 1.18 (m, 5H; H_3 , H_4 , H_{5b}). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 197.6, 163.1, 137.1, 137.0, 136.7, 135.7, 134.9, 132.1, 131.6, 131.3, 128.3, 127.7, 127.5, 126.8, 126.5, 123.5, 113.2, 76.2, 72.7, 55.3, 50.3, 37.7, 35.8, 35.1, 21.3, 20.9, 17.8. HRMS calculada para $C_{22}H_{23}O_3$ ($M^+ - 105$) 335.1647, encontrada 335.1644.

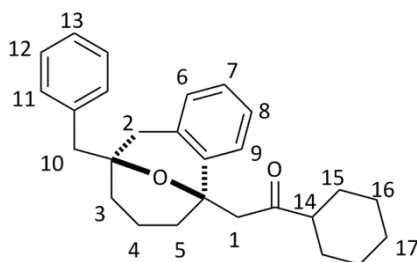
Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

1-(4-Metilfenil)-2-[(1S*,3R*)-6-metoxi-1,3-propano-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-etanona (A-14l)



Aceite Amarillo. R_f 0.45 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})=$ 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 2H; H_{11}), 7.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H; H_{12}), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H; H_9), 6.74 (dd, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H; H_8), 6.66 (d, $J=2.6$ Hz, 1H; H_7), 4.34 (t_{aparente} , $J=8.1$ Hz, 1H; H_3) 3.80 (s, 3H; H_{10}), 3.65 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.40 (dd, $J=17.0, 8.1$ Hz, 1H; H_{2a}), 3.37 (d, $J=14.0$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.52 (d, $J=17.0$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.41 (s, 3H; H_{13}), 2.09 (td, $J=12.8, 4.0$ Hz; H_{6a}), 1.98 - 1.20 (m, 5H; H_{6b} , H_5 , H_4). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})=$ 198.0, 157.7, 143.1, 136.1, 136.0, 132.2, 128.9, 128.7, 124.8, 112.5, 111.8, 73.9, 67.5, 55.0, 48.1, 36.9, 33.0, 30.7, 21.5, 16.9. HRMS calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (M^+) 336.1725, encontrada 336.1725.

2-[(1S*,3R*)-3-(Bencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-ciclohexiletanona (A-14m)

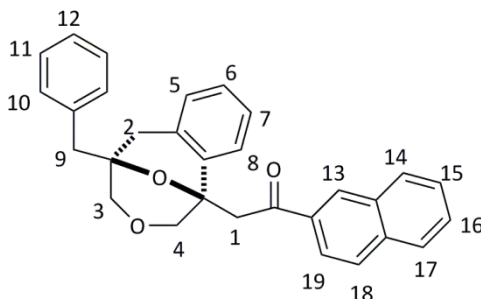


Aceite Amarillo. R_f 0.45 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})=$ 7.36 - 7.22 (m, 5H, Ar-H), 7.19 - 7.10 (m, 2H; Ar-H), 7.09 - 6.99 (m, 2H, Ar-H), 3.20 (d, $J=13.5$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.15 (d, $J=17.0$ Hz, 1H; H_{2a}), 2.95 (d, $J=13.5$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.88 (s, 2H; H_{10}), 2.7 - 2.6 (m, 1H; H_{14}), 2.56 (d, $J=17.0$ Hz, 1H; H_{2b}), 1.88 (td, $J=13.0, 4.2$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.82 - 1.04 (m, 15H; H_3 , H_4 , H_{5b} , H_{15} , H_{16} , H_{17}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})=$ 213.1, 138.9, 137.1, 134.8, 130.7, 127.8, 127.7, 126.3,

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

125.7, 123.7, 76.0, 72.6, 51.5, 51.3, 50.7, 37.3, 36.6, 35.4, 28.3, 28.1, 25.9, 25.8, 25.7, 17.6. HRMS calculada para $C_{27}H_{32}O_2$ (M^+) 388.2402, encontrada 388.2390.

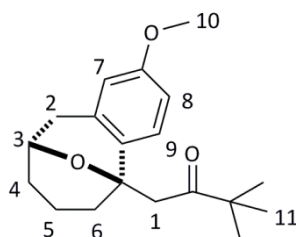
2-((1*S**,3*R**)-5-Bencil-1,5-epoxi-2,4,5,6-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]oxocin-1-il)-1-(2-naftil)etanona (A-14n)



Aceite Amarillo. R_f 0.27 (hexano:acetato de etilo 5:1). 1H -NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 8.67 (s, 1H, H_{13}), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H; H_{14}), 8.07 (d, J =7.8 Hz, 1H; H_{19}), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H; H_{17}), 8.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H; H_{15}), 7.76 - 7.62 (m, 2H, H_{16} , H_{18}), 7.36 - 7.18 (m, 4H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8), 7.13 (t, 1H; J = 7.4 Hz, H_{12}), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H; H_{11}), 6.82 (d, 2H; J = 7.4 Hz, H_{10}), 4.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H; H_{4a}), 4.10 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H_{1a}), 3.82 (d, J = 11.3 Hz, 1H; H_{3a}), 3.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H; H_{4b}), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 1H; H_{3b}), 3.40 (d, J = 13.4 Hz, 1H; H_{1b}), 3.18 (d, J = 17.0 Hz, 1H; H_{2a}), 2.81 (d, J = 17.0 Hz, 1H; H_{2b}), 2.71 (d, J = 13.9 Hz, 1H; H_{9a}), 2.63 (d, J = 13.9 Hz, 1H; H_{9b}). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 198.3, 135.9, 135.6, 135.4, 135.3, 132.6, 131.3, 130.5, 129.8, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.1, 126.7, 126.4, 126.0, 124.6, 124.6, 123.2, 75.9, 75.2, 73.7, 71.7, 44.9, 43.6, 36.0. HRMS calculada para $C_{30}H_{26}O_3$ (M^+ -279) 155.0497, encontrada 155.0498.

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

1-[(1*S*^{*},3*R*^{*})-3-(Bencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-3,3-dimetilbutan-2-ona (A-14o)



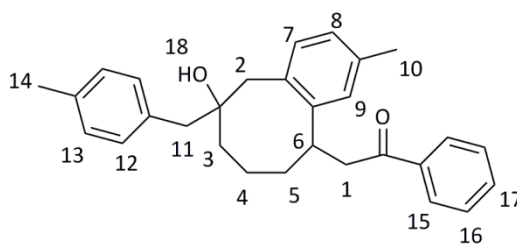
Aceite Amarillo. R_f 0.51 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})= 6.88$ (d, $J=8.4$ Hz, 1H; H_9), 6.71 (dd, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H; H_8), 6.67 (d, $J=2.5$ Hz, 1H; H_7), 4.40 (t, $J=7.0$ Hz, 1H; H_3), 3.81 (s, 3H; H_{10}), 3.45 (dd, $J=17.0, 7.0$ Hz, 1H, H_{2a}), 3.27 (d, $J=16.4$ Hz, 1H; H_{1a}), 2.98 (d, $J=16.4$, 1H; H_{1b}), 2.54 (d, $J=17.0$ Hz, 1H; H_{2b}), $2.11 - 1.10$ (m, 6H; $\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_6$), 1.16 (s, 9H; H_{11}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})= 212.6, 157.5, 135.9, 132.6, 124.2, 112.5, 111.9, 77.2, 73.3, 67.5, 55.1, 46.3, 44.8, 37.2, 33.2, 30.9, 26.4, 16.9$. HRMS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (M^+) 302.1882, encontrada 302.1999.

A.8.7.-Procedimiento para la apertura de los biciclos A-14

Sobre el producto biciclístico **A-14** (0.109 g, 0.2 mmol) a -78 °C le añadimos 7 equivalentes (3.5 mL) de una disolución de Na/naftaleno en THF (0.4 M) y se permite que alcance la temperatura adecuada, según condiciones y se controla el progreso de la reacción mediante TLC. Una vez completada la reacción se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO_3 , se extrae con dietil éter, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtiene el producto **24** en un 20 %.

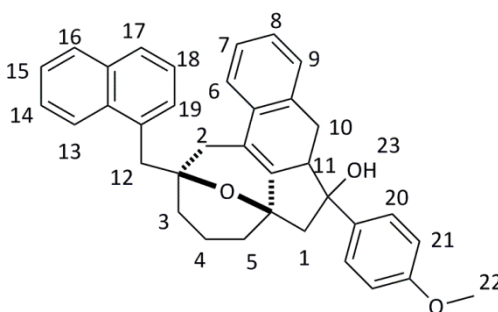
Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

1-fenil-2-[9-Hidroxi-3-metil-9-(4-metilbencil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anulen-5-il] etanona (A-23)



Aceite Amarillo. R_f 0.34 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 8.11$ (d, $J=8.9$ Hz, 2H; H_{14}), 7.06 - 6.85 (m, con d a 6.95, $J=8.9$ Hz, 4H, H_7 , H_8 , H_{11} , H_{12} , H_{15}), 6.74 (d, $J=6.8$ Hz, 1H; H_7), 3.88 (s, 3H; H_{16}), 3.73 (d, $J=13.0$, 3H; H_{1a}), 3.29 (d, $J=13.0$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.08 (d, $J=17.0$ Hz, 1H; H_{2a}), 2.70 (d, $J=13.5$, 1H; H_{10a}), 2.65 (d, $J=13.5$ Hz, 1H; H_{10b}), 2.51 (d, $J=17.0$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.32 (s, 3H, H_9), 2.25 (s, 3H, H_{13}), 2.05 (td, $J=12.7$, 3.8 Hz, 1H; H_{5a}), 1.66 - 1.18 (m, 5H; H_3 , H_4 , H_{5b}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 199.0$, 143.2, 137.2, 136.8, 135.8, 134.4, 133.2, 133.0, 131.2, 130.7, 128.7, 128.5, 127.9, 126.5, 125.4, 77.2, 74.2, 43.7, 43.6, 38.9, 38.2, 33.7, 21.2, 21.0, 19.4. HRMS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (M^+) 412.2402, encontrada 412.2410.

5-(4-Metoxifenil)-2-(1-naftilmetil)-2,3a-propano-2,3a,4,5,5a,6-hexahidro-1H-benzo[*f*]ciclopenta[*ij*]socromen-5-ol (A-24)



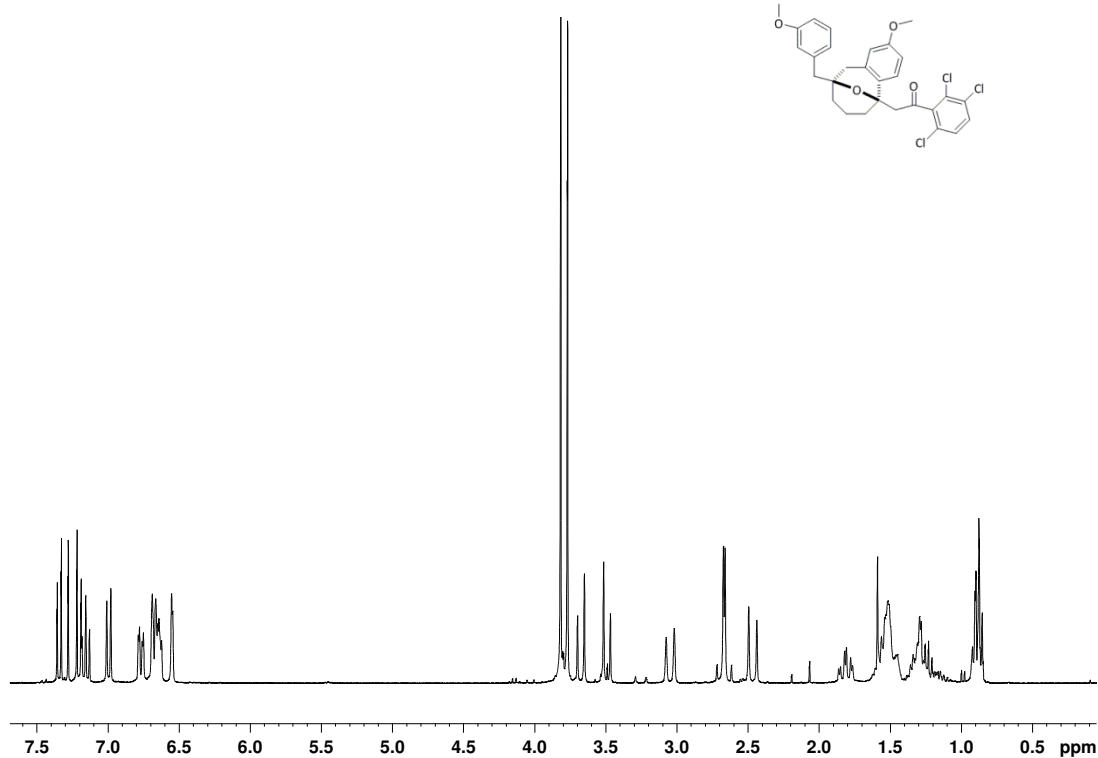
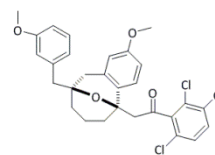
Aceite Amarillo. R_f 0.41 (hexano:acetato de etilo 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 8.30$ (d, $J=8.4$ Hz, 1H; H_{13}), 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H; H_{16}), 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1H; H_{17}), 7.60 - 7.43 (m, with d at 7.47, $J=8.8$ Hz, 7H; H_{20} at 7.47, Ar-*H*), 7.17 - 7.02 (m, 3H; Ar-*H*), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H; H_{21}), 3.87 (s, 3H; H_{22}), 3.50 (d, $J=14.2$ Hz, 1H,

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

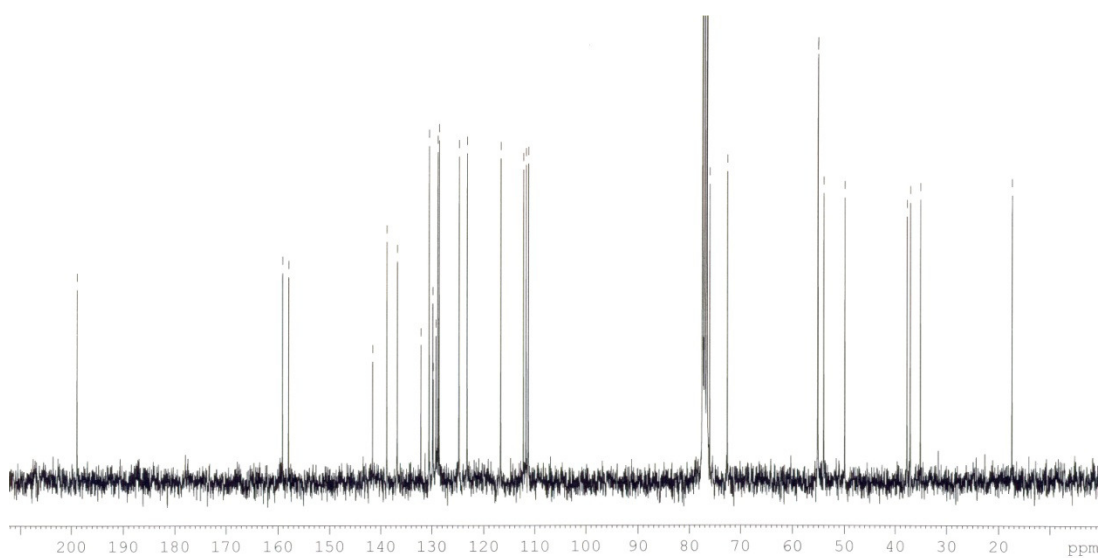
H_{12a}), 3.43 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H; H_{12b}), 3.34 (dd, $J = 4.1, 2.7$ Hz, 1H; H₁₁), 3.28 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H; H_{2a}), 2.74 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H; H_{2b}), 2.71 (dd, $J = 17.6, 4.1$ Hz, 1H, H_{10b}), 2.43 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H; H_{1a}), 2.33 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H; H_{1b}), 1.88 -1.51 (m, 6H; H₃, H₄, H₅). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 158.4, 139.4, 135.5, 134.3, 133.8, 133.3, 133.1, 129.3, 128.5, 128.3, 127.4, 127.1, 126.8, 126.4, 126.0, 125.4, 125.2, 125.1, 125.0, 122.0, 113.5, 81.3, 77.6, 77.2, 75.9, 56.4, 55.2, 47.3, 45.4, 37.3, 34.1, 33.0, 24.5, 18.7. HRMS calculada para C₃₆H₃₄O₃ (M⁺) 514.2508 encontrada 514.2441.

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos

2-[(1*S**,3*R**)-6-Metoxi-3-(3-metoxibencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-1-(2,3,6-triclorofenil)etanona (A-14a)

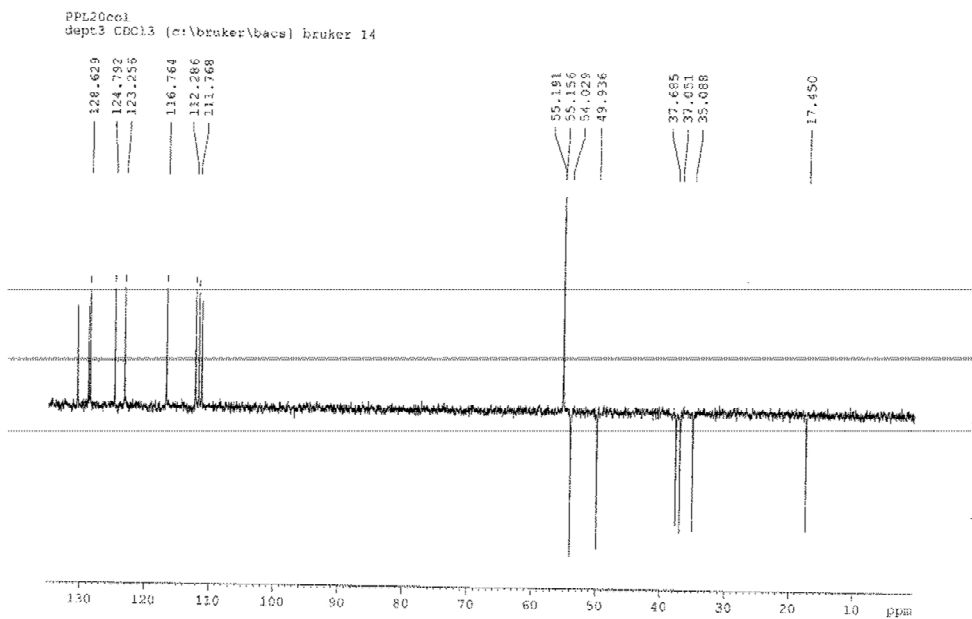


¹H RMN

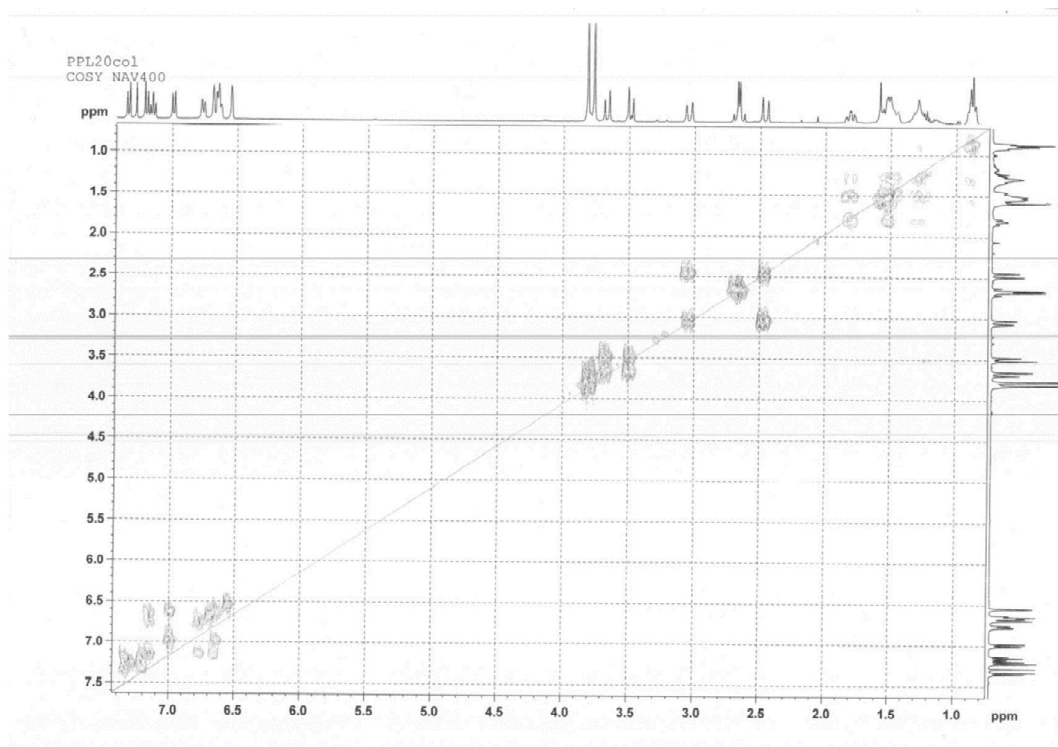


¹³C RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



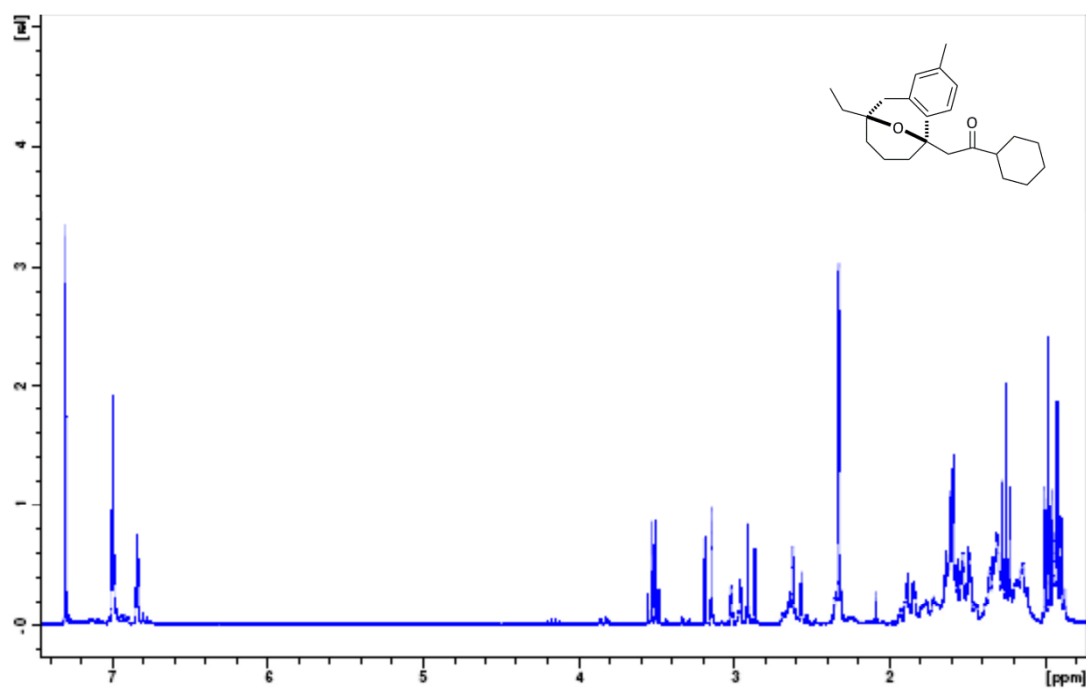
DEPT



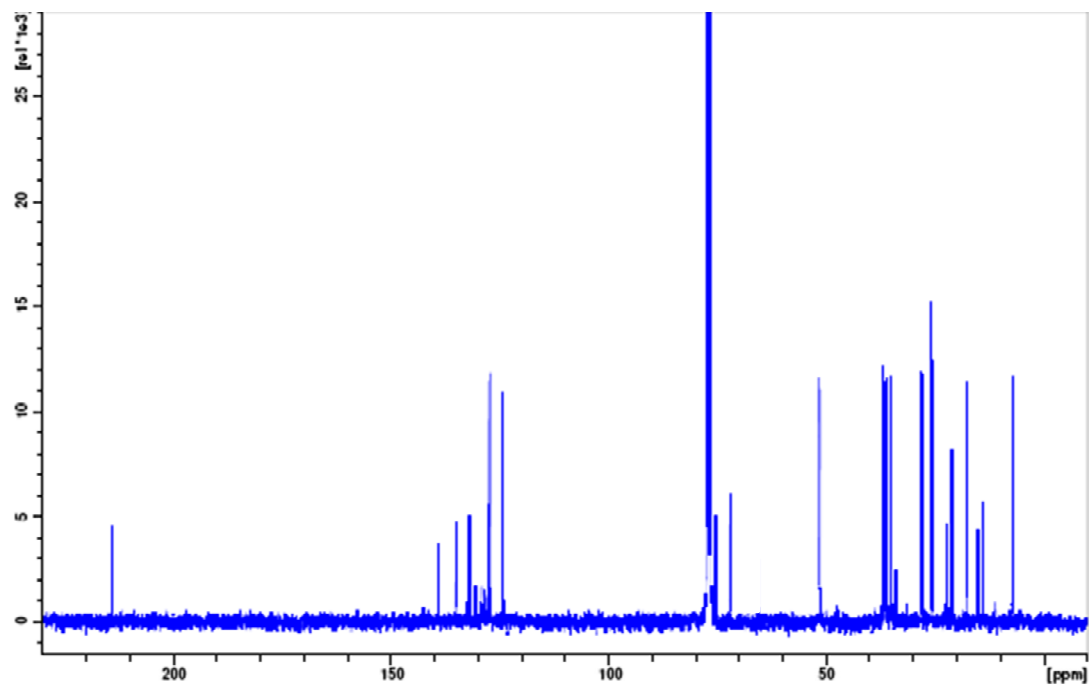
COSY

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos

1-Ciclohexil-2-[(1*S**,3*R**)-3-etil-6-metil-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]etanona. (A-14b)



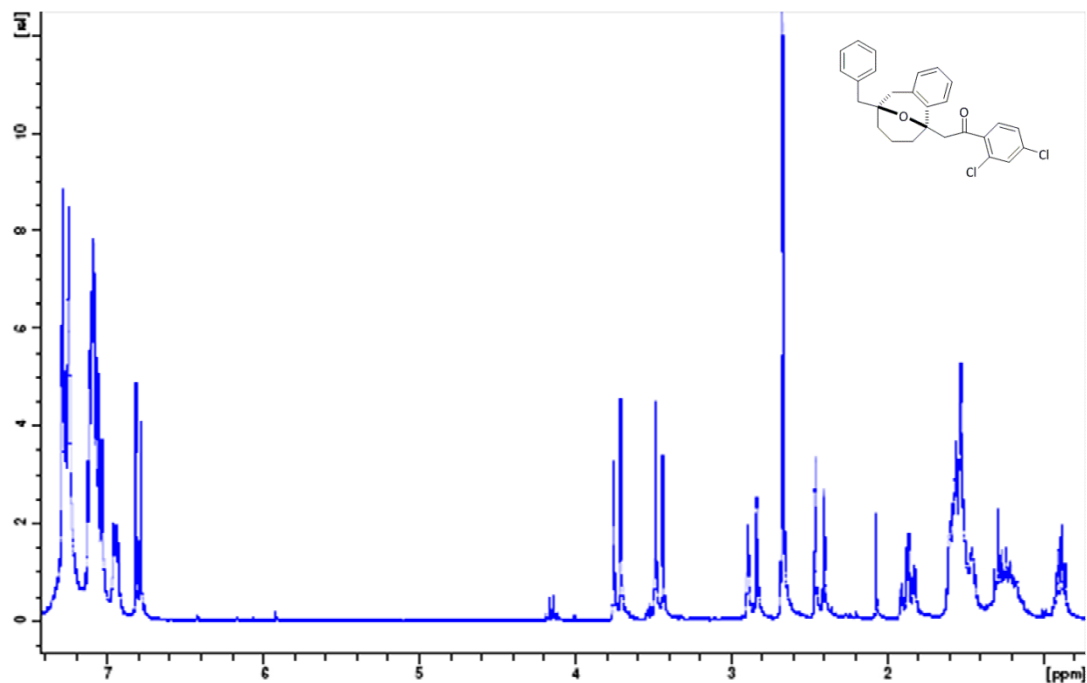
¹H RMN



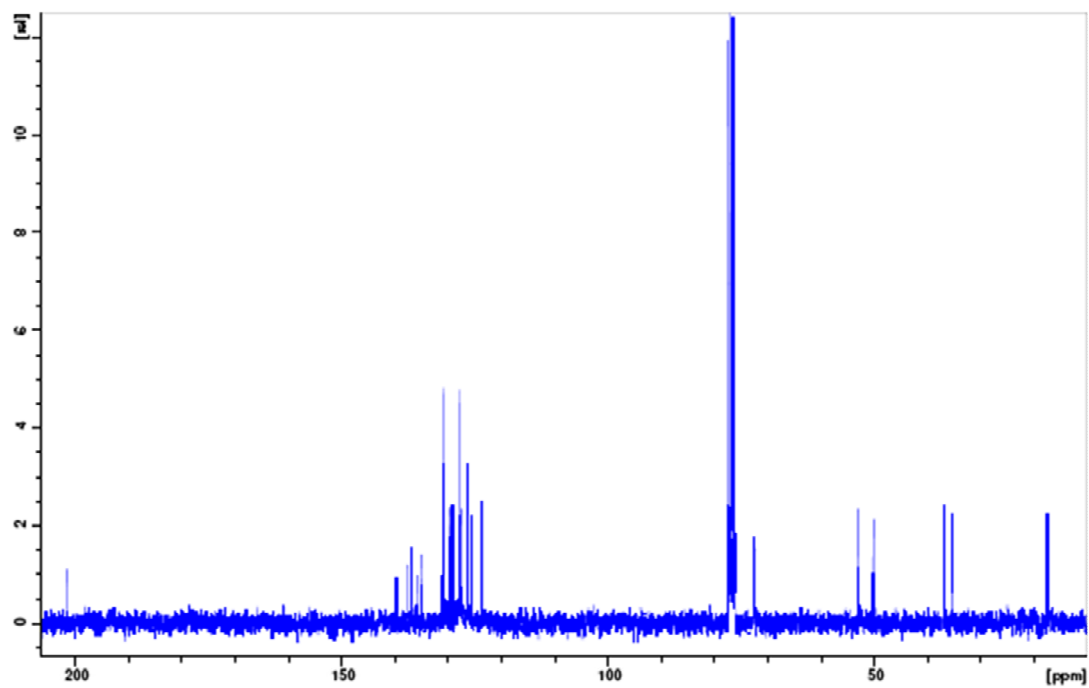
¹³C RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

2'--[(1*S**,3*R**)-3-Bencil-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-1-(2,4-diclorofenil)etanona (A-14c)

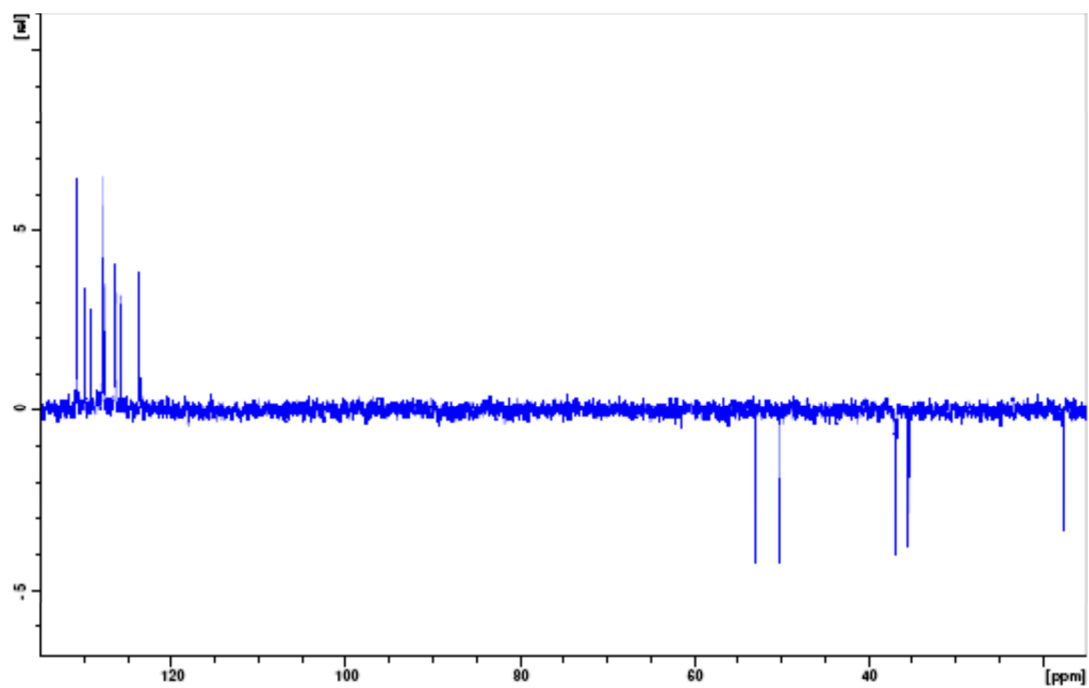


¹H RMN



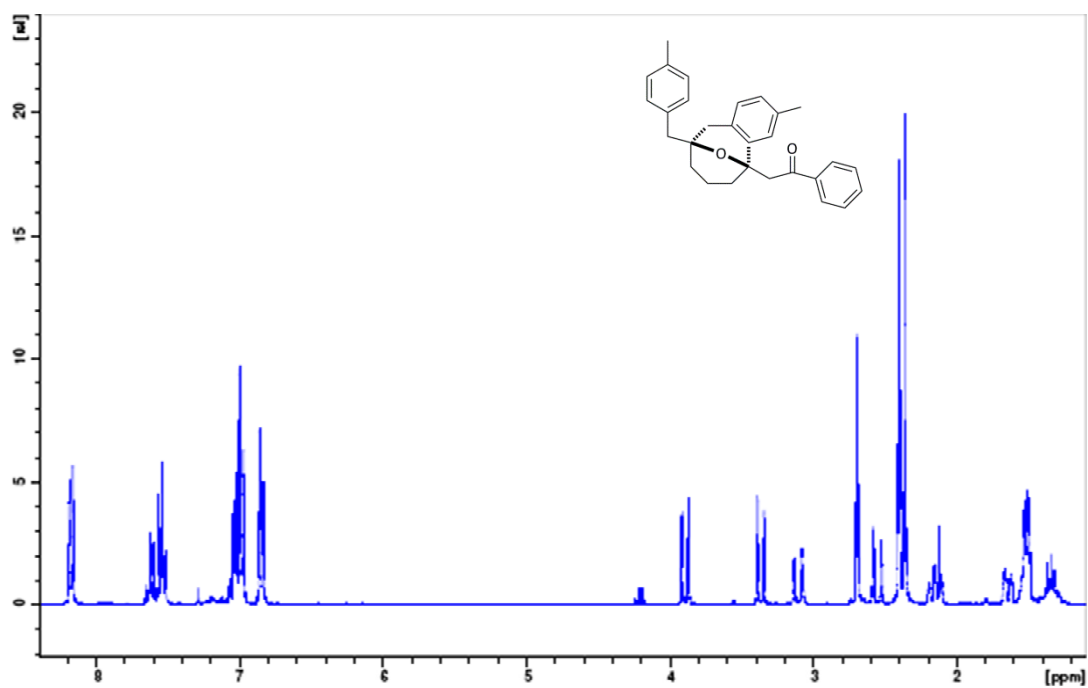
¹³C RMN

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos



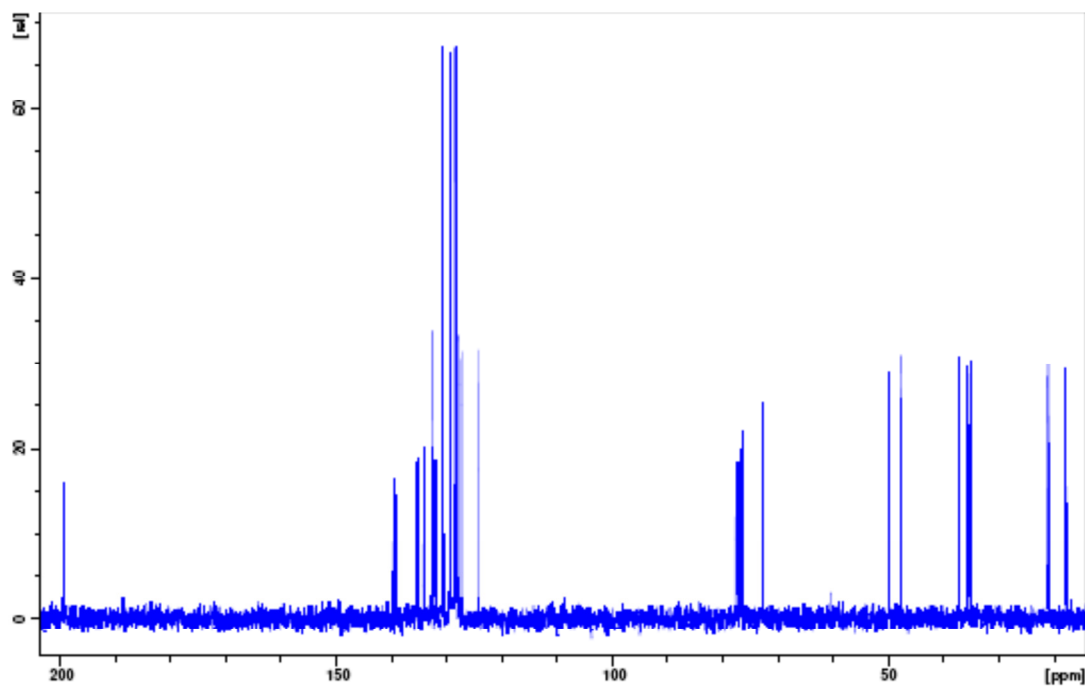
DEPT-135

1-Fenil-2-[-[(1*S*^{*},3*R*^{*})-6-metil-3-(4-metilbencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]etanona (A-14d)



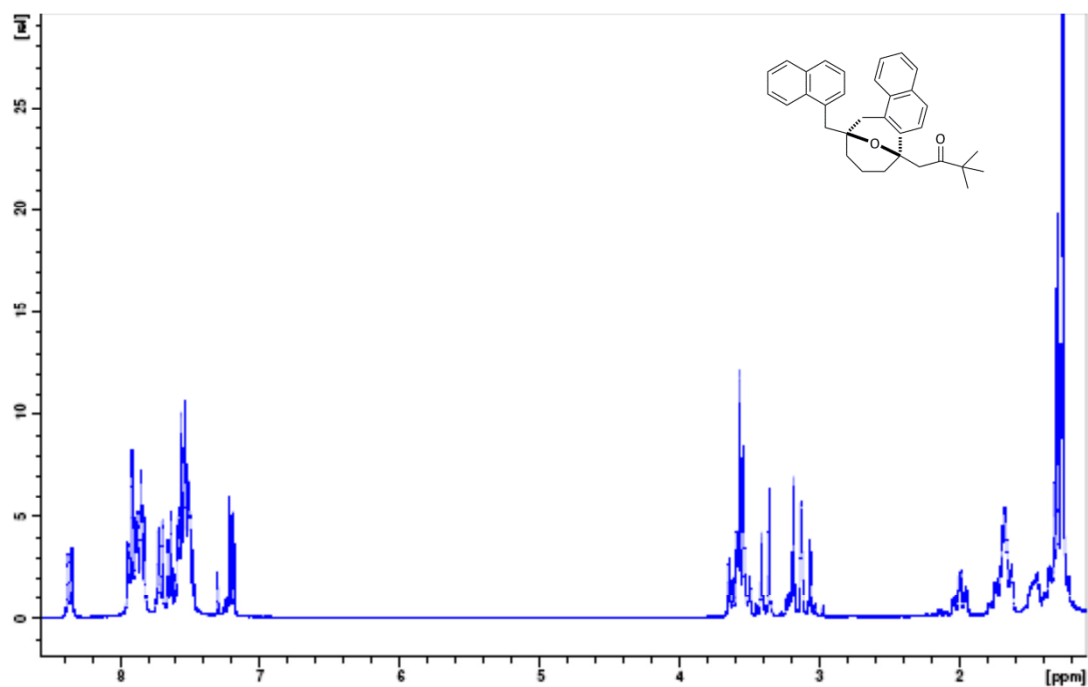
¹H RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



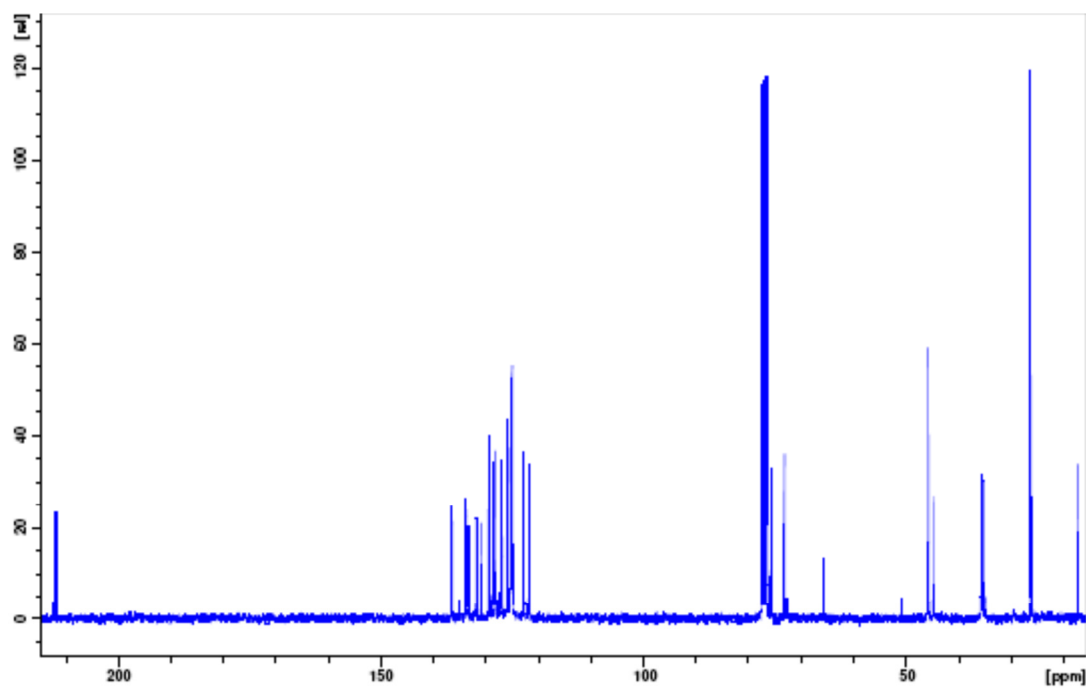
^{13}C RMN

3,3-Dimetil-1-((1*S**,3*R**)-3-(1-naftilmetil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*f*]isochromen-1-il)butan -2-ona (A-14e)

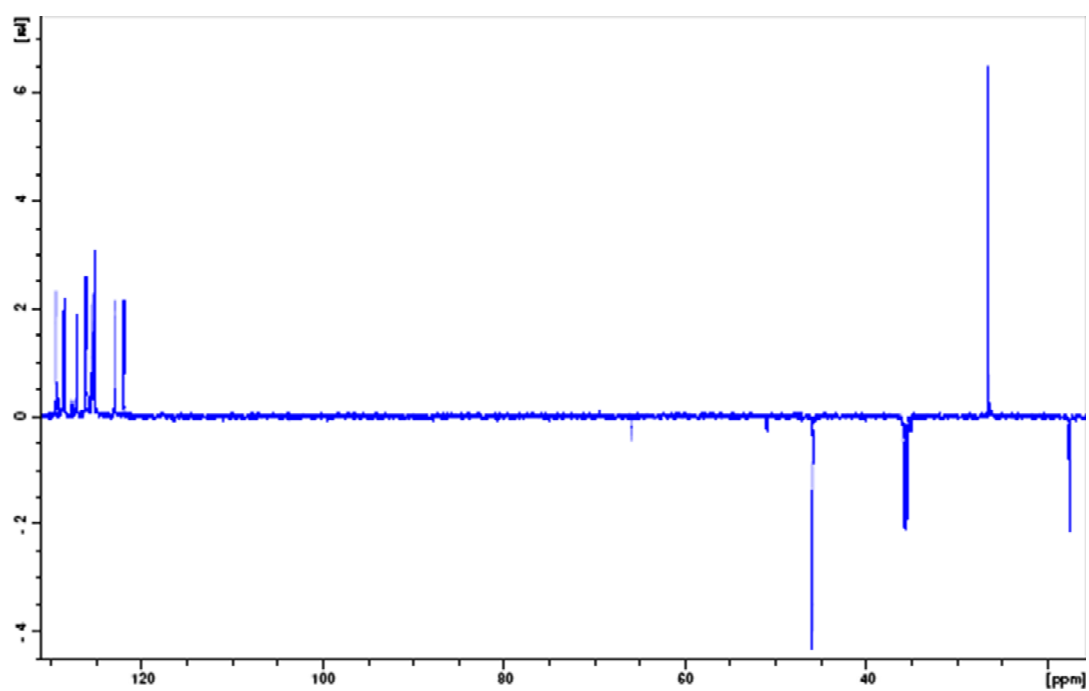


^1H RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

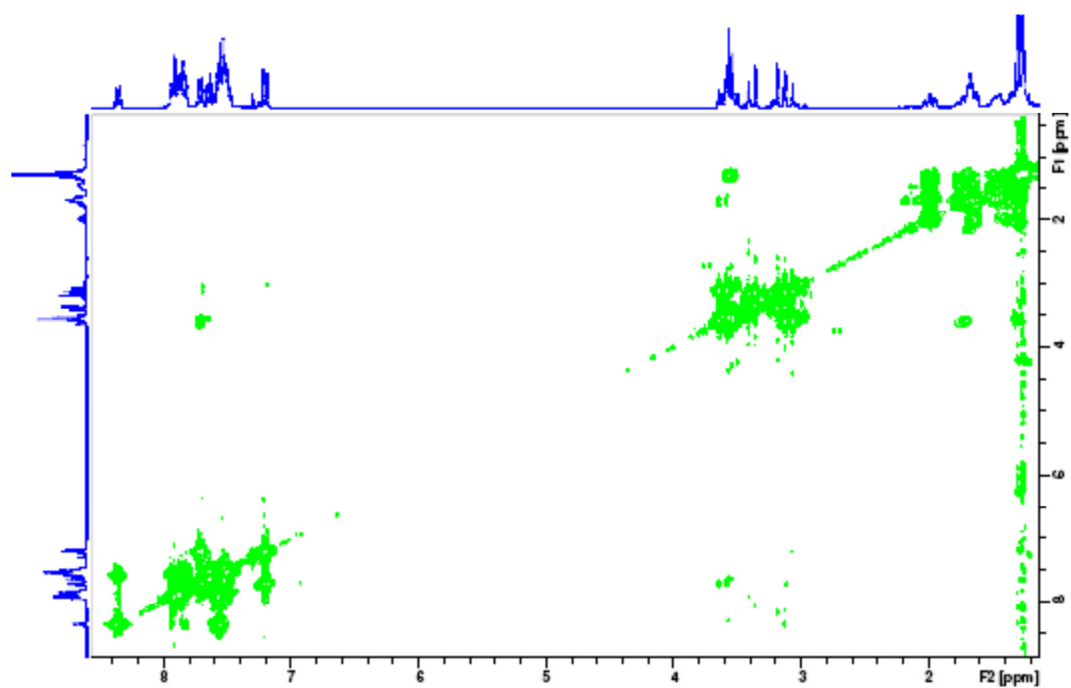


^{13}C RMN

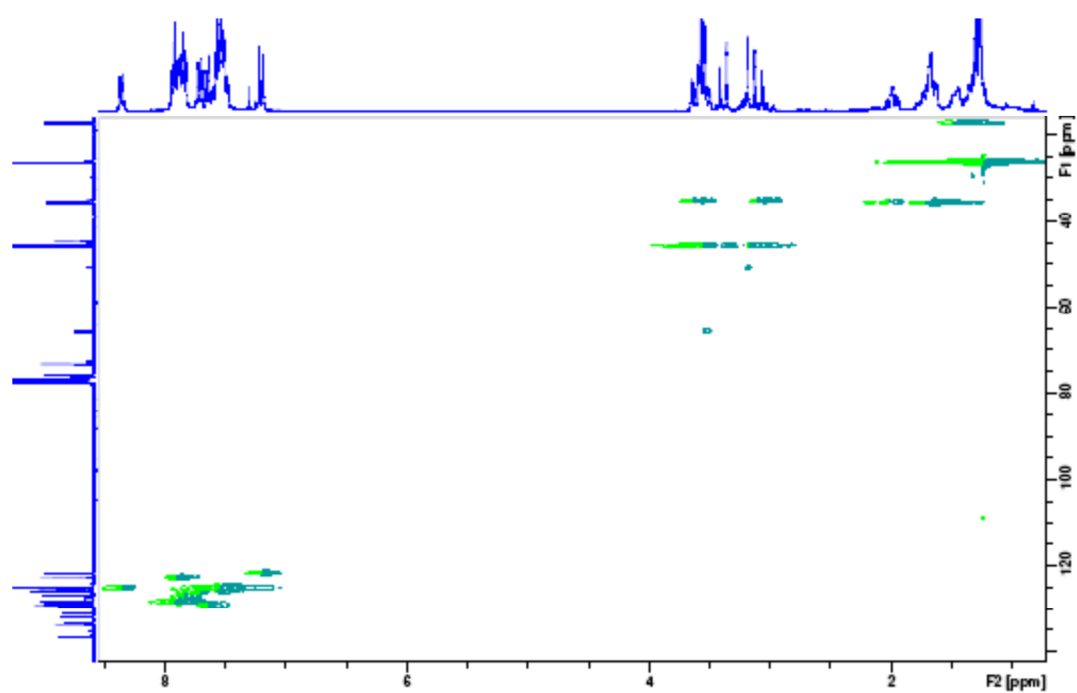


DEPT-135

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

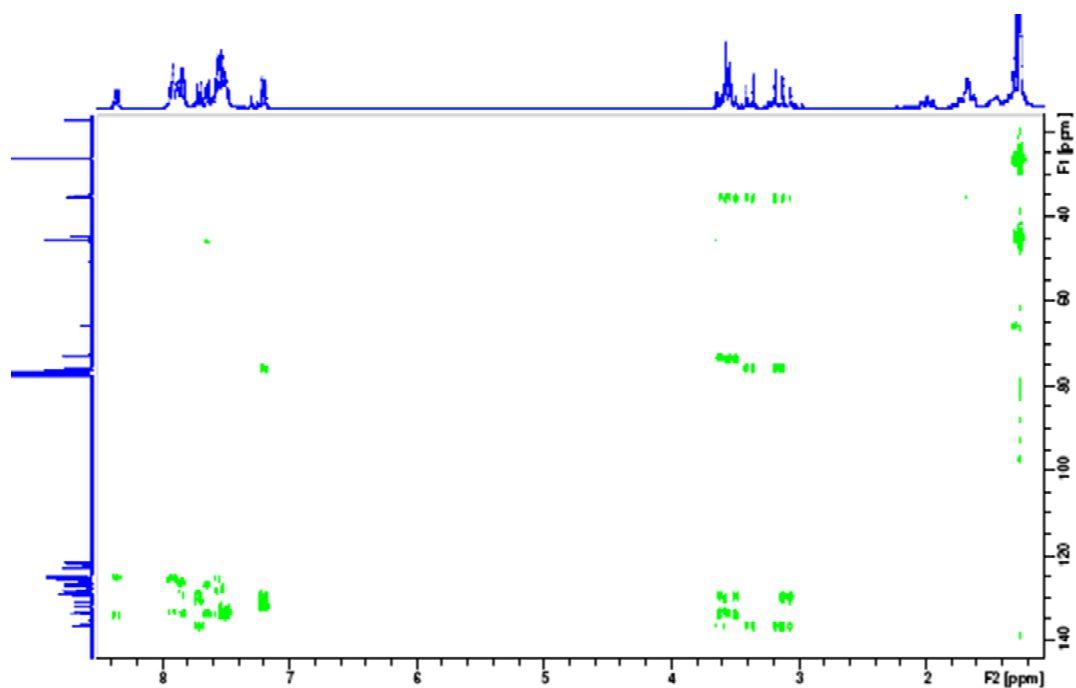


COSY



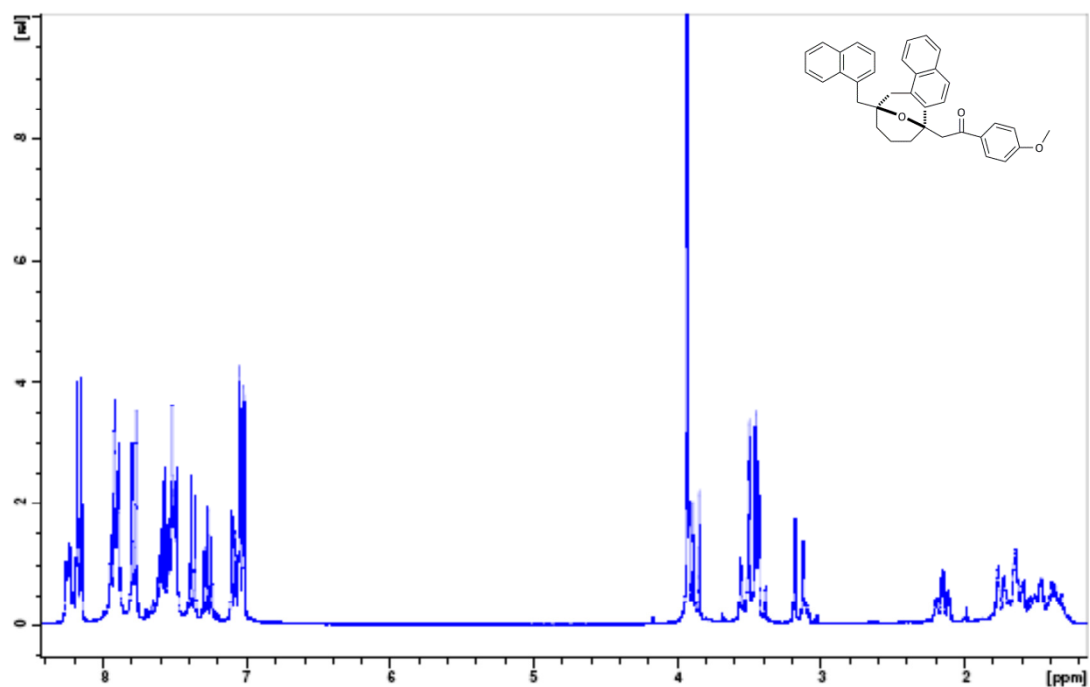
HSQC

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos



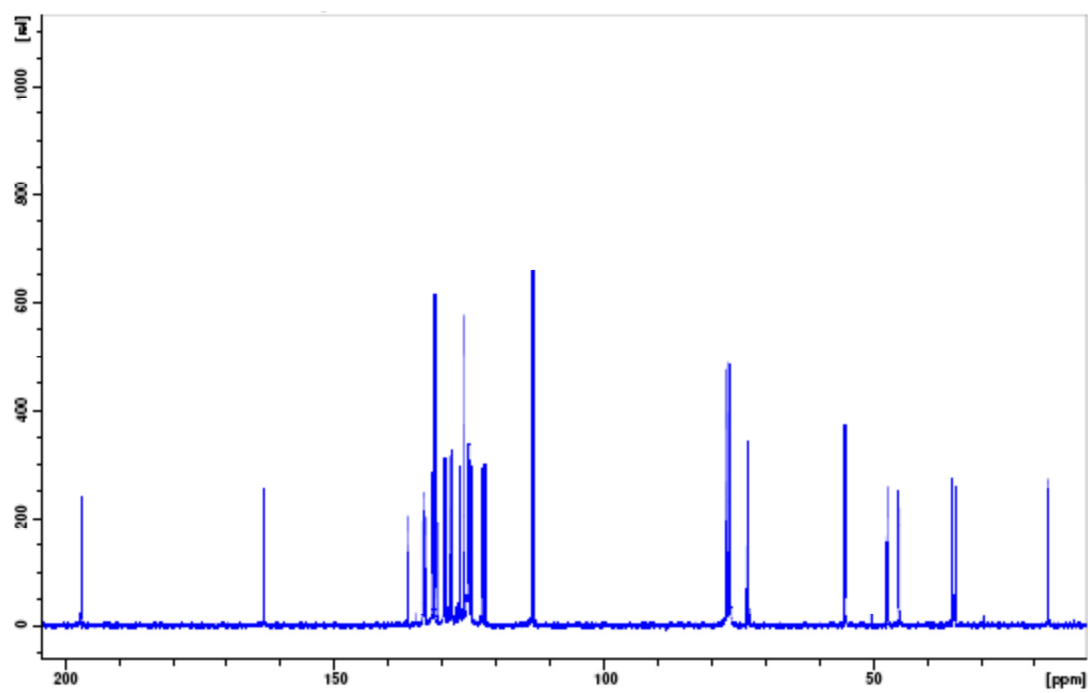
HMBC

1-(4-Metoxifenil)-2- $\{(2R^*,4S^*)$ -2-(1-naftilmetil)-2,4-propano-2,4-dihidro-1H-benzo[*f*]isocromen-4-il}etanona (A-14f)

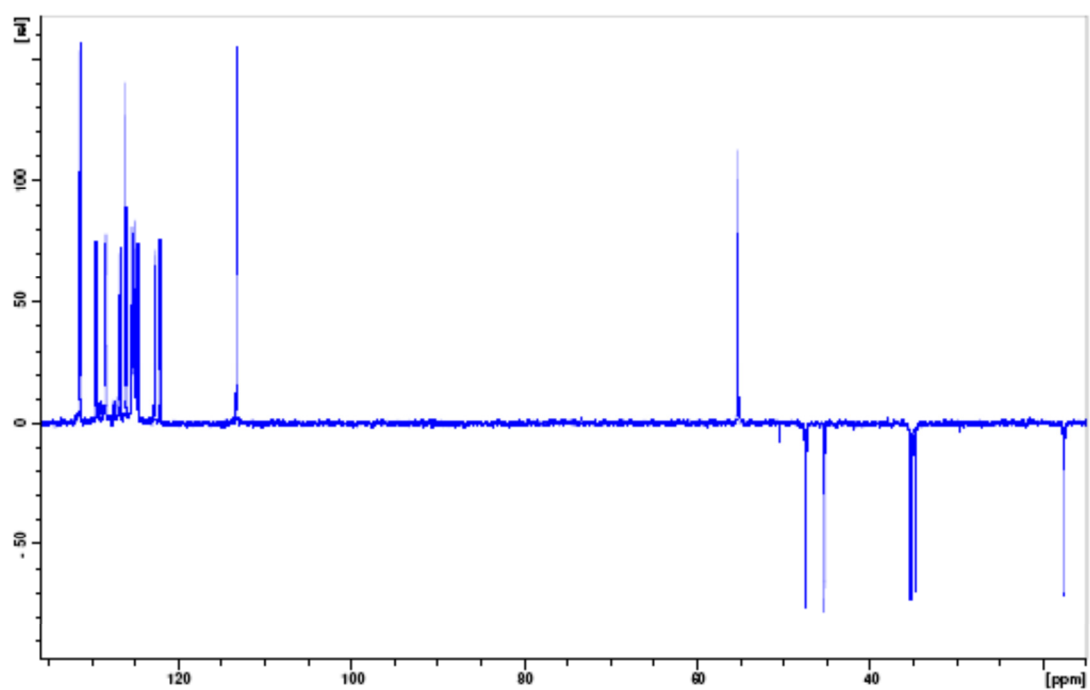


¹H RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



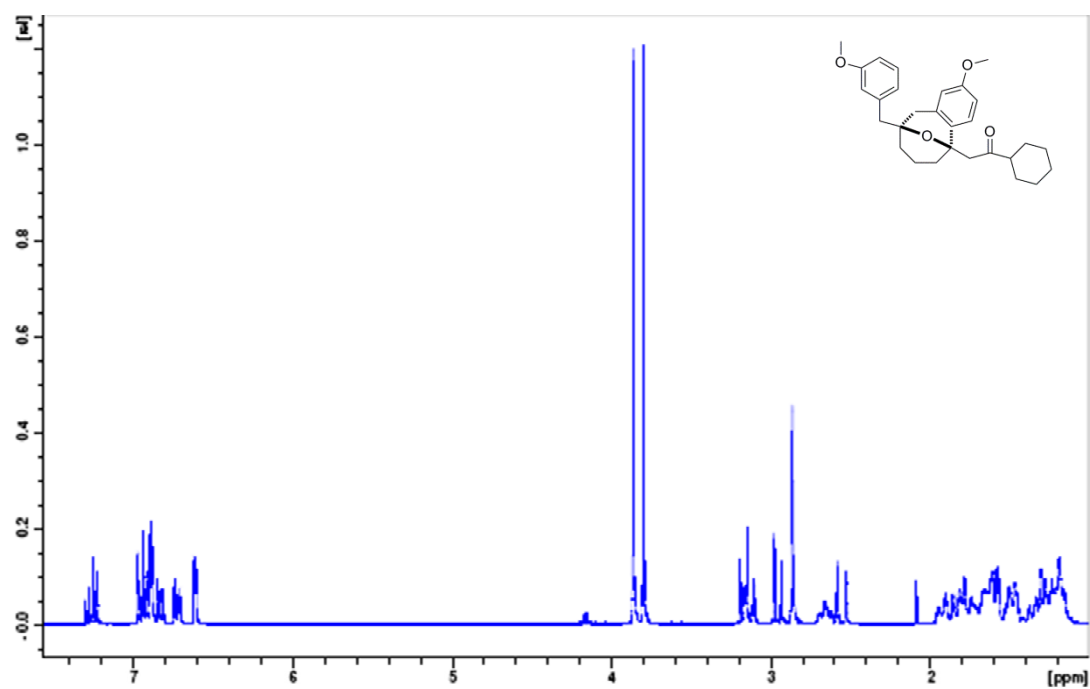
^{13}C RMN



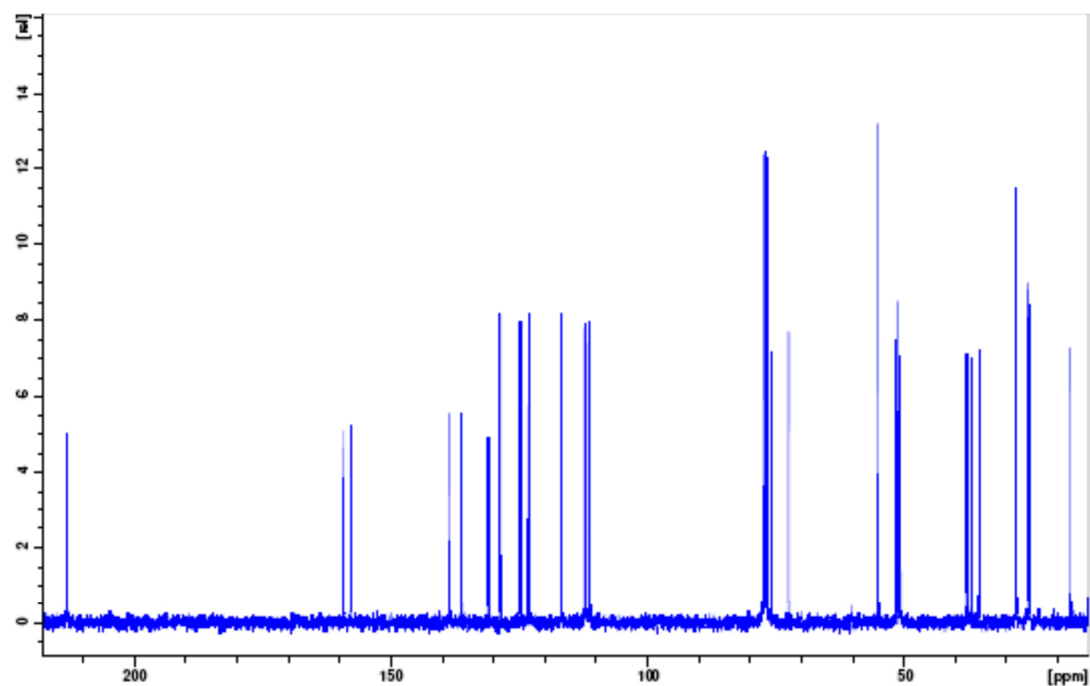
DEPT-135

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

1-(Ciclohexil)-2-[(1*S**,3*R**)-6-metoxi-3-(3-metoxibencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]etanona (A-14g)

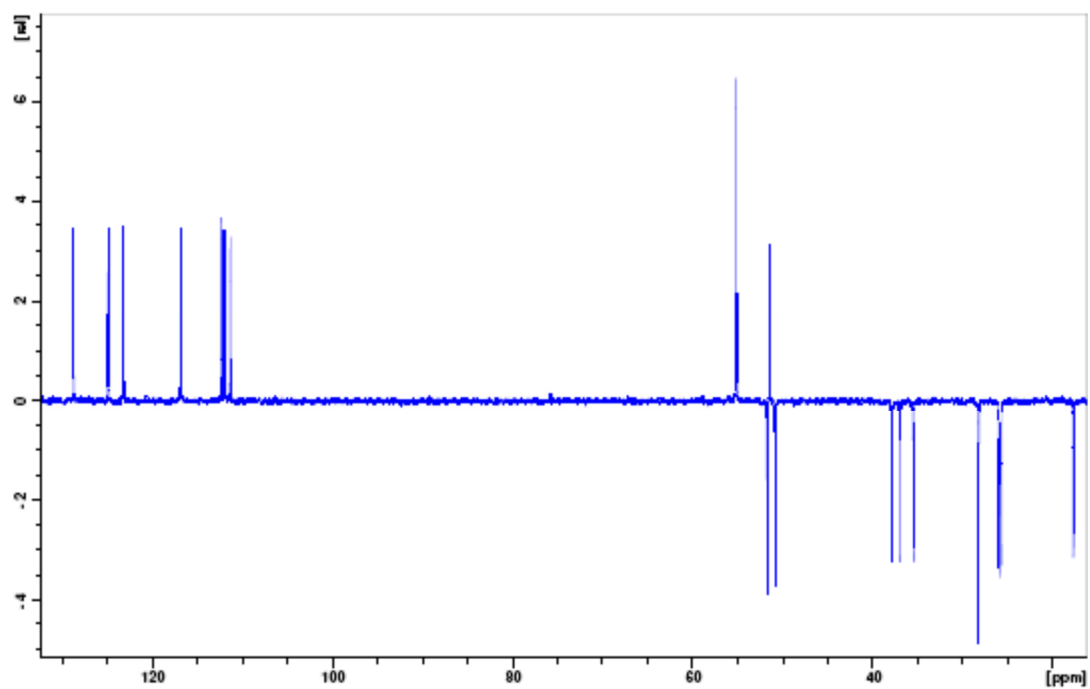


¹H RMN



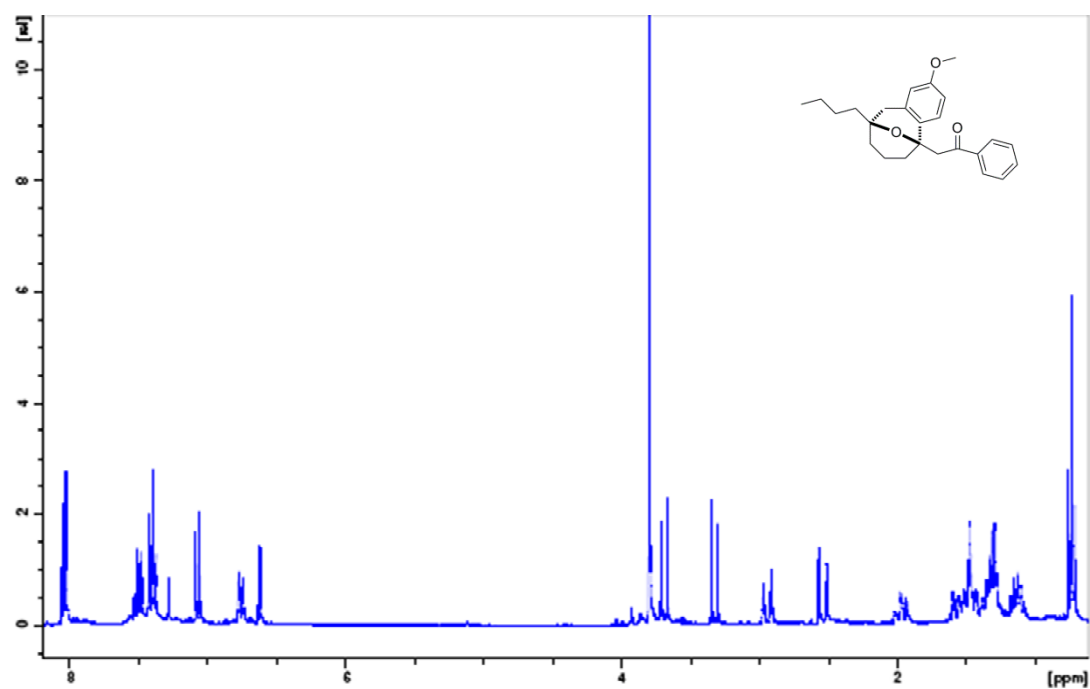
¹³C RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



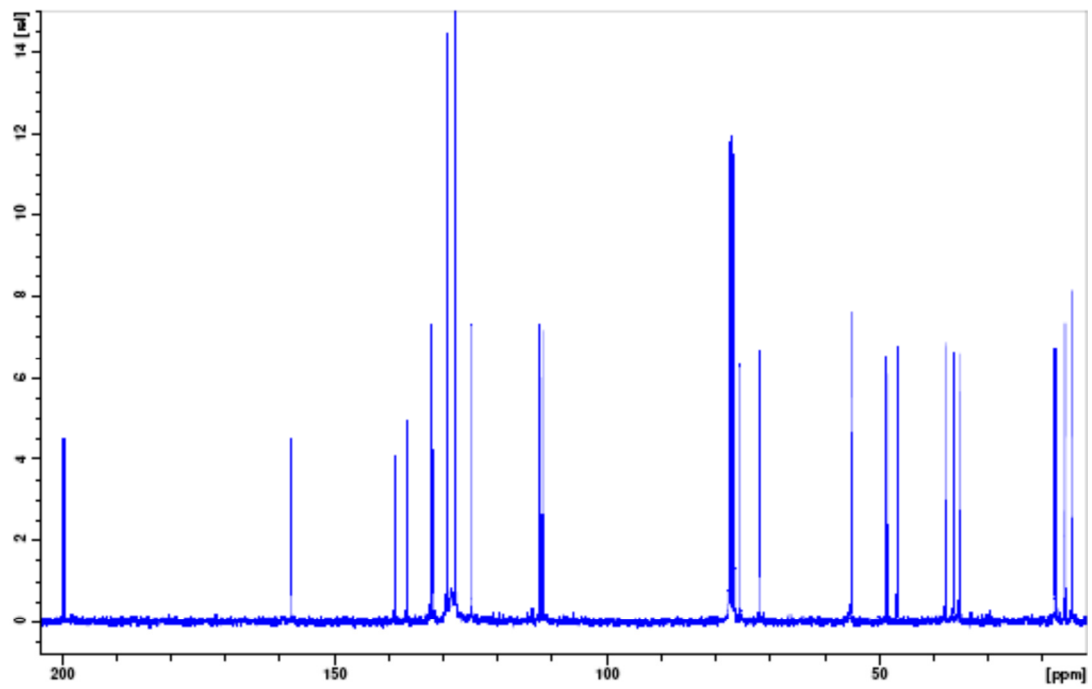
DEPT-135

2-[(1*S**, 3*R**)-3-Butil-6-metoxi-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-1-feniletanona (A-14h)

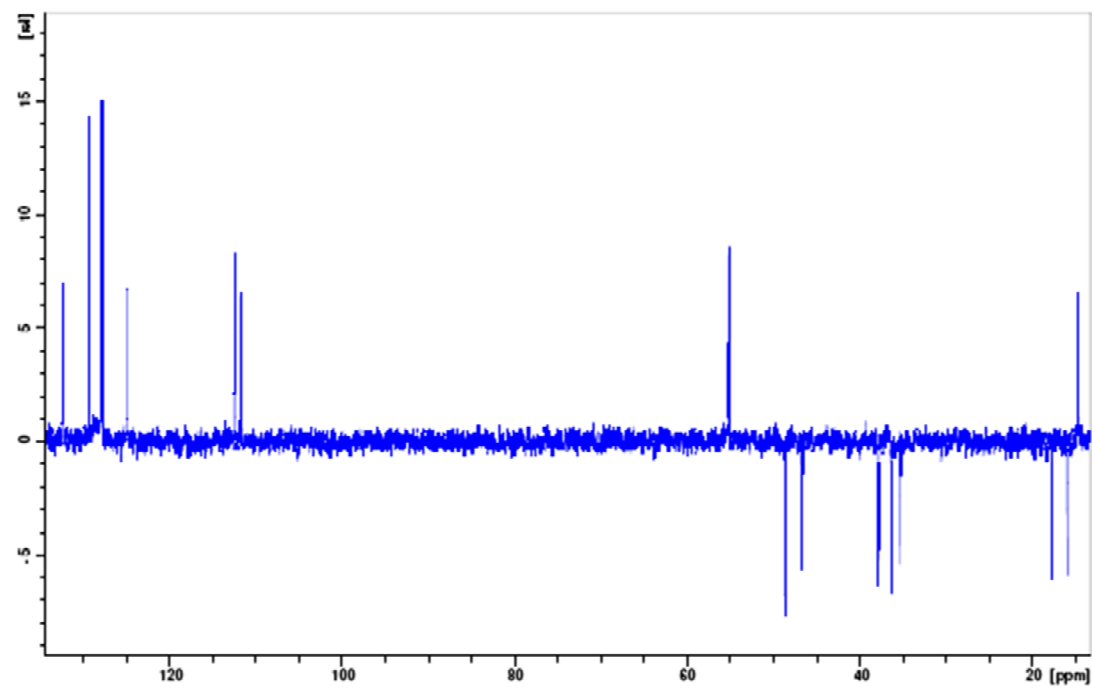


¹H RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



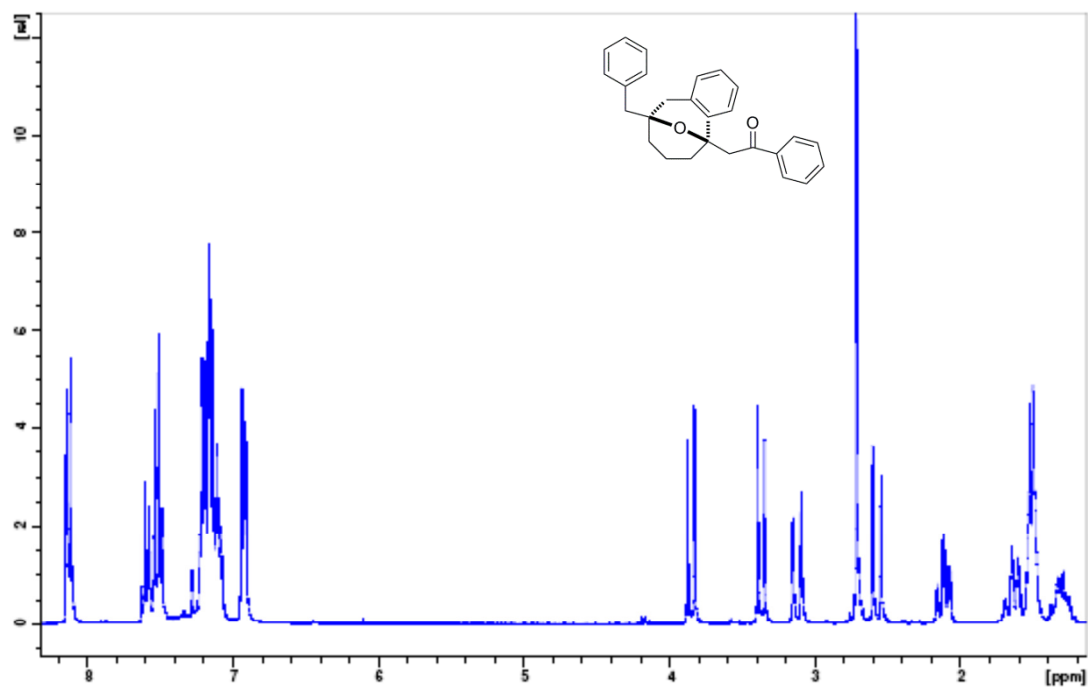
^{13}C RMN



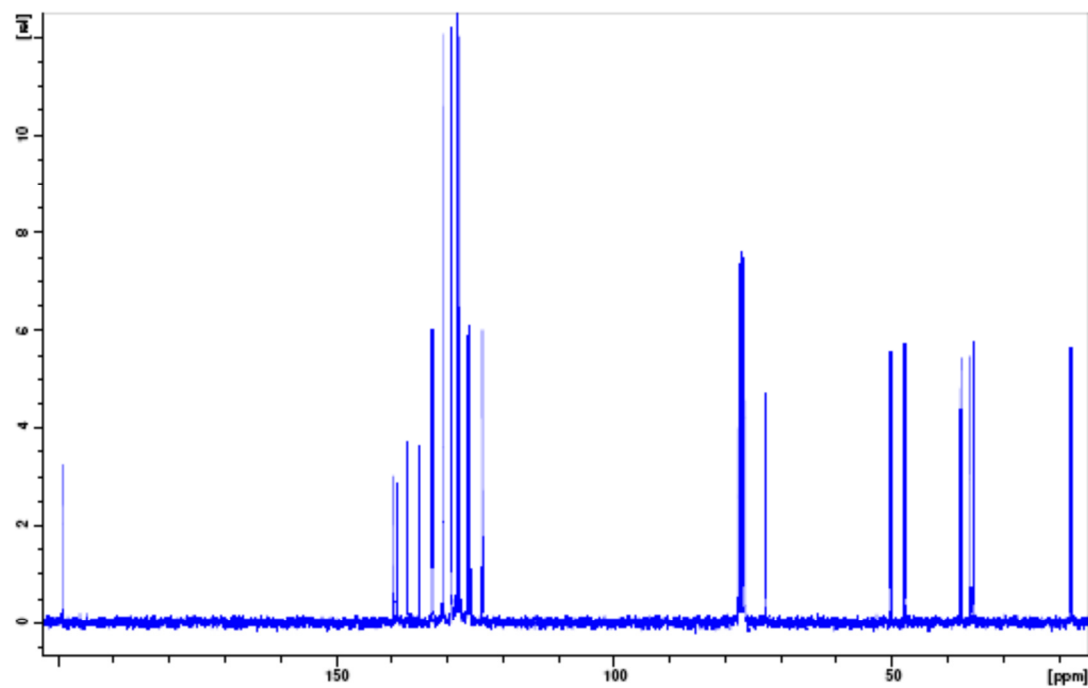
DEPT-135

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

2-[(1*S**,3*R**)-3-Bencil-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-1-feniletanona
(A-14i)

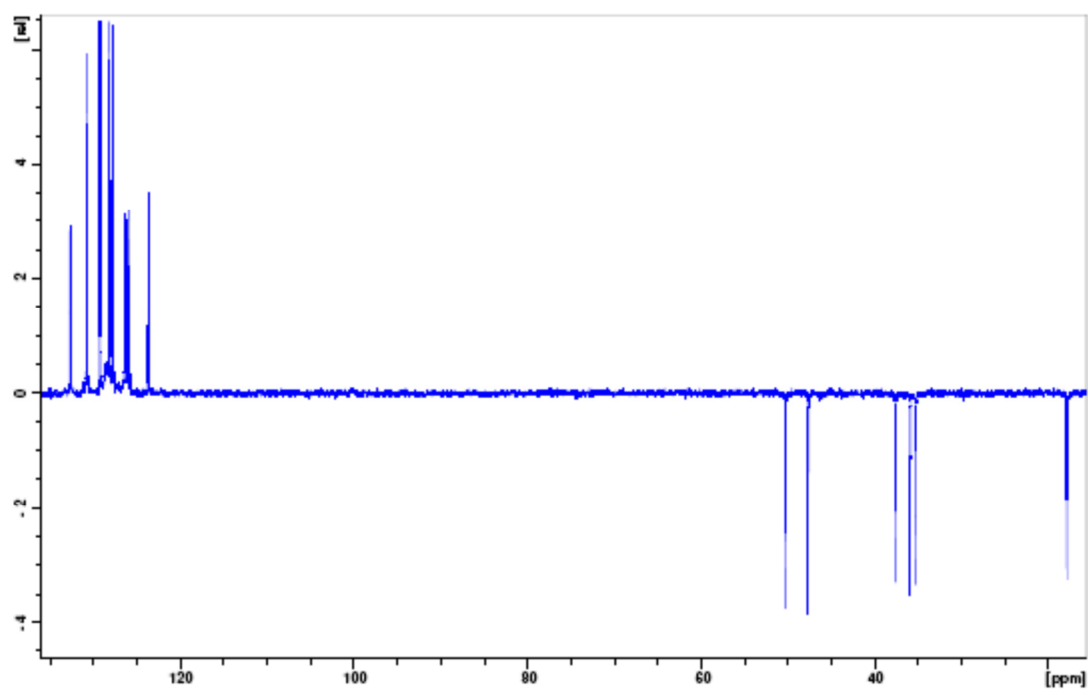


¹H RMN



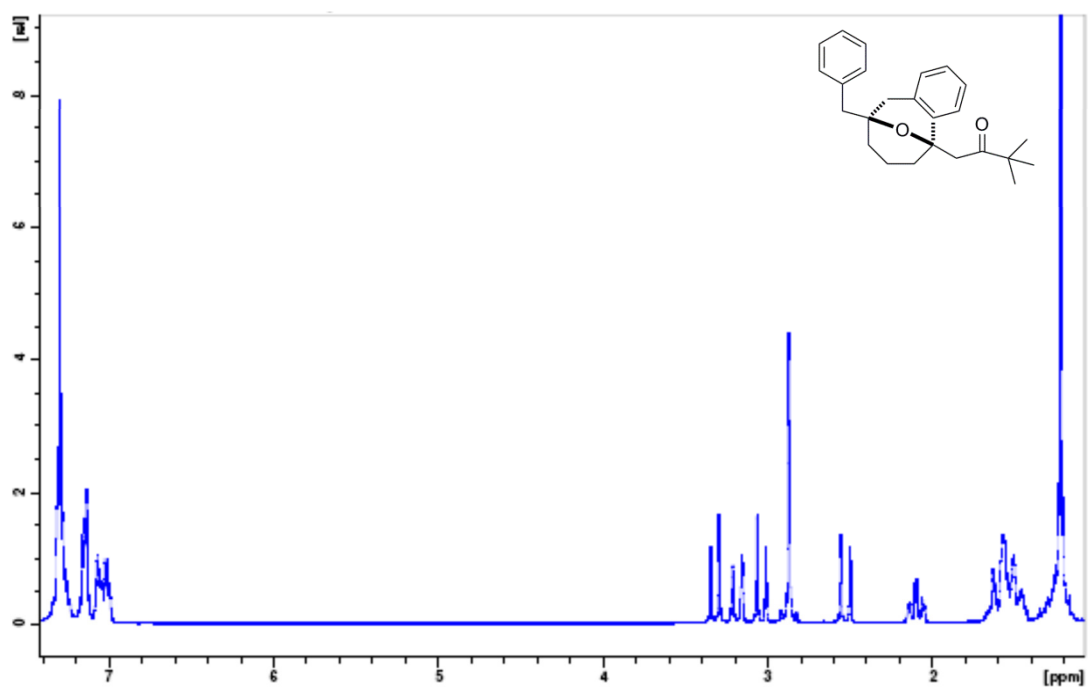
¹³C RMN

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos



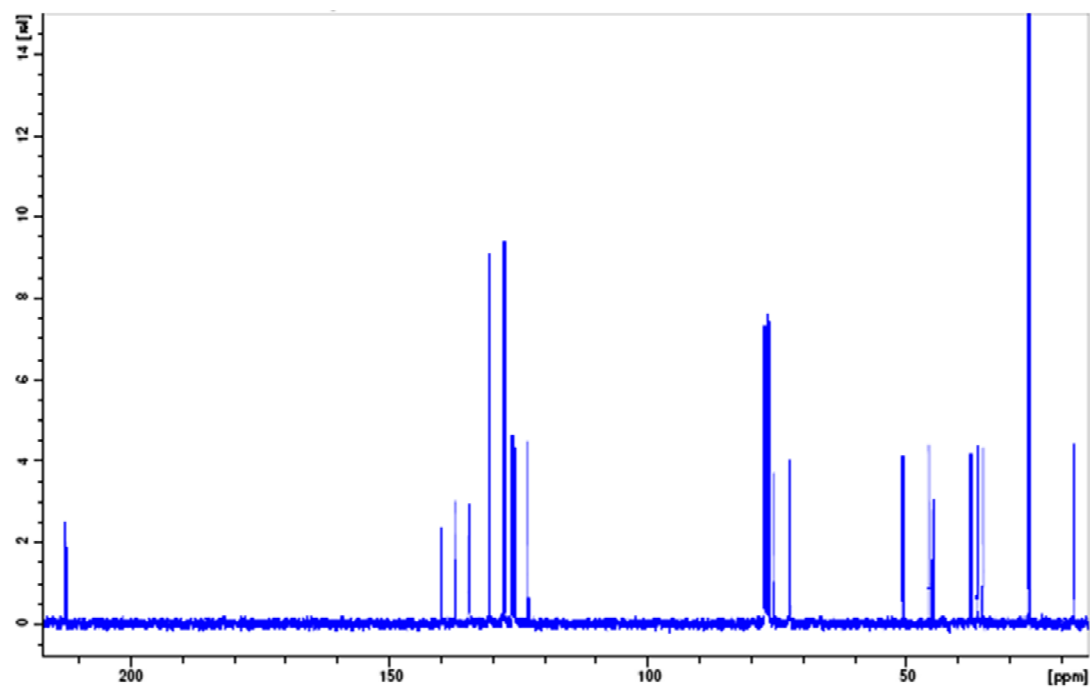
DEPT-135

1-[(1*S**,3*R**)-3-(Bencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-3,3-dimetilbutan-2-ona (A-14j)

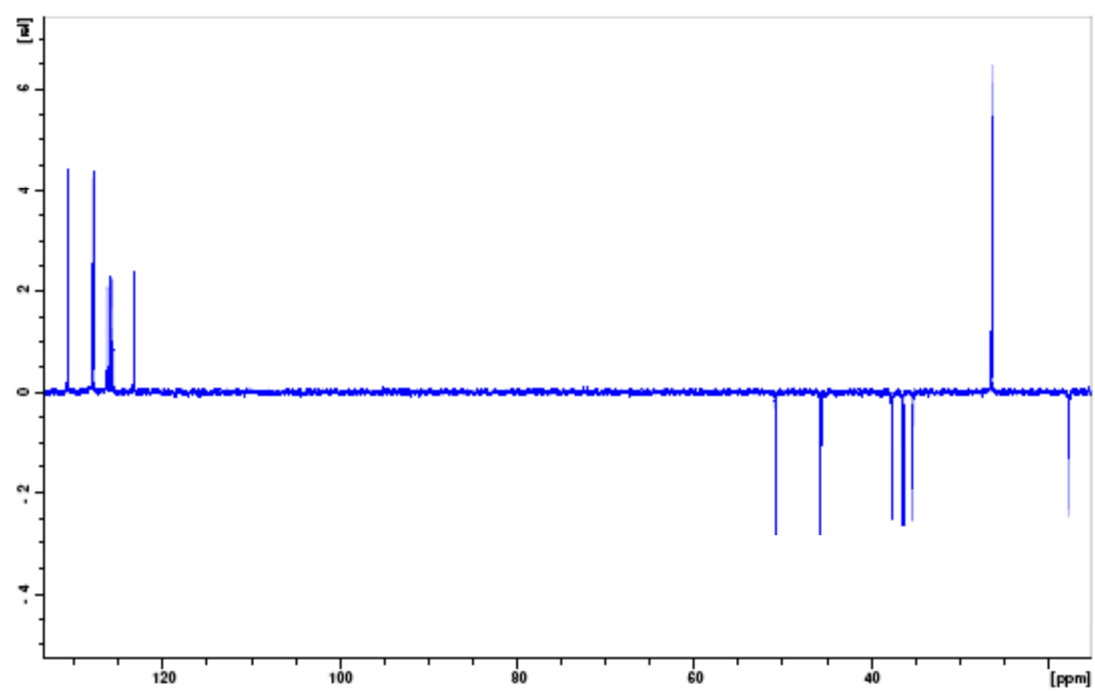


¹H RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



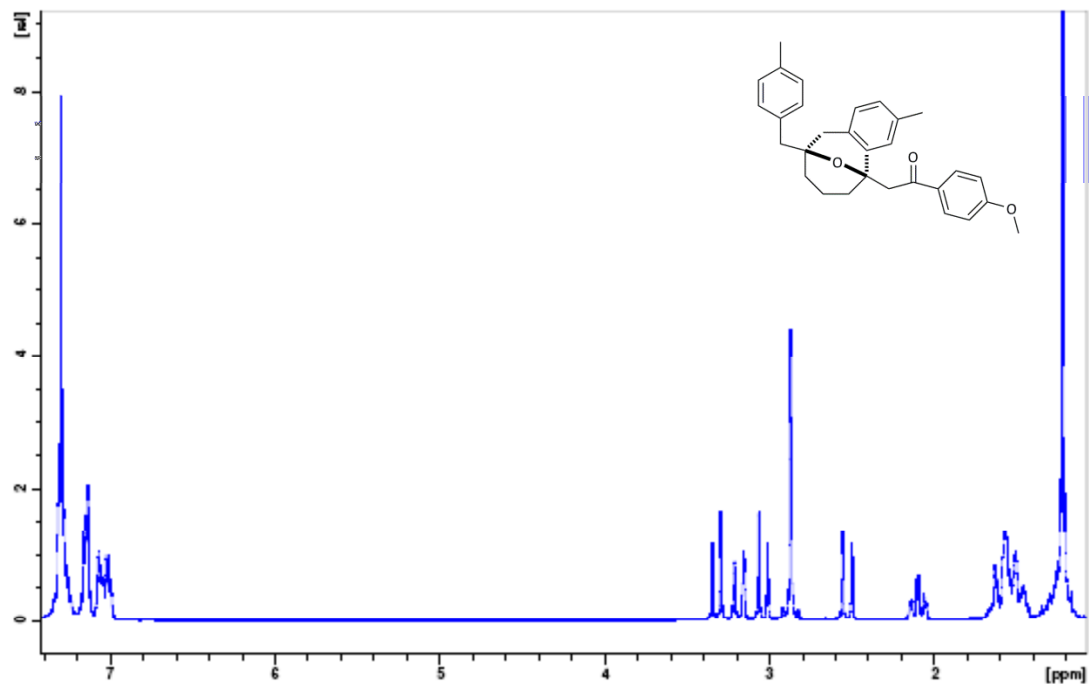
^{13}C RMN



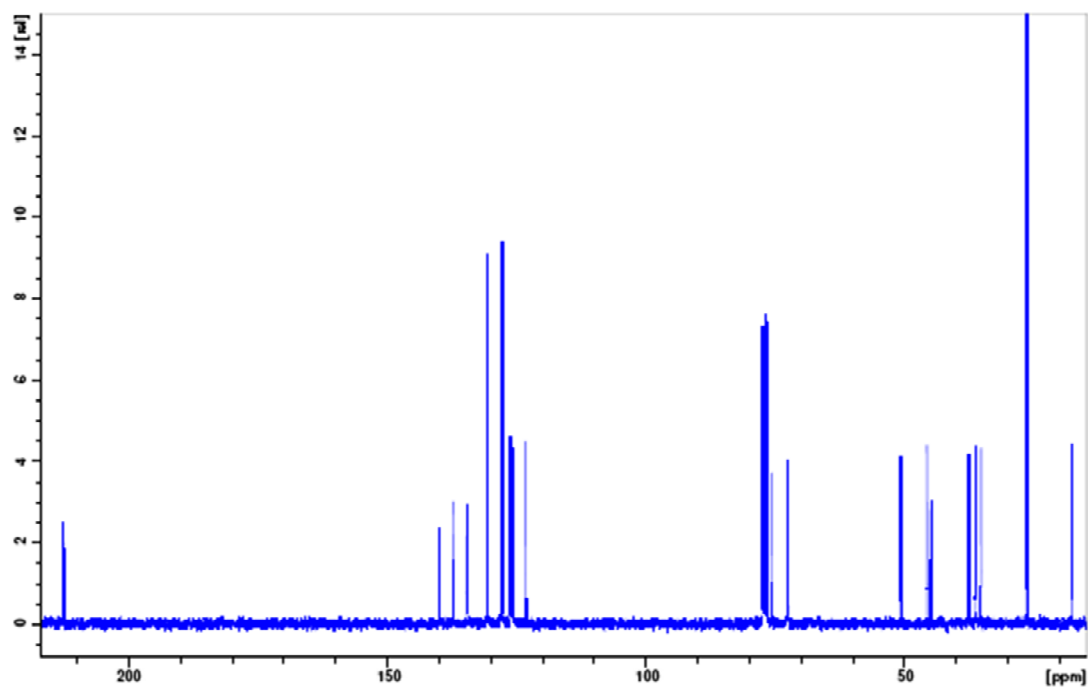
DEPT-135

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos

2-[(1*S**,3*R**)-7-Metil-3-(4-metilbencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-1-(4-metoxifenil)etanona (A-14k)

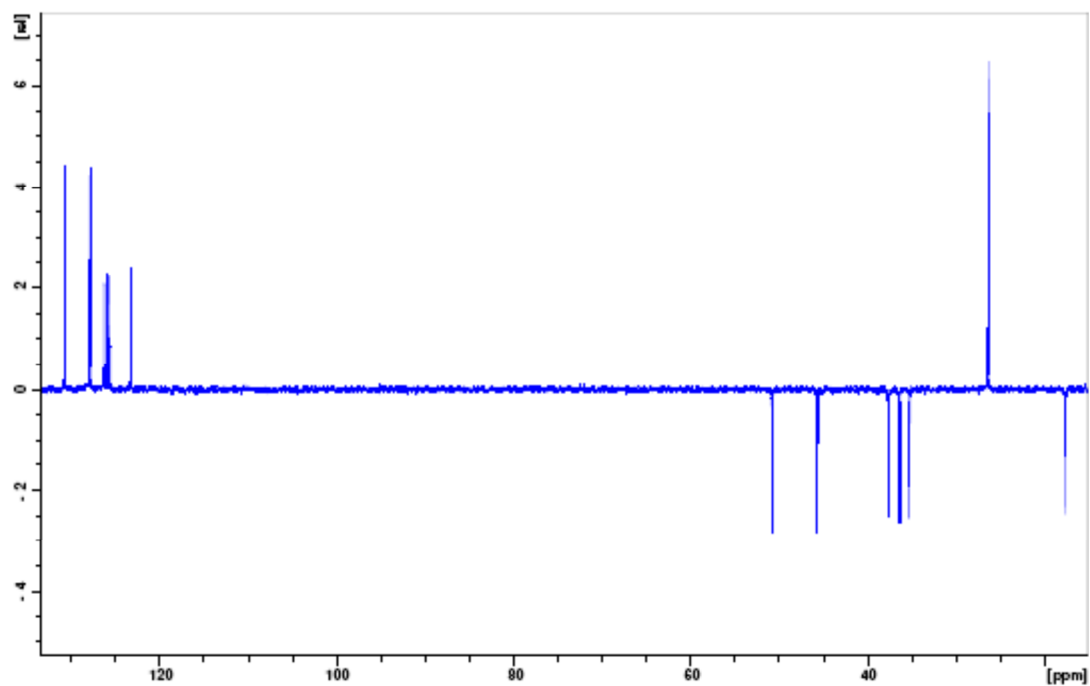


¹H RMN



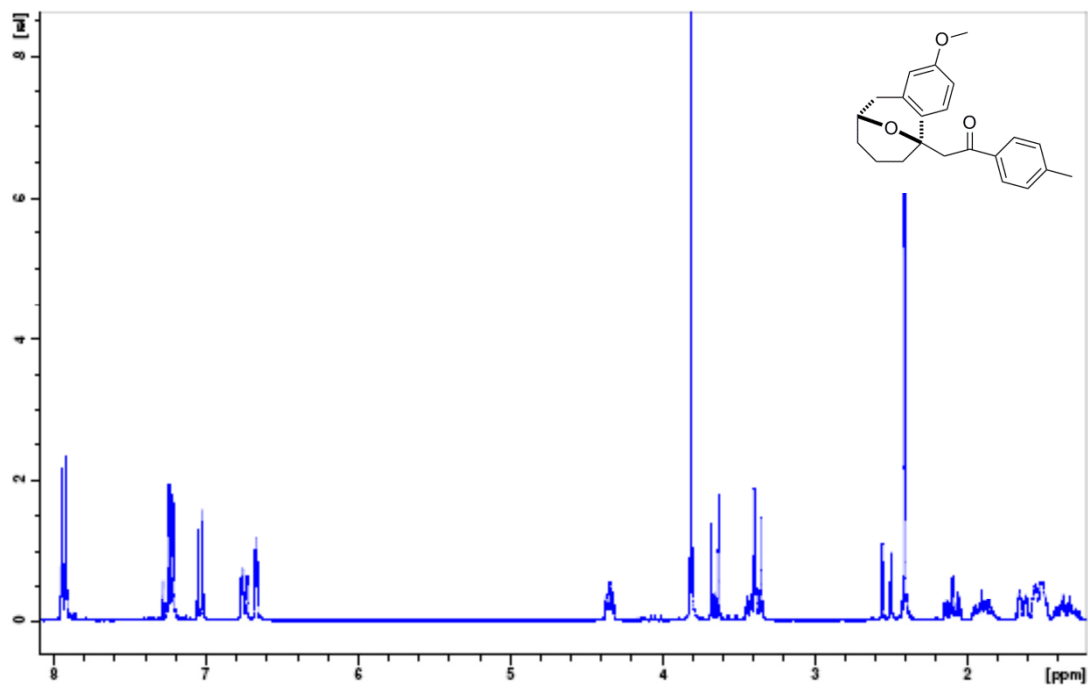
¹³C RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



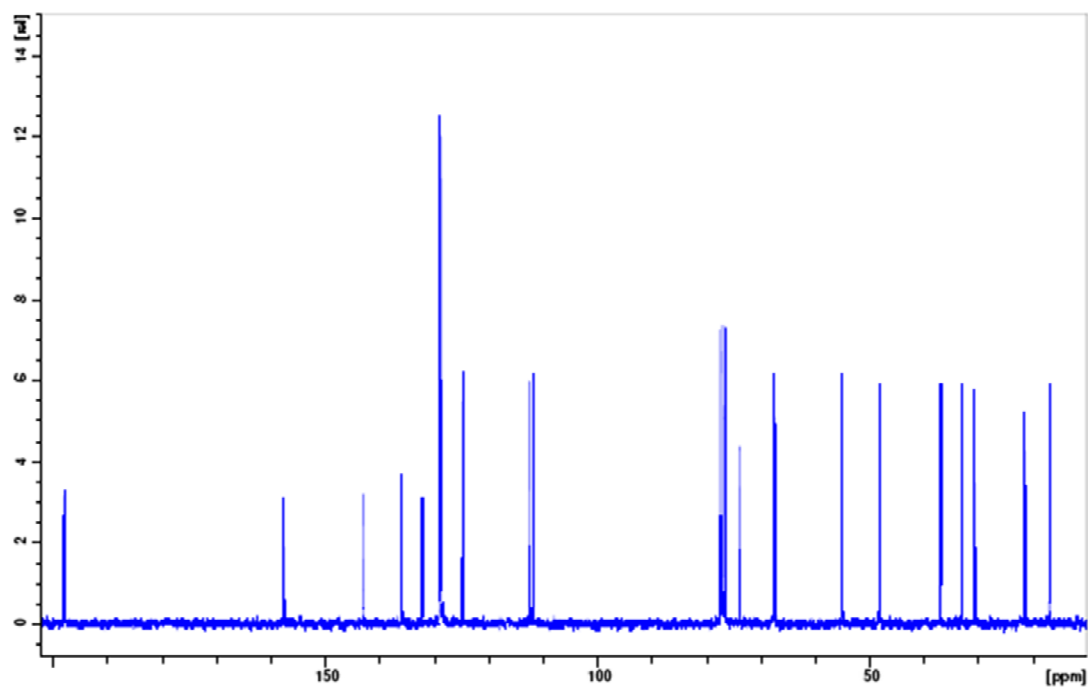
DEPT-135

1-(4-Metilfenil)-2-[(1*S*^{*},3*R*^{*})-6-metoxi-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-
etanona (A-14I)



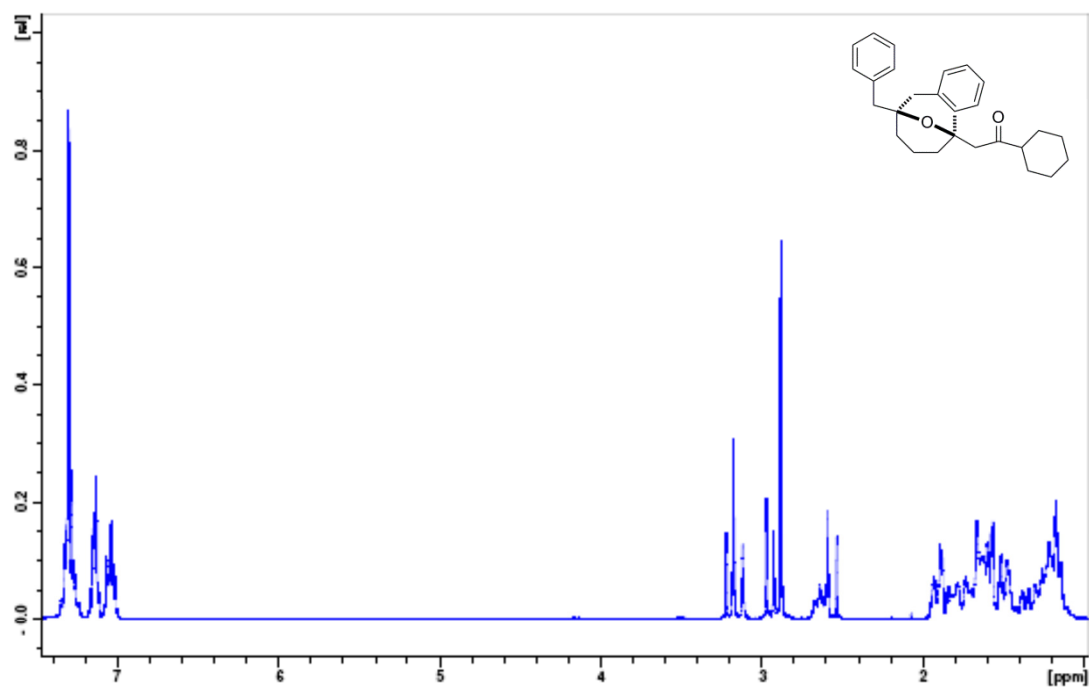
¹H RMN

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos



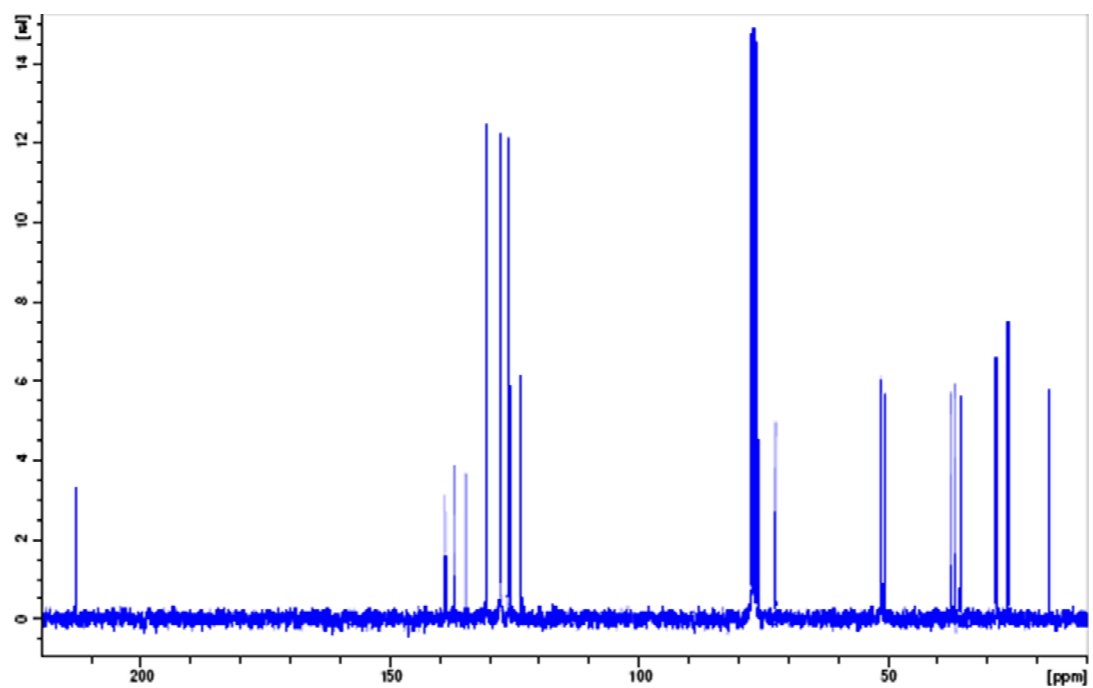
^{13}C RMN

2-[(1*S**,3*R**)-3-(Bencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il] 1-ciclohexiletanona (A-14m)

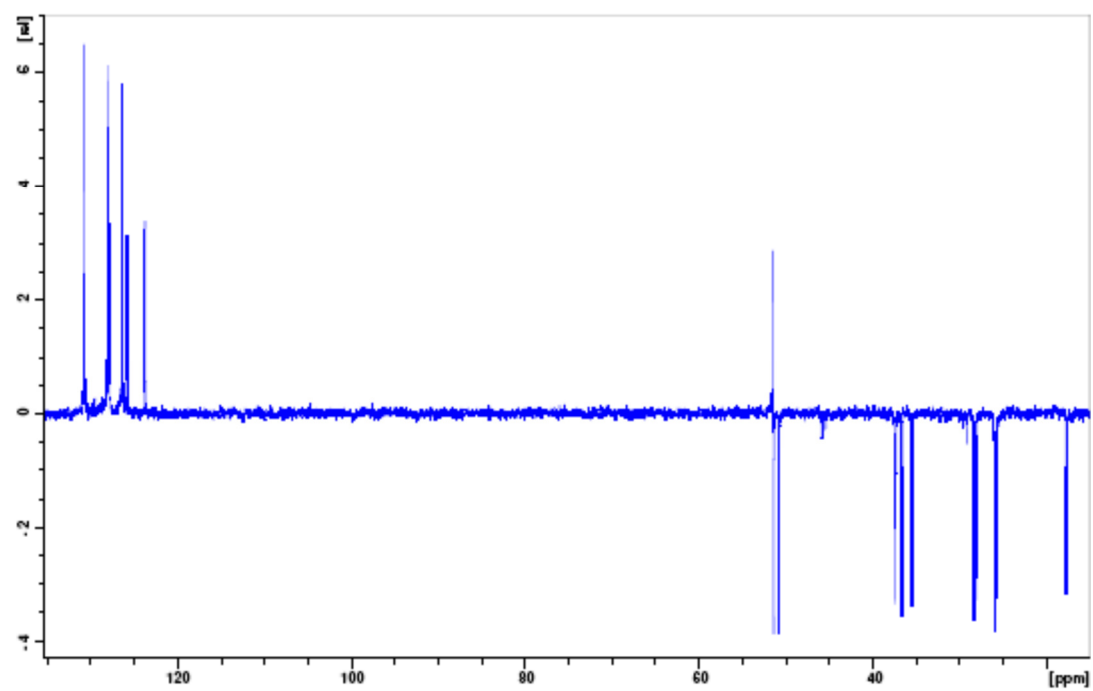


^1H RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



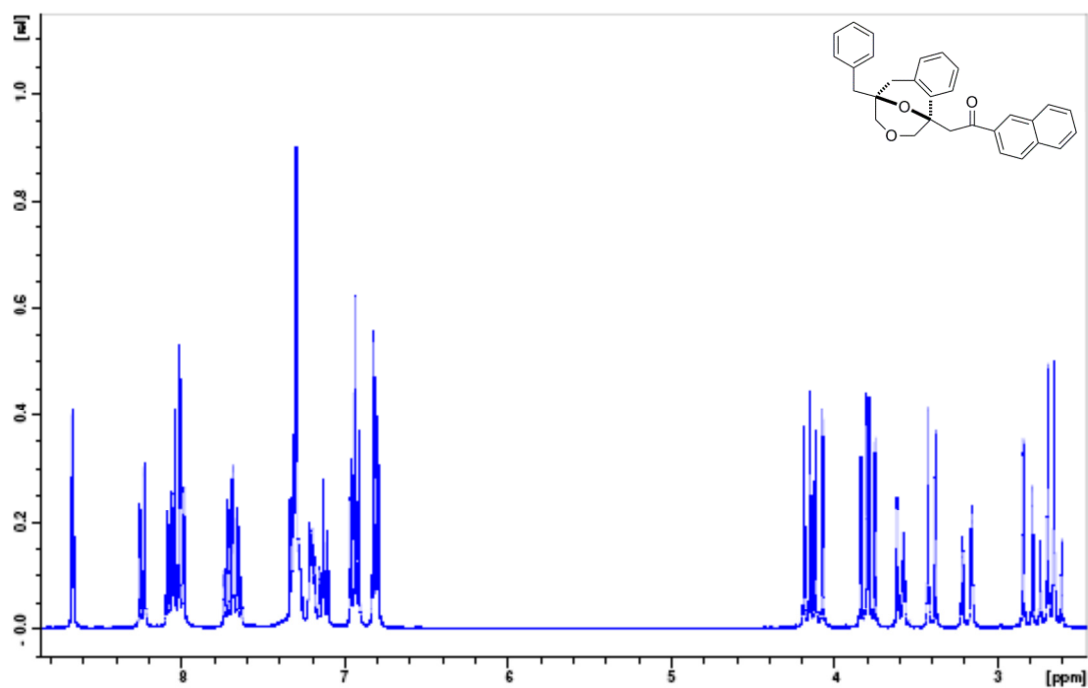
^{13}C RMN



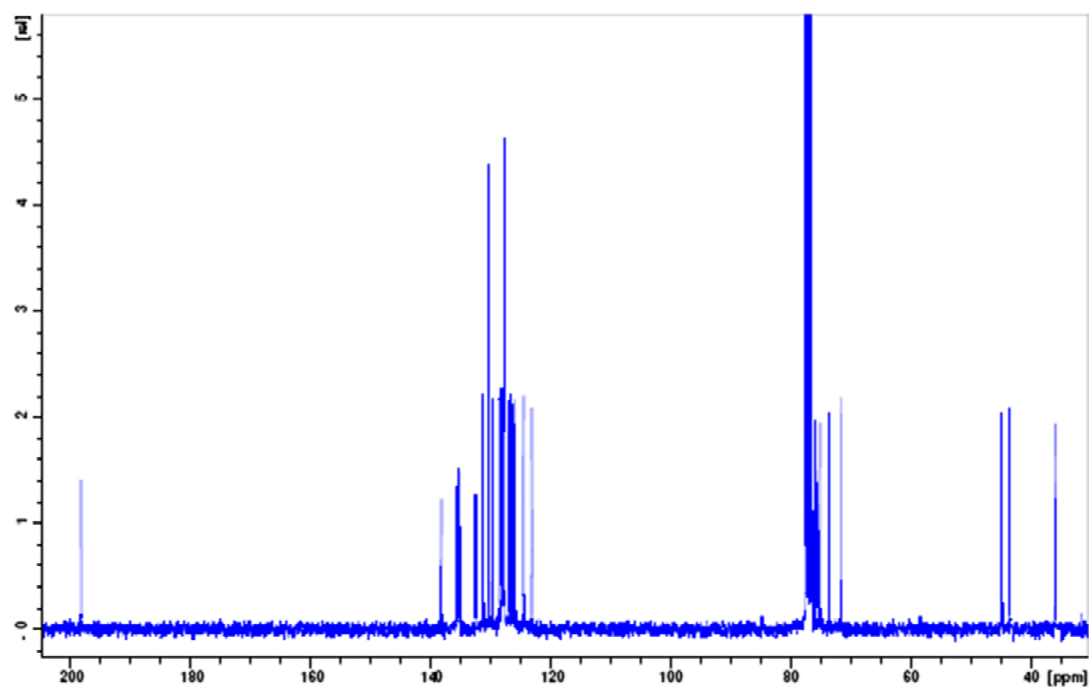
DEPT-135

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos

2-((1*S**,3*R**)-5-Bencil-1,5-epoxi-2,4,5,6-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]oxocin-1-il)-1-(2-naftil)etanona (A-14n)

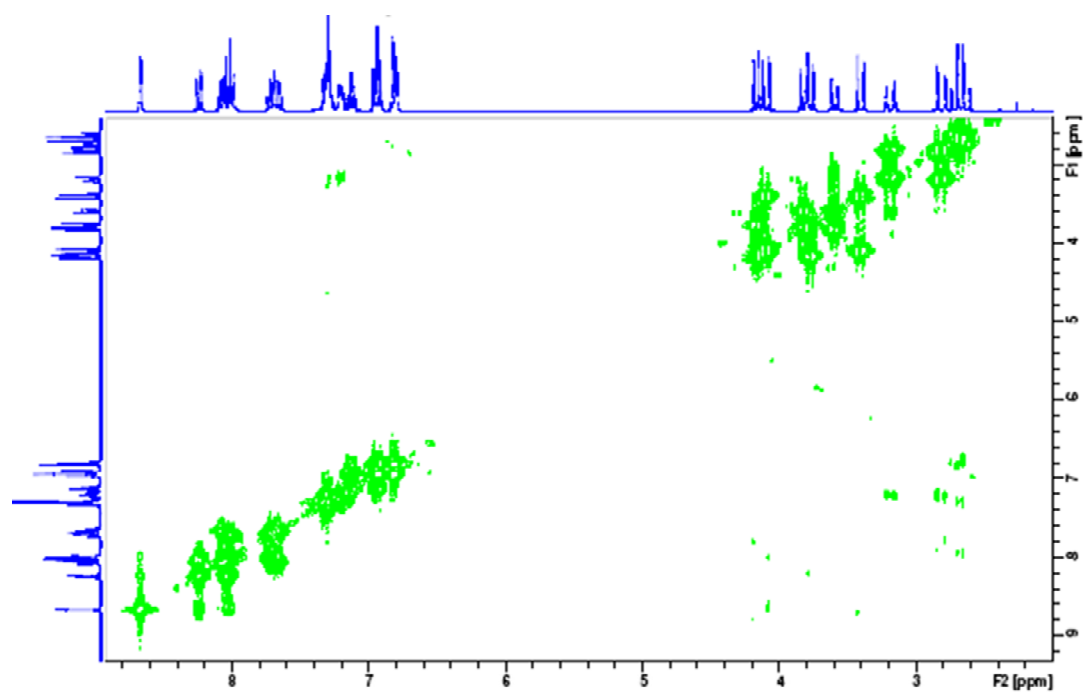


¹H RMN

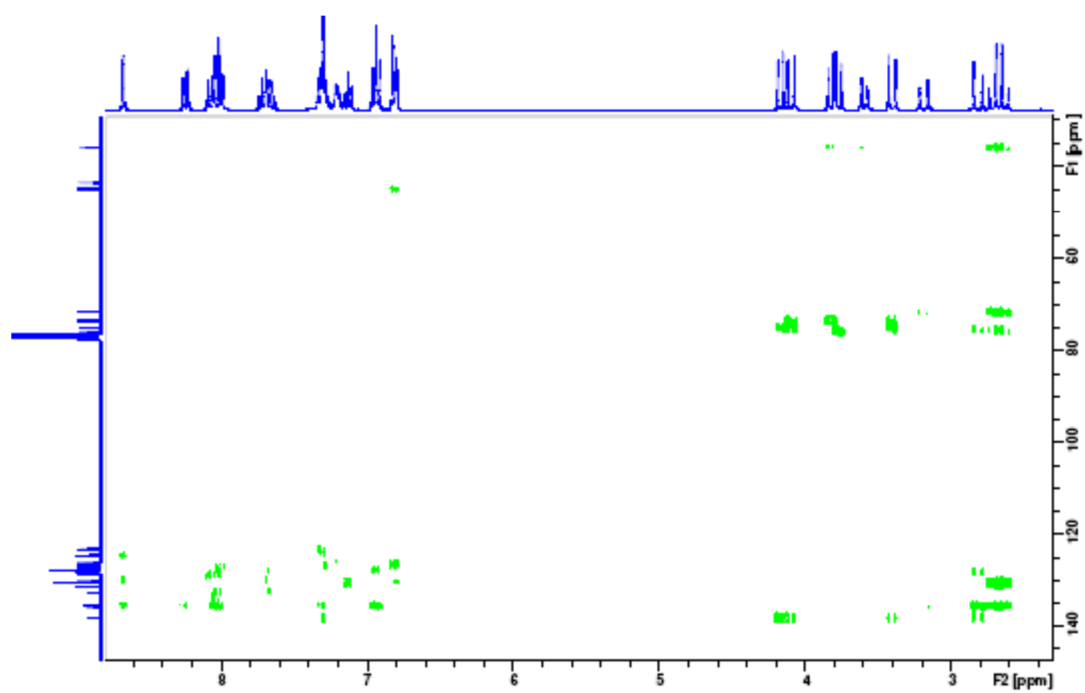


¹³C RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos

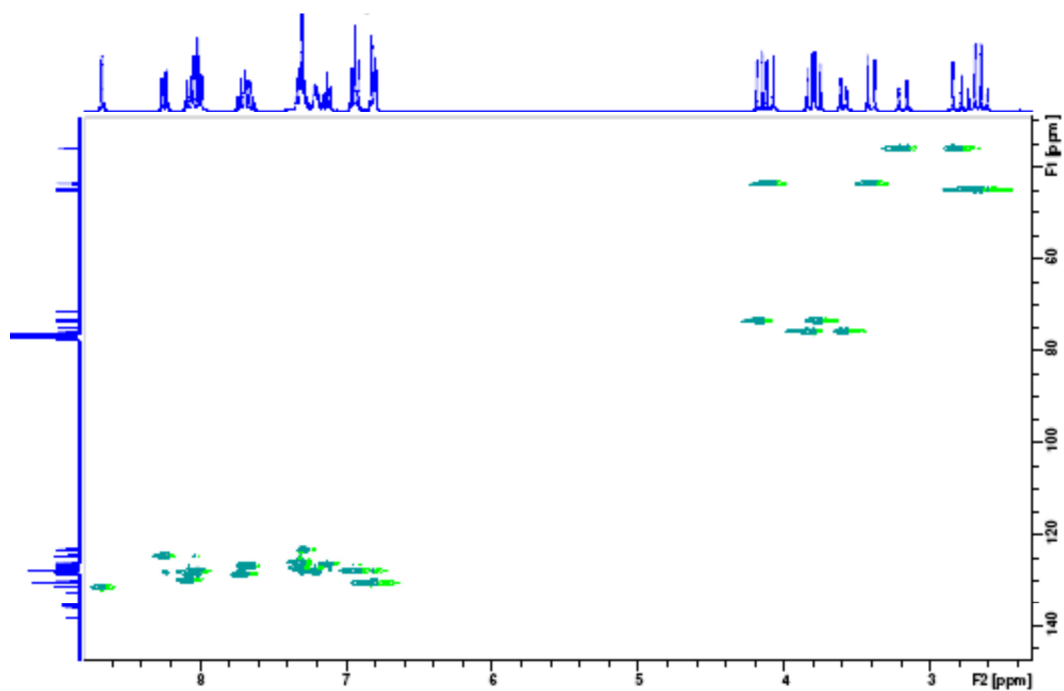


COSY



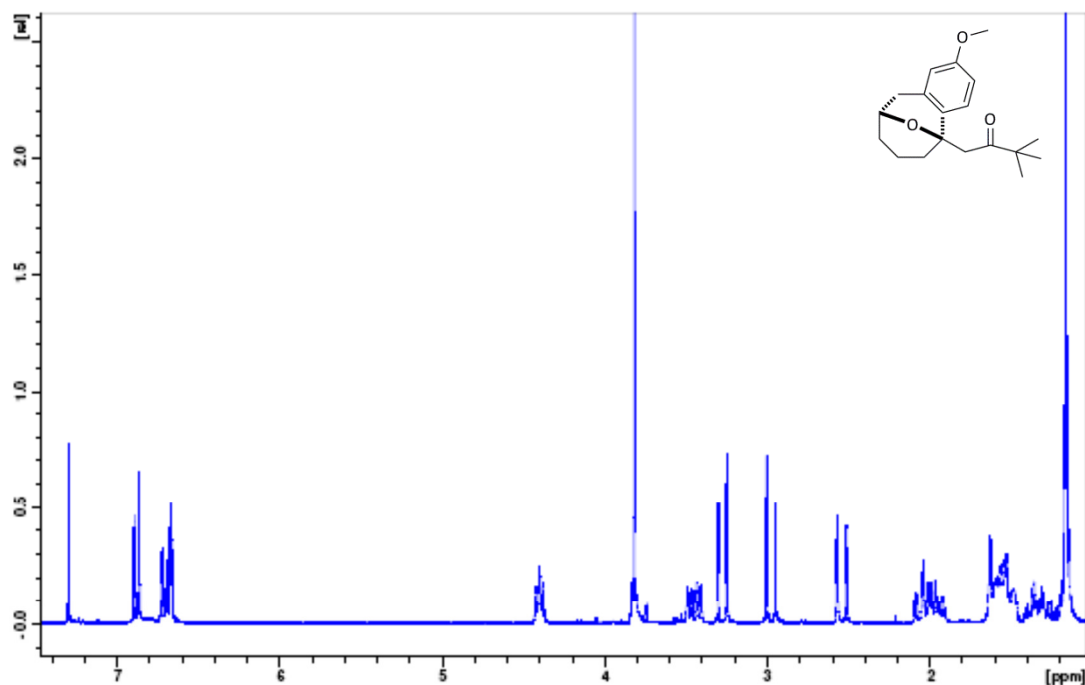
HMBC

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos



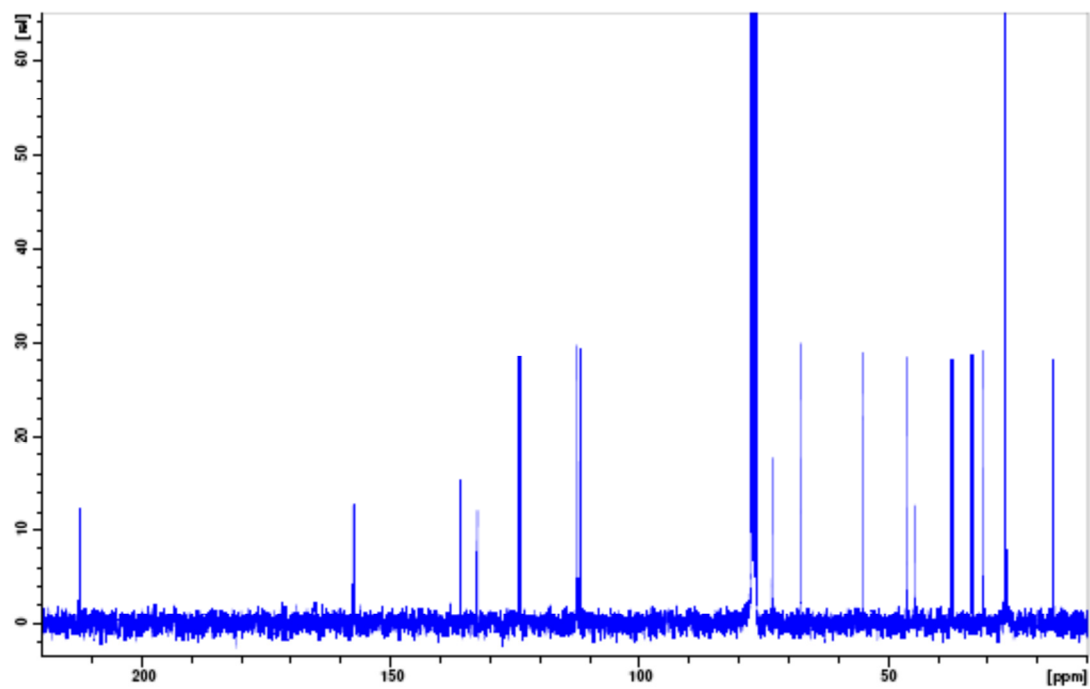
HSQC

1-[(1*S**,3*R**)-3-(Bencil)-1,3-propano-3,4-dihidro-1*H*-isocromen-1-il]-3,3-dimetilbutan-2-ona (A-14o)



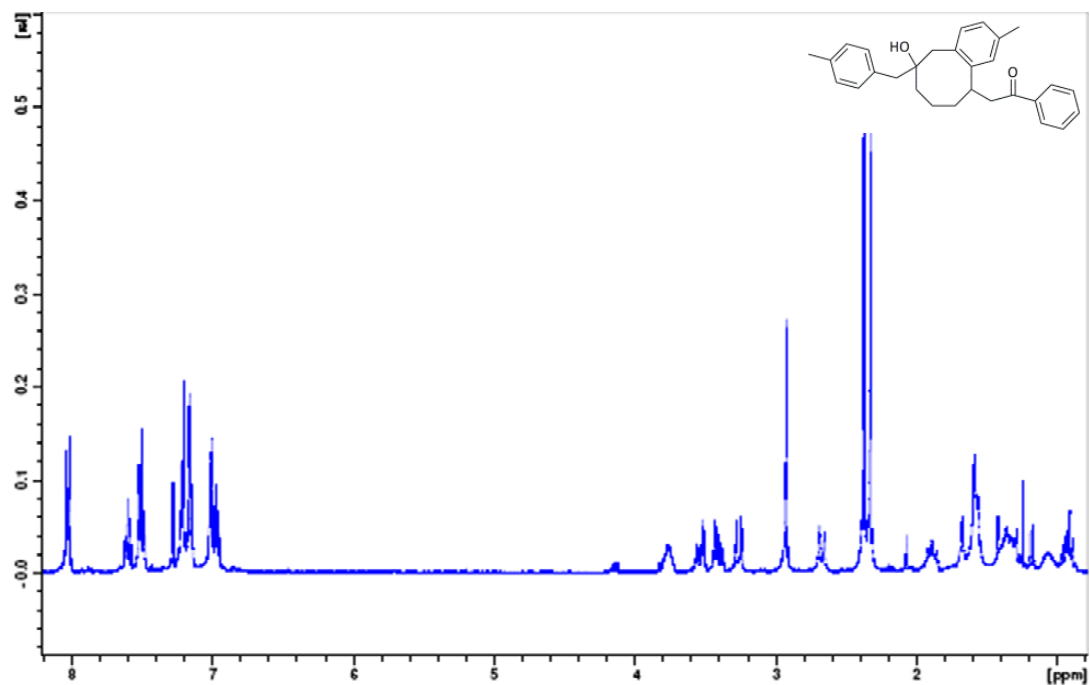
^1H RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



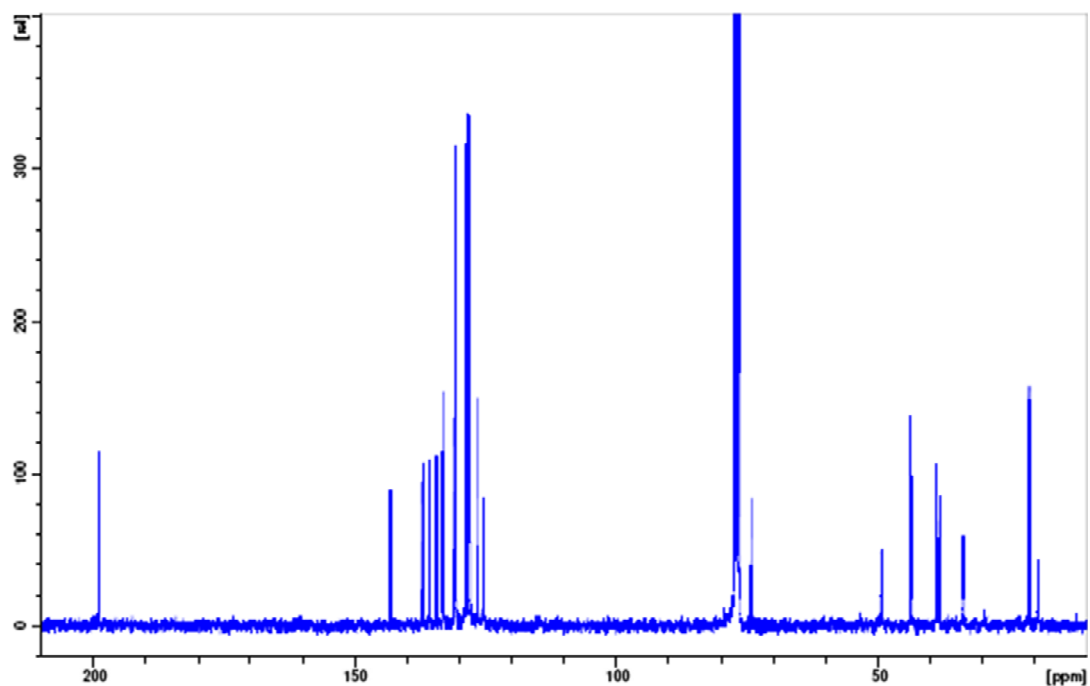
^{13}C RMN

1-Fenil-2-[9-hidroxi-3-metil-9-(4-metilbencil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anulen-5-il]etanona (A-23)



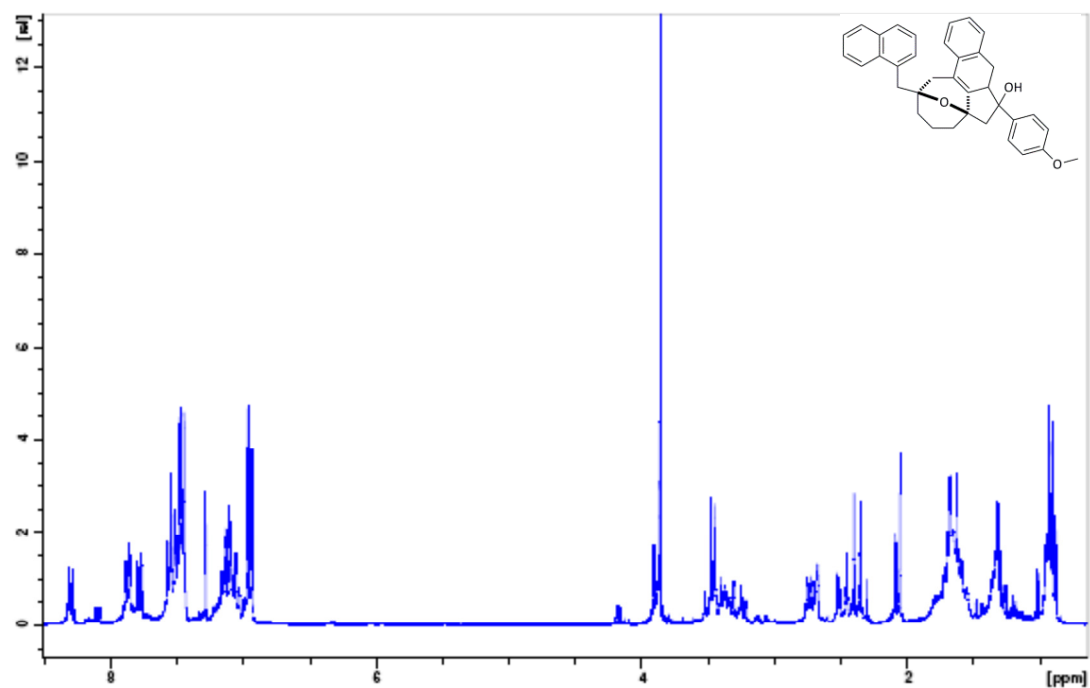
^1H RMN

Capítulo A: Síntesis de biclo[3.3.1]nonanos



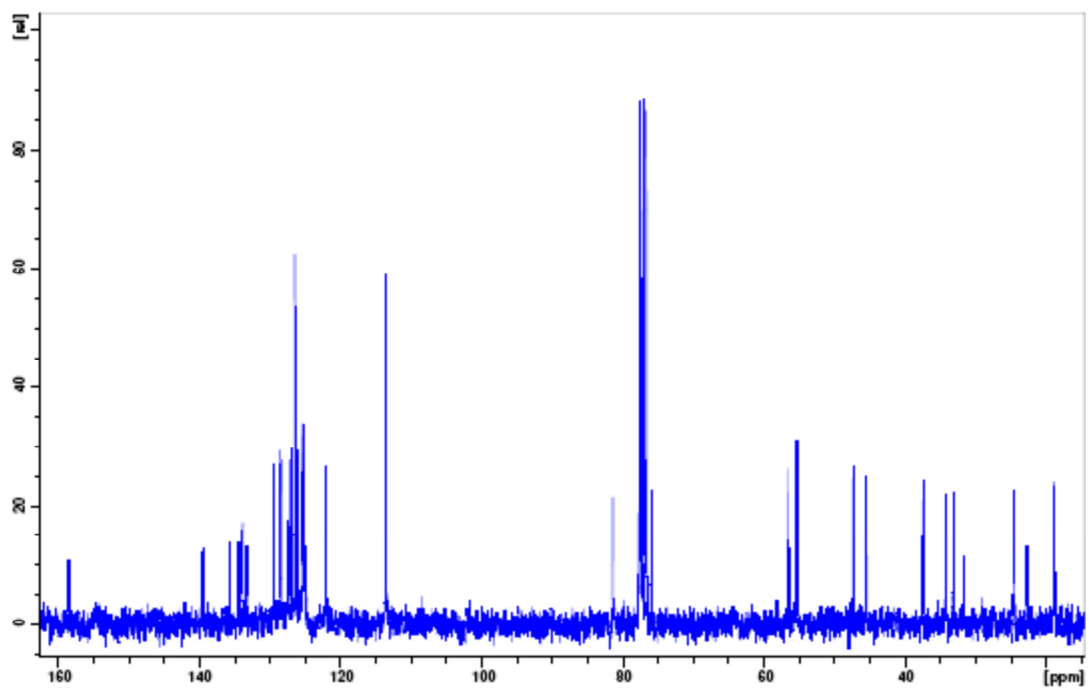
^{13}C RMN

5-(4-Metoxifenil)-2-(1-naftilmetil)-2,3a-propano-2,3a,4,5,5a,6-hexahidro-1H-benzo[*f*]ciclopenta[*ij*]socromen-5-ol (A-24)



^1H RMN

Capítulo A: Síntesis de biciclo[3.3.1]nonanos



^{13}C RMN

Capitulo B

**Síntesis de cicloalquilcetonas a través de una reacción
de cicloisomerización de eninos catalizada por
compuestos de platino**

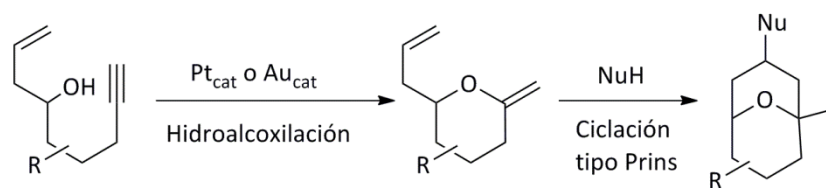
B.1. Introducción

Como se ha señalado en la introducción del capítulo A, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una reacción de síntesis de biclos[3.3.1]nonanos a través de un proceso en cascada hidroalcoxilación/ciclación tipo Prins catalizado por complejos de oro o platino (ver Esquema A.1).^{74a,c} Como se ha visto, esta reacción ha sido el punto de partida para el desarrollo de las reacciones comentadas en el capítulo A de esta memoria. En el contexto de la reacción de hidroalcoxilación/ciclación tipo Prins es preciso señalar que durante los estudios llevados a cabo se evaluó la posibilidad de utilizar diferentes nucleófilos externos (NuH) [Esquema B.1., reacción 1)]. De esta forma se comprobó como nucleófilos oxigenados como alcoholes o ácidos carboxílicos eran nucleófilos apropiados.

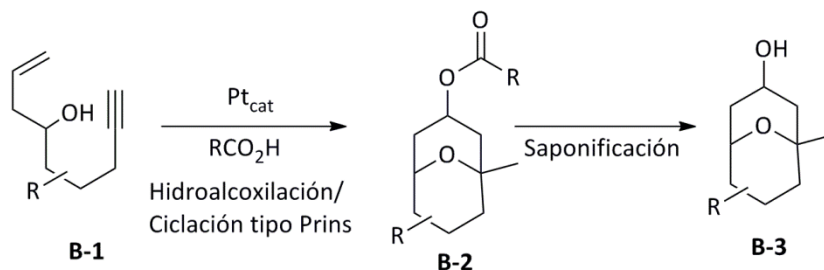
Sin embargo, a pesar del esfuerzo realizado, en ningún caso se había podido llevar a cabo la reacción de hidroalcoxilación/ciclación tipo Prins con agua (H₂O) como nucleófilo externo. Esta reacción hubiera sido particularmente interesante porque nos hubiera permitido acceder a los alcoholes **B-3** de una forma fácil y directa. En este contexto, se ha de reseñar que la única estrategia que permitió acceder a dichos alcoholes **B-3** fue la señalada en el Esquema B.1, reacción 2 que consistió en la utilización como nucleófilo externo de un ácido carboxílico para sintetizar el correspondiente éster **B-2**. La posterior reacción de saponificación condujo a los alcoholes deseados **B-3**. Como ya se ha señalado, una estrategia mucho más eficiente para la síntesis de estos alcoholes hubiera sido la simple reacción del enino **B-1** con agua como nucleófilo externo.

Capítulo B: Síntesis de ciclohexilcetonas

1) Hidroalcoxilación/Ciclación tipo Prins

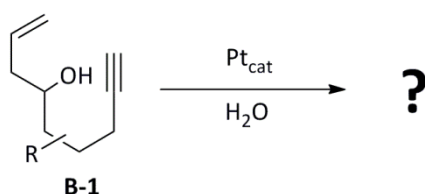


2) Síntesis de hidroxil derivados



Esquema B.1: Reacción de derivados de eninoles en presencia de un ácido- π

En este contexto, nos pareció muy interesante profundizar en el estudio de esta reacción. Más concretamente, el objetivo que nos planteamos fue el estudio de la reacción de derivados de hexin-6-ol **B-1** apropiadamente sustituidos con un grupo alilo, en presencia de agua y utilizando como catalizadores complejos o sales de platino.



Esquema B.2: Objetivo: Estudio de la reacción de eninoles **B-1** en presencia de agua y catalizadores de platino

Con estos antecedentes y este objetivo se desarrolló un trabajo que dió lugar a la publicación que se presenta a continuación. Es preciso señalar que esta publicación apareció destacada en *Synfacts* (M. Lautens, L. Zhang, *Synfacts*, **2012**, *8*, 1212).

A New Mode of Cyclization of Enynes: Synthesis of Cycloalkyl Ketones through a Platinum-Catalyzed Hydrative Cycloisomerization Reaction

Pilar Pardo,^a Amadeo Fernández,^a Francisco J. Fañanás,^{a,*} and Félix Rodríguez^{a,*}

^a Instituto Universitario de Química Organometálica “Enrique Moles”, Universidad de Oviedo. Julián Clavería 8; E-33006 Oviedo, Spain
Fax: (+34)-98-510-3446; e-mail: fjfv@uniovi.es or frodriguez@uniovi.es

Received: April 13, 2012; Revised: May 11, 2012; Published online: July 31, 2012

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201200312>.

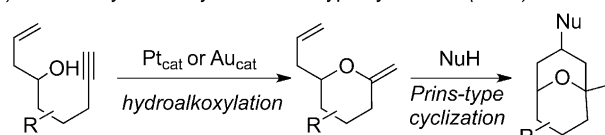
Abstract: A new platinum-catalyzed cascade reaction that proceeds through an unusual cyclization pathway of enyne derivatives is described. This operationally simple, air- and moisture-tolerant reaction affords cycloalkyl ketone derivatives in a straightforward manner. The reaction can be considered as an unprecedented abnormal platinum-catalyzed cyclization of enynes. The role of the platinum catalyst promoting at least three different reactions in this auto-tandem catalytic process should also be remarked. The reaction also includes an unusual site-selective hydration of a practically symmetrical carbon-carbon triple bond directed by a hydroxy group. In this work we also describe the first platinum-catalyzed intramolecular hydroalkylation of an unactivated olefin with a simple dialkyl ketone.

Keywords: C–C coupling; cycloalkanes; enynes; homogeneous catalysis; platinum

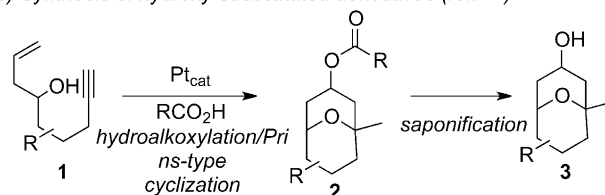
The use of π -acids in homogeneous catalysis has emerged from a mere curiosity a few years ago to a now very useful tool to achieve reactions of value.^[1] Particularly interesting is the application of these carbophilic Lewis acids in the catalytic cycloisomerization of enynes.^[2] In this context, we have recently developed an efficient method for the preparation of [3.3.1] bicyclic compounds from easily available enynol derivatives (Scheme 1, Equation a).^[3] This platinum- or gold-catalyzed process proceeds through an initial intramolecular hydroalkoxylation of the triple bond followed by a Prins-type cyclization reaction. Moreover, the reaction can be performed with different oxygen-, nitrogen- and carbon-centred external nucleophiles (NuH). In this context, we were par-

ticularly interested in the synthesis of the hydroxy-substituted derivatives **3**. We were able to access these products through a two-step sequence involving an initial hydroalkoxylation/Prins-type cyclization of enynol derivatives **1** in the presence of a carboxylic acid as the external nucleophile followed by a saponification of the formed ester **2** (Scheme 1, Equation b). Obviously, compounds **3** could be much more easily available if we could directly perform the hydroalkoxylation/Prins-type cyclization reaction in the presence of water as the external nucleophile. Unfortunately, we could not achieve the direct reaction of enynols **1** and water as the nucleophile under any of the reaction conditions attempted and, in general, this reac-

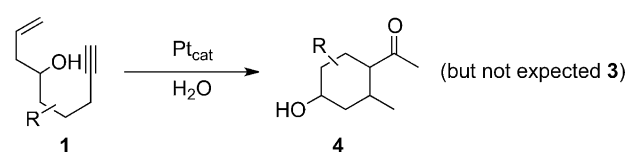
a) Tandem hydroalkoxylation/Prins-type cyclization (ref.^[3])



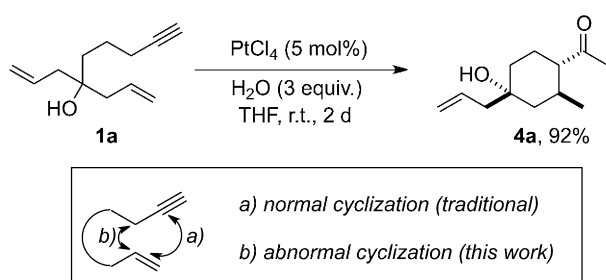
b) Synthesis of hydroxy-substituted derivatives (ref.^[3a])



c) Synthesis of cyclohexyl ketone derivatives (this work)



Scheme 1. Reactions of enynol derivatives in the presence of π -acid catalysts.



Scheme 2. Initial experiment and cyclization modes of enyne derivatives.

tion led to a mixture of several unidentified compounds. However, after some experimentation we could observe the formation of a single product the structure of which surprisingly did not correspond to the expected bicyclic compound **3** but rather to cyclohexyl ketone derivative **4** (Scheme 1, Equation c). Details on this new and unexpected platinum-catalyzed reaction of enynols **1** in the presence of water are given in this communication.

As part of our above commented investigation on the catalytic cycloisomerization reactions of enynols **1**, we sought to determine the reactivity of these reagents in the presence of water. To this end, enynol **1a** was chosen as a model substrate. Following an initial screening of reaction conditions,^[4] we found that by using PtCl_4 as catalyst (5 mol%) in tetrahydrofuran as solvent and in the presence of water (3 equiv.), enyne **1a** was cleanly converted into the cyclohexyl methyl ketone **4a** after two days at room temperature (Scheme 2).^[5] This transformation is remarkable as it supposes an unprecedented mode of cyclization of enynes. Thus, conventional π -acid catalyzed cyclization reactions of enyne derivatives imply the formation of at least a new bond between one carbon of the alkyne and one carbon of the alkene (*normal cyclization*; see Scheme 2). Notably, in the formation of cyclohexyl ketone **4a**, the new carbon-carbon bond occurs between the initially propargylic carbon and one carbon of the alkene (*abnormal cyclization*; see Scheme 2).^[6] It should also be noted that in the transformation of enynol derivative **1a** into compound **4a**, a regioselective hydration of the carbon-carbon triple bond by addition of water to the internal carbon of the alkyne to produce the ketone functionality has occurred.

To evaluate the scope of this atypical cyclization reaction we performed a set of experiments using the enynol derivatives **1** as starting materials (Table 1). As shown, cyclohexyl ketones **4** were isolated in high yields in all cases attempted. Particularly interesting are those reactions performed with enynes **1g–1l** with an internal carbon-carbon triple bond. In these cases, both carbons of the alkyne are sterically and electronically very similar and so, in principle, the hydration

Table 1. Synthesis of cyclohexylketone derivatives **4** from enynols **1**.

Entry	Enynol	R ¹	R ²	Product	Yield [%] ^[a]
1	1a	allyl	H	4a	92
2	1b	<i>n</i> -Bu	H	4b	81
3	1c	Et	H	4c	88
4	1d	Me	H	4d	90
5	1e	<i>i</i> -Pr	H	4e	93
6	1f	H	H	4f	65
7	1g	allyl	Ph	4g	86
8	1h	allyl	4-MeOC ₆ H ₄	4h	88
9	1i	allyl	4-ClC ₆ H ₄	4i	76
10	1j	allyl	Et	4j	87
11	1k	Ph	Et	4k	79
12	1l	allyl	<i>n</i> -Pr	4l	93

^[a] Isolated yield based on starting enynol **1**. Under the conditions described, compounds **4** were isolated with a very high diastereoisomeric excess (*dr* > 10:1).

reaction should not be selective. Surprisingly, we observed the exclusive formal addition of water at the proximal carbon with respect to the alkene (Table 1, entries 7–12). Although we observed that the addition of a higher amount of water affects the diastereoselectivity of the reaction,^[7] it should be noted that these reactions could be routinely performed with undried commercial tetrahydrofuran as solvent and under an air atmosphere.

The structure and relative configuration of the stereogenic centres of products **4** were determined by 1D and 2D NMR experiments carried out on compounds **4a** and *diast-4a*. Following, the more representative chemical shifts, coupling constants and cross peaks observed in the NOESY spectra are given (Figure 1). The ¹H NMR spectrum of **4a** shows a triplet of doublets centred at 2.02 ppm (*J* = 11.5, 3.3 Hz) that was assigned to the H_a proton. The multiplicity of this signal indicates a value of the coupling constant *J*(H_a,H_b) of 11.5 Hz, that is consistent with a *trans* diaxial disposition of both protons. On the other hand, the double doublet centred at 1.08 (*J* = 13.8, 12.2 Hz), the triplet of doublets centred at

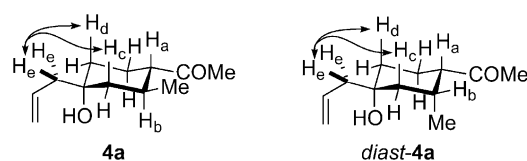
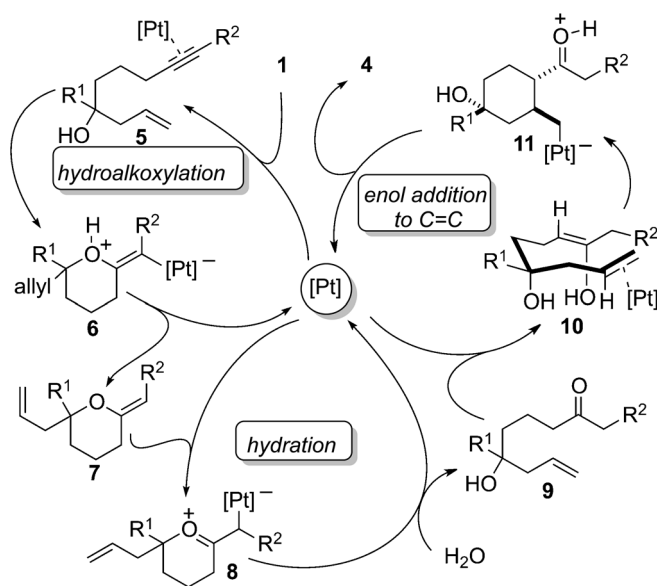


Figure 1. Structure and relative configuration of the stereogenic centres of products **4**.



Scheme 3. Proposed mechanism for the formation of ketones **4** from enynols **1**.

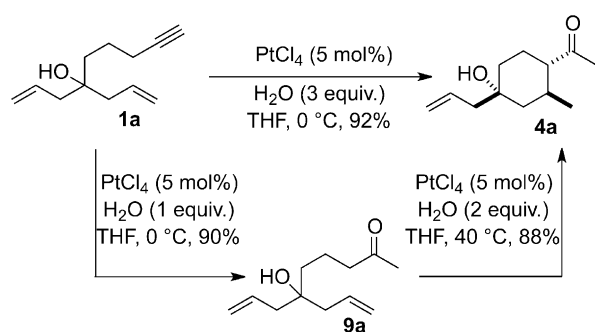
1.36 ppm ($J=13.4, 3.9$ Hz), and the doublet centred at 2.22 ppm ($J=7.5$ Hz) were assigned to the H_c , H_d , and H_e protons, respectively. The value of the coupling constant $J(H_c, H_b)$ of 12.2 Hz also corresponds to a *trans* diaxial disposition of these protons. Moreover, the analysis of the cross-peaks of the NOESY spectrum shows that there is an nOe effect between the H_e hydrogen atoms and H_c and H_d indicating therefore that the allyl group and the H_c and H_d hydrogen atoms are placed on the same side. With regard to the structure of *diast-4a*, the 1H NMR spectrum shows a doublet of triplets centred at 2.54 ppm ($J=9.7, 4.1$ Hz) that was assigned to the H_a proton. The value of the coupling constant $J(H_a, H_b)$ of 4.1 Hz indicates a *cis* axial-equatorial disposition of both protons. The signal at 1.66 ppm (dd, $J=13.9, 5.3$ Hz) was assigned to the H_c axial proton. The coupling constant $J(H_c, H_b)$ of 5.3 Hz is also consistent with a *cis* axial-equatorial disposition between these protons. Finally, the cross-peaks observed in the NOESY spectrum between the H_c allylic protons [2.22 ppm (d, $J=7.7$ Hz)] and the H_c and H_d [1.43 ppm (ddd, $J=13.7, 11.1, 3.8$ Hz)] axial protons determine the relative configuration of the quaternary carbon atom placing the allyl moiety on the same face in which the H_c and H_d are situated.

A catalytic mechanism that explains the atypical cyclization of enynol derivatives **1** to give the cyclohexyl methyl ketones **4** is shown in Scheme 3. In the first place, we suppose a typical platinum-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of the alkyne.^[8] Thus, coordination of the platinum catalyst to the carbon-carbon triple bond of the starting enynol **1** forms the intermediate **5**. This coordination favours the addition of the hydroxy group to the internal

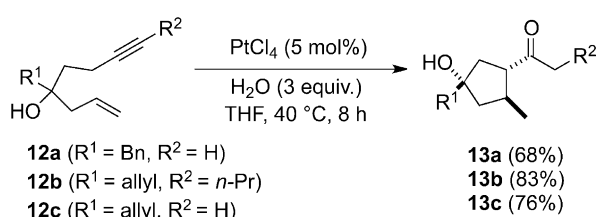
carbon of the triple bond to give the intermediate **6** that suffers a protodemetalation reaction to get the exocyclic enol ether **7**. Coordination of the catalyst to the double bond of the enol ether **7** favours the formation of the ketone intermediate **9** through a sequence that involves the initial formation of an oxonium intermediate **8**, followed by the nucleophilic addition of water, protodemetalation and the final ring opening of the hemiketal formed. Cyclization of ketone **9** may be explained by the formation of the enol species **10** where the platinum catalyst is coordinated to the alkene.^[9] This coordination facilitates the addition of the enol to the carbon-carbon double bond to form intermediate **11**. Finally, a protodemetalation step renders the final products **4** regenerating the platinum catalytic species.

Some aspects of this catalytic mechanism should be remarked. In the first place the role of the platinum catalyst promoting at least three different reactions: the addition of the hydroxy group to the alkyne, the addition of water to the exocyclic enol ether **7** and the final formation of a new carbon-carbon bond by addition of the enol to the alkene. Thus, the global reaction represents a new example of *self-relay catalysis* (also referred as *auto-tandem catalysis*) because a single catalyst promotes more than two mechanistically different reactions in a single reactor.^[10] Also remarkable in this process is the role of the hydroxy group as it is the responsible of the site-selective hydration of the alkyne. Thus, in accordance with Baldwin's rules,^[11] the initial 6-*exo* hydroalkoxylation of the alkyne in **5** is favoured over the alternative 7-*endo* cyclization. This 6-*exo* addition marks the position for the hydration of the alkyne.^[12] Another interesting feature of the reaction here described is the high diastereoselectivity observed. To explain this fact we propose that the cyclization of ketone **9** occurs through a chair-like transition state similar to intermediate **10** where both hydroxy groups (the alcohol and the enol ether) are placed in pseudo-axial positions. Probably, some kind of interaction between these two hydroxy groups through hydrogen bonds favours this conformation. The decrease in the diastereoselectivity when a higher amount of water is added could support this hypothesis because the excess of water could disrupt those hydrogen bonds.

Moreover, the role of ketones **9** as intermediates of the reaction is supported by the following experiment (Scheme 4). As shown, ketone **9a** could be easily obtained when enynol derivative **1a** was reacted at low temperature (0°C). After isolation and characterization, this ketone **9a** was exposed to the standard reaction conditions at room temperature and we observed its transformation into the final product **4a**. Apart from supporting the role of ketones **9** as intermediates in the catalytic cycle, this experiment should be remarked upon for other reasons. Thus, as far as we



Scheme 4. Formation of ketone **9a** from **1a** and further cyclization to give the cyclohexyl ketone **4a**.



Scheme 5. Synthesis of cyclopentyl ketones **13** from enynols **12** [under the conditions described, compounds **13** were isolated with a very high diastereoisomeric excess ($dr > 10:1$)].

know, the transformation of ketone **9a** into the product **4a** supposes the first platinum-catalyzed intramolecular hydroalkylation of an unactivated olefin with a simple dialkyl ketone.^[13] In this context, Widenhofer and colleagues have reported the related hydroalkylation of the more reactive β -dicarbonyl compounds catalyzed by platinum(II).^[14] However, the hydroalkylation reaction with simple ketones had only been achieved by the same author by using palladium(II) as catalyst in the presence of HCl and CuCl₂ in dioxane at 70 °C in a sealed tube.^[15] Our results demonstrate that platinum(IV) catalysts promote this transformation under milder reaction conditions.^[16]

Finally, to further expand the synthetic utility of the reaction, we performed a set of experiments with enyne derivatives **12** containing a shorter chain between the alkene and the alkyne. Thus, as shown in Scheme 5, by reacting **12** with PtCl₄ (5 mol%) in tetrahydrofuran as solvent and in the presence of water (3 equiv.), cyclopentyl ketone derivatives **13** were obtained in good yield and very high diastereoisomeric excess. Again, NMR spectroscopy (¹H/¹³C, and 1D/2D experiments) was used to determine the structures **13**. The relative disposition of the substituents around the cyclopentane ring is similar to that of cyclohexanes **4**. So, the hydroxy and the acyl groups are situated at the same side whilst R¹ and the methyl groups are situated at the other side. This configuration seems to indicate that the reaction proceeds through an intermediate similar to **10** in Scheme 3.

In conclusion, a new platinum-catalyzed cascade reaction that proceeds through an unusual cyclization pathway of enyne derivatives has been developed. This operationally simple, air- and moisture-tolerant reaction affords cycloalkyl ketone derivatives in a straightforward manner. The reaction here described could be considered as an unprecedented abnormal platinum-catalyzed cyclization of enynes. The role of the platinum catalyst promoting at least three different reactions in this auto-tandem catalytic process should also be remarked. The reaction also includes an unusual site-selective hydration of a practically symmetric carbon-carbon triple bond directed by a hydroxy group. In this work we also describe the first platinum-catalyzed intramolecular hydroalkylation of an unactivated olefin with a simple dialkyl ketone under very mild reaction conditions.

Experimental Section

General Procedure for the Synthesis of Compounds **4** and **13**

To a solution of the corresponding ω -alkynol **1** (or **12**) (0.5 mmol) in THF (2 mL) were added H₂O (27 mg, 27 μ L, 1.5 mmol) and PtCl₄ (5% mol, 8.5 mg). The mixture was stirred at 40 °C until complete conversion of the starting material (monitored by TLC; 8 h). Solvents were removed and the crude was purified by flash column chromatography using mixtures of hexanes:dichloromethane:ethyl acetate as eluent to give pure **4** (or **13**).

Acknowledgements


We gratefully acknowledge financial support from MICINN of Spain (grant CTQ2010-16790), MEC (FPI-predoctoral grant to P. P.). Assistance and advice with NMR analysis from Dr. Isabel Merino (Servicios Científico-Técnicos, Universidad de Oviedo, Spain) is greatly appreciated. We also thank Prof. Dr. José Barluenga (Universidad de Oviedo, Spain) for his support.

References

- [1] a) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208–3221; b) S. M. A. Sohel, R.-S. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2269–2281; c) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351–3378; d) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3239–3265; e) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3266–3325; f) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, 446, 395–403; g) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449; h) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180–3211.
- [2] a) V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4338–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47,

- 4268–4315; b) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.
- [3] a) J. Barluenga, A. Fernández, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11660–11667; b) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2145–2147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091–2093.
- [4] The reaction did not work either with other typical carbophilic Lewis acid catalysts derived from gold(I), gold(III) or platinum (II) nor with other solvents.
- [5] The reaction time could be reduced to 8 h by increasing the temperature to 40 °C.
- [6] For an abnormal cyclization of diyne derivatives, see: D.-H. Zhang, L.-F. Yao, Y. Wei, M. Shi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2631–2635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2583–2587.
- [7] Under the conditions described, compounds **4** were obtained with a very high diastereoisomeric excess ($dr > 10:1$). However, by using 6 equivalents of water the diastereoisomeric ratio decreased to a range between 4:1 and 2:1 depending on the starting enynol **1**.
- [8] For selected recent intramolecular hydroalkoxylation reactions of alkynes catalyzed by platinum, see: a) A. Diéguez-Vázquez, C. C. Tzschucke, W. Y. Lam, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 216–219; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 209–212; b) J. Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7152–7155; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7044–7047; c) I. Nakamura, C. S. Chan, T. Araki, M. Terada, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 309–312; d) J. Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10892–10895; e) J. Barluenga, A. Fernández, A. Satrustegui, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4153–4156; f) B. Liu, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907–4910; g) H. Qian, X. Han, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9536–9537; h) D. W. Lucey, J. D. Atwood, *Organometallics* **2002**, *21*, 2481–2490.
- [9] For a review on the electrophilic activation of alkenes by platinum, see: A. R. Chianese, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4118–4136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4042–4059.
- [10] a) N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211–224; b) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379. See also: c) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020; d) C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis* **2007**, 1–21; e) N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168–12179.
- [11] a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [12] For a site selective hydration reaction of alkynes directed by a hydroxy group and catalyzed by mercury salts, see: a) M. Nishizawa, T. Takemoto, I. Sasaki, M. Nakano, E. Ho, K. Nmba, H. Yamamoto, H. Imagawa, *Synlett* **2009**, 1175–1179. For another related example of site selective reaction directed by a hydroxyl group, see: b) J. Barluenga, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 546–550.
- [13] The gold-catalyzed hydroalkylation of unactivated alkenes has been recently published. See: Y.-P. Xiao, X.-Y. Liu, C.-M. Che, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5039–5043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4937–4941.
- [14] C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 285–287.
- [15] X. Wang, T. Pei, X. Han, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2699–2701.
- [16] We performed an experiment with ketone **9a** replacing the platinum catalyst by triflic acid (5 mol%) in order to discard that residual Brønsted acids could be the responsible of the transformation of **9a** into **4a** (see Scheme 4). However, this experiment led to a mixture of unidentified products probably due to an initial, very favourable, dehydration reaction.

B.3.-Parte experimental

Advanced 
**Synthesis &
Catalysis**

Supporting Information

© Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, 2012

Supporting Information

A New Mode of Cyclization of Enynes. Synthesis of Cycloalkyl Ketones through a Platinum-Catalyzed Hydrative Cycloisomerization Reaction

Pilar Pardo, Amadeo Fernández, Francisco J. Fañanás, and Félix
Rodríguez**

Contents:

1. General	2
2. Experimental Procedures and Compound Characterization	3
3. NMR Spectra	10

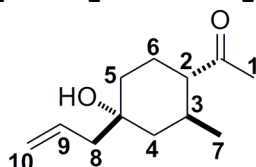
General. ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AV-600 (600 MHz), Bruker NAV-400 (400 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz), Bruker AV-300 (300 MHz) or Bruker DPX-300 (300 MHz). Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane with the residual solvent resonance as the internal standard (CHCl_3 : δ 7.26). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: double doublet, ddd: double doublet of doublets, ddt: double doublet of triplets, t: triplet, td: triplet of doublets, tqd: triplet quartet of doublet, q: quartet, qd: quartet of doublets, br: broad, m: multiplet), coupling constants (J in Hz), integration and assignment. ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AV-600 (150 MHz), Bruker NAV-400 (100 MHz Bruker AV-400 (100 MHz), Bruker AV-300 (75 MHz) or Bruker DPX-300 (75 MHz) with complete proton decoupling. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane with the solvent resonance as internal standard (CDCl_3 : δ 76.95). Bidimensional NMR experiments (COSY, HSQCED, HMBC and NOESY) were recorded on a Bruker AV-600 (600 MHz), Bruker NAV-400 (400 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz), Bruker AV-300 (300 MHz) or Bruker DPX-300 (300 MHz). High-resolution mass spectrometry was carried out on a Finnigan-Mat 95 spectrometer.

General Procedure for the synthesis of Compounds **4** and **13**.

To a solution of the corresponding ω -alkynol **1** (or **12**) (0.5 mmol) in THF (2 mL) were added H₂O (27 mg, 27 μ L, 1.5 mmol) and PtCl₄ (5% mol, 8.5 mg). The mixture was stirred at 40°C until complete conversion of the starting material (monitored by TLC; 8 hours). Solvents were removed and the crude was purified by flash column chromatography using mixtures of hexanes:dichloromethane:ethyl acetate as eluent to give pure **4** (or **13**). It should be noted that the analysis of the crude of the reaction showed in all cases a very high diastereoisomeric excess (dr > 10:1)

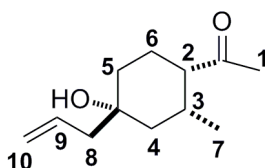
Note: As explained in the main text, when the reaction is performed with a higher amount of water (6 equiv) a lower ratio **4** / **diast-4** is obtained. For example, in the particular case of the reaction of **1a**, under these conditions (6 equiv of H₂O) a 4:1 mixture of **4a** / **diast-4a** is obtained. These diastereoisomers are separable and analytical and spectroscopic data for compound **diast-4a** is also given.

1-[(1*S**,2*S**,4*S**)-4-allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (**4a**).



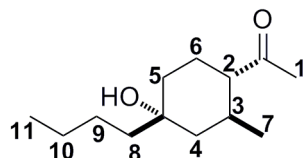
Colourless oil. R_f 0.41 (hexanes:ethyl acetate 2:1). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 5.78 (ddt, J = 17.4, 10.0, 7.5 Hz, 1H; H₉), 5.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H; H_{10cis}), 5.15 (d, J = 17.4 Hz, 1H; H_{10trans}), 2.22 (d, J = 7.5 Hz, 2H; H₈), 2.16 (s, 3H; H₁), 2.15–2.05 (m, 1H; H₃), 2.02 (td, J = 11.5, 3.3 Hz, 1H; H₂), 1.78 (apparent qd, J = 12.5, 3.3 Hz, 1H; H_{6a}), 1.73–1.65 (m, 3H; H_{4a}, H_{5a}, H_{6b}), 1.36 (td, J = 13.4, 3.9 Hz, 1H; H_{5b}), 1.08 (dd, J = 13.8, 12.2 Hz, 1H; H_{4b}), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H; H₇). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 212.7, 133.0, 119.3, 70.5, 58.9, 48.3, 44.8, 35.9, 28.9, 28.4, 24.6, 20.0. HRMS (ESI): calculated for C₁₂H₂₀O₂ (M⁺) 196.1458, found 196.1461.

1-[(1*S**,2*R**,4*S**)-4-allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (**diast-4a**).



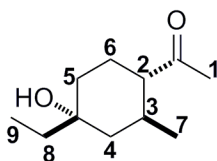
Colourless oil. R_f 0.19 (hexanes:dichloromethane:ethyl acetate 4:1:1.5). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 5.98 (ddt, $J=17.0, 10.2, 7.7$ Hz, 1H; H_9), 5.20 (d, $J=10.2$ Hz, 1H; $\text{H}_{10\text{cis}}$), 5.14 (d, $J=17.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{10\text{trans}}$), 2.54 (dt, $J=9.7, 4.1$ Hz, 1H; H_2), 2.34–2.27 (m, 1H; H_3), 2.22 (d, $J=7.7$ Hz, 2H; H_8), 2.17 (s, 3H; H_1), 1.98 (apparent qd, $J=11.1, 3.7$ Hz, 1H; H_{6a}), 1.75 (ddd, $J=13.9, 4.7, 2.0$ Hz, 1H; H_{4a}), 1.69 (dtd, $J=13.7, 3.7, 2.0$ Hz, 1H; H_{5a}), 1.66 (dd, $J=13.9, 5.3$ Hz, 1H; H_{4b}), 1.60 (m, 1H; H_{6b}), 1.43 (ddd, $J=13.7, 11.1, 3.8$ Hz, 1H; H_{5b}), 1.03 (d, $J=7.2$ Hz, 3H; H_7). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 211.2, 133.3, 119.1, 71.1, 53.1, 47.2, 42.5, 35.7, 30.4, 28.9, 19.1, 16.5. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (M^+) 196.1458, found 196.1461.

1-[(1*S,2*S**,4*R**)-4-Butyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (4b).**



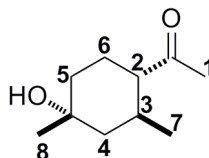
Colourless oil. R_f 0.39 (hexanes:ethyl acetate 2:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 2.12 (s, 3H; H_1), 2.14–2.02 (m, 1H; H_3), 2.01 (td, $J=11.1, 3.7$ Hz, 1H; H_2), 1.80–1.61 (m, 4H; $\text{H}_{4a}, \text{H}_{5a}, \text{H}_6$), 1.50–1.21 (m, 7H; $\text{H}_{5b}, \text{H}_8, \text{H}_9, \text{H}_{10}$), 1.05 (dd, $J=14.1, 11.9$ Hz, 1H; H_{4b}), 0.93 (t, $J=7.0$ Hz, 3H; H_{11}), 0.85 (d, $J=6.2$ Hz, 3H; H_7). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 212.8, 71.1, 59.0, 44.8, 43.9, 35.9, 29.0, 28.4, 25.1, 24.7, 23.2, 20.1, 14.0. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (M^+) 212.1771, found 212.1764.

1-[(1*S,2*S**,4*R**)-4-Ethyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (4c).**



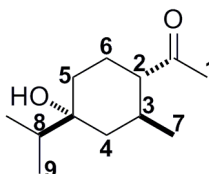
Colourless oil. R_f 0.38 (hexanes:ethyl acetate 2:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 2.16 (s, 3H; H_1), 2.17–1.97 (m, 1H; H_3), 1.99 (td, $J=11.0, 3.5$ Hz, 1H; H_2), 1.81–1.60 (m, 4H; $\text{H}_{4a}, \text{H}_{5a}, \text{H}_6$), 1.49 (q, $J=7.6$ Hz, 2H; H_8), 1.30 (td, $J=13.2, 4.3$ Hz, 1H; H_{5b}), 1.03 (dd, $J=13.8, 11.9$ Hz, 1H; H_{4b}), 0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3H; H_9), 0.85 (d, $J=6.2$ Hz, 3H; H_7). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 212.9, 71.1, 59.0, 44.3, 36.4, 35.4, 29.0, 28.4, 24.7, 20.1, 7.2. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (M^+) 184.1458, found 184.1469.

1-[(1S*,2S*,4R*)-4-Hydroxy-2,4-dimethylcyclohexyl]ethanone (4d).



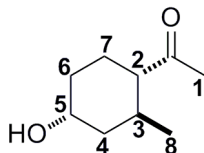
Colourless oil. R_f 0.34 (hexanes:ethyl acetate 1:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.15 (s, 3H; H_1), 2.12-1.99 (m, 1H; H_3), 2.00 (td, J = 11.2, 3.7 Hz, 1H; H_2), 1.80-1.58 (m, 4H; H_{4a} , H_{5a} , H_6), 1.37 (td, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H; H_{5b}), 1.24 (s, 3H; H_8), 1.09 (dd, J = 13.8, 12.0 Hz, 1H; H_{4b}), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H; H_7). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 212.8, 69.2, 58.6, 46.6, 37.7, 31.3, 29.1, 28.5, 24.8, 20.0. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (M^+) 170.1301, found 170.1307.

1-[(1S*,2S*,4R*)-4-Hydroxy-4-isopropyl-2-methylcyclohexyl]ethanone (4e).



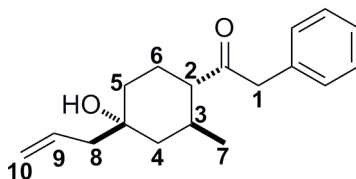
Colourless oil. R_f 0.38 (hexanes:ethyl acetate 2:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.13 (s, 3H; H_1), 2.12-2.01 (m, 1H; H_3), 1.97 (td, J = 11.3, 3.4 Hz, 1H; H_2), 1.78-1.58 (m, 4H; H_{4a} , H_{5a} , H_6), 1.57 (septuplet, J = 6.9 Hz, 1H; H_8), 1.33 (td, J = 14.0, 4.7 Hz, 1H; H_{5b}), 1.05 (dd, J = 14.4, 11.9 Hz, 1H; H_{4b}), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 6H; H_9), 0.83 (d, J = 6.2 Hz, 3H; H_7). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 212.9, 73.1, 59.0, 41.8, 38.5, 32.8, 29.0, 28.3, 24.7, 20.2, 16.7. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (M^+) 198.1614, found 198.1618.

1-[(1S*,2S*,4R*)-4-Hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (4f).



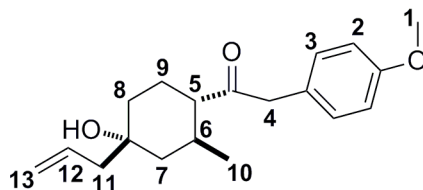
Colourless oil. R_f 0.14 (hexanes:dichloromethane:ethyl acetate 4:1:2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.11 (quintuplet, J = 3.0 Hz, 1H; H_5), 2.16-2.12 (m, 1H; H_3), 2.15 (s, 3H; H_1), 2.07 (td, J = 10.8, 3.4 Hz, 1H; H_2), 1.87-1.73 (m, 3H; H_{4a} , H_{5a} , H_{6a}), 1.65-1.46 (m, 2H; H_{5b} , H_{6b}), 1.25 (ddd, J = 14.2, 10.7, 3.0 Hz, 1H; H_{4b}), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H; H_8). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 212.4, 68.5, 65.8, 58.7, 40.5, 31.8, 27.3, 22.9, 20.1. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M^+) 156.1145, found 156.1151.

1-[(1S*,2S*,4S*)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]-2-phenylethanone (4g).



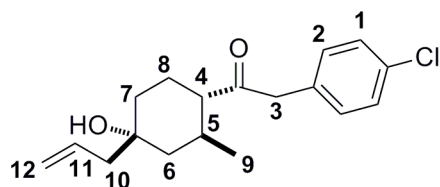
Colourless oil. R_f 0.13 (hexanes:ethyl acetate 3:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.36–7.16 (m, 5H; ArH), 5.88 (ddt, J = 17.5, 10.3, 7.5 Hz, 1H; H_9), 5.17 (d, J = 10.3 Hz, 1H; $\text{H}_{10\text{cis}}$), 5.14 (d, J = 17.5 Hz, 1H; $\text{H}_{10\text{trans}}$), 3.72 (s, 2H; H_1), 2.30–2.09 (m, 4H; H_2 , H_3 , H_8), 1.91–1.56 (m, 4H; H_{4a} , H_{5a} , H_6), 1.34 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 1H; H_{5b}), 1.04 (dd, J = 13.9, 12.1 Hz, 1H; H_{4b}), 0.74 (d, J = 5.9 Hz, 3H; H_7). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 211.2, 133.8, 133.1, 129.5, 128.5, 126.8, 119.0, 70.4, 57.0, 49.3, 48.2, 44.7, 35.9, 28.9, 25.0, 20.0. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (M^+) 272.1771, found 272.1760.

1-[(1S*,2S*,4S*)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]-2-(4-methoxyphenyl)ethanone (4h).



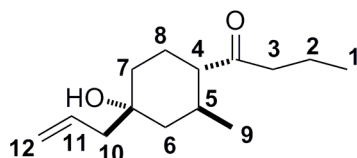
Colourless oil. R_f 0.09 (hexanes:ethyl acetate 5:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H; H_3), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H; H_2), 5.87 (ddt, J = 17.4, 10.1, 7.5 Hz, 1H; H_{12}), 5.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H; $\text{H}_{13\text{cis}}$), 5.11 (d, J = 17.4 Hz, 1H; $\text{H}_{13\text{trans}}$), 3.80 (s, 3H; H_1), 3.66 (s, 2H; H_4), 2.19 (d, J = 7.5 Hz, 2H; H_{11}), 2.16–2.09 (m, 2H; H_5 , H_6), 1.80–1.54 (m, 4H; H_{7a} , H_{8a} , H_9), 1.30 (td, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H; H_{8b}), 1.04 (dd, J = 13.9, 12.4 Hz, 1H; H_{7b}), 0.74 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H_{10}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 211.6, 158.5, 133.1, 130.5, 125.8, 119.1, 113.9, 70.5, 56.8, 55.2, 48.4, 48.2, 44.7, 36.0, 28.9, 25.0, 20.1. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (M^+) 302.1876, found 302.1886.

1-[(1S*,2S*,4S*)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]-2-(4-chlorophenyl)ethanone (4i).



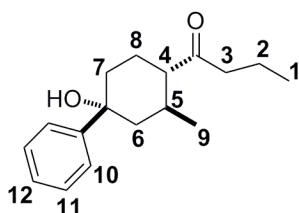
Colourless oil. R_f 0.15 (hexanes:ethyl acetate 5:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H; H_2), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H; H_1), 5.87 (ddt, J = 17.4, 10.1, 7.5 Hz, 1H; H_{11}), 5.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{cis}}$), 5.12 (d, J = 17.4 Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{trans}}$), 3.70 (s, 2H; H_3), 2.20 (d, J = 7.5 Hz, 2H; H_{10}), 2.17– 2.07 (m, 2H, H_4 , H_5), 1.80–1.55 (m, 4H, H_{6a} , H_{7a} , H_8), 1.32 (td, J = 13.3, 4.0 Hz, 1H; H_{7b}), 1.05 (dd, J = 13.6, 11.8 Hz, 1H; H_{6b}), 0.76 (d, J = 6.1 Hz, 3H; H_9). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 210.8, 133.0, 132.8, 133.3, 130.9, 128.6, 119.3, 70.4, 57.4, 48.2, 48.1, 44.7, 35.9, 28.9, 24.9, 20.1. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$ (M^+) 306.1381, found 306.1381.

1-[(1S*,2S*,4S*)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]butan-1-one (4j).



Colourless oil. R_f 0.11 (hexanes:dichloromethane:ethyl acetate 4:1:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 5.87 (ddt, J = 17.7, 10.2, 7.4 Hz, 1H; H_{11}), 5.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{cis}}$), 5.10 (d, J = 17.7 Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{trans}}$), 2.45 (dt, J = 17.3, 7.4 Hz, 1H; H_{3a}), 2.36 (dt, J = 17.3, 7.4 Hz, 1H; H_{3b}), 2.19 (d, J = 7.4 Hz, 2H; H_{10}), 2.15–2.06 (m, 1H; H_5), 2.00 (td, J = 11.1, 3.4 Hz, 1H; H_4), 1.77–1.53 (m, 6H; H_2 , H_{6a} , H_{7a} , H_8), 1.40–1.29 (m, 1H; H_{7b}), 1.05 (dd, J = 13.8, 12.0 Hz, 1H; H_{6b}), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H; H_1), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H; H_9). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 214.7, 133.2, 118.8, 70.4, 57.9, 48.2, 43.7, 41.5, 35.9, 28.8, 24.7, 20.0, 16.7, 13.7. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}$ (M^+-17) 207.1749, found 207.1749.

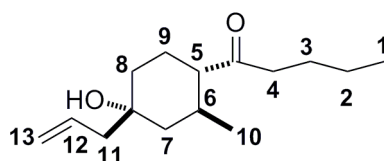
1-[(1S*,2S*,4R*)-4-Hydroxy-2-methyl-4-phenylcyclohexyl]butan-1-one (4k).



Colourless oil. R_f 0.12 (hexanes:dichloromethane:ethyl acetate 4:1:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H; H_{10}), 7.38 (t,

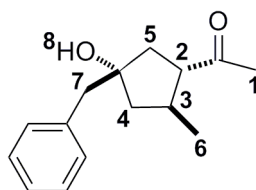
$J= 7.7$ Hz, 2H; H_{11}), 7.28 (t, $J= 7.7$ Hz, 1H; H_{12}), 2.54 (dt, $J= 17.2$, 7.4 Hz, 1H; H_{3a}), 2.45 (dt, $J= 17.2$, 7.4 Hz, 1H; H_{3b}), 2.47–2.25 (m, 1H; H_5), 2.19 (td, $J= 10.8$, 3.7 Hz, 1H; H_4), 2.00–1.70 (m, 5H; H_{6a} , H_7 , H_8), 1.66 (sextuplet, $J= 7.4$ Hz, 2H; H_2), 1.54 (dd, $J= 14.0$, 12.1 Hz, 1H; H_{6b}), 0.96 (t, $J= 7.4$ Hz, 3H; H_1), 0.88 (d, $J= 6.4$ Hz, 3H; H_9). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 214.4, 148.7, 128.2, 126.9, 124.3, 73.0, 57.6, 46.7, 43.9, 37.7, 29.3, 25.1, 20.1, 16.9, 13.9. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (M^+) 260.1771, found 260.1774.

1-[(1S*,2S*,4S*)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]pentan-1-one (41).



Colourless oil. R_f 0.11 (hexanes:dichloromethane:ethyl acetate 4:1:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 5.87 (ddt, $J= 17.7$, 10.0, 7.7 Hz, 1H; H_{12}), 5.14 (d, $J= 10.0$ Hz, 1H; $H_{13\text{cis}}$), 5.08 (d, $J= 17.7$ Hz, 1H; $H_{13\text{trans}}$), 2.48–2.30 (m, 2H; H_4), 2.18 (d, $J= 7.7$ Hz, 2H; H_{11}), 2.06–1.91 (m, 2H; H_5 , H_6), 1.78–1.45 (m, 6H; H_3 , H_{7a} , H_{8a} , H_9), 1.37–1.20 (m, 3H; H_2 , H_{8b}), 1.05 (dd, $J= 13.7$, 11.7 Hz, 1H; H_{7b}), 0.88 (td, $J= 7.2$, 1.8 Hz, 3H; H_1), 0.78 (d, $J= 6.1$ Hz, 3H; H_{10}). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 214.7, 133.2, 118.8, 70.4, 57.9, 48.2, 44.7, 41.5, 35.9, 28.8, 25.4, 24.7, 22.2, 20.0, 13.7. HRMS (ESI): calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}$ (M^+-17) 221.1905, found 221.1902.

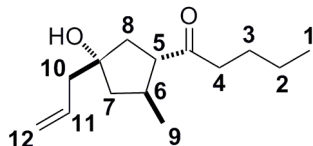
1-[(1S*,2S*,4S*)-4-Benzyl-4-hydroxy-2-methylcyclopentyl]ethanone (13a).



Colourless oil. R_f 0.21 (hexanes:ethyl acetate 5:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.38–7.19 (m, 5H; ArH), 2.94 (d, $J= 13.3$ Hz, 1H; H_{7a}), 2.89 (d, $J= 13.3$ Hz, 1H; H_{7b}), 2.65 (ddd, $J= 10.4$, 7.5, 3.8 Hz, 1H; H_2), 2.60 (br s, 1H; H_8), 2.45 (apparent d sextet, $J= 11.0$, 6.7 Hz, 1H; H_3), 2.24 (s, 3H; H_1), 2.03 (dd, $J= 13.5$, 10.4 Hz, 1H; H_{5a}), 1.90 (ddd, $J= 12.6$, 6.8, 2.5 Hz, 1H; H_{4a}), 1.85 (ddd, $J= 13.5$, 3.8, 2.5 Hz, 1H; H_{5b}), 1.39 (dd, $J= 12.6$, 11.0 Hz, 1H; H_{4b}), 1.18 (d, $J= 6.7$ Hz, 3H; H_6). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 212.6, 138.0, 130.1, 128.1, 126.4, 81.5,

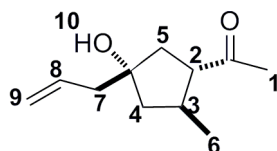
58.3, 48.8, 46.4, 40.9, 36.8, 29.1, 20.7. HRMS (ESI): calculated for $C_{15}H_{19}O$ (M^+-17) 215.1436, found 215.1436.

1-[(1S*,2S*,4S*)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclopentyl]pentan-1-one (13b).



Colourless oil. R_f 0.25 (hexanes:ethyl acetate 5:1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 5.89 (ddt, $J= 17.4, 10.2, 7.5$ Hz, 1H; H_{11}), 5.18 (d, $J= 10.2$ Hz, 1H; H_{12cis}), 5.13 (d, $J= 17.4$ Hz, 1H; H_{12b}), 2.46 (dt, $J= 17.3, 7.4$ Hz; 1H; H_{4a}), 2.37 (dt, $J= 17.3, 7.4$ Hz, 1H; H_{4b}), 2.22 (d, $J= 7.5$ Hz, 2H; H_{10}), 2.19-2.07 (m, 1H; H_6), 2.04 (td, $J= 11.0, 3.4$ Hz, 1H; H_5), 1.82-1.54 [m, with a sextuplet at 1.61 ppm ($J= 7.4$ Hz), 6H; H_2, H_3, H_{7a}, H_{8a}], 1.41-1.28 (m, 1H; H_{8b}), 1.04 (dd, $J= 13.8, 12.3$ Hz, 1H; H_{7b}), 0.92 (t, $J= 7.4$ Hz, 3H; H_1), 0.82 (d, $J= 6.2$ Hz, 3H; H_9). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 214.6, 133.1, 119.0, 70.5, 57.9, 48.2, 44.8, 43.7, 35.9, 28.9, 24.7, 20.1, 16.7, 13.7. HRMS (ESI): calculated for $C_{14}H_{23}O$ (M^+-17) 207.1749, found 207.1749.

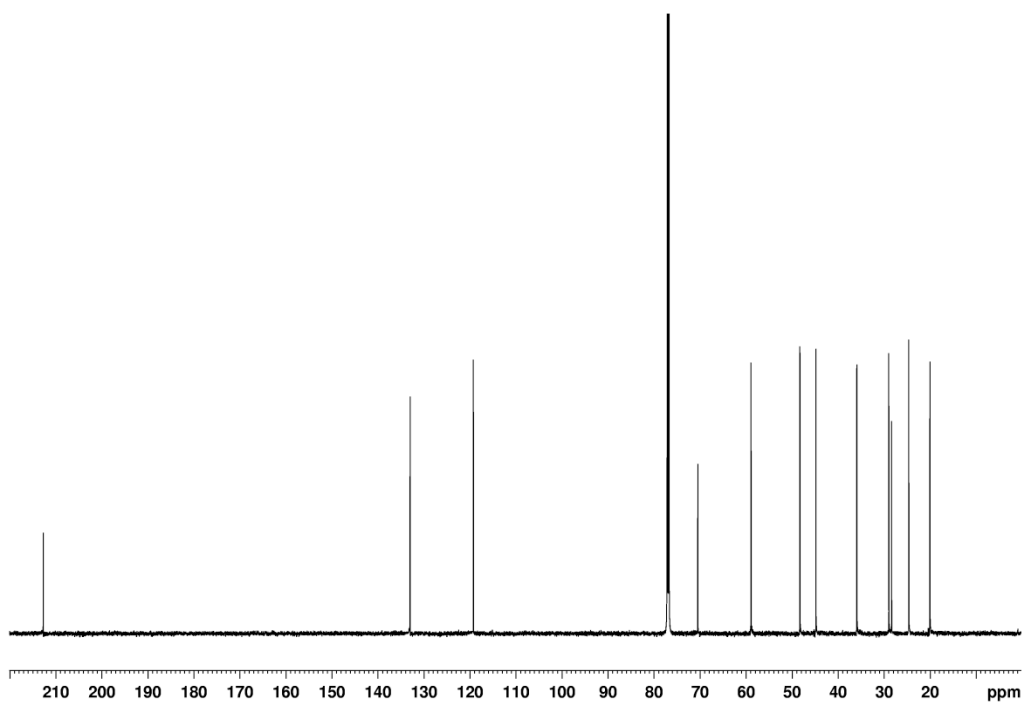
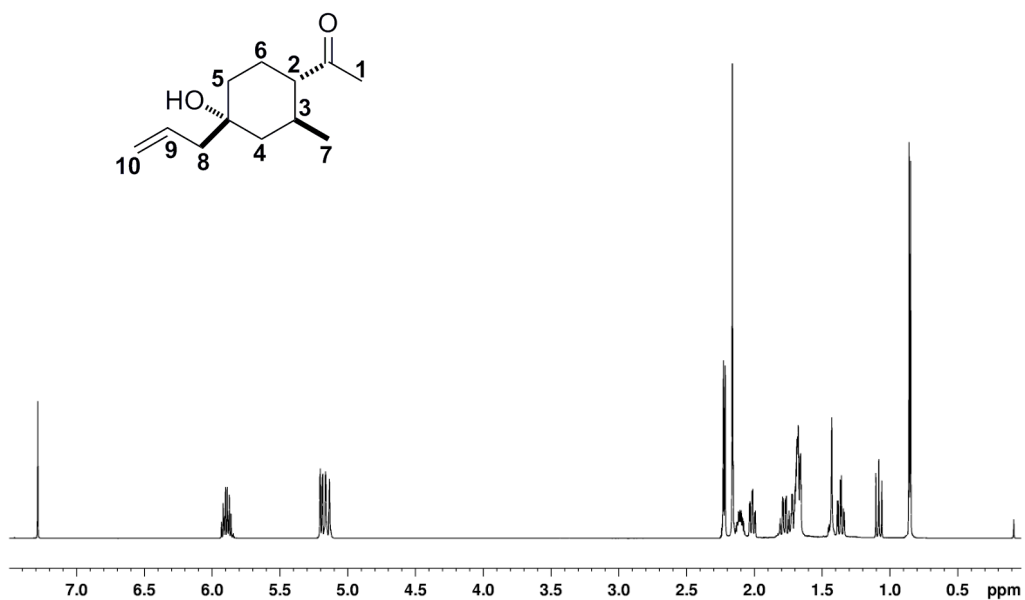
1-[(1S*,2S*,4S*)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclopentyl]ethanone (13c).

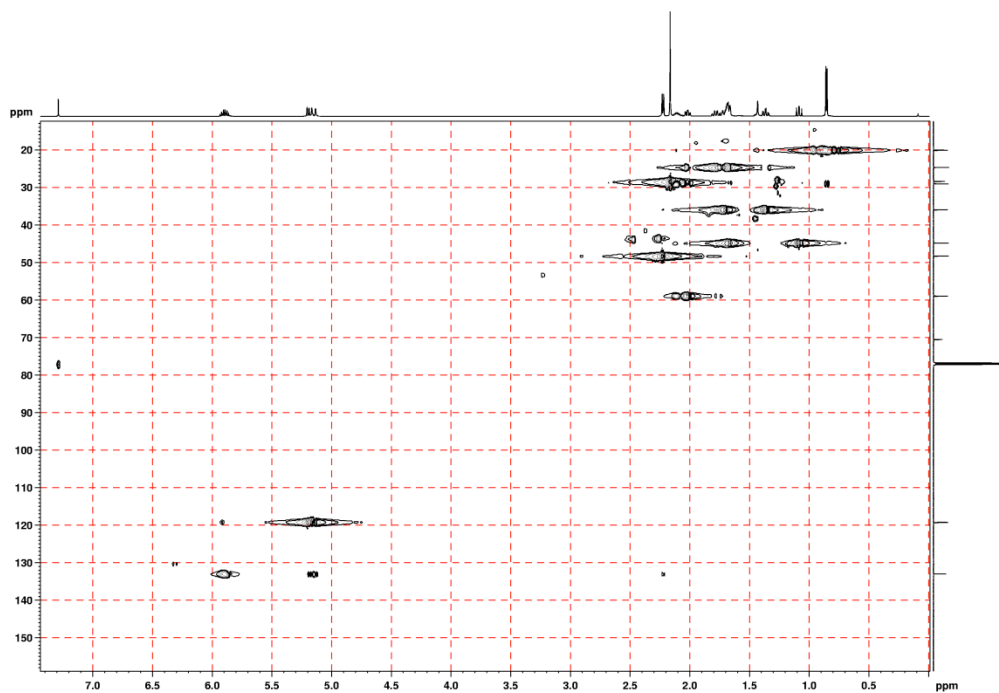
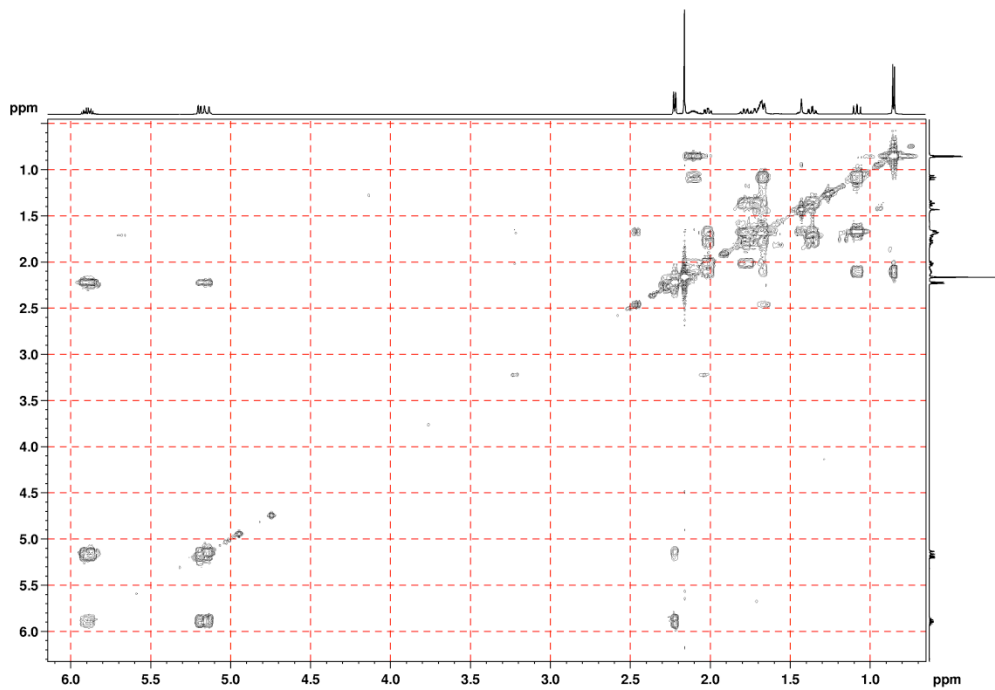


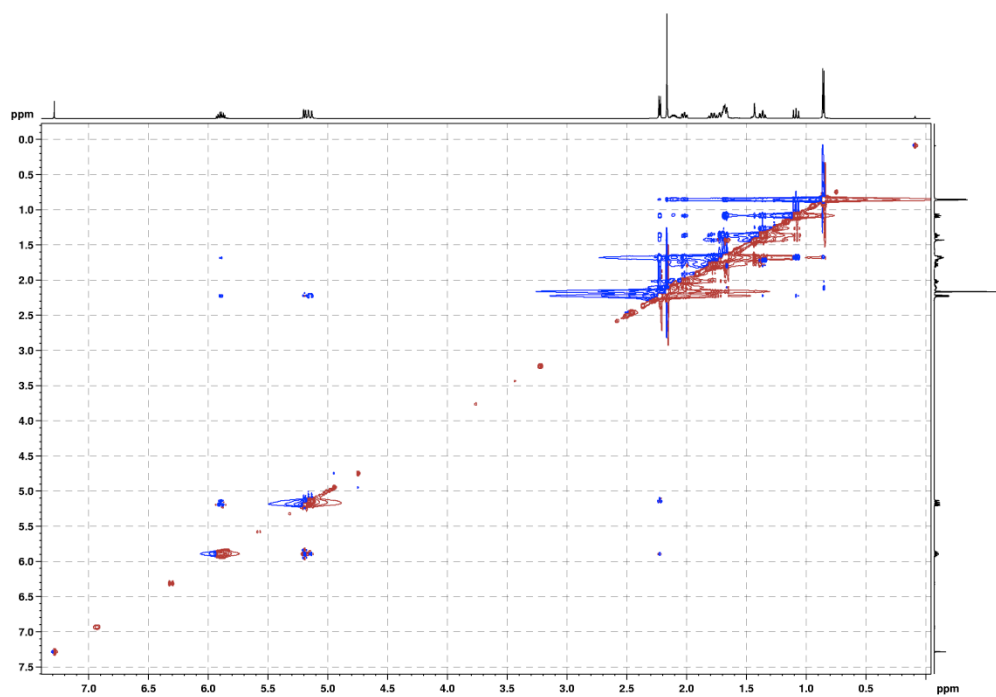
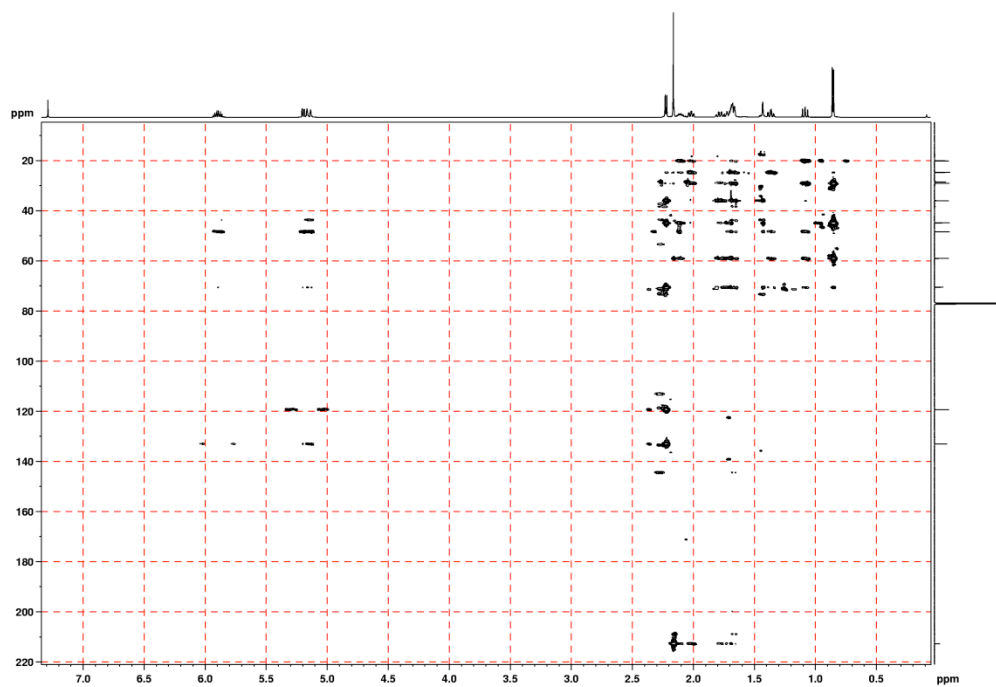
Colourless oil. R_f 0.28 (hexanes:dichloromethane:ethyl acetate 4:1:1.5). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 5.92 (ddt, $J= 16.9, 9.4, 7.4$ Hz, 1H; H_8), 5.17-5.08 (m, 2H; H_9), 2.79 (br s, 1H; H_{10}), 2.65 (ddd, $J= 9.6, 7.4, 4.3$ Hz, 1H; H_2), 2.52-2.38 (m, 1H; H_3), 2.40 (dd, $J= 14.0, 7.4$ Hz, 1H; H_{7a}), 2.35 (dd, $J= 14.0, 7.4$ Hz, 1H; H_{7b}), 2.26 (s, 3H; H_1), 2.00-1.88 (m, 3H; H_{4a}, H_5), 1.32 (dd, $J= 12.8, 10.8$ Hz, 1H; H_{4b}), 1.18 (d, $J= 6.7$ Hz, 3H; H_6). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 212.8, 134.4, 118.0, 80.8, 58.4, 48.8, 45.0, 41.1, 36.9, 29.2, 20.6. HRMS (ESI): calculated for $C_8H_{13}O_2$ (M^+-41) 141.0916, found 141.0911.

NMR Spectra:

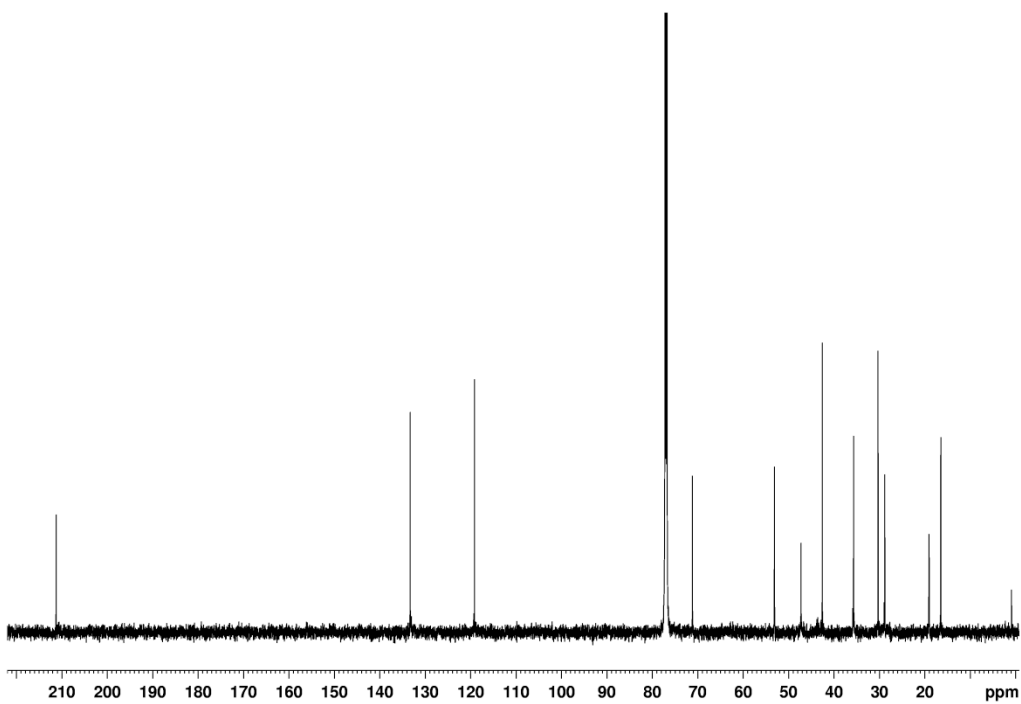
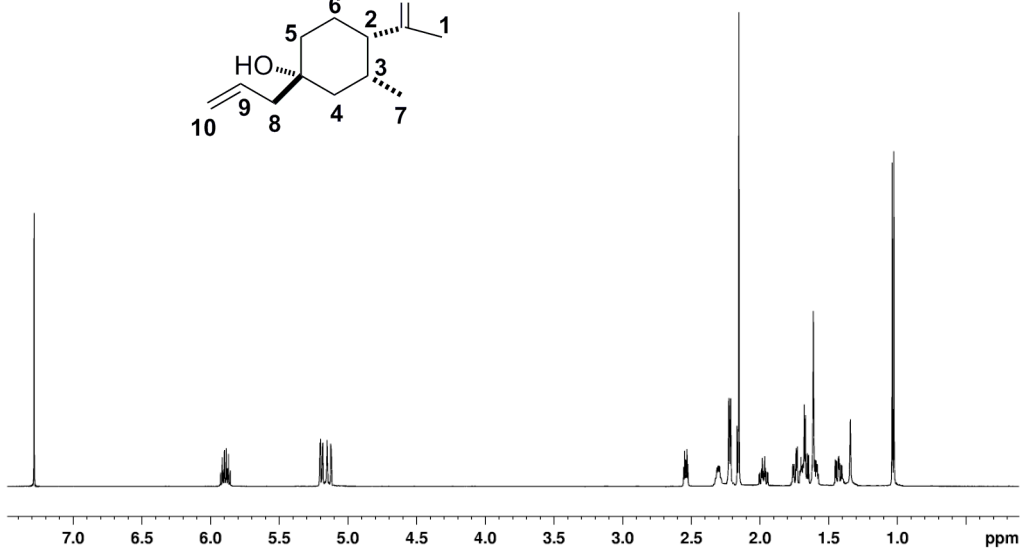
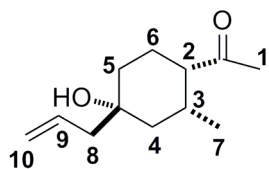
1-[(1*S**,2*S**,4*S**)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (4a).

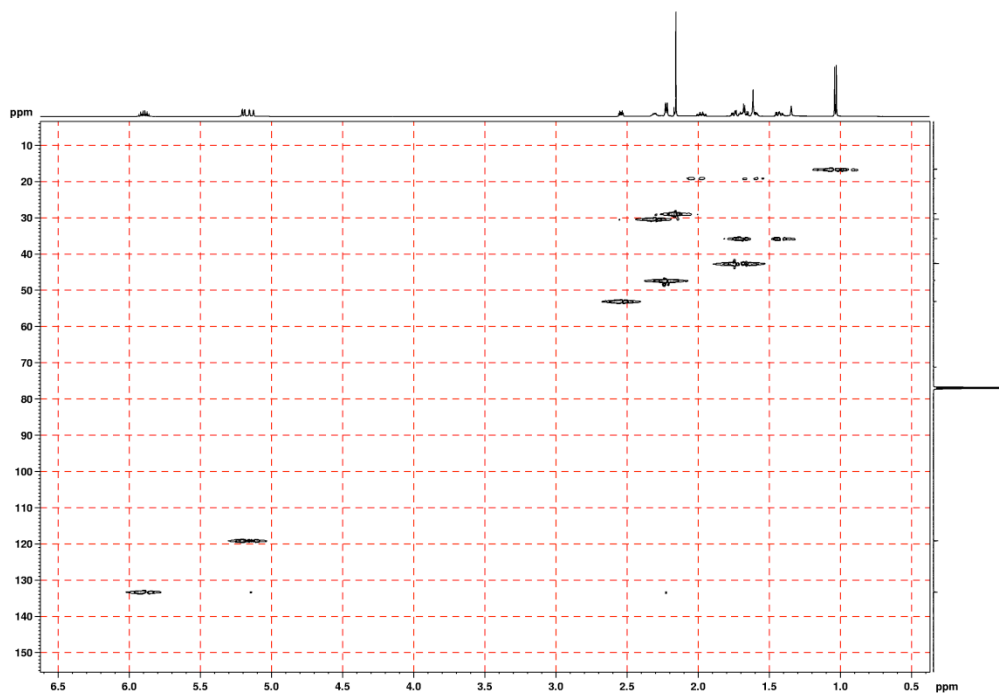
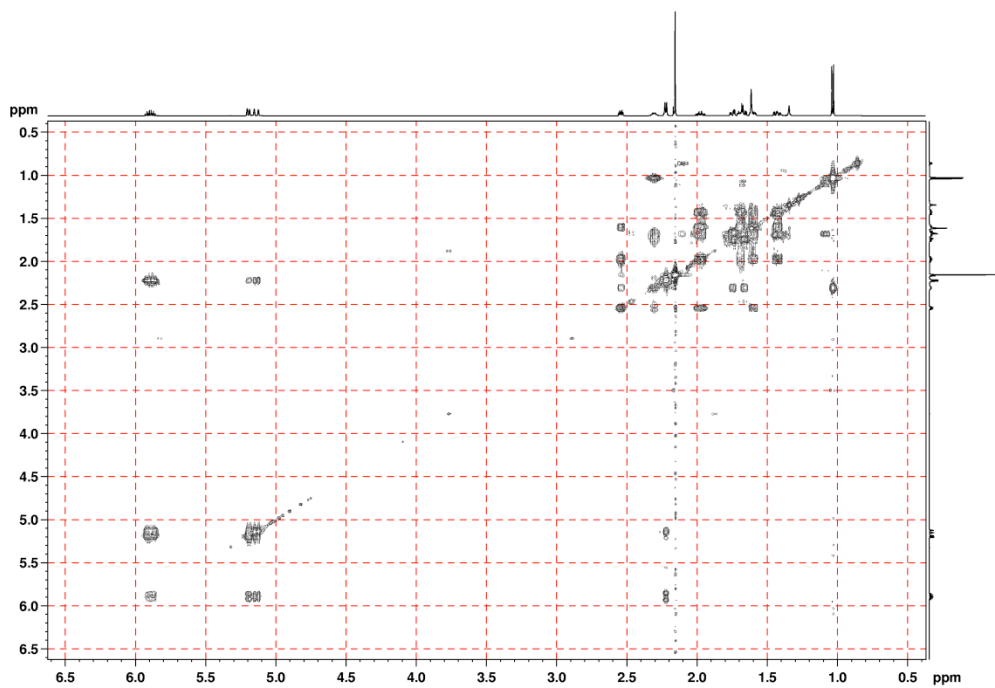


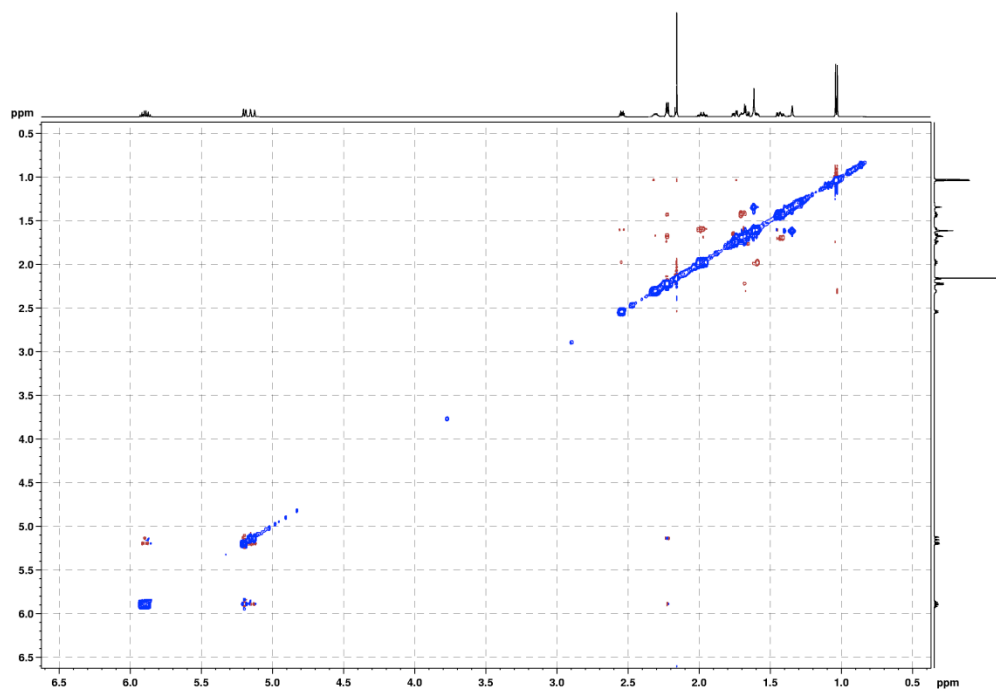
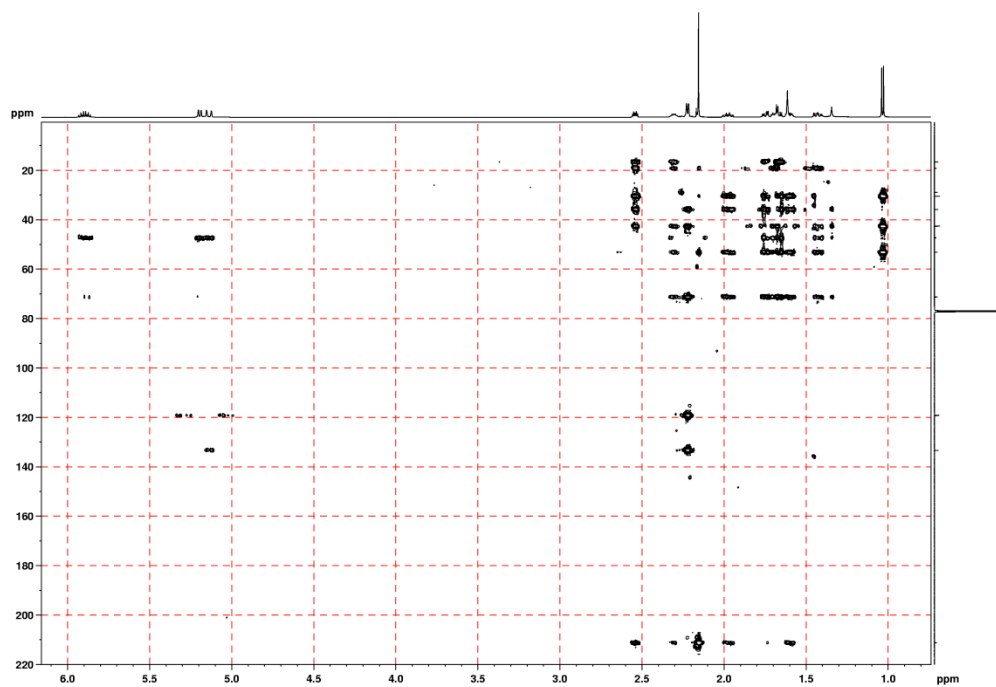




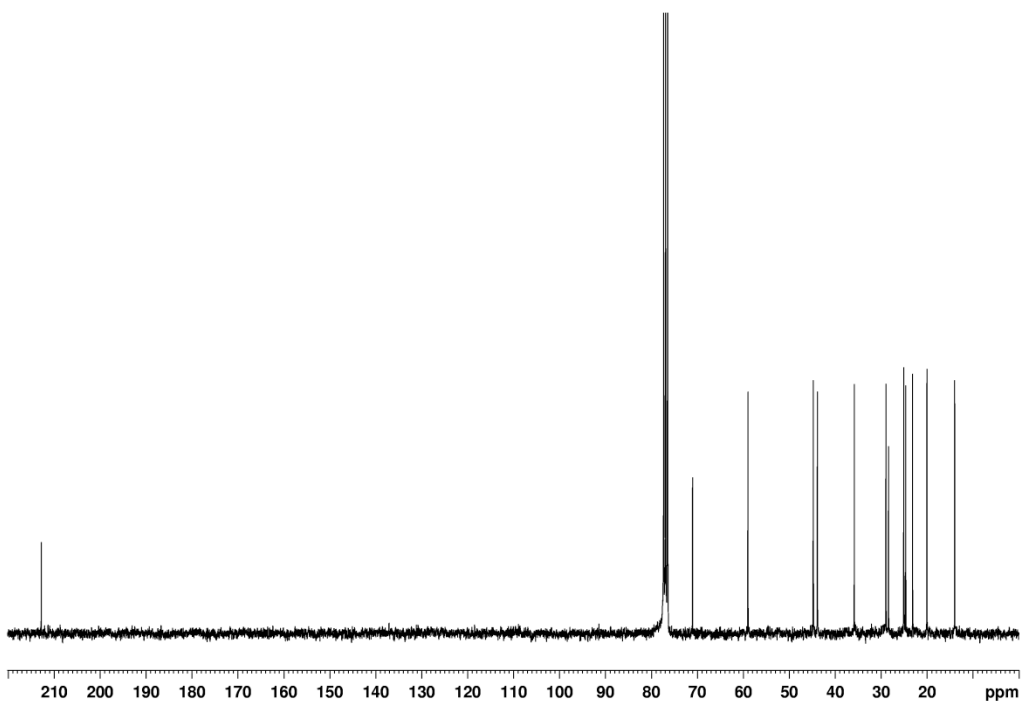
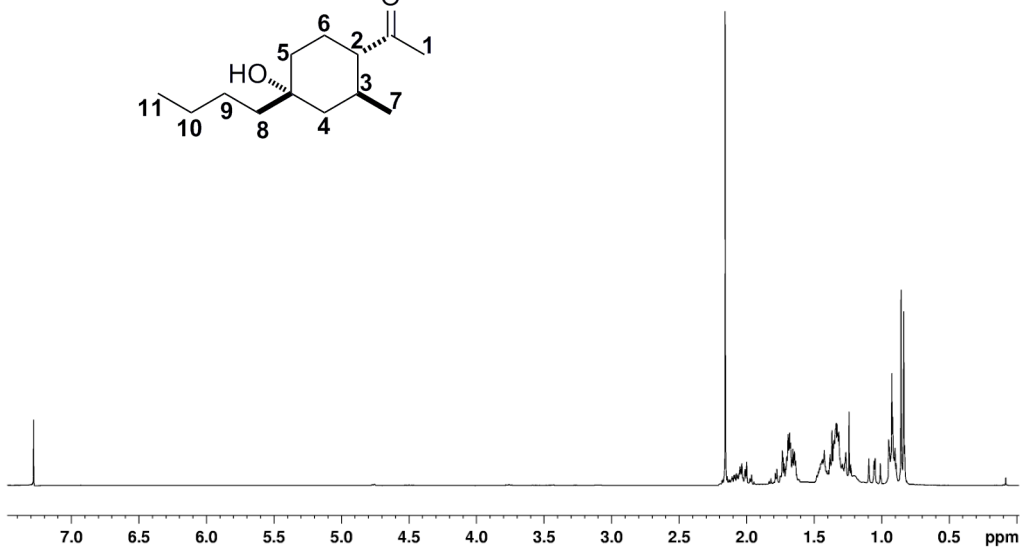
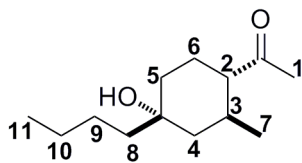
1-[(1S*,2R*,4S*)-4-allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (diast-4a).



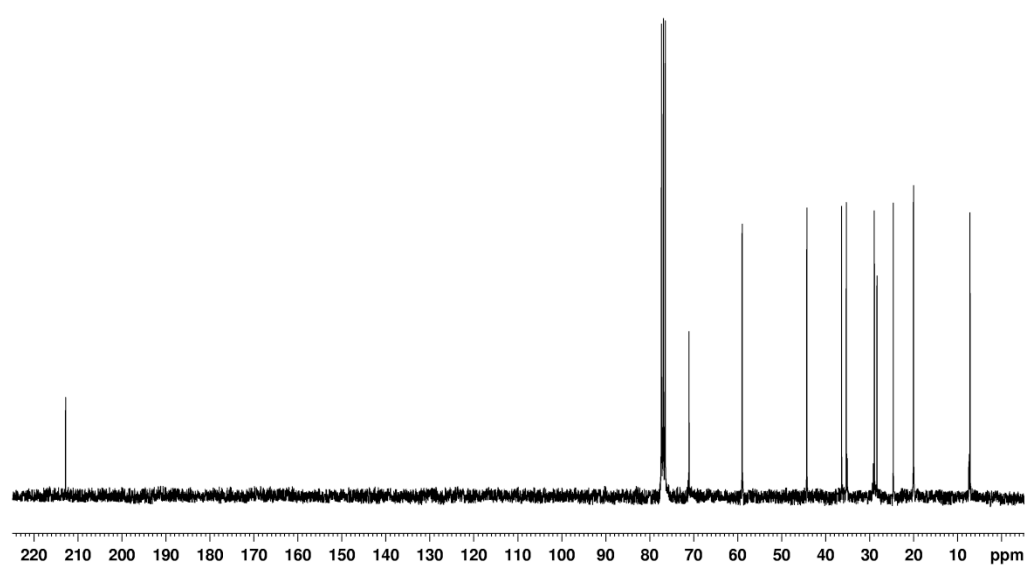
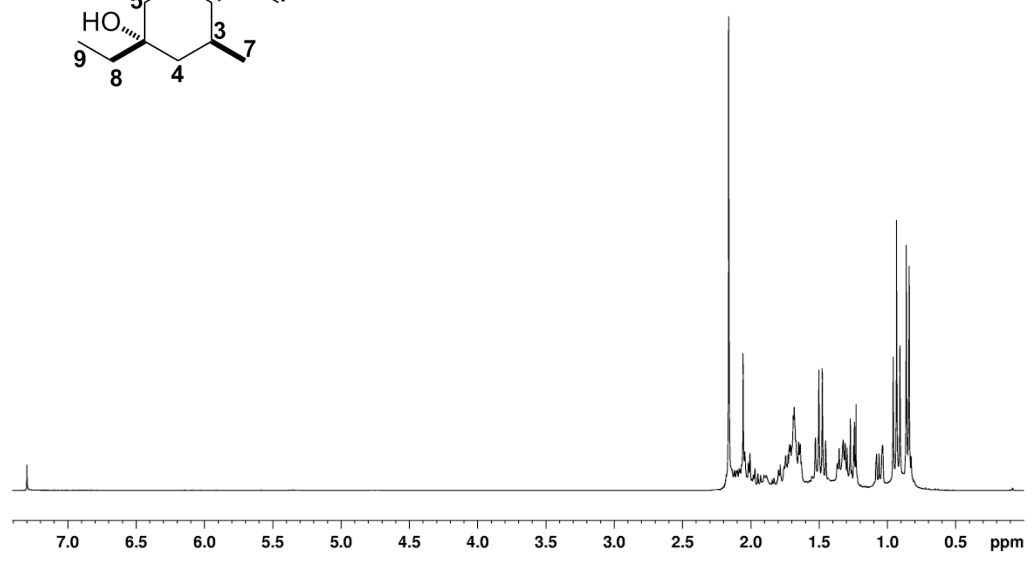
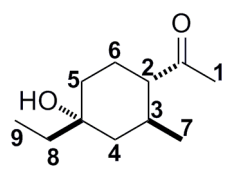




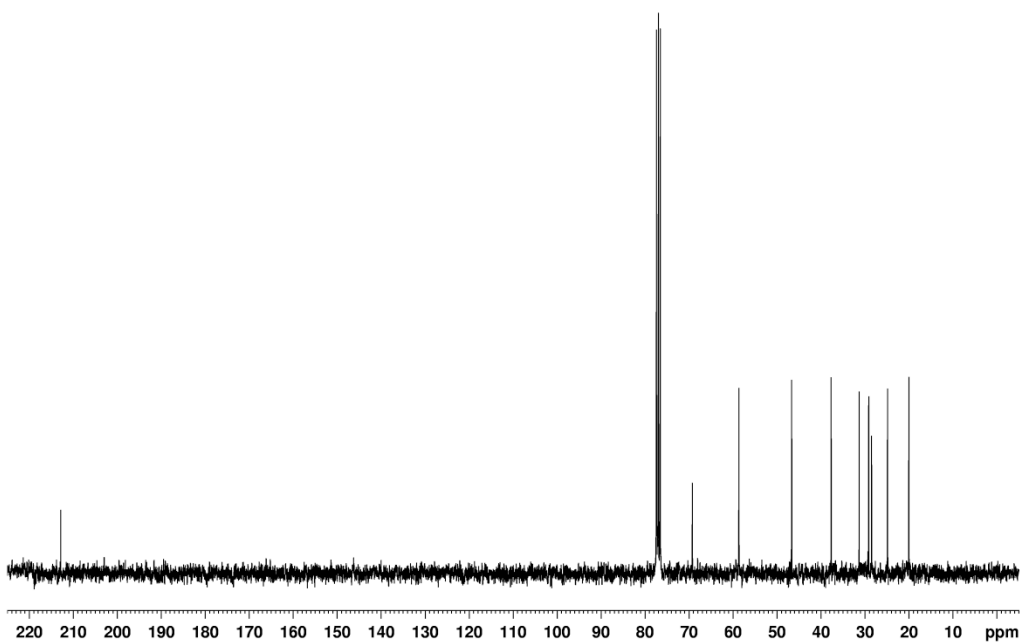
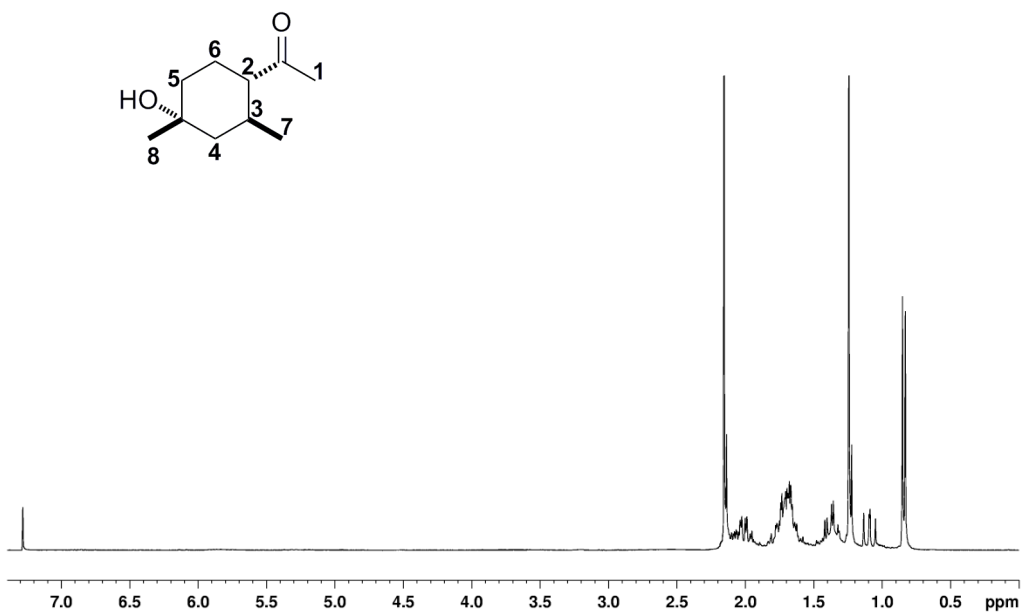
1-[(1*S**,2*S**,4*R**)-4-Butyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (4b).



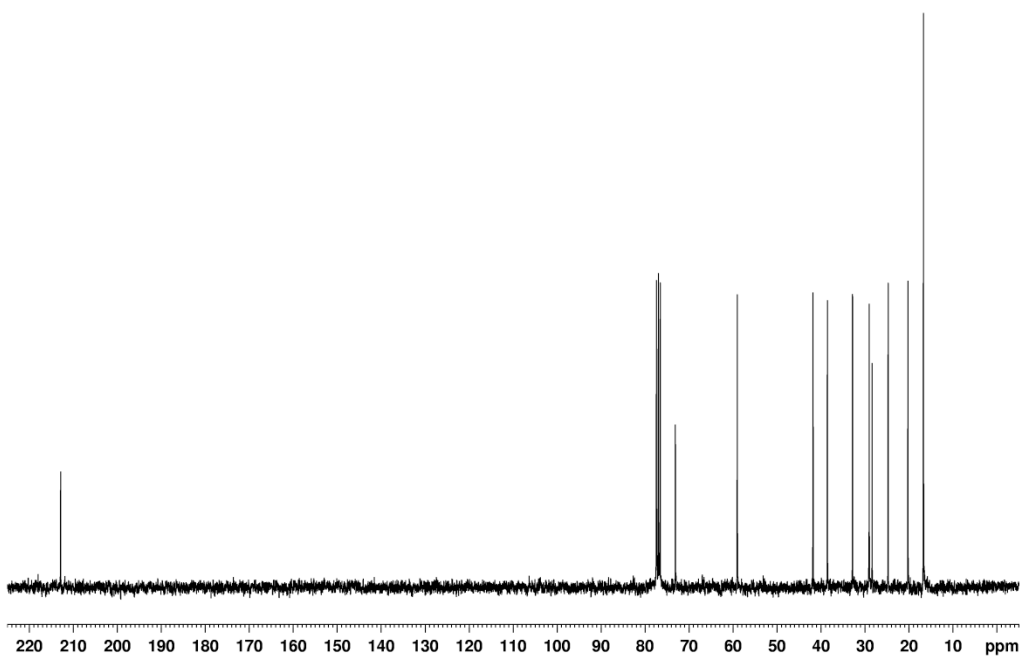
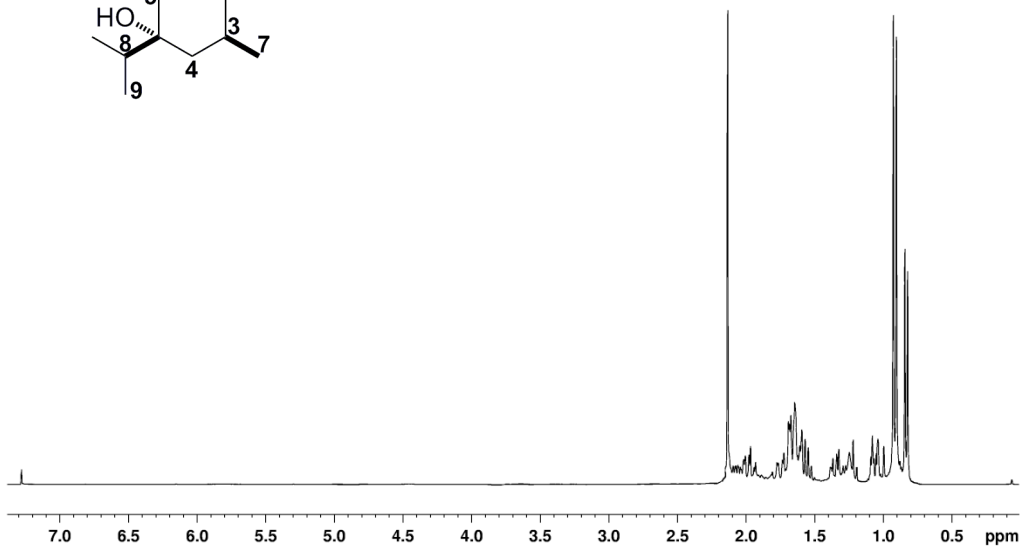
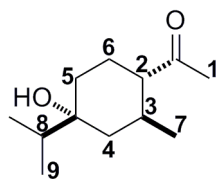
1-[(1*S**,2*S**,4*R**)-4-Ethyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (4c).



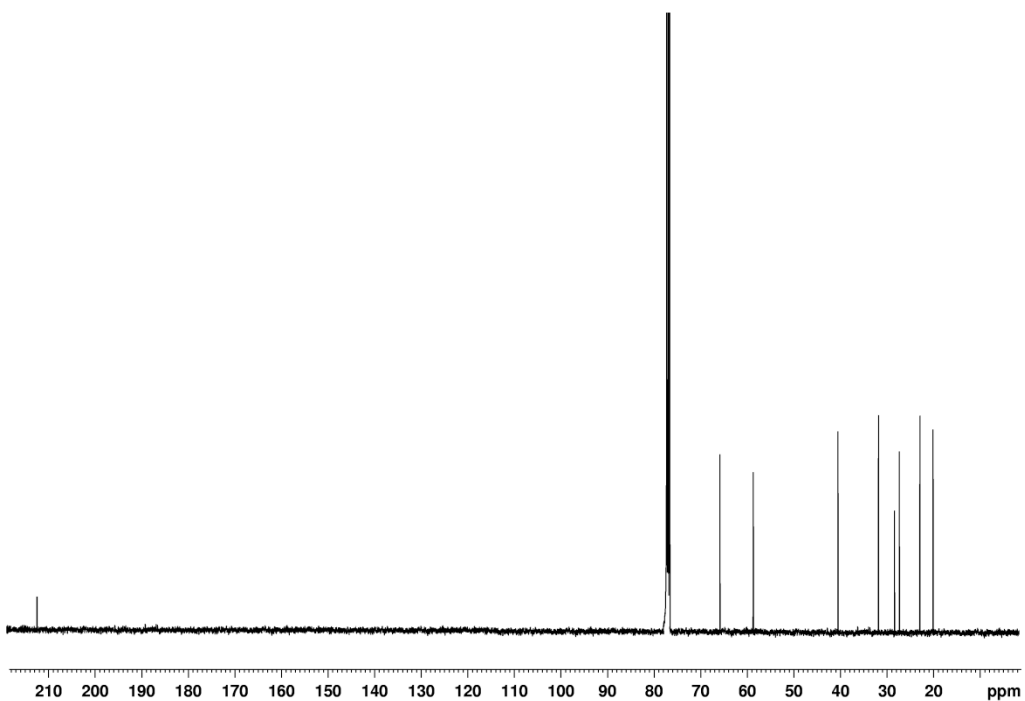
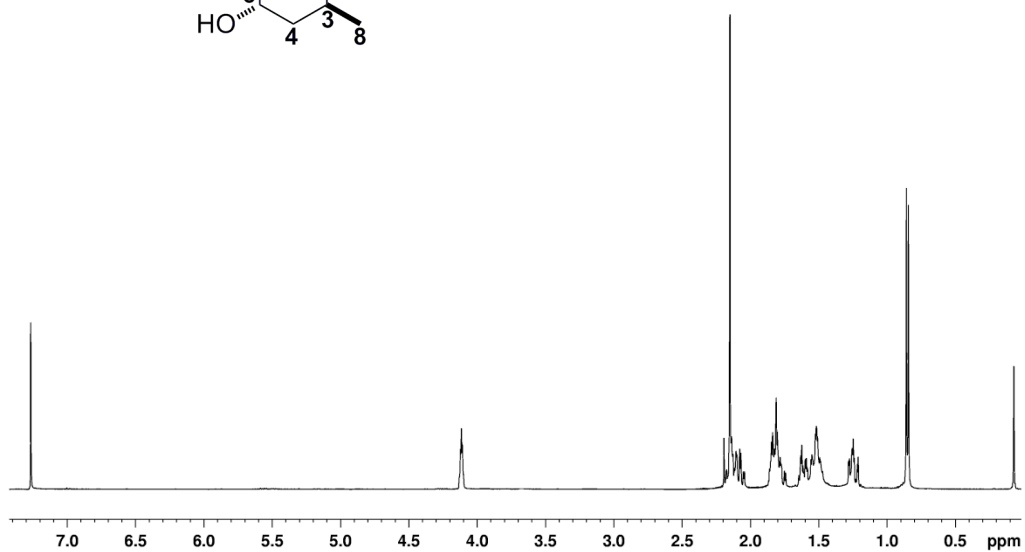
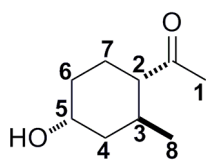
1-[(1*S**,2*S**,4*R**)-4-Hydroxy-2,4-dimethylcyclohexyl]ethanone (4d).



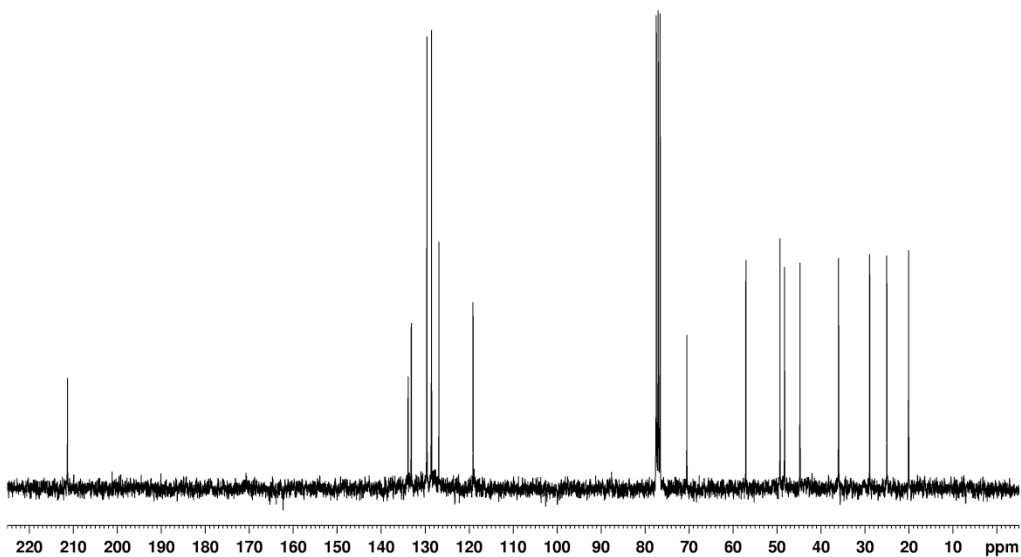
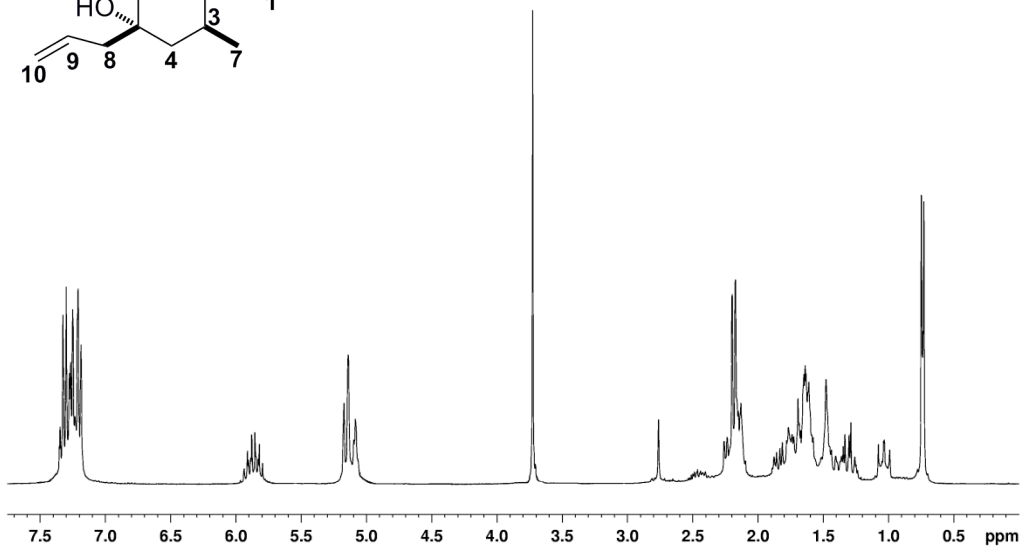
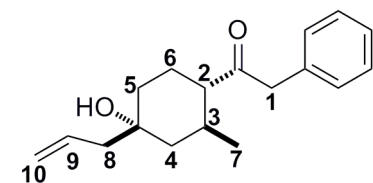
1-[(1*S**,2*S**,4*R**)-4-Hydroxy-4-isopropyl-2-methylcyclohexyl]ethanone (4e).



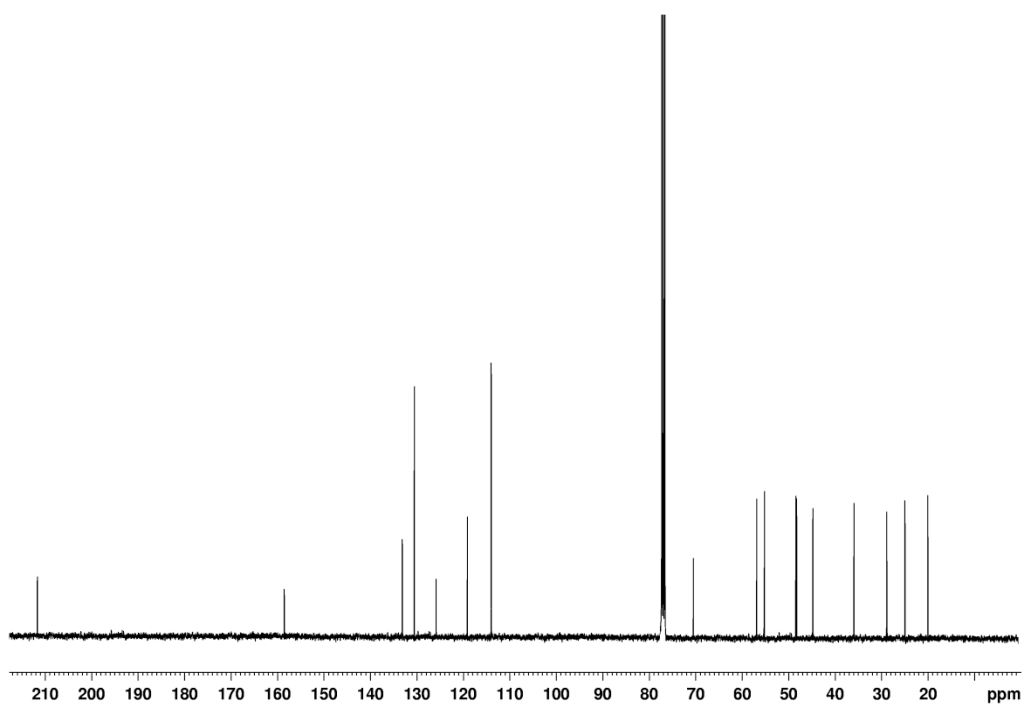
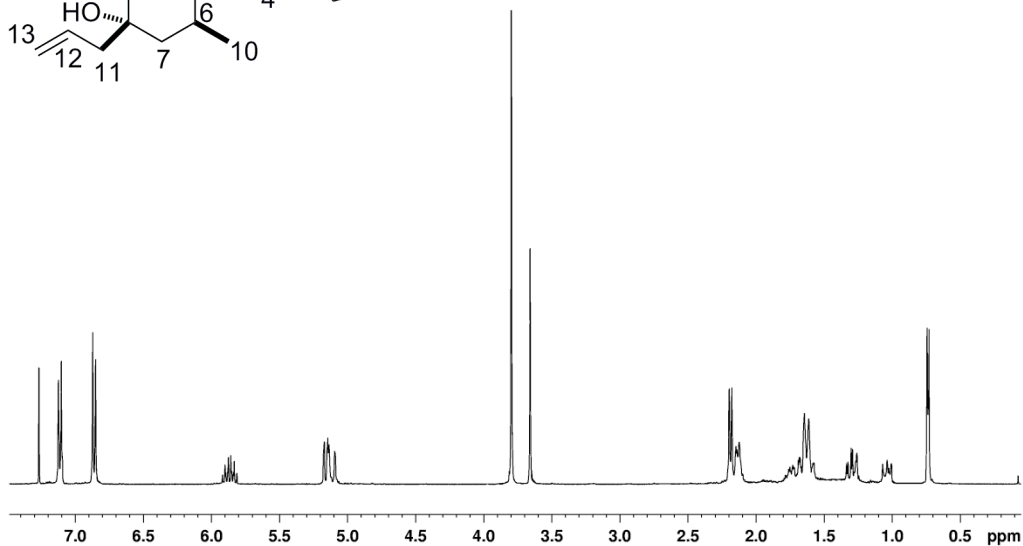
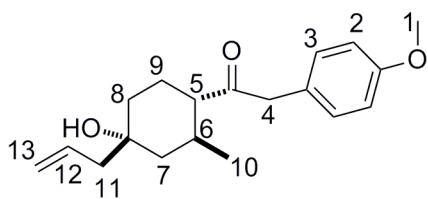
1-[(1*S**,2*S**,4*R**)-4-Hydroxy-2-methylcyclohexyl]ethanone (4f).



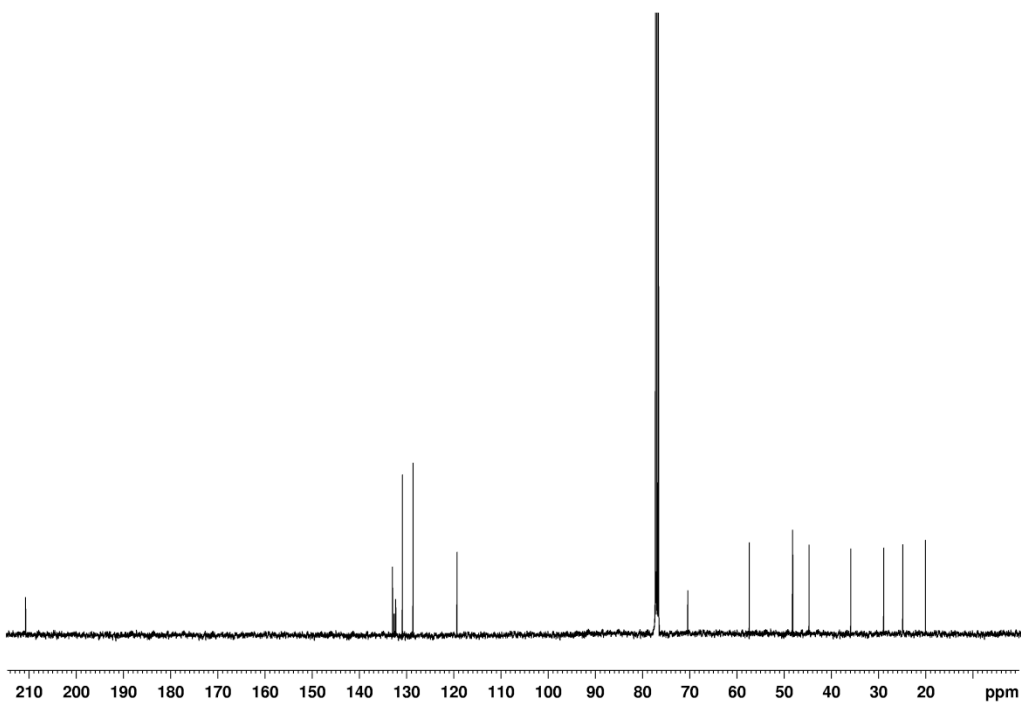
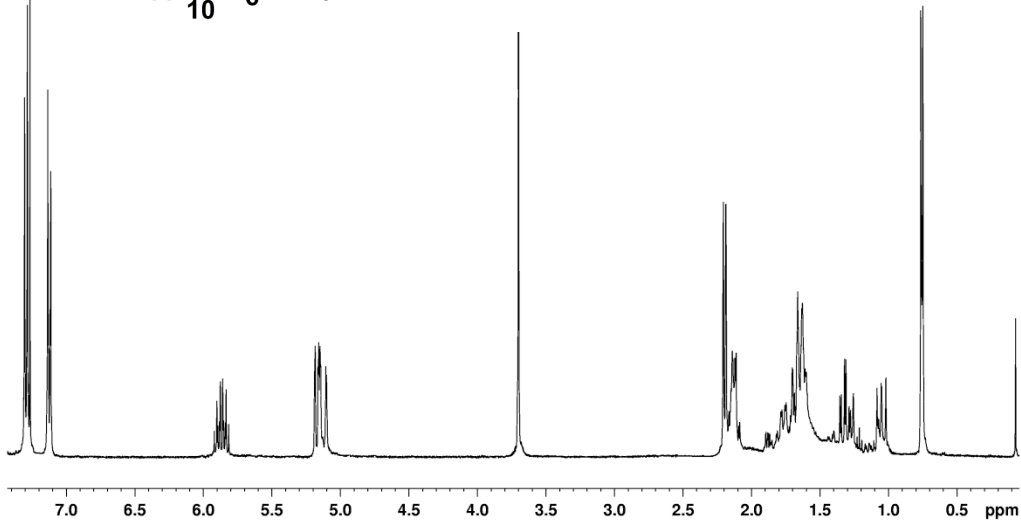
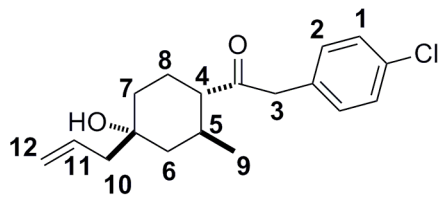
1-[(1*S**,2*S**,4*S**)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]-2-phenylethanone (4g).



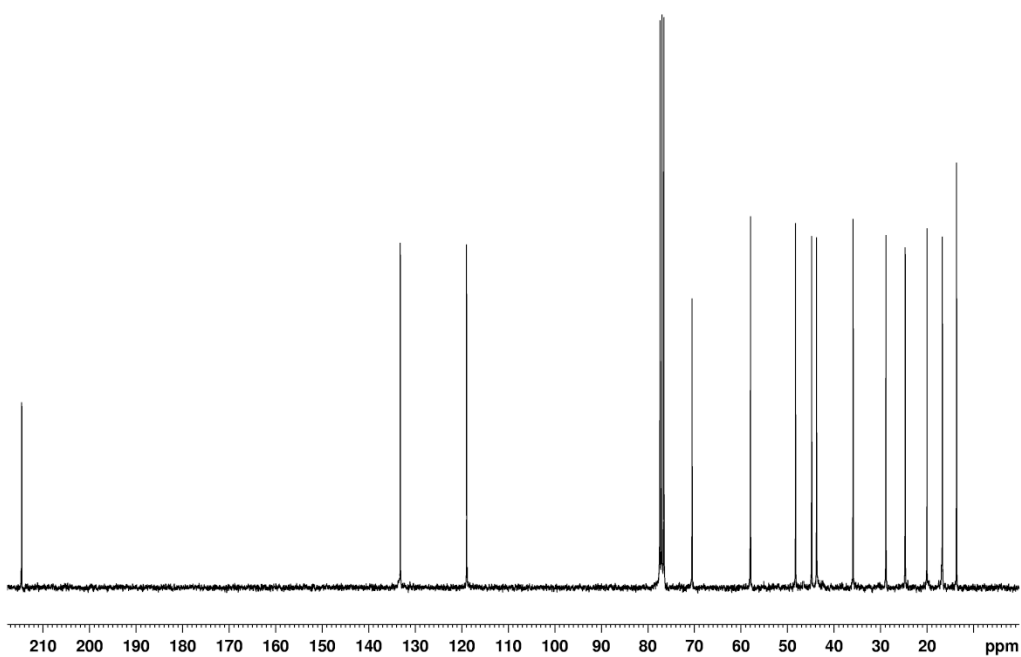
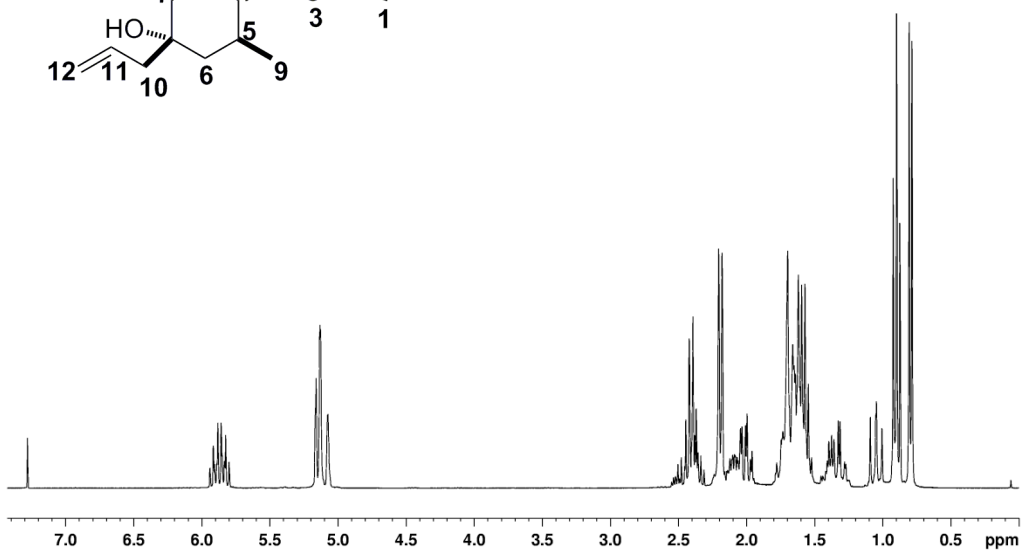
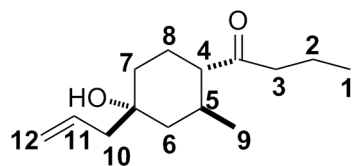
1-[(1*S*^{*},2*S*^{*},4*S*^{*})-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]-2-(4-methoxyphenyl)ethanone (4h).



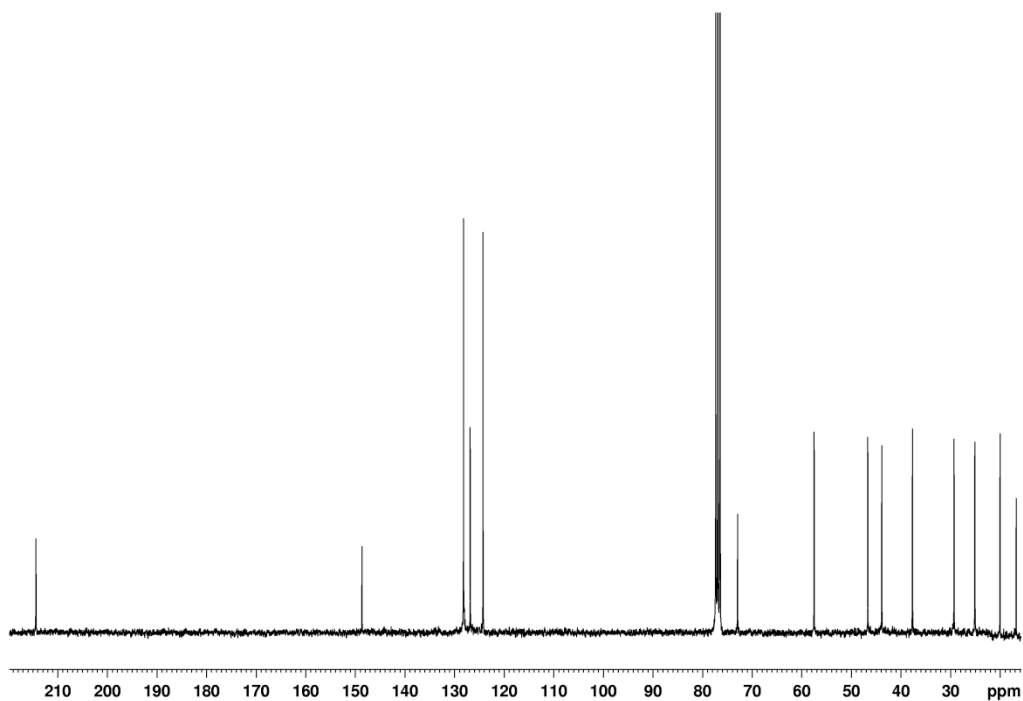
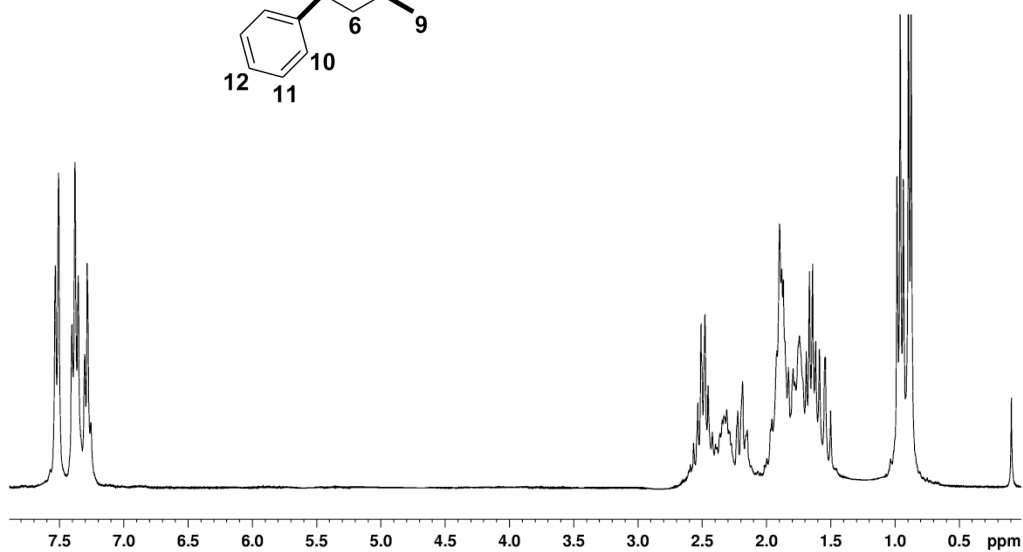
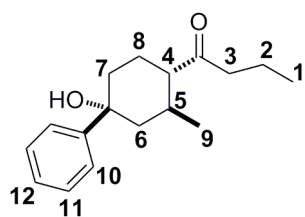
1-[(1*S**,2*S**,4*S**)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]-2-(4-chlorophenyl)ethanone (4i).



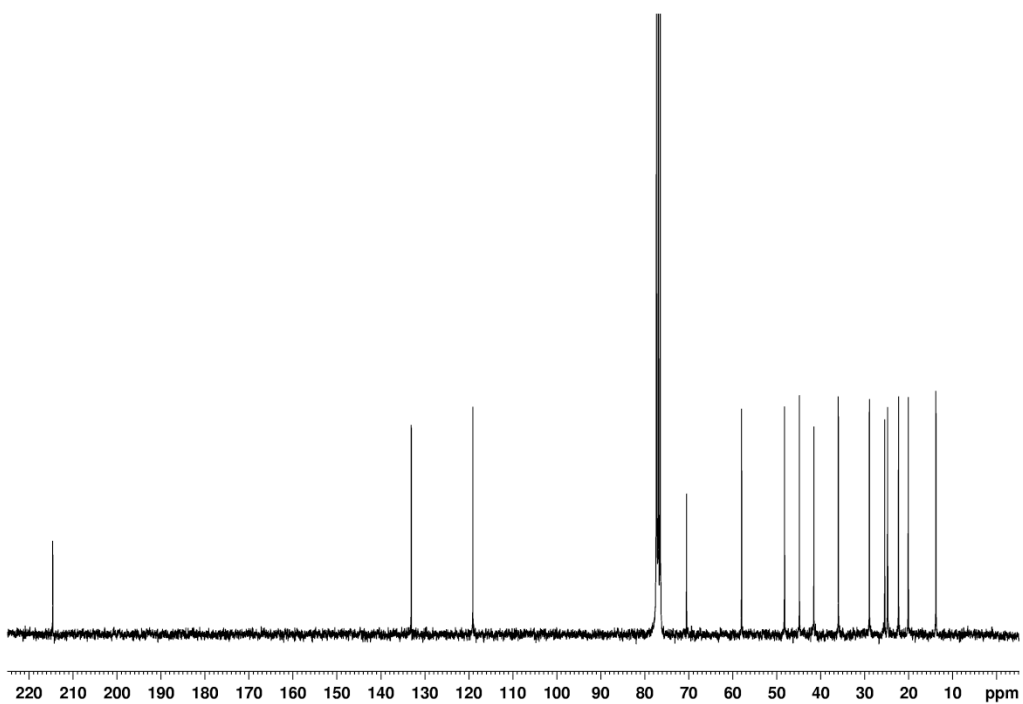
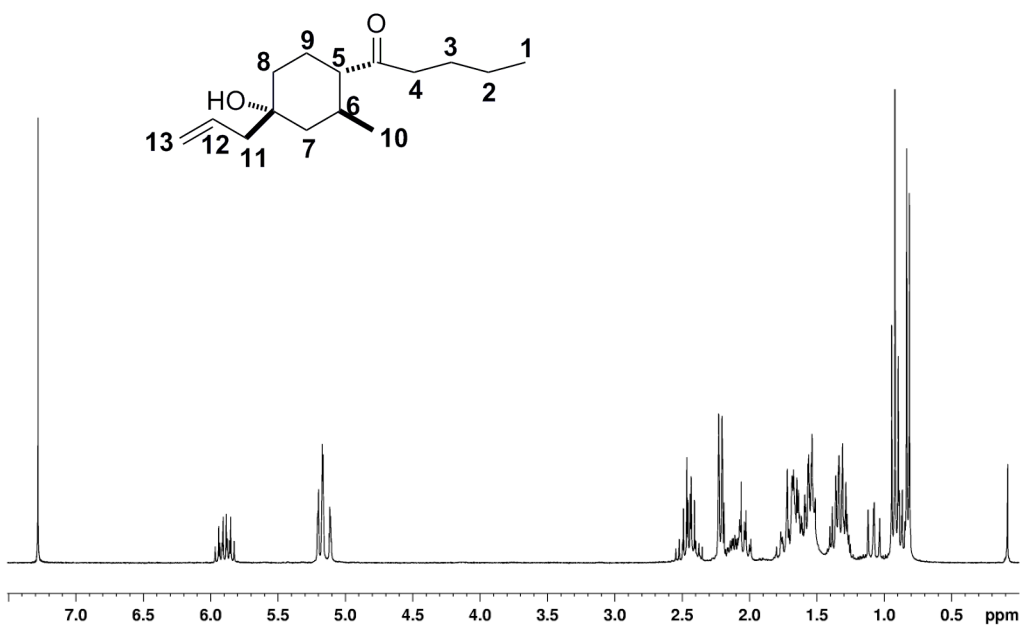
1-[(1*S**,2*S**,4*S**)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]butan-1-one (4j).



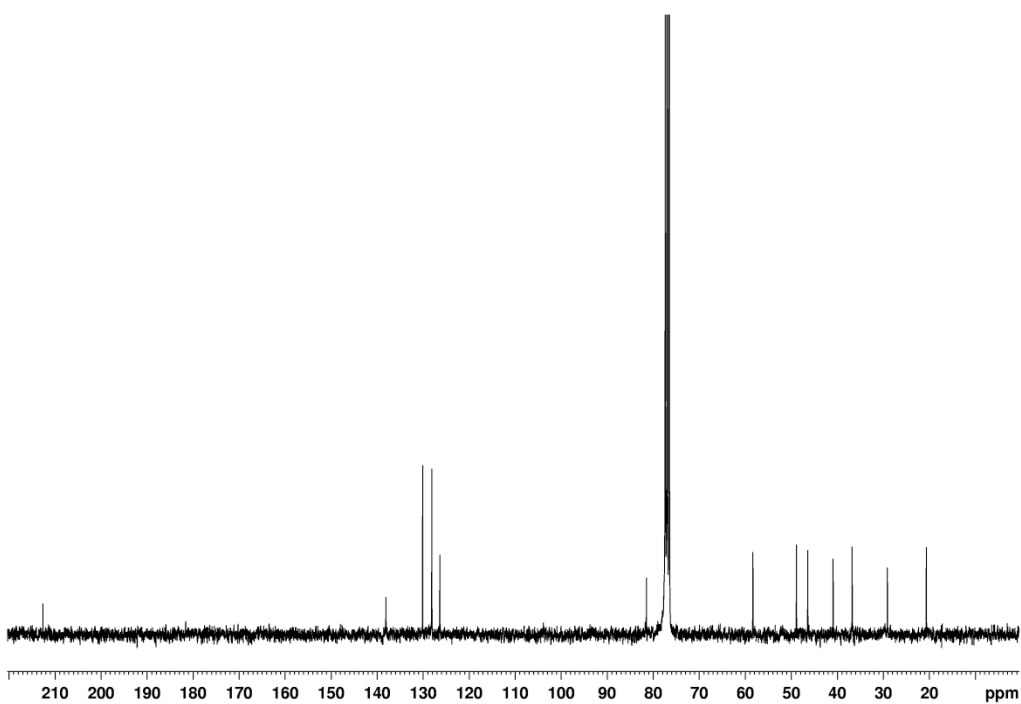
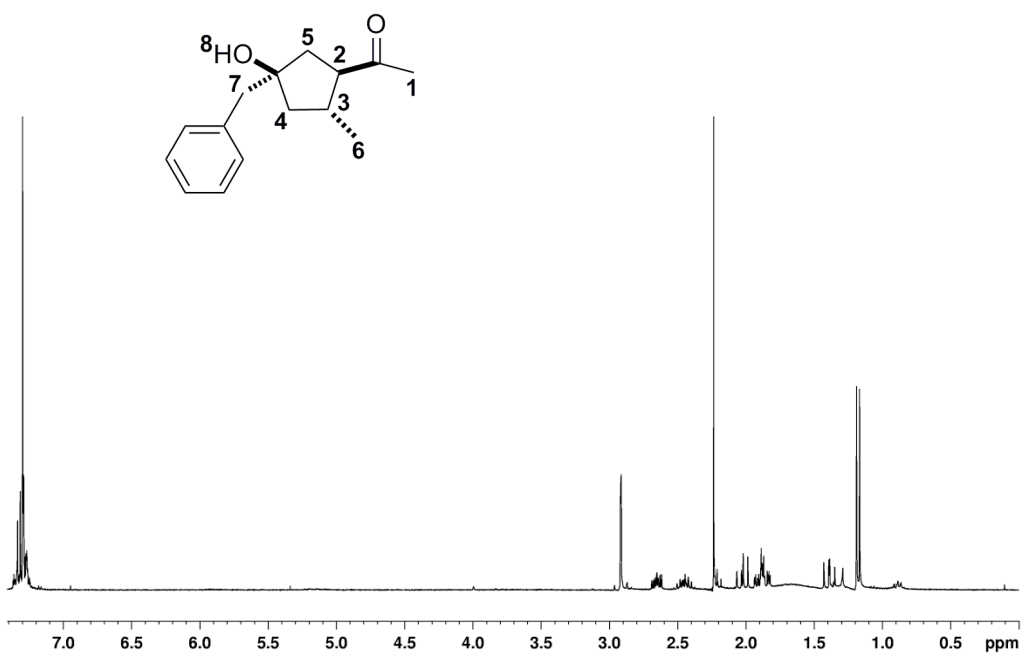
1-[(1*S*^{*},2*S*^{*},4*R*^{*})-4-Hydroxy-2-methyl-4-phenylcyclohexyl]butan-1-one (4k).

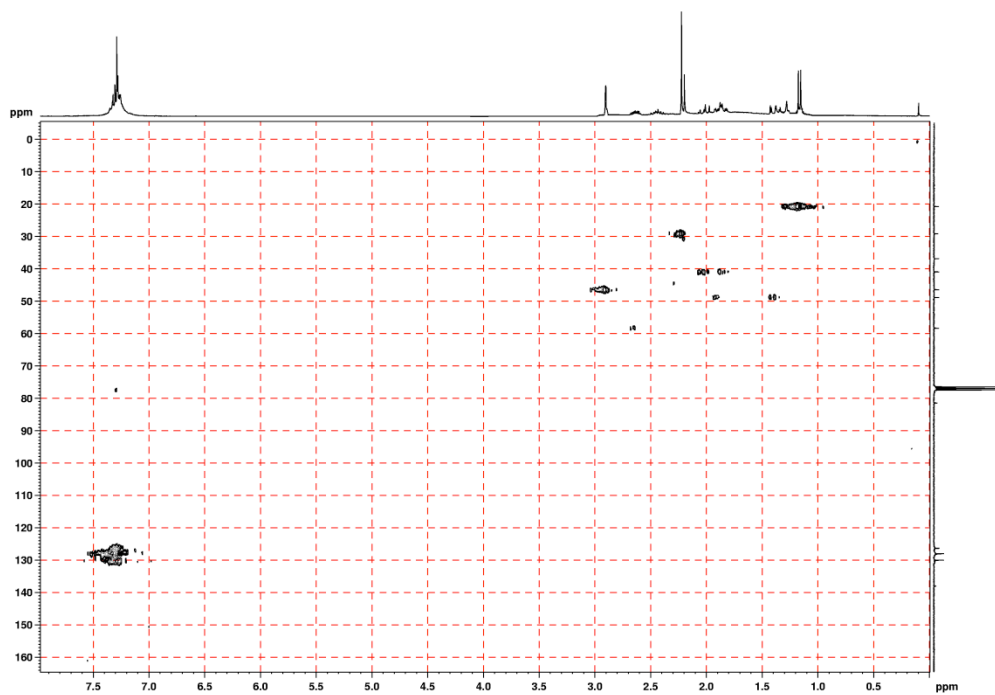
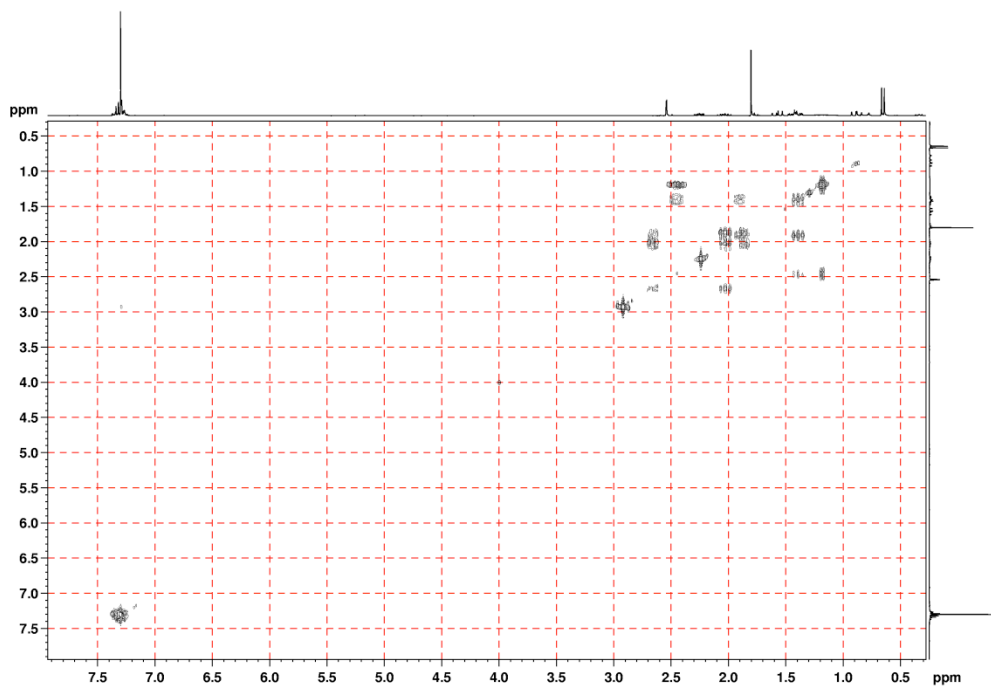


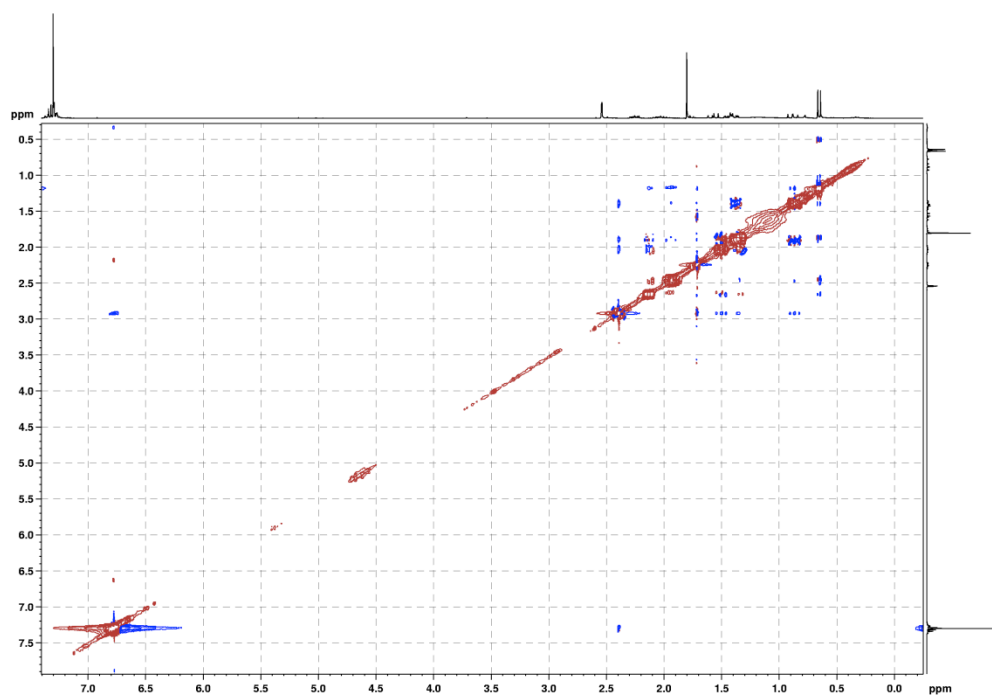
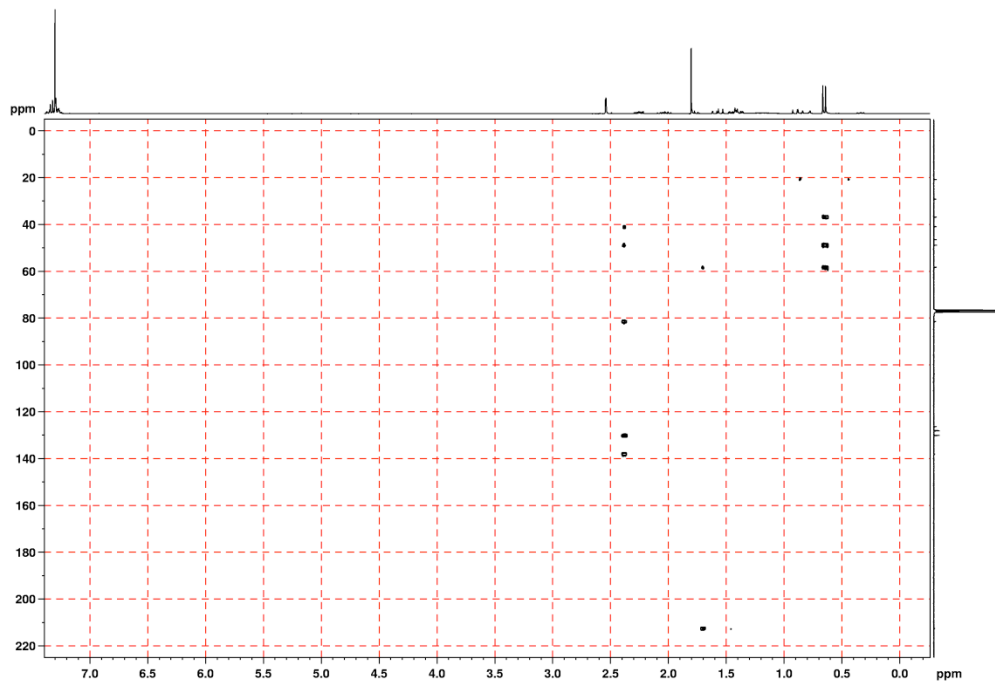
1-[(1*S**,2*S**,4*S**)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclohexyl]pentan-1-one
(41).



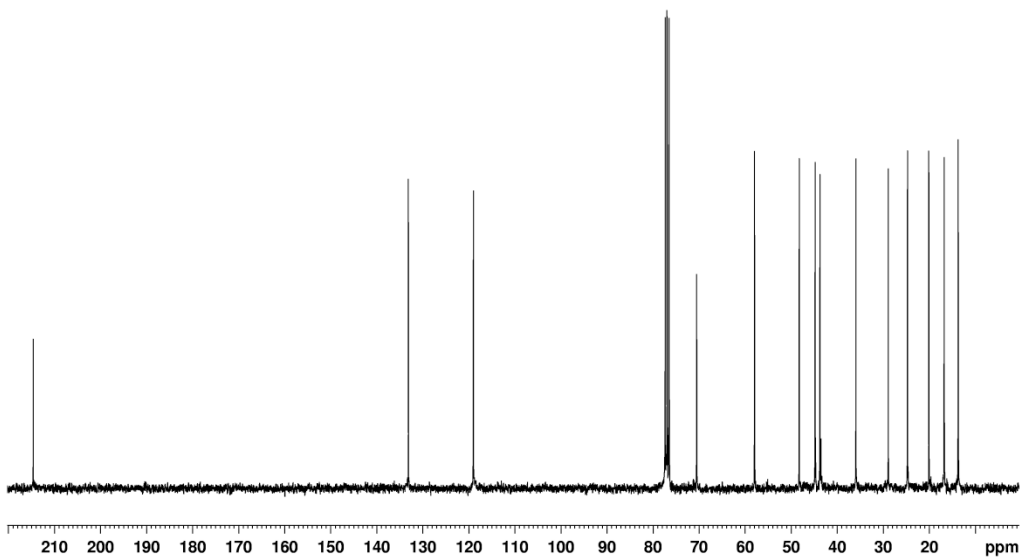
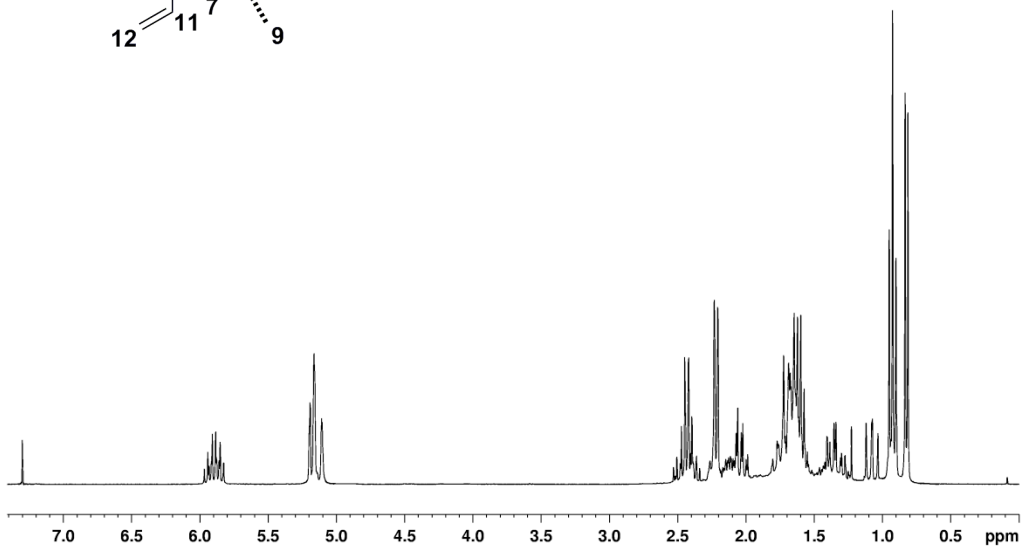
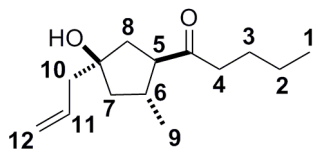
1-[(1*S**,2*S**,4*S**)-4-Benzyl-4-hydroxy-2-methylcyclopentyl]ethanone (13a).



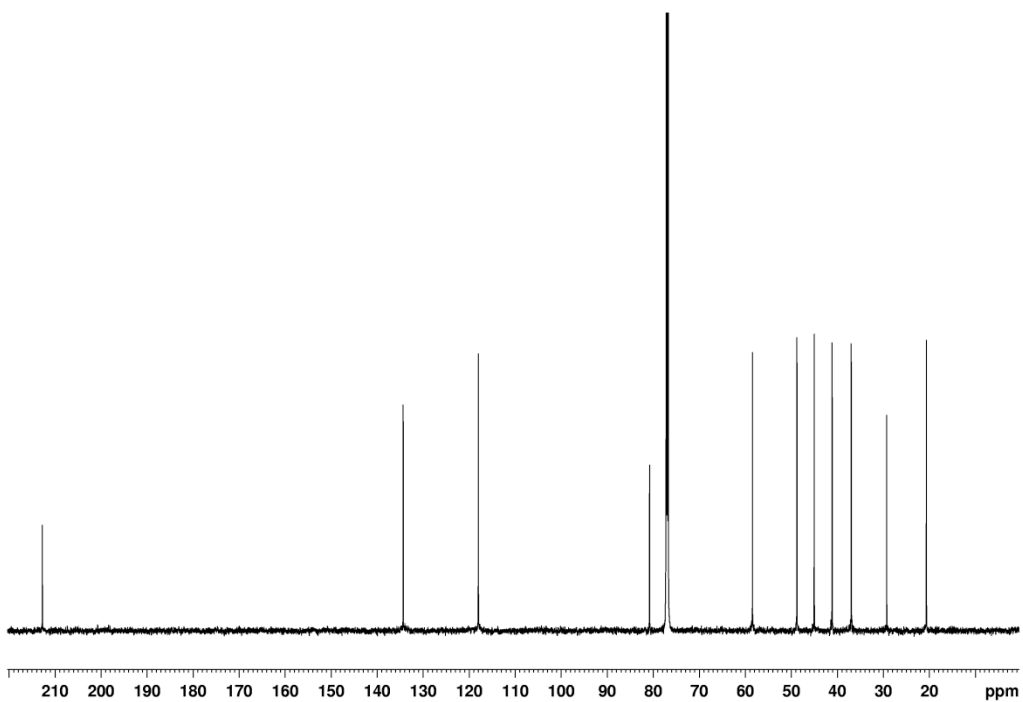
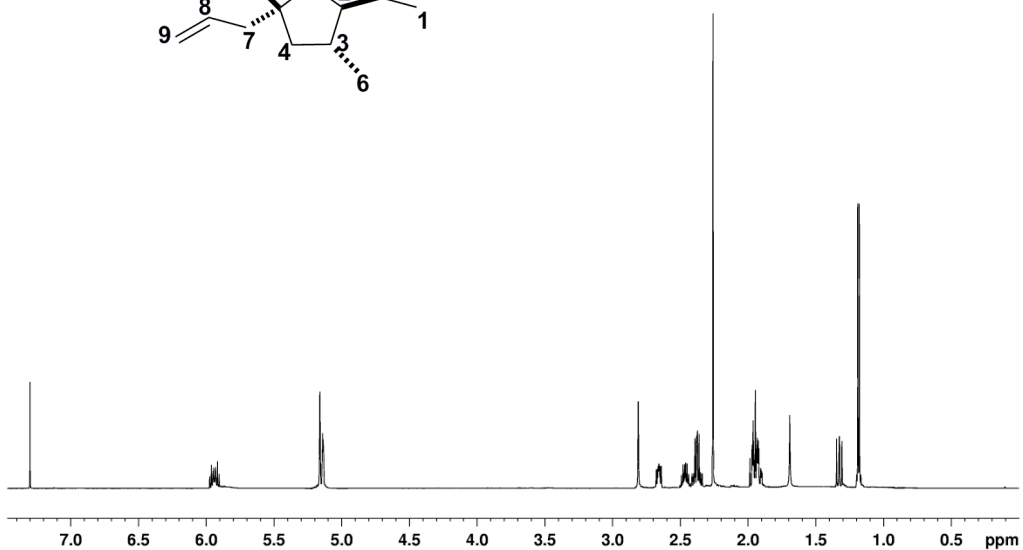
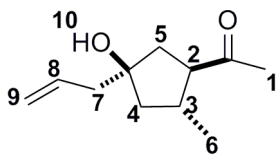




1-[(1*S**,2*S**,4*S**)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclopentyl]pentan-1-one
(13b).



1-[(1*S**,2*S**,4*S**)-4-Allyl-4-hydroxy-2-methylcyclopentyl]ethanone (13c).

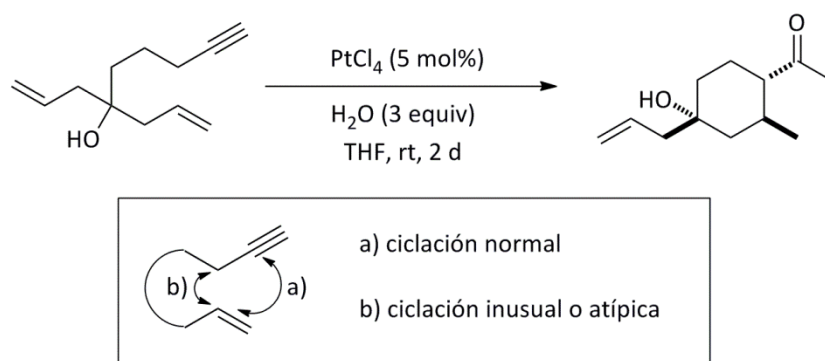


CAPITULO C

Síntesis de fluoruros de alqueno cíclicos a través de una reacción de carbociclación promovida por ácido tetrafluorobórico

C.1. Introducción

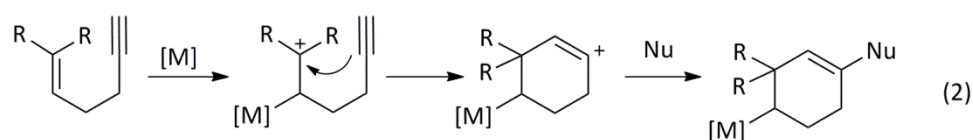
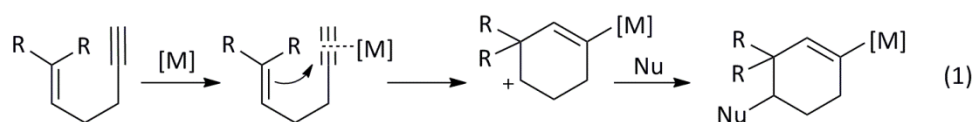
En el capítulo anterior se ha descrito una nueva reacción de cicloisomerización de alquinos que transcurre a través de un modelo de ciclación inusual. Como ya se ha señalado en los Antecedentes Bibliográficos (ver apartado 3), los eninos reaccionan habitualmente a través de procesos en los que se establece un nuevo enlace entre uno de los carbonos sp^2 de la olefina y uno de los carbonos sp del alquino (ver Esquema C.1). Sin embargo, en la nueva reacción descrita en el Capítulo B de esta memoria el nuevo enlace se establece entre uno de los carbonos sp^2 de la olefina y el carbono alifático sp^3 en posición propargílica.



Esquema C.1: Ciclación de eninos

El descubrimiento de este nuevo modo de reactividad de alquinos nos animó a investigar acerca de otros procesos de ciclación inusuales de eninos. En este contexto, se ha de recordar que las reacciones de ciclación de eninos catalizadas por ácidos- π se inician por coordinación del metal al triple enlace del enino debido a la preferencia que tienen los ácidos- π hacia los alquinos en vez de los alquenos (Esquema C.2). Una vez que el metal se coordina al alquino ocurre una adición formal del alqueno (nucleófilo) sobre el alquino activado (electrófilo). Sin embargo, existe la posibilidad teórica de activar selectivamente la olefina de tal forma que el alquino actúe como nucleófilo. Es preciso señalar que este modo de reactividad de alquinos no se había desarrollado y por tanto ofrecía una buena posibilidad de estudio en el contexto de nuestra intención de abordar nuevos modos de ciclación de eninos.

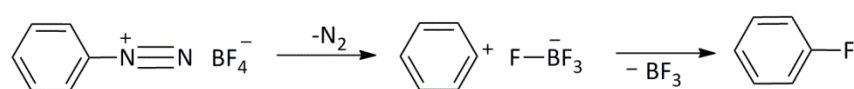
Capítulo C: Síntesis de fluoruros de alqueno



Esquema C.2: Diferencia de reactividad de un enino según se active el doble o triple enlace

Una vez fijado el objetivo general se planteó el problema de elegir un reactivo apropiado para activar selectivamente al alqueno del enino en presencia de la funcionalidad alquino. Así como los ácidos- π muestran una preferencia hacia los alquinos (Esquema C.2, reacción 1), pensamos que los ácidos de Brønsted ($[M]=H^+$) deberían mostrar preferencia hacia los alquenos sobre todo en aquellos casos en los que la reacción de protonación de dicho alqueno diese lugar a un catión relativamente estable (terciario) (Esquema C.2, reacción 2). Una vez formado este catión debería de ser interceptado por el alquino dando lugar a un nuevo catión vinílico que finalmente podría reaccionar con un nucleófilo externo dando lugar a un alqueno cíclico como se muestra en el Esquema C.2.

En este punto únicamente nos faltaba elegir un nucleófilo externo apropiado. Así, inspirados en la reacción de Balz-Schiemann, pensamos que un fluoruro podría ser un nucleófilo ideal. La reacción de Balz-Schiemann es un proceso el que una sal de aril-diazonio es transformada en el correspondiente Fluorareno (Esquema C.3).



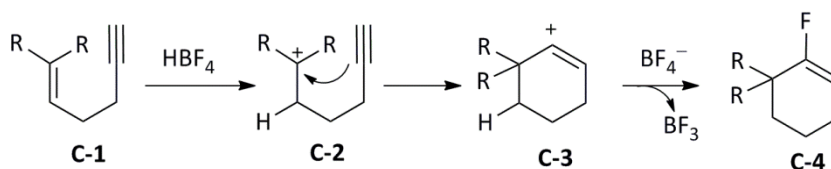
Esquema C.3: Reacción de Balz-Schiemann

Formalmente, esta reacción transcurre a través de la descomposición de la sal de arildiazonio para formar un catión arílico que es atrapado por uno de los átomos de fluor del anión tetrafluorborato para generar el producto final y una molécula de trifluoruro de boro. En este proceso el anión tetrafluorborato actúa como una fuente de fluoruros. Así, pensamos que si nuestra reacción objetivo

Capítulo C: Síntesis de fluoruros de alquenilo

fuese llevada a cabo en presencia de un anión tetrafluorborato el catión vinílico propuesto como intermedio de reacción podría ser atrapado por un fluoruro proveniente de dicho anión.

Con toda esta información nos planteamos la posibilidad de desarrollar una nueva reacción para la transformación de eninos en fluoruros de alquenilo cíclicos (Esquema C.4). Un reactivo ideal para promover esta ciclación parece el ácido tetrafluorobórico puesto que por una parte nos puede aportar el protón necesario para generar el catión inicial **C-2** y por otra parte nos puede aportar el fluoruro que ha de atrapar al catión vinílico intermedio **C-3** para dar lugar al fluoruro de alquenilo **C-4**.



Esquema C.4: Reacción propuesta para la síntesis de fluoruros de alquenilo

La investigación llevada a cabo para desarrollar este objetivo dio lugar a la publicación que se presenta a continuación, cuyo factor de impacto es 6.834.

COMMUNICATION



Cite this: *Chem. Commun.*, 2014, 50, 14364

Received 18th September 2014,
Accepted 24th September 2014

DOI: 10.1039/c4cc07376b

www.rsc.org/chemcomm

A fast, efficient and simple method for the synthesis of cyclic alkenyl fluorides by a fluorinative carbocyclization reaction†

Pedro Alonso, Pilar Pardo, Francisco J. Fañanás* and Félix Rodríguez*

A simple transformation of alkynol or enyne derivatives into cyclic alkenyl fluorides by using tetrafluoroboric acid as the proton and fluoride source is reported. This study includes the first biomimetic cationic cyclization/nucleophilic fluorination reaction of polyenyne derivatives to give terpenoid derivatives.

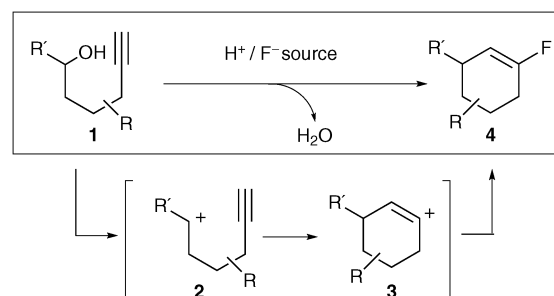
Although fluorinated organic molecules are rarely isolated from natural sources, organofluorine compounds are exceptionally important bioactive products with an unquestionable value as pharmaceuticals, agrochemicals, new materials, and positron emission tomography (PET) imaging agents.¹ As a consequence, the field of synthetic fluorine chemistry has experienced an incredible increase in research activity over the past few years.² However, the establishment of new cost-effective fluorination protocols by using simple fluorinating reagents remains a challenging goal.

The introduction of fluorine into an organic molecule can be achieved by using either an electrophilic or a nucleophilic fluorinating reagent.^{1,2} Although important advances have been accomplished in the field of electrophilic fluorination, this strategy still requires the use of expensive and sensitive non-conventional reagents that in most cases behave as active oxidants. Much more appealing is the use of nucleophilic fluorinating reagents using abundant and inexpensive fluoride sources. However, the main problem of this strategy is precisely the weak nucleophilic character of the fluoride anion. In an attempt to overcome the difficulties associated with the formation of C–F bonds by either of these strategies, chemists have recently developed several ingenious methods based on the use of metal mediated or catalysed processes that efficiently provide organofluorine molecules.³ However, if possible, the use of metal-based methods in late stage fluorination reactions should be avoided in

order to facilitate the purification of the final products. Finally, it should be noted that although a great variety of methods for the synthesis of aryl- and alkyl-fluorides have been developed, the synthesis of alkenyl-fluorides is a much more undeveloped field.⁴ Thus, the development of new efficient methods for the synthesis alkenyl fluorides seems to be an area of high interest. In this context, we devised a nucleophilic fluorocyclization strategy to access cyclic alkenyl fluorides based on a very simple concept that surprisingly has not been exploited to date (Scheme 1).⁵

Thus, we suppose that alkynyl-substituted alcohols **1** would produce the cationic species **2** upon treatment with an acid. This cation could be trapped by the alkyne to deliver a new alkenyl cation **3** that in the presence of an appropriate source of fluorides should evolve to the corresponding alkenyl fluorides **4**. Support for this simple strategy was found in some recent studies where alkenyl cations similar to **3**, but generated by other ways, were trapped by chloride (bromide) anions.⁶ In this context, it should be noted that, as far as we know, a general method to trap alkenyl cations with fluorides has not been reported. In contrast, the formal trapping of aryl cations by fluorides obtained from a tetrafluoroborate anion, is the basis of the well-known Balz–Schiemann synthesis of aryl fluorides.⁷

All the above commented facts made us confident about the viability of our proposal and in particular about the possibility of trapping the alkenyl cation intermediate **3** by fluoride anions



Scheme 1 Our approach to get cyclic alkenyl fluorides.

Instituto Universitario de Química Organometálica “Enrique Moles”, Universidad de Oviedo, Julián Clavería 8, 33006-Oviedo, Spain. E-mail: ffr@uniovi.es, f Rodríguez@uniovi.es; Fax: +34 985103446; Tel: +34 985106224

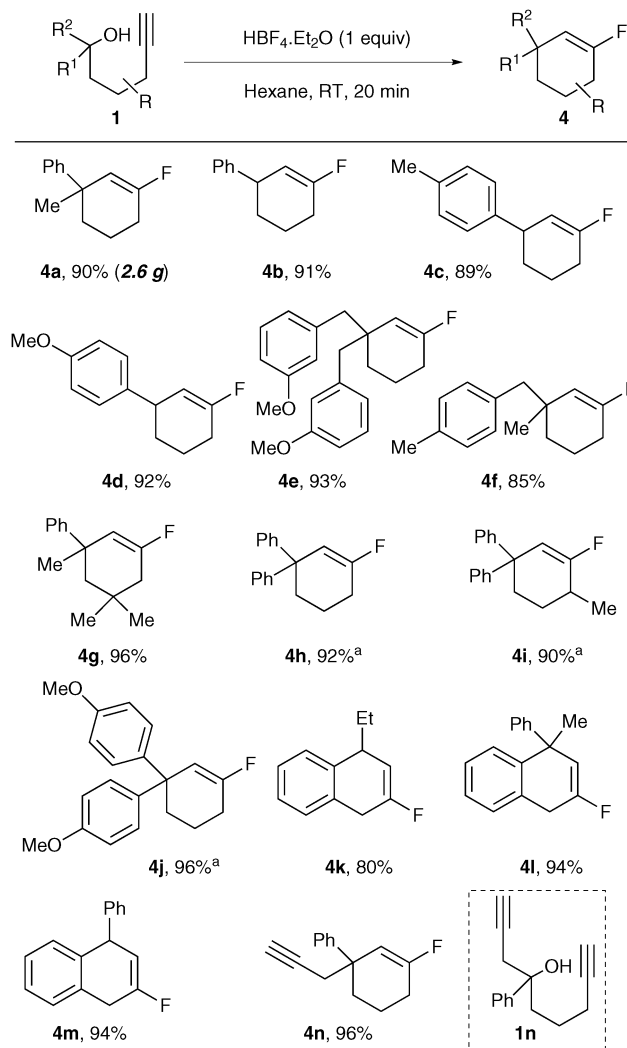
† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c4cc07376b

if the reaction was performed in the absence of any other nucleophile. Thus, we thought that tetrafluoroboric acid could be the ideal reagent to perform our devised reaction because it would provide the proton necessary to generate the initial carbocation **2** and also the fluoride to trap the alkenyl cation **3**.⁸ However, we were aware about the more than likely competing reaction of formation of a ketone derivative, as recently reported by Y. Yamamoto and co-workers.⁹ In this process the alkenyl cation **3** is trapped by the molecule of water formed in the initial dehydration reaction of **1**. Perhaps, the occurrence of this “undesired” process is eventually the reason why our proposed reaction has not been developed. Thus, our goal was to suppress the above commented hydration reaction, and then we thought that an appropriate selection of the solvent for the reaction could be crucial. In this sense, solvents in which the *in situ* formed water was as much insoluble as possible could be ideal (*i.e.* alkanes). In fact, to our delight, we found that hexynol derivatives **1** reacted with one equivalent of tetrafluoroboric acid diethyl ether complex ($\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) in hexane used as the solvent at room temperature to give the corresponding cyclohexenyl fluorides **4** in very high yield (Scheme 2).

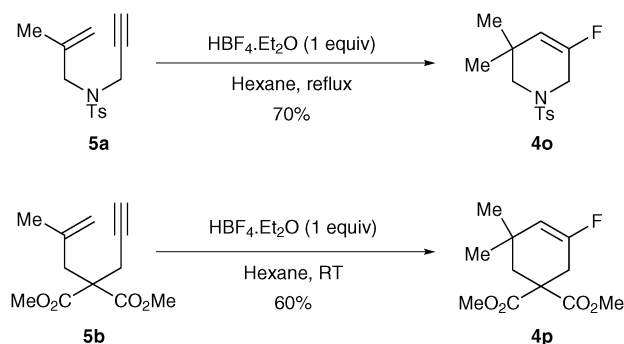
As shown, the reaction allowed the synthesis of cyclohexenyl fluorides **4** substituted at several positions. Particularly interesting are the dihydronaphthalene derivatives **4k–m**, easily obtained in high yield. The reactions were very fast (20 minutes) for secondary and alkyl-substituted tertiary starting hexynol derivatives **1**. The reaction time had to be extended only for tertiary alkynol derivatives containing two aryl groups (**4h–j**). It should be noted that the reaction worked perfectly for terminal alkynes leading exclusively to the 6-*endo* cyclization products **4**. However, when internal alkynes were used the reaction lacked generality and usually no reaction or formation of mixtures of different products was observed. Moreover, we were not able to extend this methodology to the synthesis of other cycloalkenyl derivatives with a different ring size. Instead of a limitation, in some cases, this can be an advantage. Thus, when two alkynes are present in the starting material **1** a selective reaction is observed. For example, compound **4n** obtained from the di-yne derivative **1n**, was isolated in very high yield as a result of a cyclization reaction involving just one of the alkynes. No competitive reaction of the other alkyne in the cyclization process was noticed and then the remaining alkyne could be used for further functionalization. Finally, we verified that the reaction can be performed on a gram scale by easily preparing 2.6 grams of **4a** in one batch without problems.

As shown in Scheme 1, the first step of this reaction is the formation the cationic species **2**. Theoretically, these cations could be accessible not only from alkynol derivatives **1** through a dehydration reaction but also from enyne derivatives through protonation of the alkene moiety. Then, we applied our fluorination conditions on enyne derivatives **5a,b** (Scheme 3). As shown, the desired fluor-containing products were obtained. These results demonstrate that interesting fluorinated heterocyclic compounds, such as the tetrahydropyridine derivative **4o**, are also easily available through this strategy.

In an attempt to show some potential of our methodology we performed some simple biomimetic polyene cyclizations (Scheme 4). Thus, when geraniol-derived dienyne **6a** and nerol-derived dienyne

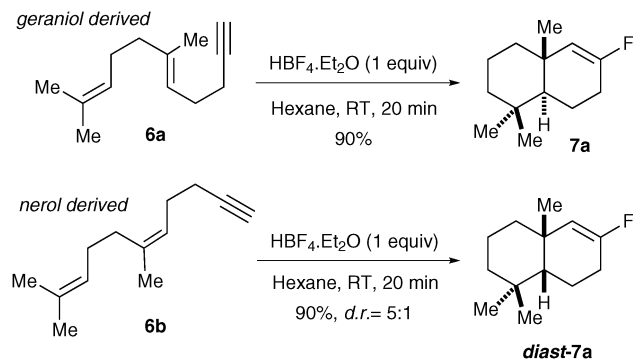


Scheme 2 Synthesis of cyclohexenyl fluorides **4a–n** from alkynols **1**. ^a8 hours were required for completion of the reaction.



Scheme 3 Cyclic alkenyl fluorides **4o,p** from enynes **5a,b**.

6b were reacted with one equivalent of $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in hexane used as the solvent at room temperature, the corresponding fluorinated bicyclic meroterpenes **7** were obtained in high yield after a short reaction time (20 min).¹⁰ As far as we know, these are the first examples where a nucleophilic fluorination process is implied in a cationic biomimetic cyclization.¹¹



Scheme 4 Biomimetic cyclizations of polyenyne derivatives **6** to get terpenoids **7**.

In summary, we have developed a novel reaction for the synthesis of cyclic alkenyl fluorides where the source of fluoride is simply tetrafluoroboric acid. This process complements and challenges the conventional fluorination reactions. Moreover, this reaction is one of the very few examples of fluorinative cyclization reactions where the incorporation of the fluorine atom occurs by nucleophilic addition of a fluoride anion. The process, in a global sense, could be considered as a variant of the Balz–Schiemann reaction to get alkenyl fluorides instead of aryl fluorides. The reaction here described is fast, safe, cost effective, high yielding, technically very simple, scalable and proceeds without the need of any metallic reagent or catalyst. Therefore, we anticipate its potential in the synthesis of bioactive pharmaceuticals and ¹⁸F-labelled tracers. Also, we have developed an unprecedented biomimetic cationic cyclization/nucleophilic fluorination reaction to yield interesting fluorinated terpenoid derivatives. This is the first biomimetic cationic poly-cyclization/nucleophilic fluorination reaction.

We gratefully acknowledge financial support from MINECO-Spain (grant CTQ2010-16790), MEC (the FPU-predocctoral grant to P. A. and the FPI-predocctoral grant to P. P.).

Notes and references

- Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, ed. J.-P. Bégue and D. Bonnet-Delpon, Wiley, New Jersey, 2007.
- Recent reviews: (a) T. Furuya, J. E. M. N. Klein and T. Ritter, *Synthesis*, 2011, 1804–1821; (b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow and V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320–330; (c) K. Müller, C. Faeh and F. Diederich, *Science*, 2007, **317**, 1881–1886.
- For two excellent reviews, see: (a) C. Hollingworth and V. Gouverneur, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 2929–2942; (b) T. Furuya, A. S. Kamlet and T. Ritter, *Nature*, 2011, **473**, 470–477.
- Most of the recent reported methods for the synthesis of alkenyl fluorides are based on electrophilic fluorination reactions promoted by metallic complexes. (a) T. Xu, X. Mu, H. Peng and G. Liu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 8176–8179; (b) T. De Haro and C. Nevado,

- Chem. Commun.*, 2011, **47**, 248–249; (c) H. Peng and G. Liu, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 772–775; (d) H. Zhang, C.-B. Zhou, Q.-Y. Chen, J.-C. Xiao and R. Hong, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 560–563; (e) B. C. Gorske, C. T. Mbofana and S. J. Miller, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4318–4321; (f) T. Furuya and T. Ritter, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2860–2863; (g) M. Schuler, F. Silva, C. Bobbio, A. Tessier and V. Gouverneur, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 7927–7930; (h) J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Müller and J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 7736–7737. For an interesting review, see: (i) G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard and J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 2867–2908.
- Very few examples of “nucleophilic fluorocyclization reactions” have been reported: (a) S. Suzuki, T. Kamo, K. Fukushi, T. Hiramatsu, E. Tokunaga, T. Dohi, Y. Kita and N. Shibata, *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 2754–2760; (b) K.-P. Wang, S. Y. Yun, P. Mamidipalli and D. Lee, *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 3205–3211. In contrast, “electrophilic fluorocyclization reactions” have been widely investigated. See for example: (c) J. R. Wolstenhulme, J. Rosenqvist, O. Lozano, J. Ilupeju, N. Wurz, K. M. Engle, G. W. Pidgeon, P. R. Moore, G. Sandford and V. Gouverneur, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 9796–9800; (d) W. Kong, P. Feige, T. de Haro and C. Nevado, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 2469–2473; (e) V. Rauniyar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton and F. D. Toste, *Science*, 2011, **334**, 1681–1684; (f) T. Ishimaru, N. Shibata, T. Horikawa, N. Yasuda, S. Nakamura, T. Toru and M. Shiro, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 4157–4161; (g) N. Shibata, T. Tarui, Y. Doi and K. L. Kirk, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 4461–4463.
- (a) M.-A. Beaulieu, K. C. Guérard, G. Maertens, C. Sabot and S. Canesi, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 9460–9471; (b) P. O. Miranda, R. M. Carballo, V. S. Martín and J. I. Padrón, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 357–360; (c) J. Sun and S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 13512–13513; (d) A. Balog, S. J. Geib and D. P. Curran, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 345–352.
- G. Balz and G. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1927, **60**, 1186–1190. For the synthesis of alkenyl fluorides through variants of the Balz–Schiemann reaction, see: R. J. Balf, B. Rao and L. Weiler, *Can. J. Chem.*, 1971, **49**, 3135–3142; M.-C. P. Yeh, C.-J. Liang, T.-L. Huang, H.-J. Hsu and Y.-S. Tsau, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 5521–5529.
- For a recent work where HBF₄ is used for the fluorination of β-ketoesters, see: R. Pasceri, H. E. Bartrum, C. J. Hayes and C. J. Moody, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 12077–12079.
- T. Jin, M. Himuro and Y. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 5893–5896. See also: T. Jin, M. Himuro and Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **132**, 5590–5591.
- Compounds **7** could be considered as drimane-type sesquiterpenes. Natural terpenes and unnatural analogues from these families have shown a wide spectrum of useful biological activities. See: (a) K. Kobayashi, N. Masako, M. Fukushima, Y. Shiobara and M. Kodama, *Agric. Biol. Chem.*, 1988, **52**, 77–83; (b) A. Ulubelen, S. Öksü, U. Kolak, H. Birman and W. Voelter, *Planta Med.*, 2000, **66**, 627–629; (c) B. J. M. Jansen and A. de Groot, *Nat. Prod. Rep.*, 2004, **21**, 449–477; (d) C.-L. Lee, L.-C. Chiang, L.-H. Cheng, C.-C. Liaw, M. H. A. El-Razek, F.-R. Chang and Y.-C. Wu, *J. Nat. Prod.*, 2009, **72**, 1568–1572; (e) A. Abad, C. Agulló, A. C. Cuñat, A. González-Coloma and D. Pardo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 2182–2198; (f) M. Fronza, R. Murillo, S. Ślusarczyk, M. Adams, M. Hamburger, B. Heinzmann, S. Laufer and I. Merfort, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 4876–4881.
- As far as we know, biomimetic cationic cyclization/nucleophilic fluorination reactions have not been reported. However, an excellent work on the alternative biomimetic cyclization/electrophilic fluorination reaction of polyenes has been recently reported: N. A. Cochrane, H. Nguyen and M. R. Gagne, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 628–631.

C.3.-Parte experimental

Supporting Information

A Fast, Efficient and Simple Method for the Synthesis of Cyclic Alkenyl Fluorides by a Fluorinative Carbocyclization Reaction

Table of Contents:

1. General.....	2
2. Procedure for the synthesis of cyclohexenyl fluoride derivatives 4 and 7	2
3. Procedure for the gram-scale synthesis of cyclohexenyl fluoride derivative 4a.....	2
4. Characterization data for compounds 4 and 7.....	2
5. NMR spectra.....	9

1. General

^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AV-600 (600 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz), Bruker AV-300 (300 MHz) or Bruker DPX-300 (300 MHz). Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane with the residual solvent resonance as the internal standard (CHCl_3 : δ 7.26). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: double doublet, ddd: double doublet of doublets, ddt: double doublet of triplets, t: triplet, td: triplet of doublets, tqd: triplet quartet of doublet, q: quartet, qd: quartet of doublets, br: broad, m: multiplet, app: apparent), coupling constants (J in Hz), integration and assignment. ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AV-600 (150 MHz), Bruker AV-400 (100 MHz), Bruker AV-300 (75 MHz) or Bruker DPX-300 (75 MHz) with complete proton decoupling. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane with the solvent resonance as internal standard (CDCl_3 : δ 76.95). ^{19}F NMR spectra were recorded on a Bruker AV-300 (282 MHz) or Bruker DPX-300 (282 MHz). Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane. Bi-dimensional NMR experiments (COSY, HSQCED, HMBC and NOESY) were recorded on a Bruker AV-600 (600 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz), Bruker AV-300 (300 MHz) or Bruker DPX-300 (300 MHz). High-resolution mass spectrometry was carried out on a Finnigan-Mat 95 spectrometer.

All reactions were conducted in dried glassware under an inert atmosphere of argon and magnetic stirring. Hexane was dried and stored under a Nitrogen atmosphere using a PureSolvTM-400-7 system before use. Tetrafluoroboric acid diethyl ether complex was used as received from Sigma-Aldrich.

Unless specified, all products were prepared using conventional procedures found in the literature.

2. Procedure for the synthesis of cyclohexenyl fluoride derivatives 4 and 7

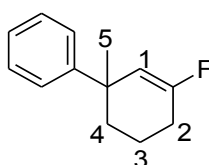
To a solution of the corresponding alkynol **1**, enyne **5** or dienyne **6** (0.3 mmol) in dry hexane (3 mL) tetrafluoroboric acid diethyl ether complex (0.3 mmol, 41 μL , 1 equiv.) was dropwise added under an Argon atmosphere. The reaction was then gently stirred at room temperature for 20 min (12 h for alkynols **1h**, **1i** and **1j** and 2 h for enynes **5a** and **5b**). After this time the mixture was diluted with hexane (5 ml), filtered and washed with hexane (30 mL). Volatile components were removed under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (hexane) to give cyclohexenyl fluorides **4** and **7** (in most cases, crude products were obtained in analytically pure form).

3. Procedure for the gram-scale synthesis of cyclohexenyl fluoride derivatives 4a

Tetrafluoroboric acid diethyl ether complex (15 mmol, 2.04 mL, 1 equiv.) was added dropwise to a solution of the alkynol **1a** (2.82 g, 15 mmol) in dry hexane (30 mL) under an argon atmosphere. The reaction was then gently stirred at room temperature for the stated time. Then, the mixture was diluted with hexane (10 mL), filtered and washed with hexane (50 mL). Volatile components were removed under reduced pressure. Cyclohexenyl fluoride **4a** was thus obtained in analytically pure form (2.60 g, 90 %).

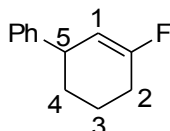
4. Characterization data for compounds 4 and 7

5-Fluoro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4a)



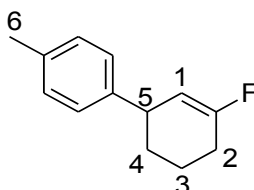
Colorless oil. R_f 0.45 (hexane). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.45–7.21 (m, 5H; Ar-H), 5.32 (dtd, J = 18.3, 1.5, 0.8 Hz, 1H; H_1), 2.27–2.19 (m, 2H; H_2), 1.90–1.48 (m, 4H; H_3 , H_4), 1.44 (s, 3H; H_5). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.9 (d, J = 255.7 Hz), 148.9, 128.0, 126.4, 125.8, 110.4 (d, J = 13.8 Hz), 39.6 (d, J = 8.4 Hz), 38.4 (d, J = 2.0 Hz), 29.7, 25.4 (d, J = 23.4 Hz), 19.0 (d, J = 9.2 Hz). ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) δ –102.4. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}$ [M]⁺ 190.1153, found 190.1158.

5-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4b)



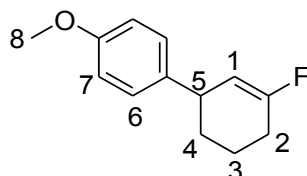
Colorless oil. R_f 0.55 (hexane). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.41–7.24 (m, 5H; Ar-H), 5.41–5.31 (m, 1H; H_1), 3.58 (ddt, J = 10.8, 5.5, 2.9 Hz, 1H; H_5), 2.40–2.22 (m, 2H; H_2), 2.09 – 1.70 (m, 3H; H_3 , H_{4a}), 1.62–1.47 (m, 1H; H_{4b}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.9 (d, J = 256.3 Hz), 145.5, 128.3, 127.5, 126.2, 105.4 (d, J = 15.6 Hz), 40.2 (d, J = 8.1 Hz), 32.1 (d, J = 1.7 Hz), 25.4 (d, J = 23.0), 20.8 (d, J = 9.2 Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = –100.5. HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}$ $[\text{M}]^+$ 176.0996, found 176.1001.

5-Fluoro-4'-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4c)



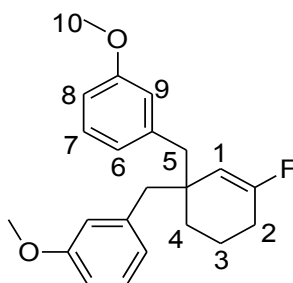
Colorless oil. R_f 0.55 (hexane). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.19–7.08 (m, 4H; Ar-H), 5.31 (ddt, J = 17.7, 2.9, 1.4 Hz, 1H; H_1), 3.58 (ddt, J = 10.8, 5.5, 2.9 Hz, 1H; H_5), 2.37 (s, 3H; H_6), 2.35 - 2.18 (m, 2H; H_2), 2.05–1.66 (m, 3H; H_3 , H_{4a}), 1.57–1.43 (m, 1H; H_{4b}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.8 (d, J = 256.1 Hz), 142.5, 135.8, 128.9, 127.4, 105.6 (d, J = 14.9 Hz), 39.7 (d, J = 8.1 Hz), 32.1 (d, J = 1.9 Hz), 25.4 (d, J = 23.0), 20.9, 20.8 (d, J = 9.2 Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = –100.7. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}$ $[\text{M}]^+$ 190.1153, found 190.1157.

5-Fluoro-4'-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4d)



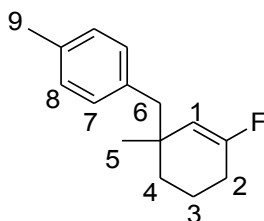
Colorless oil. R_f 0.30 (hexane). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H; H_6), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H; H_7), 5.33–5.23 (m, 1H; H_1), 3.81 (s, 3H; H_8), 3.49 (ddt, J = 10.9, 5.4, 2.8 Hz, 1H; H_5), 2.35–2.20 (m, 2H; H_2), 2.01–1.63 (m, 3H; H_3 , H_{4a}), 1.52–1.35 (m, 1H; H_{4b}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 161.1 (d, J = 253.0 Hz), 158.2, 128.5, 127.6, 113.7, 105.7 (d, J = 14.1 Hz), 55.5, 39.4 (d, J = 8.3 Hz), 32.2, 25.5 (d, J = 23.0 Hz), 20.8 (d, J = 9.2 Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = –100.7. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}$ $[\text{M}]^+$ 206.1102, found 206.1107.

3,3'-[(3-Fluorocyclohex-2-ene-1,1-diyl)bis(methylene)]bis(methoxybenzene) (4e)



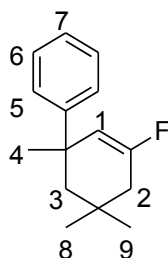
Colorless oil. R_f 0.35 (hexane:diethyl ether 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 2H; H_7), 6.77 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 2H; H_6), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H; H_8), 6.68 (br s, 2H; H_9), 5.13–5.03 (m, 1H; H_1), 3.79 (s, 6H; H_{10}), 2.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H; H_{5a}), 2.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H; H_{5b}), 1.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H; H_2), 1.64–1.38 (m, 4H; H_3 , H_4). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 159.7 (d, J = 257.4 Hz), 159.0, 139.8, 128.7, 123.3, 116.5, 111.4, 109.5 (d, J = 13.9 Hz), 55.1, 47.4, 40.2, 31.0, 25.0 (d, J = 23.4 Hz), 18.7 (d, J = 9.1 Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = –100.7. HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FO}_2$ $[\text{M}]^+$ 340.1834, found 340.1835.

1-[(1-Ethyl-3-fluorocyclohex-2-en-1-yl)methyl]-4-methylbenzene (4f)



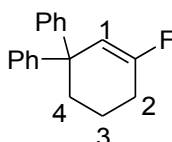
Colorless oil. R_f 0.32 (hexane). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H; H_7), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H; H_8), 5.00 (d, J = 18.7 Hz, 1H; H_1), 2.62 (s, 2H; H_6), 2.33 (s, 3H; H_9), 2.12 (t; J = 6.4 Hz, 2H; H_2), 1.81-1.70 (m, 2H; H_3), 1.57-1.45 (m, 1H; H_{4a}), 1.35-1.26 (m, 1H; H_{4b}), 0.97 (s, 3H; H_5). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 158.9 (d, J = 253.2 Hz), 135.5, 135.2, 130.4, 128.4, 111.0 (d, J = 12.5 Hz), 48.3, 35.5 (d, J = 7.4 Hz), 34.5, 27.3, 25.4 (d, J = 23.5 Hz), 20.9, 18.9 (d, J = 8.9 Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = -103.0. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}$ $[\text{M}]^+$ 218.1466, found 218.1466.

5-Fluoro-1,3,3-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4g)



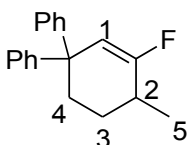
Colorless oil. R_f 0.44 (hexane). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.41-7.36 (m, 2H; H_5), 7.33-7.26 (m, 2H; H_6), 7.18 (tt, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H; H_7), 5.55-5.45 (m, 1H; H_1), 2.12 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H; H_{2a}), 2.02-1.9 (m, 2H; H_{2b} , H_{3a}), 1.61 (d, J = 13.8 Hz, 1H; H_{3b}), 1.38 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_4), 1.04 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H_8), 0.54 (s, 3H, H_9). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.9 (d, J = 255.1 Hz), 149.9, 128.0, 126.0, 125.6, 108.7 (d, J = 14.7 Hz), 50.7 (d, J = 2.5 Hz), 39.7 (d, J = 9.4 Hz), 39.3 (d, J = 19.8 Hz), 33.4 (d, J = 2.0 Hz), 32.1 (d, J = 8.4 Hz), 31.4, 28.1. $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = -102.6. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}$ $[\text{M}-15]^+$ 203.1231, found 203.1236.

5'-Fluoro-3',4'-dihydro-2'H-1,1':1',1''-terphenyl (4h)



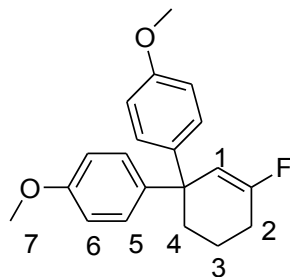
Yellow oil. R_f 0.22 (hexane). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.21 (m, 10H; Ar-H), 5.79 (d, J = 18.4 Hz, 1H; H_1), 2.36-2.28 (m, 4H; H_2 , H_4), 1.83-1.73 (m, 2H; H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.2 (d, J = 257.3 Hz), 148.4, 128.0, 127.5, 125.9, 110.6 (d, J = 15.9 Hz), 48.1 (d, J = 8.4 Hz), 35.7 (d, J = 1.5 Hz), 25.4 (d, J = 23.0 Hz), 18.9 (d, J = 9.5 Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = -100.7. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}$ $[\text{M}]^+$ 252.1309, found 252.1307.

5'-Fluoro-4'-methyl-3',4'-dihydro-2'H-1,1':1',1''-terphenyl (4i)



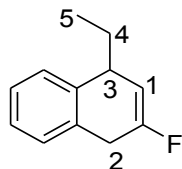
Colorless oil. R_f 0.15 (hexane). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.34-7.09 (m, 10H; Ar-H), 5.69 (d, J = 18.6 Hz, 1H; H_1), 2.50 (app sextuplet, J = 6.6 Hz, 1H; H_2), 2.38-2.19 (m, 2H; H_4), 1.94-1.80 (m, 1H; H_{3a}), 1.46-1.33 (m, 1H; H_{3b}), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H; H_5). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 163.8 (d, J = 259.8 Hz), 148.5, 143.9, 129.5, 128.3, 128.1, 127.6 (d, J = 14.9 Hz), 126.2, 126.0 (d, J = 2.7 Hz), 110.3 (d, J = 17.3 Hz), 48.7 (d, J = 8.3 Hz), 34.0, 30.7 (d, J = 22.3 Hz), 27.7 (d, J = 7.7 Hz), 17.3. $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = -108.7. HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}$ $[\text{M}]^+$ 266.1466, found 266.1469.

5-Fluoro-4,4'-dimethoxy-3',4'-dihydro-2'H-1,1':1',1''-terphenyl (4j)



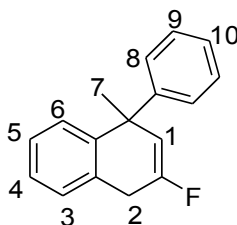
Colorless oil. R_f 0.27 (hexane:diethyl ether 10:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H; H_5), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H; H_6), 5.71 (dt, J = 18.4, 1.5 Hz, 1H; H_1), 3.86 (s, 6H; H_7), 2.31 (tt, J = 6.3, 1.5 Hz, 2H; H_2), 2.27–2.20 (m, 2H; H_4), 1.79–1.69 (m, 2H; H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.9 (d, J = 257.0 Hz), 157.6, 140.8 (d, J = 1.9 Hz), 128.5, 113.3, 110.9 (d, J = 15.3 Hz), 55.1, 46.8 (d, J = 8.4 Hz), 35.9 (d, J = 2.0 Hz), 25.4 (d, J = 23.0 Hz), 18.9 (d, J = 9.5 Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = -101.3. HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_2$ $[\text{M}]^+$ 312.1521, found 312.1524.

1-Ethyl-3-fluoro-1,4-dihydronaphthalene (4k)



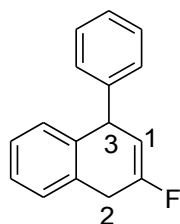
Colorless oil. R_f 0.51 (hexane). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.31–7.11 (m, 4H; Ar-H), 5.44–5.39 (m, 1H; H_1), 3.73–3.57 (m, 2H; H_{2a} , H_3), 3.44 (app dt, J = 7.8, 3.5 Hz, 1H; H_{2b}), 1.86–1.69 (m, 2H; H_4), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H; H_5). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 157.0 (d, J = 251.7 Hz), 137.2, 132.6 (d, J = 11.4 Hz), 128.4, 127.8, 126.5, 126.0, 103.5 (d, J = 13.9 Hz), 40.3 (d, J = 7.5 Hz), 31.2, 30.2 (d, J = 27.3 Hz), 9.7. $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = -106.5. HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}$ $[\text{M}]^+$ 176.0996, found 176.1000.

3-Fluoro-1-methyl-1-phenyl-1,4-dihydronaphthalene (4l)



Yellow oil. R_f 0.48 (hexane). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.33–7.04 (m, 8H; H_4 , H_5 , H_6 , H_8 , H_9 , H_{10}), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H; H_3), 5.17 (dt, J = 18.7, 1.6 Hz, 1H; H_1), 3.41 (s, 2H; H_2), 1.34 (d, J = 1.6 Hz, 3H; H_7). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 155.7 (d, J = 253.5 Hz), 148.9, 142.3, 130.9 (d, J = 11.8 Hz), 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 127.2, 126.9, 126.2, 111.6 (d, J = 14.3 Hz), 45.6, 30.0 (d, J = 27.0 Hz), 29.9 (d, J = 2.1 Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ = -109.7. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}$ $[\text{M}]^+$ 238.1153, found 238.1163.

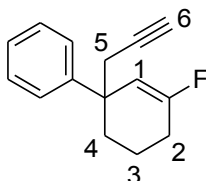
3-Fluoro-1-phenyl-1,4-dihydronaphthalene (4m)



White solid. mp 55–56 °C. R_f 0.5 (hexane/ethyl acetate 40:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 7.38–7.09 (m, 9H; Ar-H), 5.65–5.45 (m, 1H, H_1), 4.86 (app q, J = 4.7 Hz, 1H, H_3), 3.86 (ddd, J = 21.0, 5.2, 2.0, 1H, H_{2a}), 3.74–3.64 (m, 1H, H_{2b}). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = 157.4 (d, J = 253.5 Hz), 146.3 (J = 1.98 Hz), 137.1 (d, J = 2.43 Hz), 132.2 (d, J = 11.7 Hz), 130.2, 129.3,

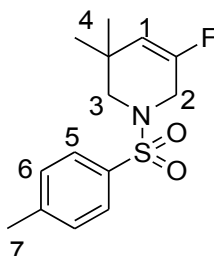
129.2, 128.9, 127.4, 127.3, 127.0, 105.8 (d, $J = 15.5$), 46.8 (d, $J = 8.2$), 30.7 (d, $J = 26.9$). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ ppm = -106.7. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}$ $[\text{M}]^+$ 224.0996, found 224.1003.

5-Fluoro-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4n)



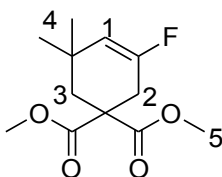
Colorless oil. R_f 0.5 (hexane/ethyl acetate 40:1). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 7.46-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.66 (app d, $J = 18.1$ Hz 1H, H_1), 2.77 (ddd, $J = 16.6, 2.6, 1.3$, 1H, H_{5a}), 2.65 (ddd, $J = 16.6, 2.6, 0.7$, H_{5b}), 2.39-2.20 (m, 2H, H_2), 2.08-1.99 (m, 1H, H_{4a}), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_6), 1.93 - 1.84 (m, 1H, H_{4b}), 1.83-1.71 (m, 1H, H_{3a}), 1.61-1.48 (m, 1H, H_{3b}). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = 161.1 (d, $J = 257.5$), 146.1, 128.2, 126.9, 126.4, 108.1 (d, $J = 15.9$ Hz), 81.3, 70.6, 43.2 (d, $J = 8.6$ Hz), 35.9, 32.7, 25.6 (d, $J = 23.1$), 18.8 (d, $J = 9.1$). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ ppm = -100.1. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}$ $[\text{M}]^+$ 214.1153, found 214.1157.

5-Fluoro-3,3-dimethyl-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (4o)



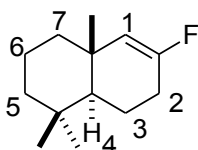
Colorless oil. R_f 0.3 in hexane/ethyl acetate 10:1. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_5), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_6), 5.11 (app dt, $J = 16.2, 1.6$ Hz, 1H, H_1), 3.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, H_2), 2.80 (s, 2H, H_3), 2.45 (s, 3H, H_7), 1.10 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H, H_4). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = 154.3 (d, $J = 254.4$ Hz), 144.1, 133.1, 130.0, 127.8, 111.6 (d, $J = 9.3$ Hz), 55.1, 44.0 (d, $J = 40.7$ Hz), 32.9 (d, $J = 6.8$ Hz), 27.1 (d, $J = 1.9$ Hz), 21.7. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ ppm = -116.9. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FNO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 283.1037, found 283.1037.

Dimethyl 3-fluoro-5,5-dimethylcyclohex-3-ene-1,1-dicarboxylate (4p)



Colorless oil. R_f 0.3 in hexane/ethyl acetate 10:1. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 5.03 (app dt, $J = 17.4, 1.3$ Hz, 1H, H_1), 3.73 (s, 6H, H_5), 2.80-2.49 (m, 2H, H_2), 2.08 (s, 2H, H_3), 0.98 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H, H_4). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = 171.5, 155.2 (d, $J = 254.0$ Hz), 111.5 (d, $J = 12.3$ Hz), 53.2 (d, $J = 6.6$ Hz), 52.9, 40.9 (d, $J = 2.0$ Hz), 31.4 (d, $J = 7.9$ Hz), 30.6 (d, $J = 2.2$ Hz), 30.6 ($J = 30.2$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ ppm = -106.6. HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FO}_4$ $[\text{M}]^+$ 244.1111, found 244.1156.

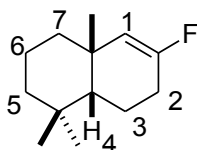
(4aS*,8aS*)-7-Fluoro-4,4,8a-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalene (7a)



Colorless oil. R_f 0.89 (hexane). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 4.95 (dt, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H; H_1), 2.22 (ddd, $J = 8.8, 4.6, 1.5$ Hz, 2H; H_2), 1.86-1.77 (m, 1H; H_{3a}), 1.68-1.40 (m, 5H; H_{3b} , H_{5a} , H_6 , H_{7a}), 1.29-1.18 (m, 2H; H_{5b} , H_{7b}), 1.11 (ddd, $J = 12.7, 7.8, 2.1$ Hz,

1H; H₄), 1.00 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.3 (d, J = 253.9 Hz), 115.8 (d, J = 10.7 Hz), 51.0, 42.0, 39.9, 34.4 (d, J = 8.0 Hz), 33.1, 26.9 (d, J = 23.3 Hz), 32.8, 22.0 (d, J = 2.9 Hz), 21.1, 18.9, 18.6 (d, J = 10.1 Hz). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -109.7. HRMS calcd for C₁₃H₁₂F [M]⁺ 196.1622, found 196.1621.

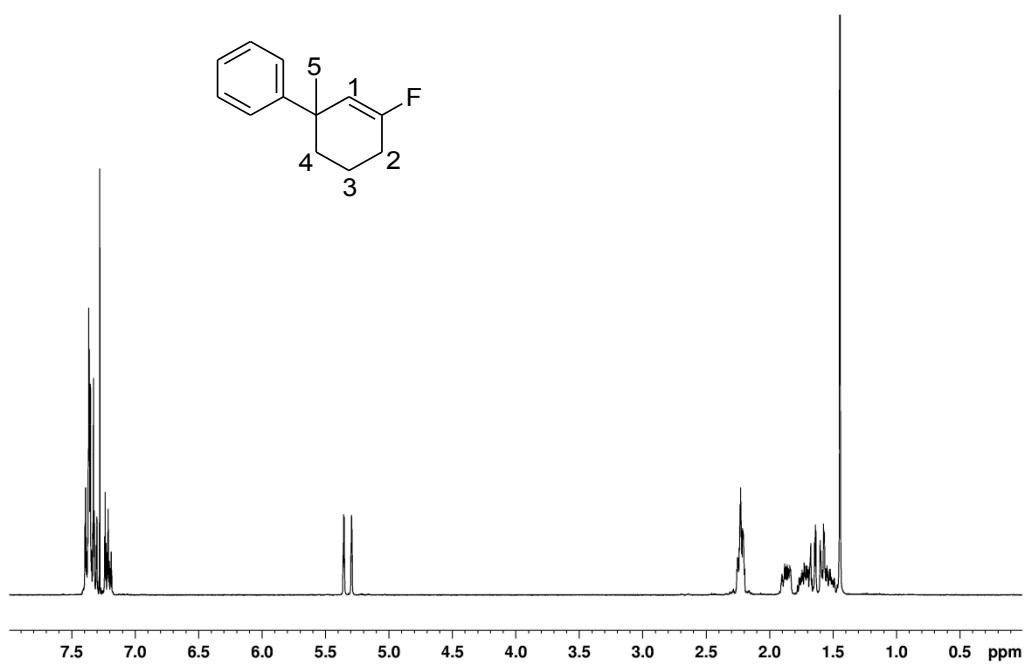
(4aR*,8aS*)-7-Fluoro-4,4,8a-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalene (diast-7a)



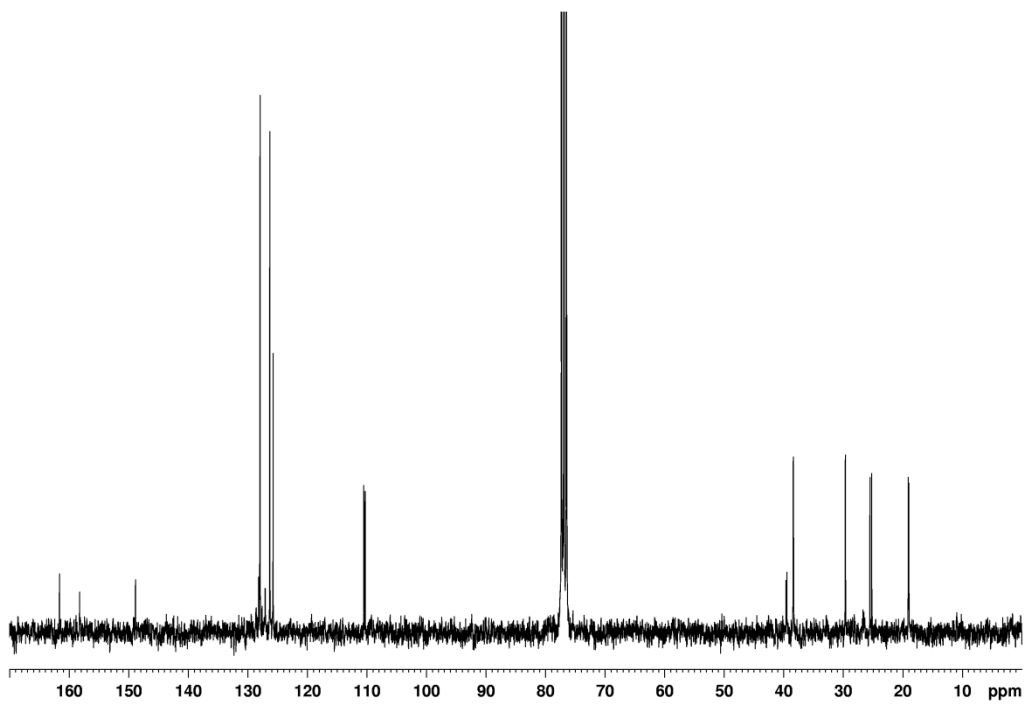
Colorless oil. R_f 0.89 (hexane). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) **diast-7a/7a** 5:1 δ ppm = 4.95 (**7a**, dt, J = 17.1, 1.3, 1H), 4.93 (**diast-7a**, dt, J = 18.0, 1.5, 1H, H₁), 2.40–1.15 (**diast-7a**, **7a**, m, 11 H), 1.12 (**diast-7a**, d, J = 0.9, 3H, Me), 1.02 (**diast-7a**, s, 3H, Me), 0.99 (**diast-7a**, s, 3H, Me), 0.92 (**7a**, s, 3H), 0.85 (**7a**, s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm = 159.8 (**diast-7a**, d, J = 253.9), 159.1 (**7a**, d, J = 254.0), 116.5 (**7a**, d, J = 10.7), 113.6 (**diast-7a**, d, J = 11.0), 51.7 (**7a**, d, J = 1.8), 48.7 (**diast-7a**), 42.8 (**7a**), 41.6 (**diast-7a**), 40.7 (**diast-7a**), 40.7 (**7a**), 36.0 (**diast-7a**, d, J = 6.8), 35.2 (**7a**, d, J = 8.0), 34.7 (**diast-7a**), 33.8 (**7a**), 33.6 (**7a**), 33.5 (**diast-7a**, d, J = 2.0), 33.1 (**diast-7a**), 27.7 (**7a**, d, J = 23.3), 26.8 (**diast-7a**), 25.0 (**diast-7a**, d, J = 23.0), 22.8 (**7a**, d, J = 2.8), 21.9 (**7a**), 20.7 (**diast-7a**, d, J = 2.4), 20.2 (**diast-7a**), 19.7 (**7a**), 19.4 (**7a**, d, J = 10.2). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ ppm = -105.1 (**diast-7a**), -109.7 (**7a**). HRMS calcd for C₁₃H₁₂F [M]⁺ 196.1622, found 196.1634.

9. NMR spectra

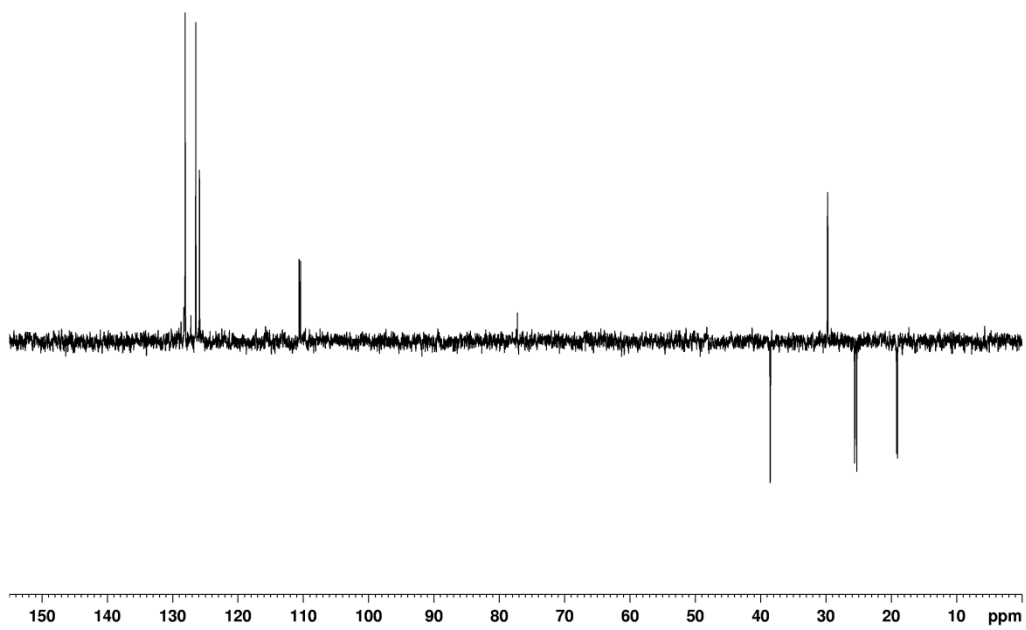
5-Fluoro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4a)



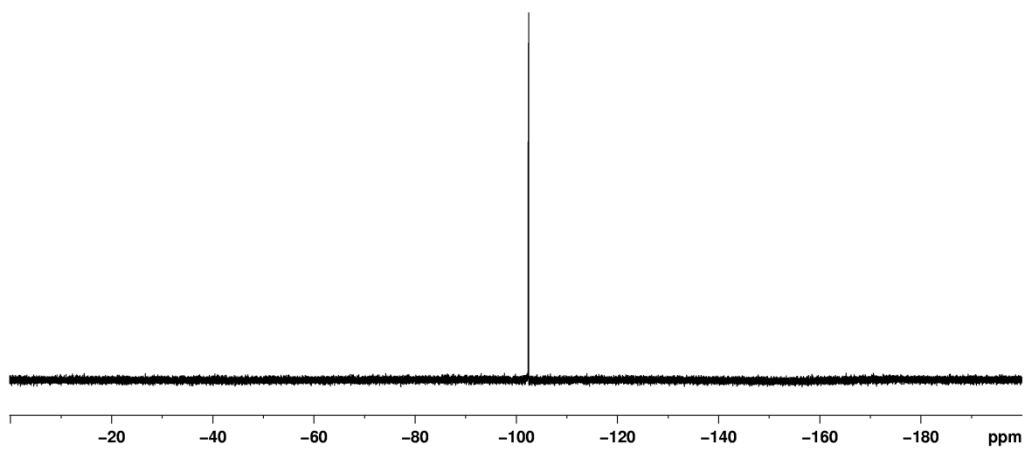
¹H NMR



¹³C NMR

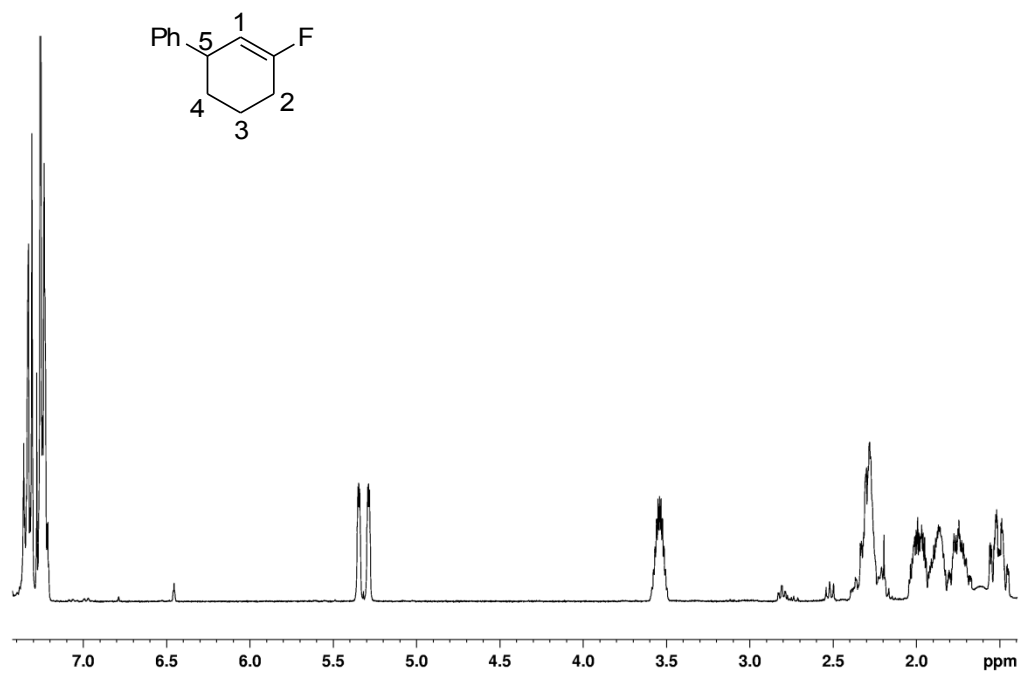


DEPT-135

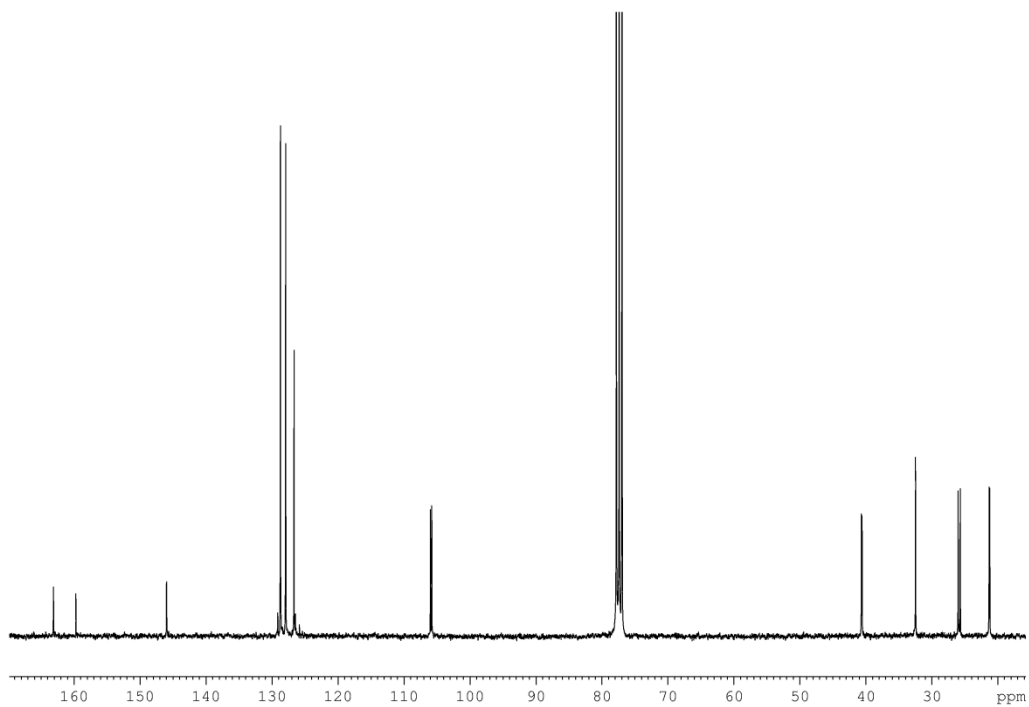


^{19}F NMR

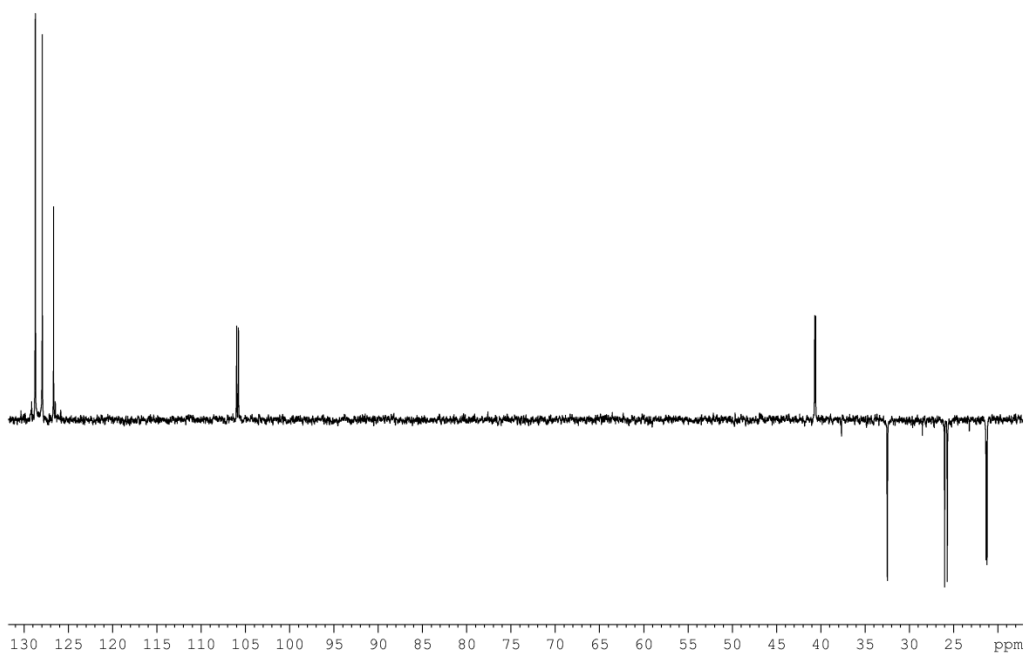
5-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4b)



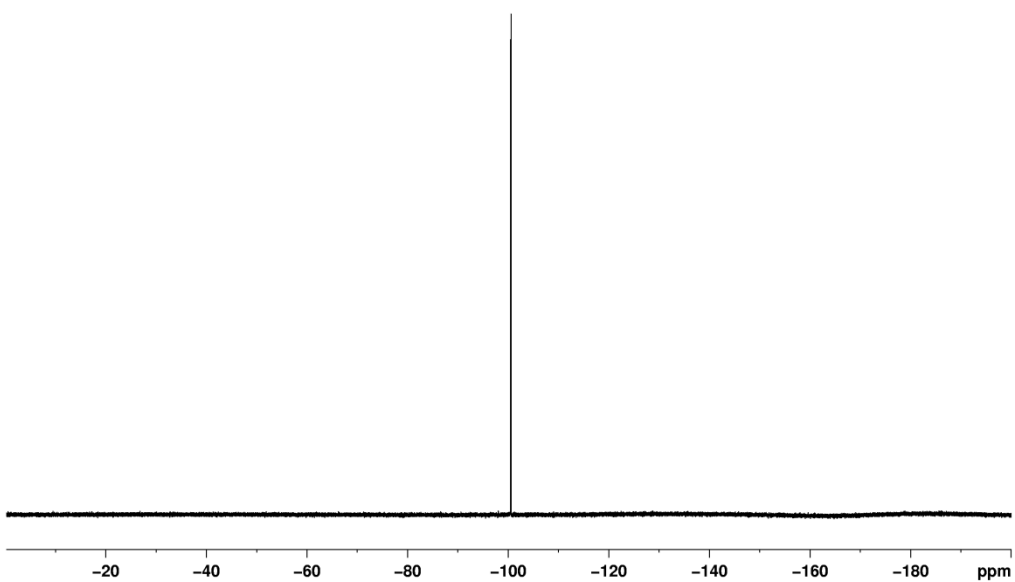
¹H NMR



¹³C NMR

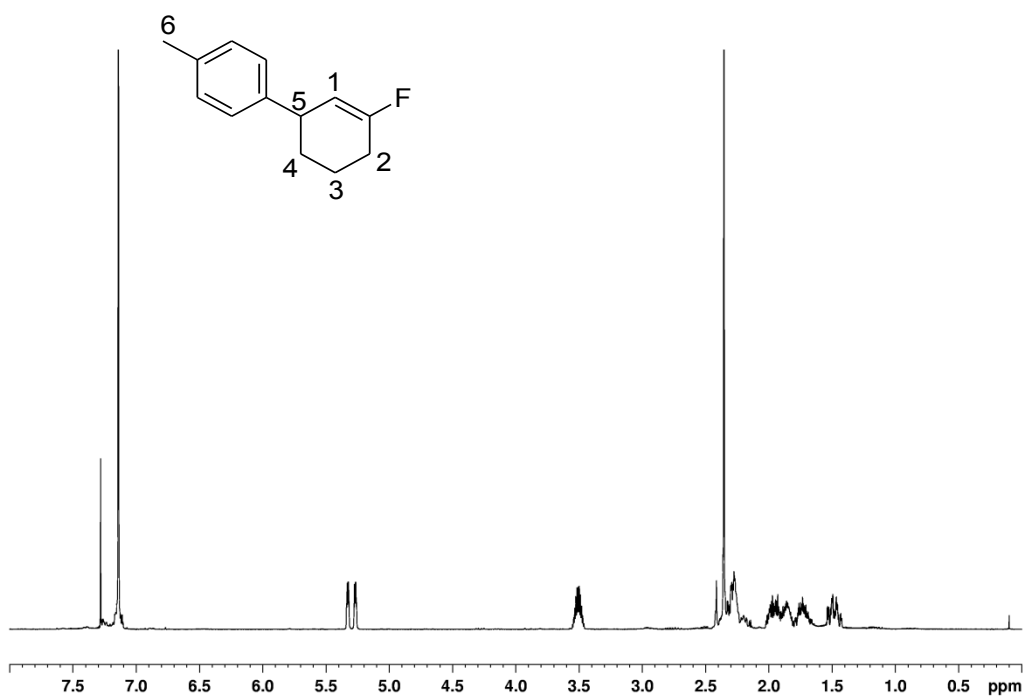


DEPT-135

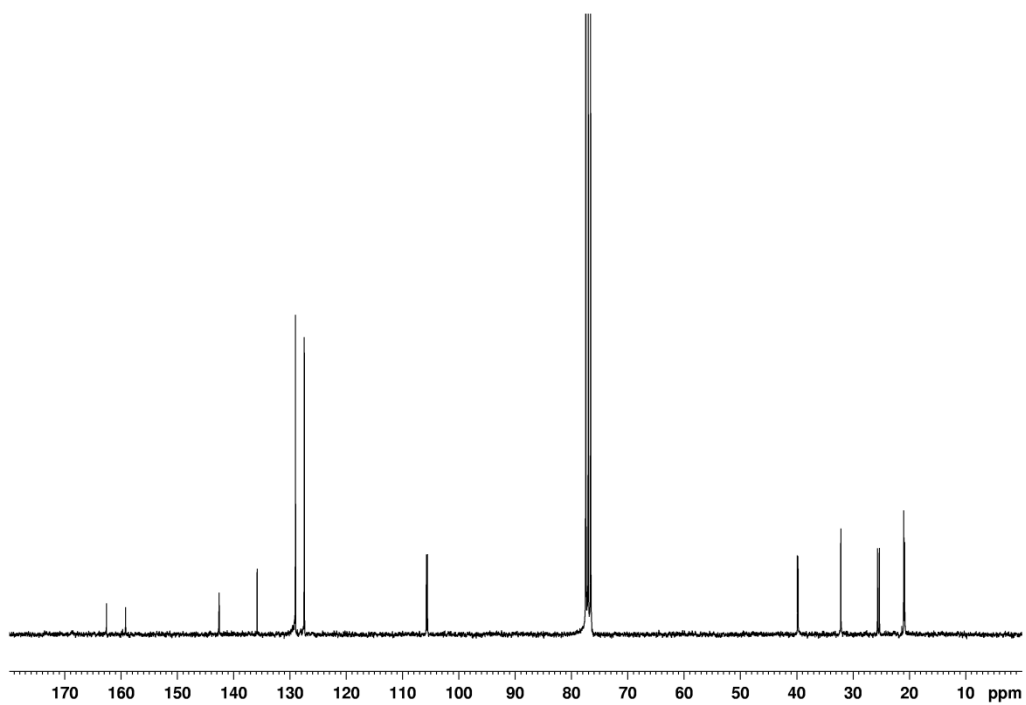


¹⁹F NMR

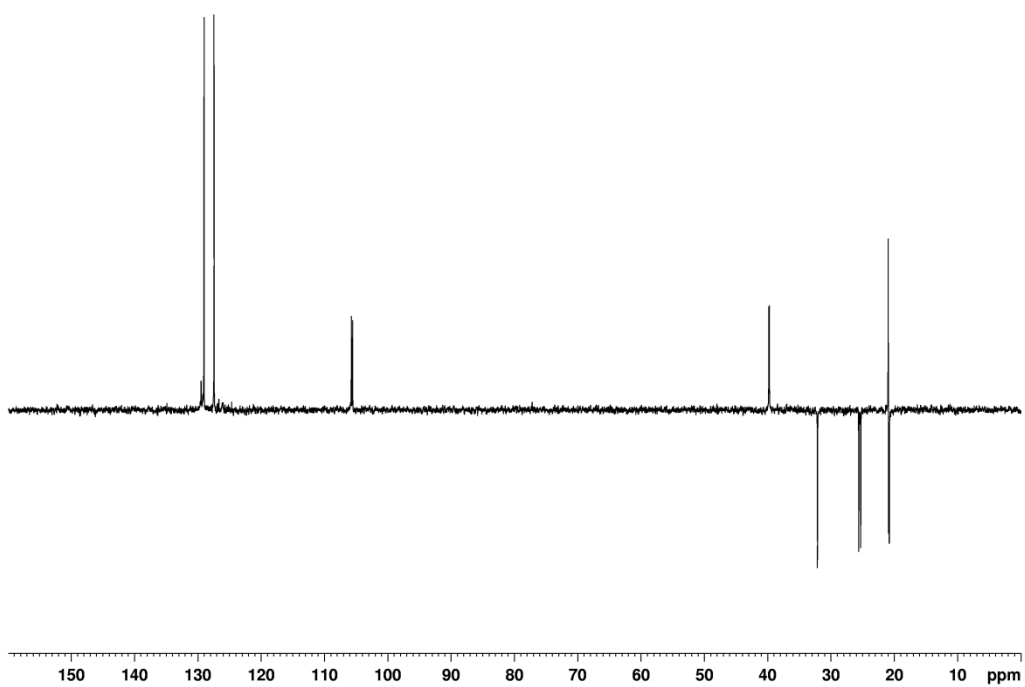
5-Fluoro-4'-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4c)



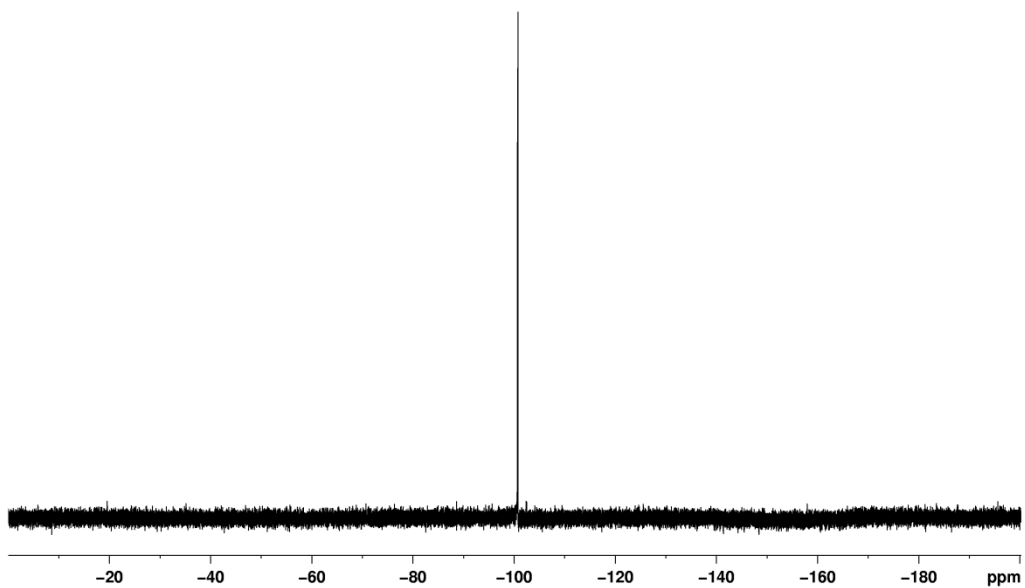
¹H NMR



¹³C NMR

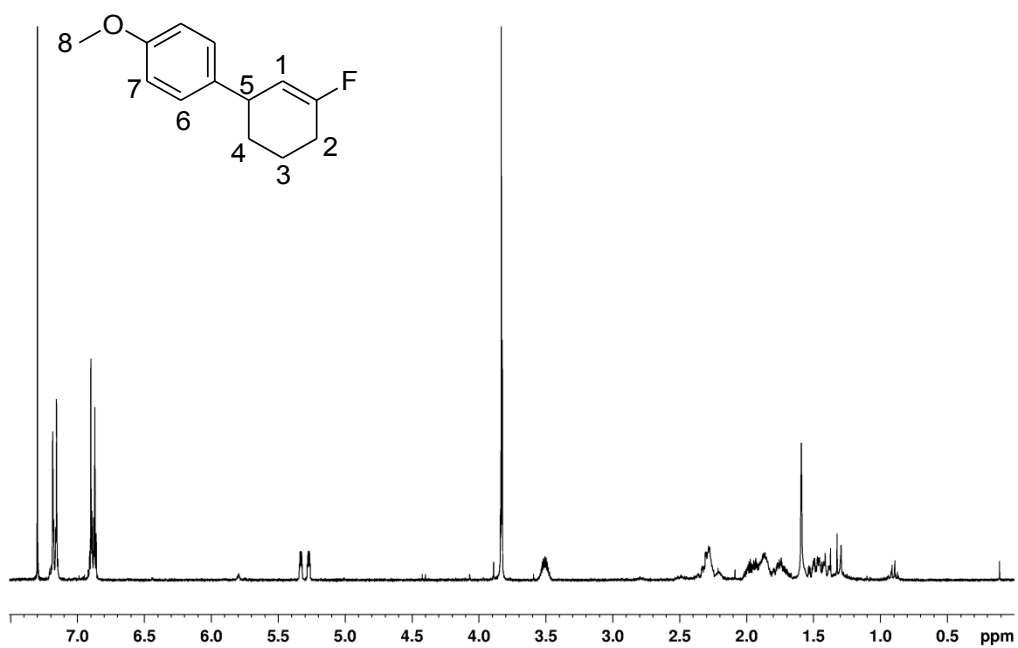


DEPT-135

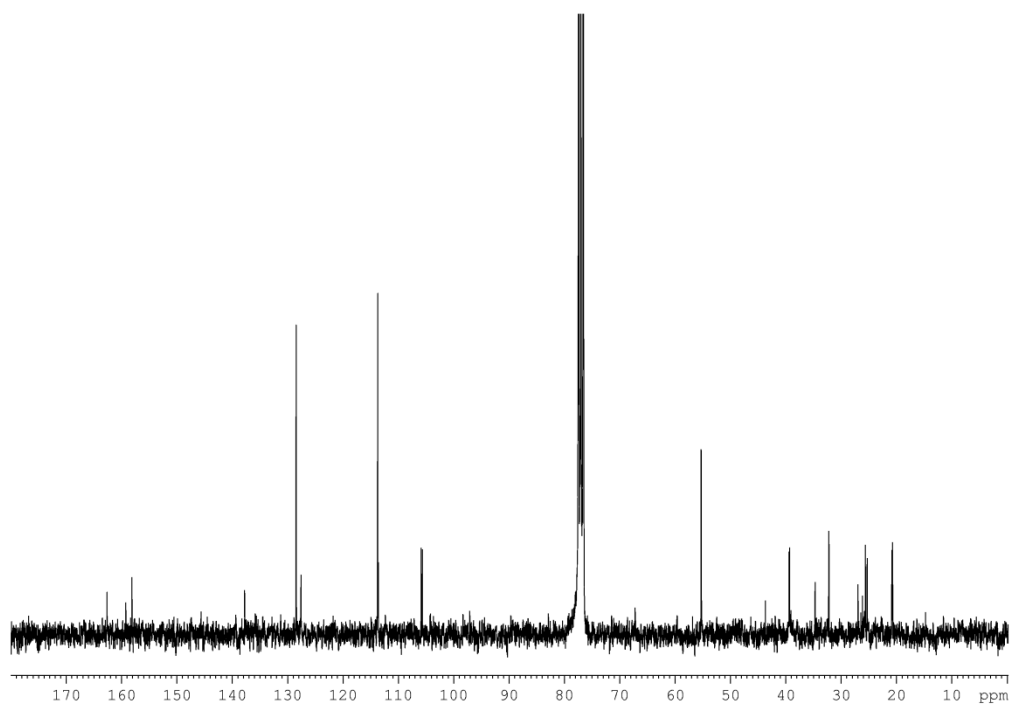


^{19}F NMR

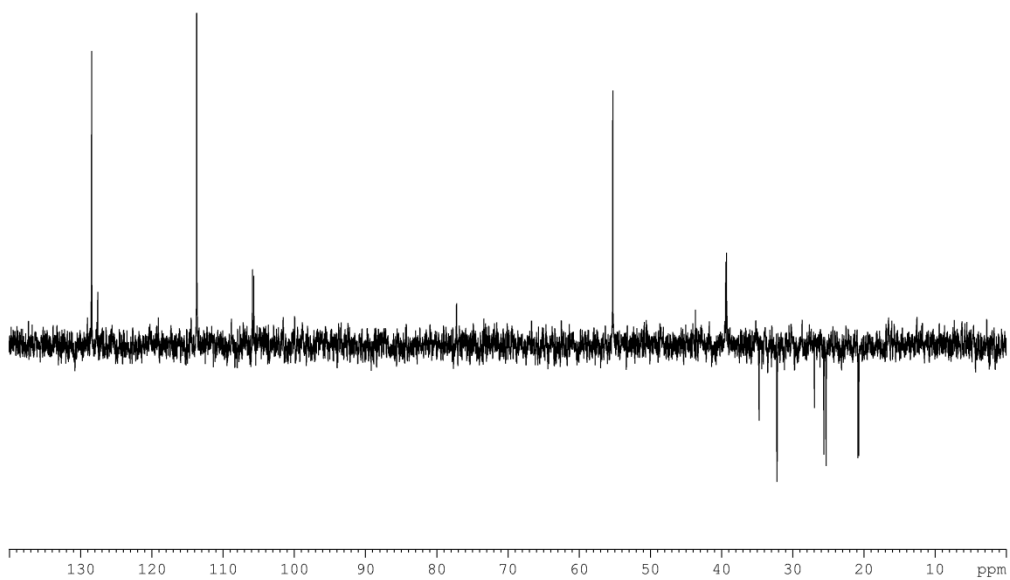
5-Fluoro-4'-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4d)



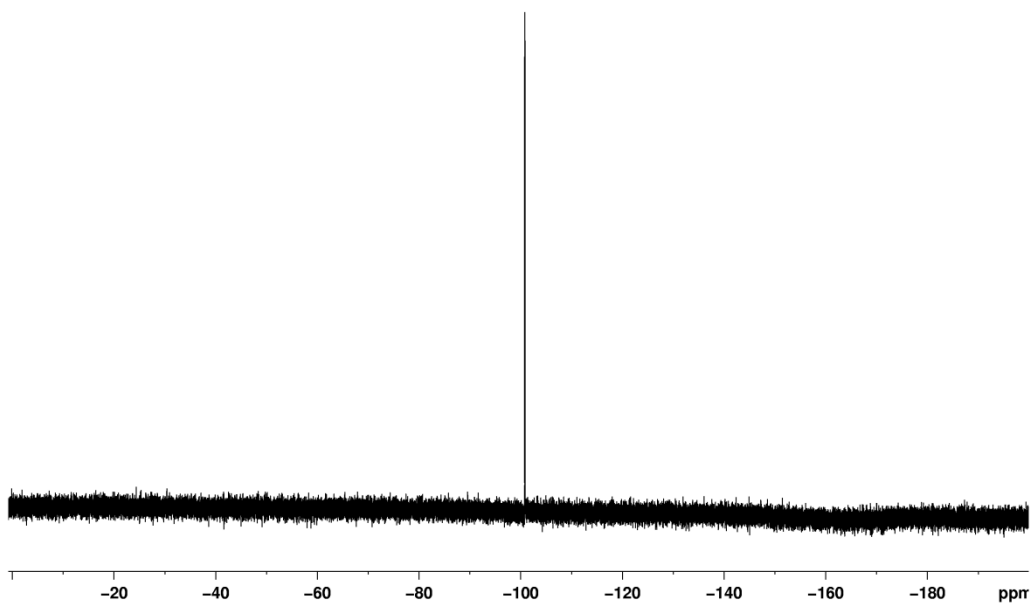
¹H NMR



¹³C NMR

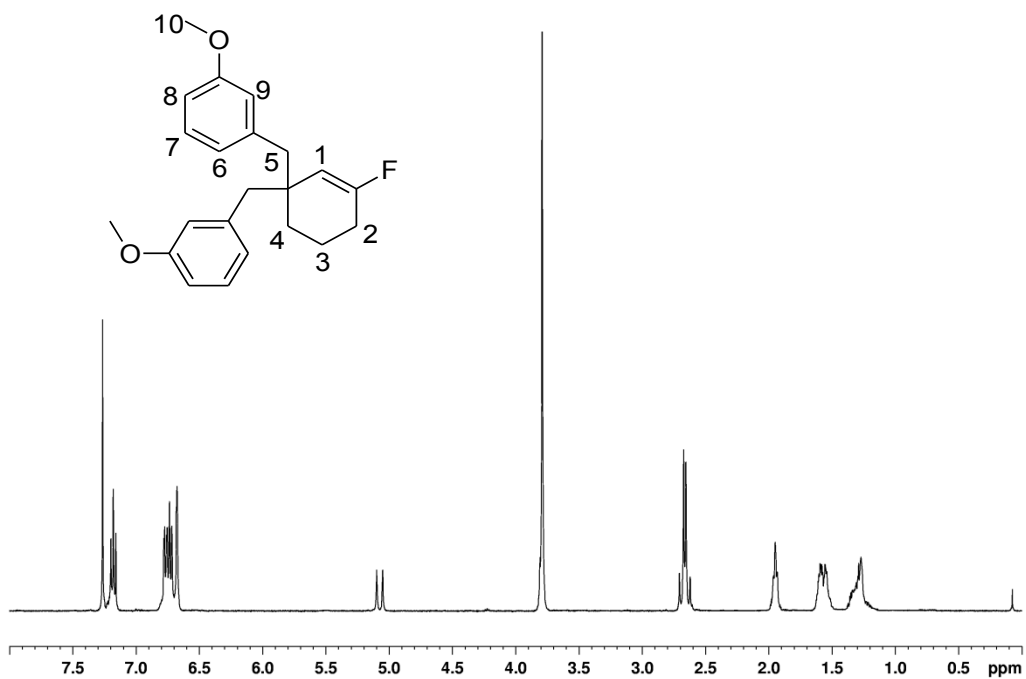


DEPT-135

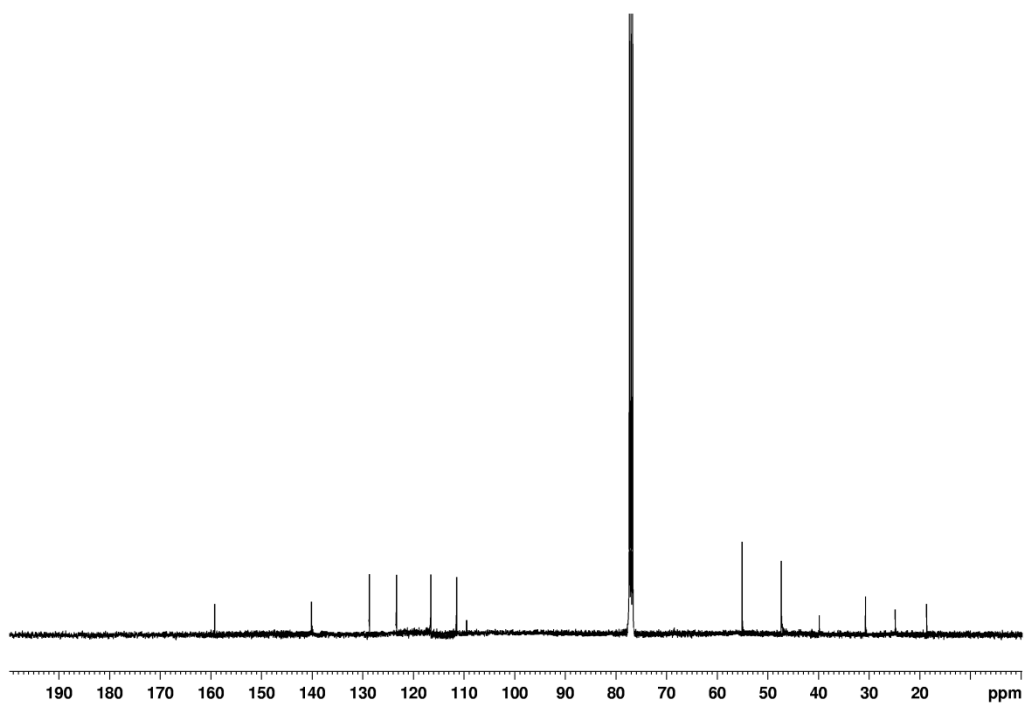


^{19}F NMR

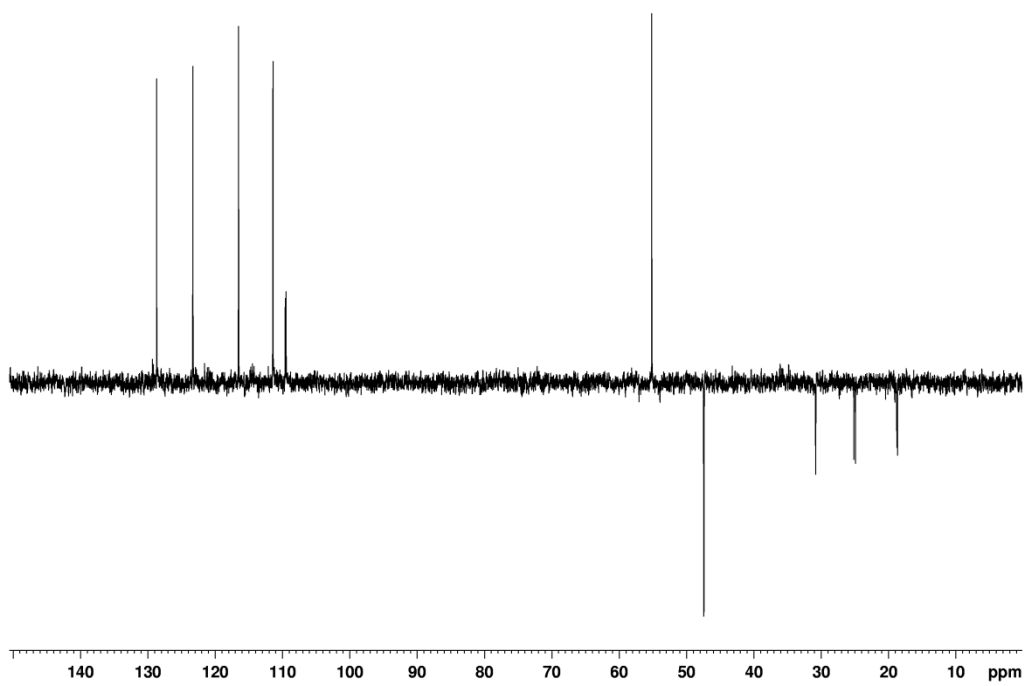
3,3'-[(3-Fluorocyclohex-2-ene-1,1-diyl)bis(methylene)]bis(methoxybenzene) (4e)



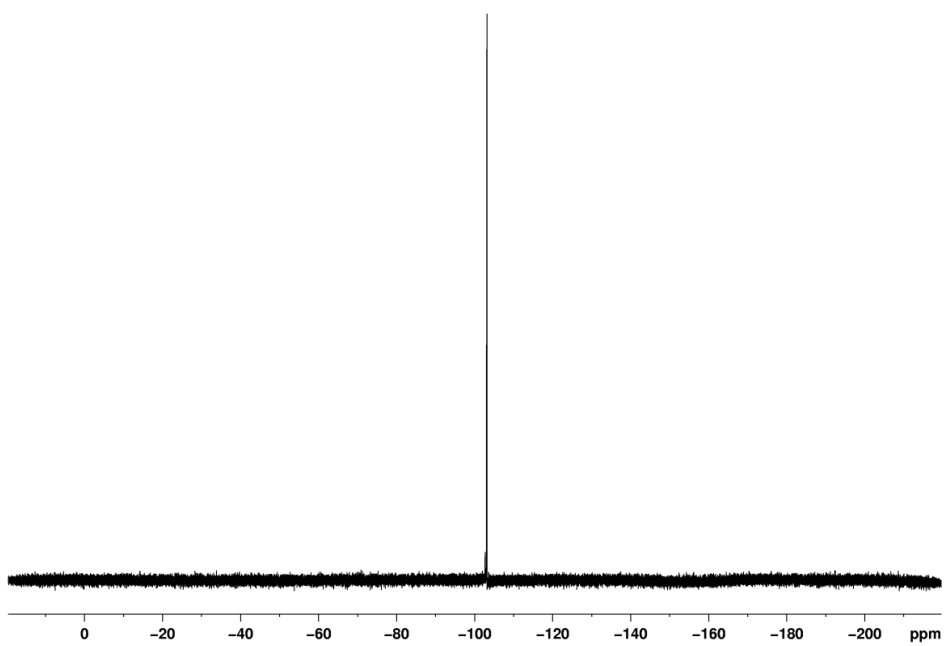
¹H NMR



¹³C NMR

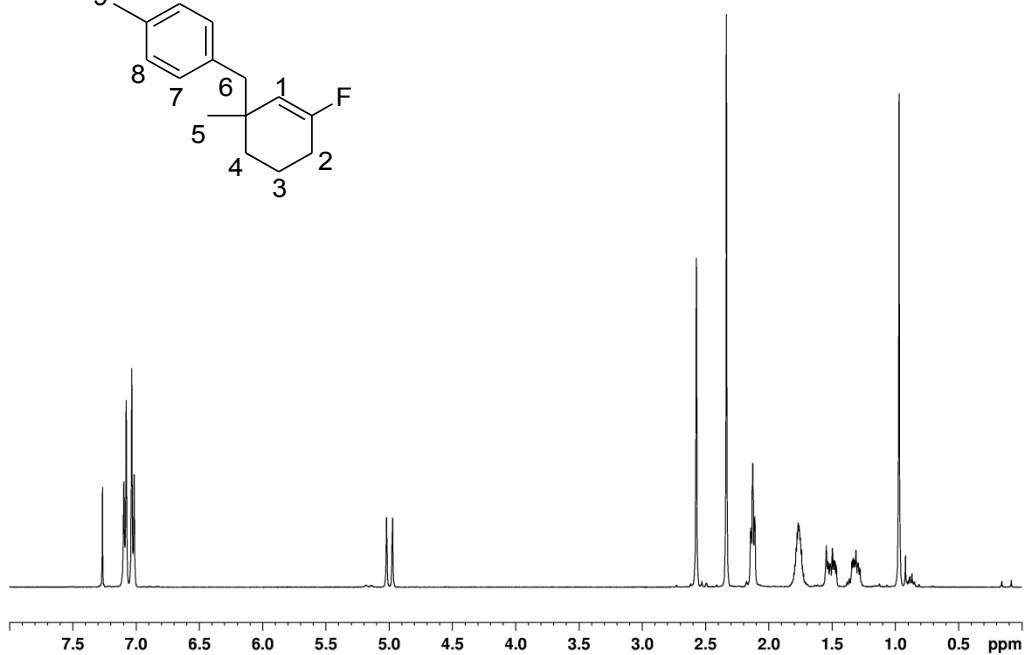
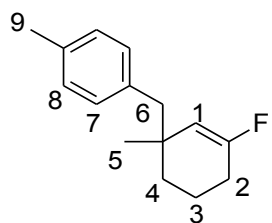


DEPT-135

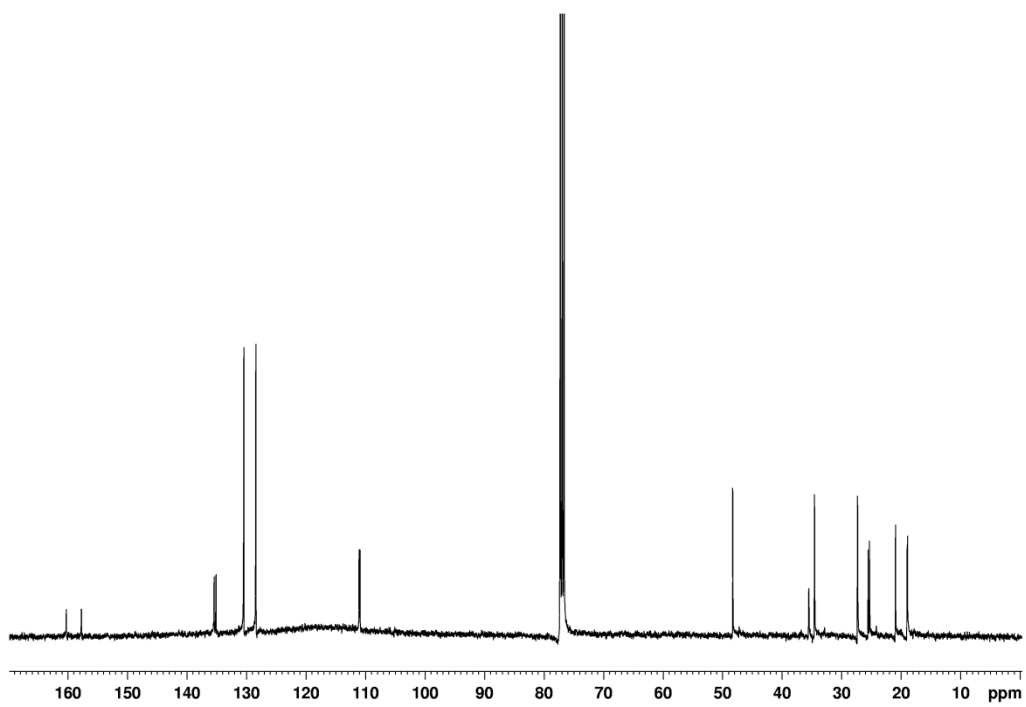


^{19}F NMR

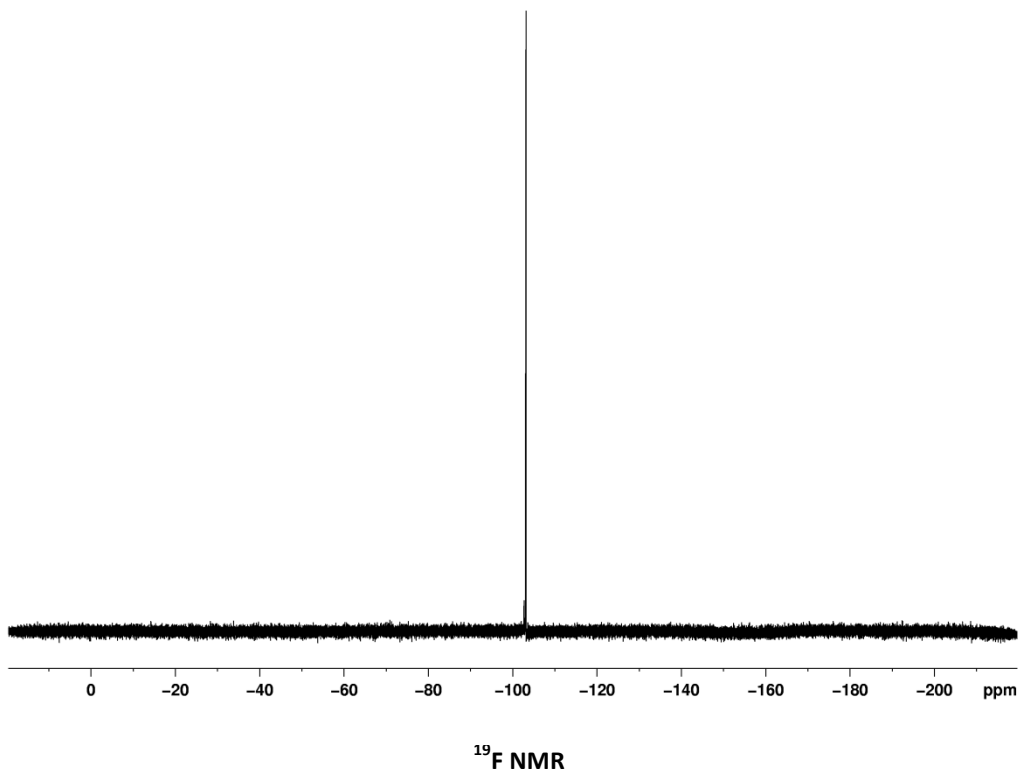
1-[(1-Ethyl-3-fluorocyclohex-2-en-1-yl)methyl]-4-methylbenzene (4f)



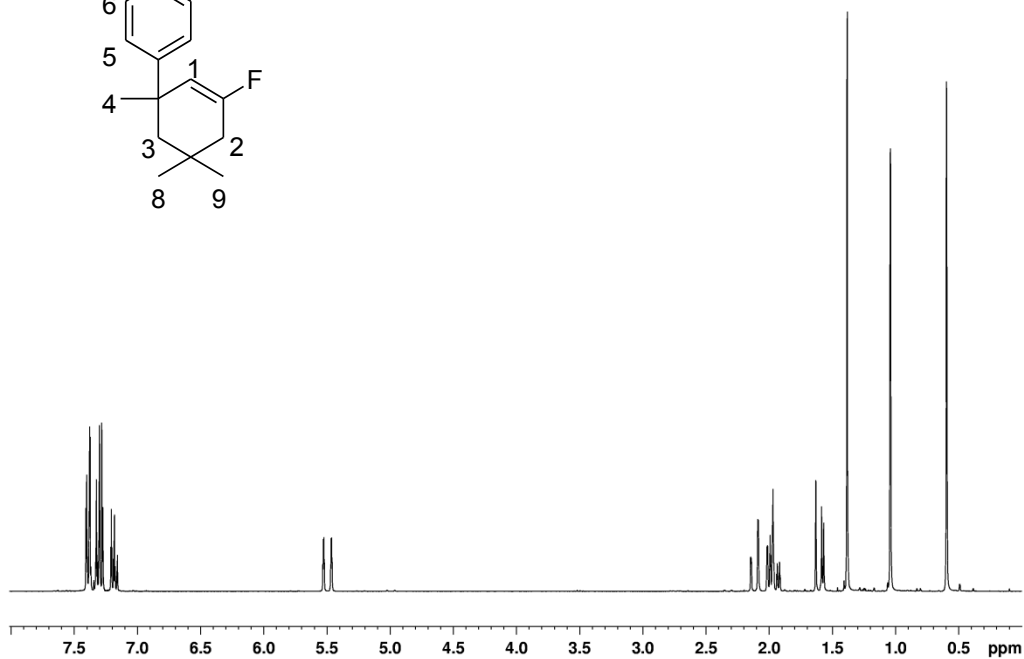
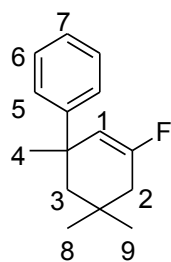
¹H NMR



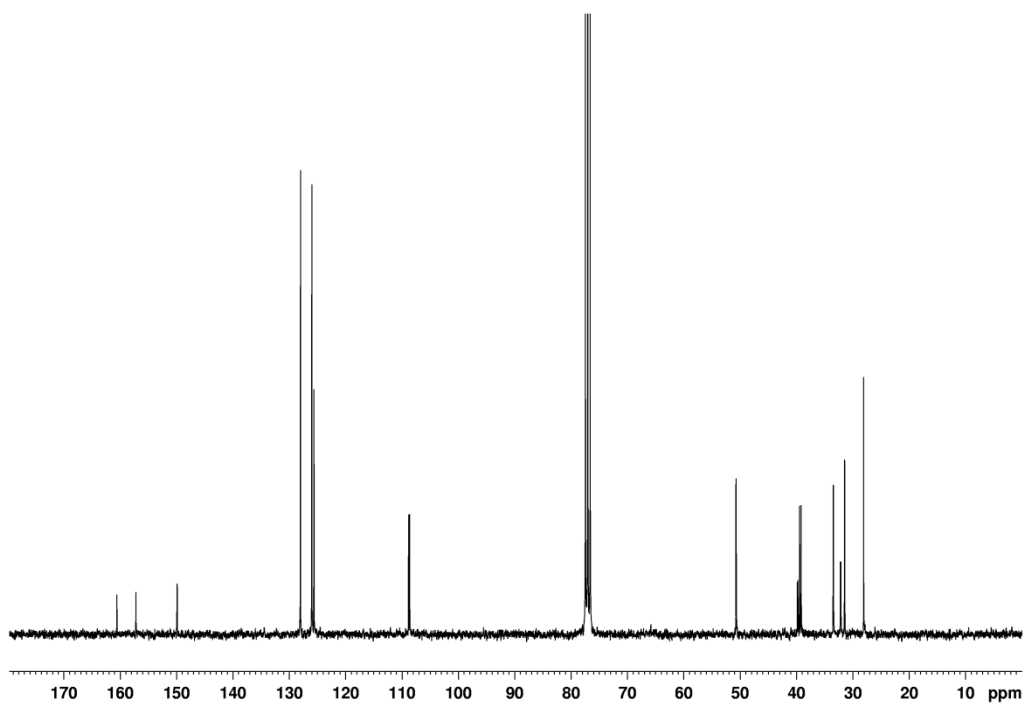
¹³C NMR



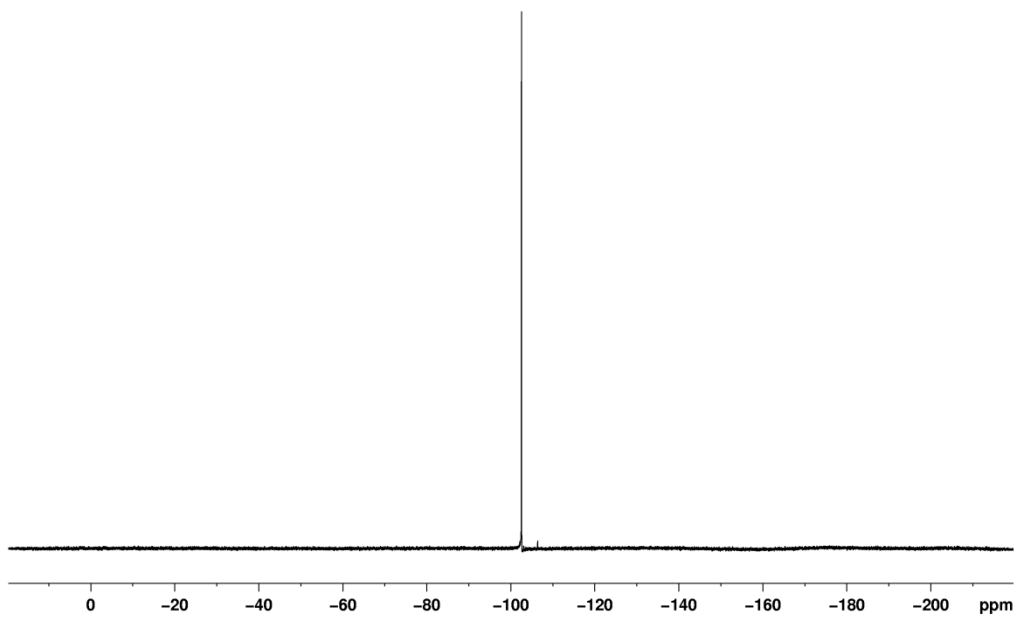
5-Fluoro-1,3,3-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4g)



¹H NMR

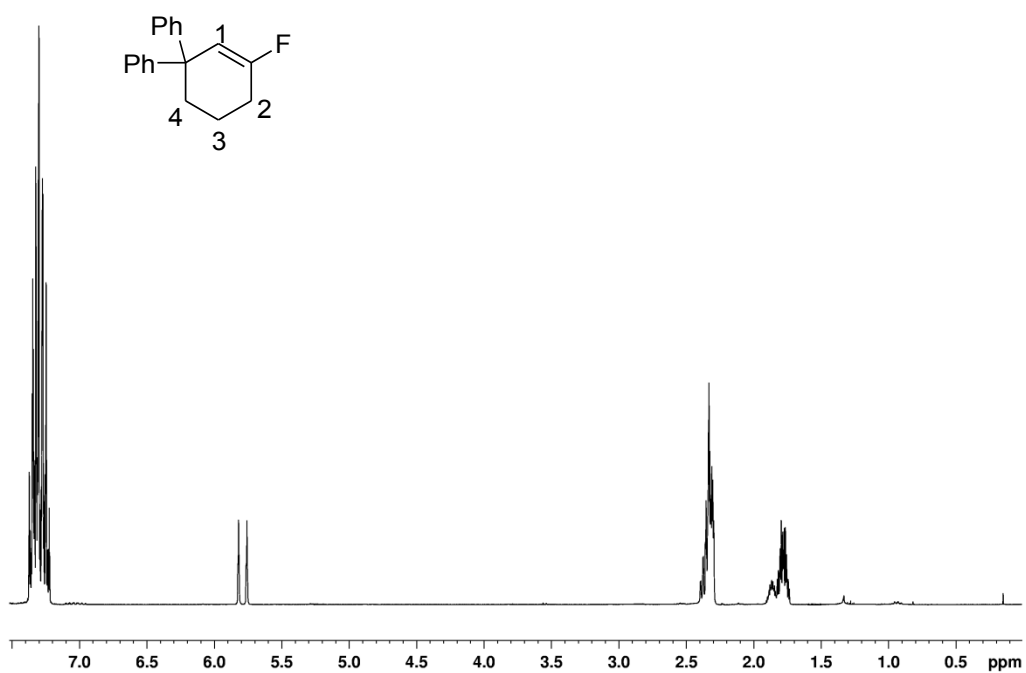


¹³C NMR

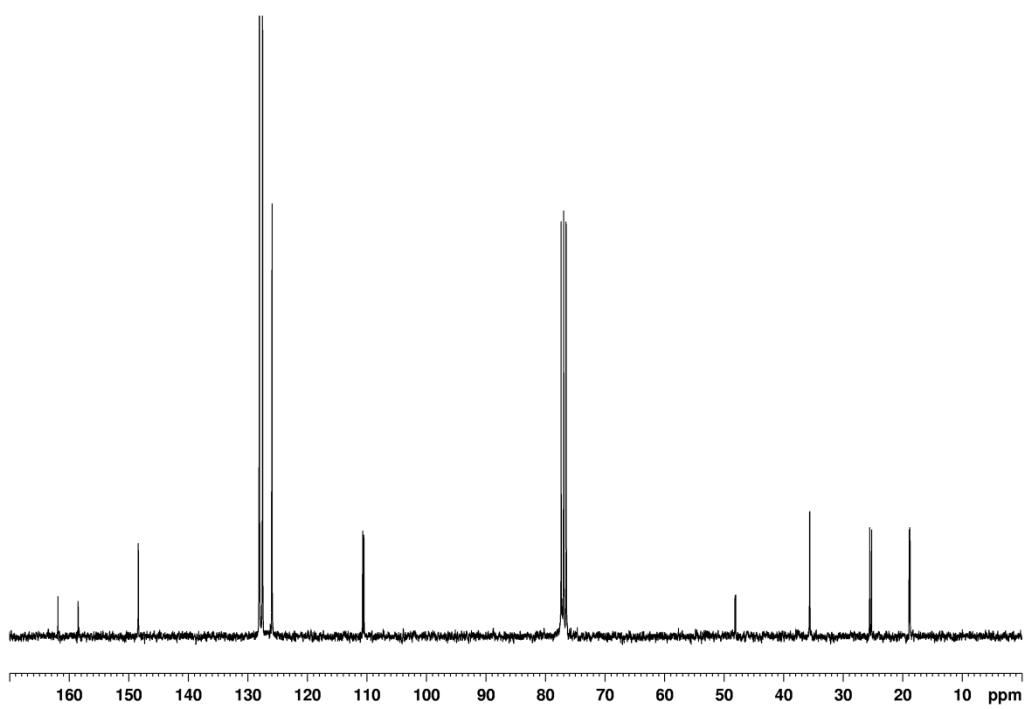


^{19}F NMR

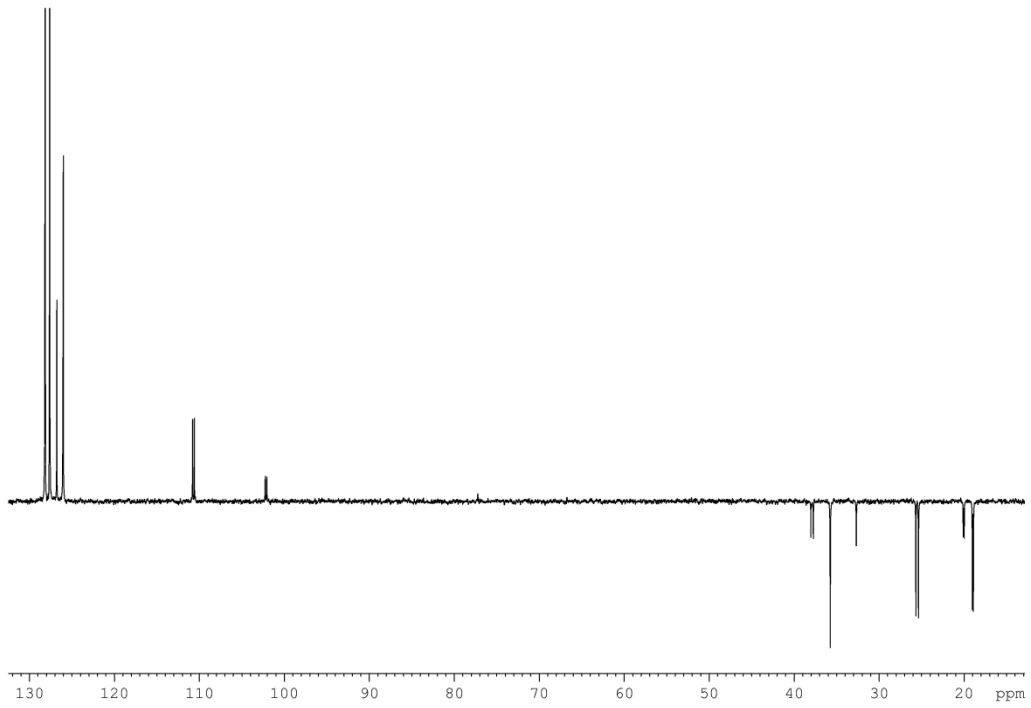
5'-Fluoro-3',4'-dihydro-2'H-1,1':1'',1''-terphenyl (4h)



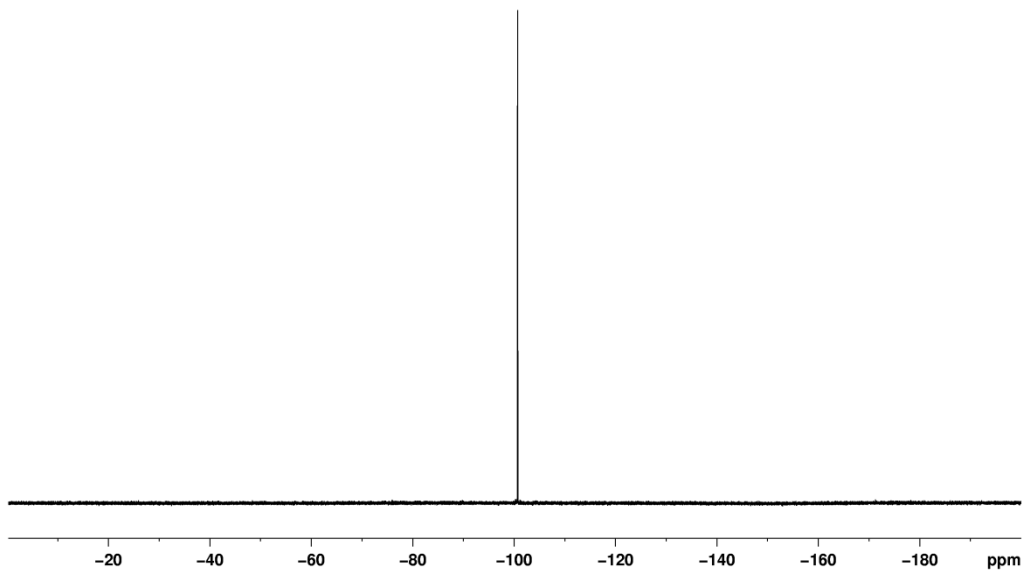
^1H NMR



^{13}C NMR

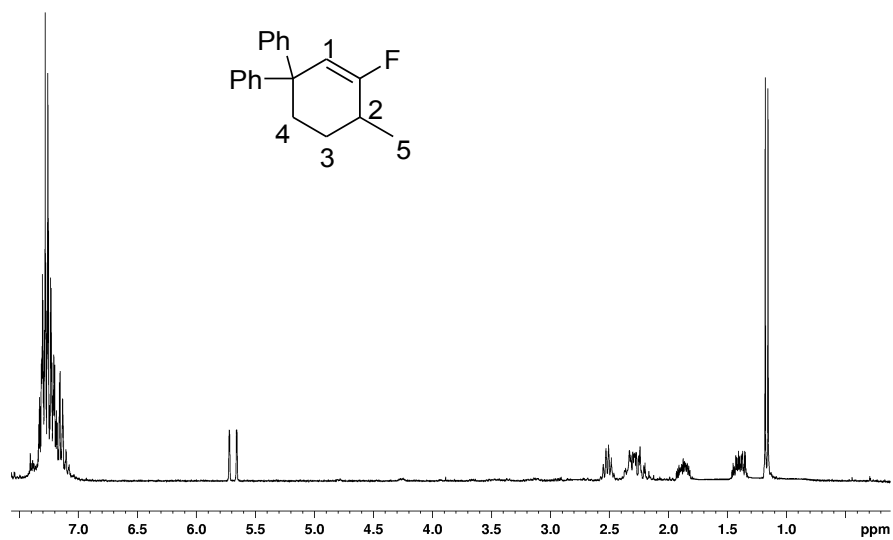


DEPT-135

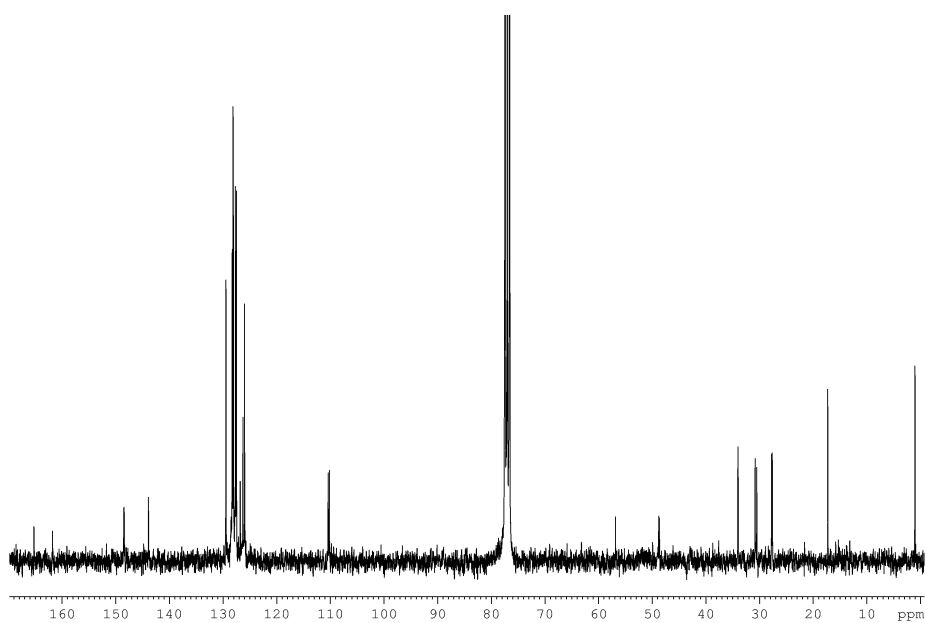


^{19}F NMR

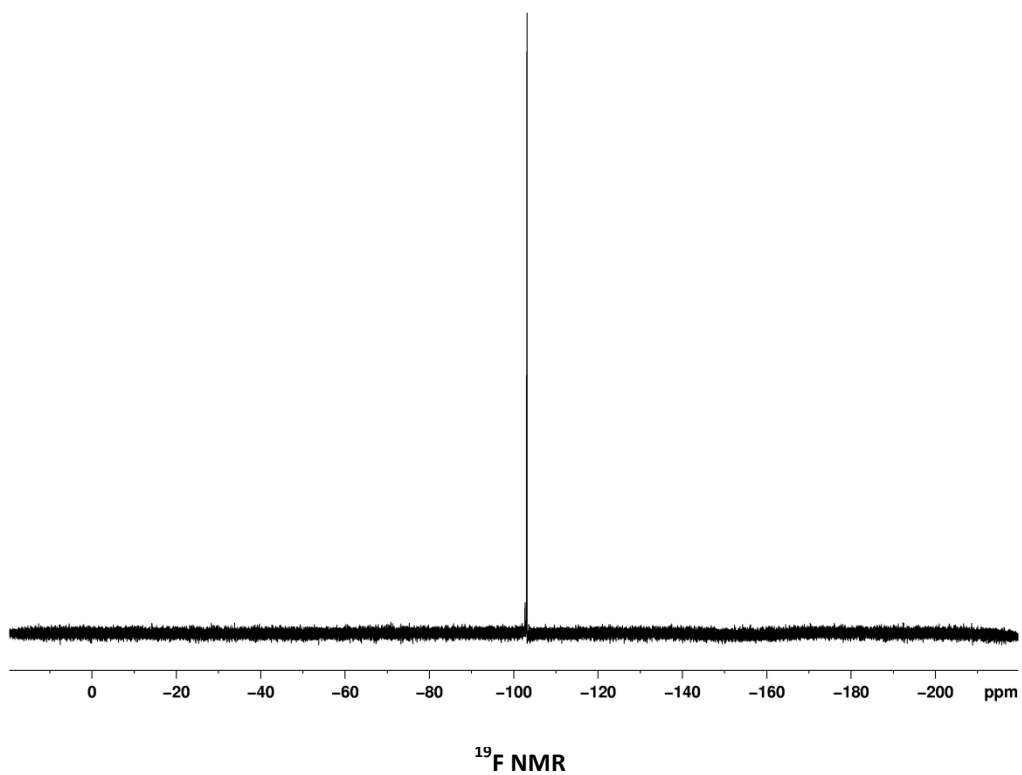
5'-Fluoro-4'-methyl-3',4'-dihydro-2'H-1,1':1'',1''-terphenyl (4i)



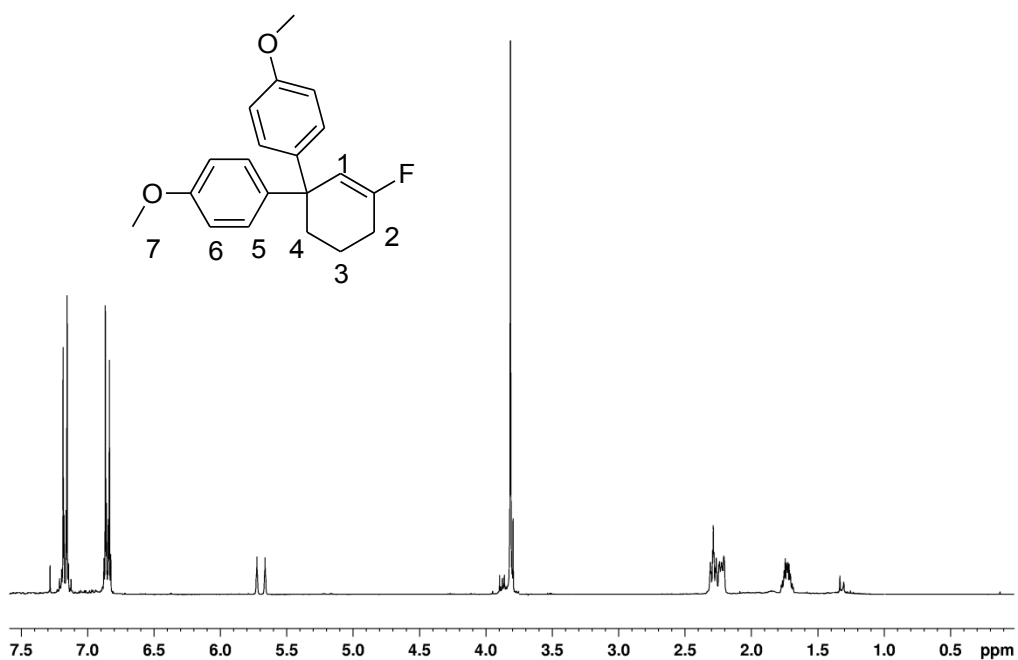
^1H NMR



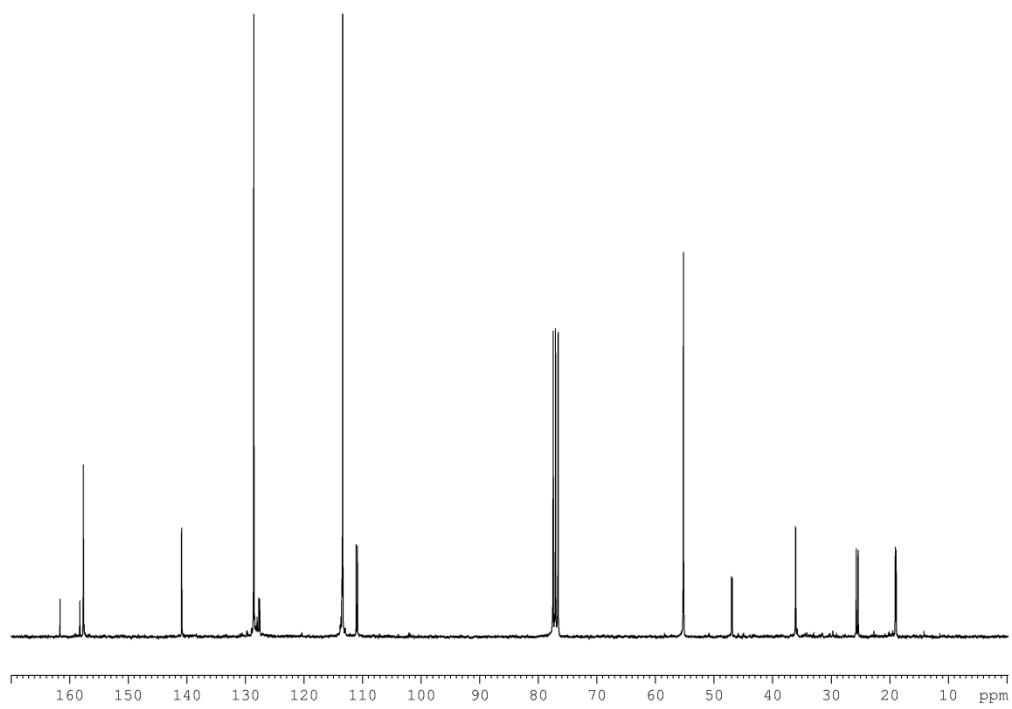
^{13}C NMR



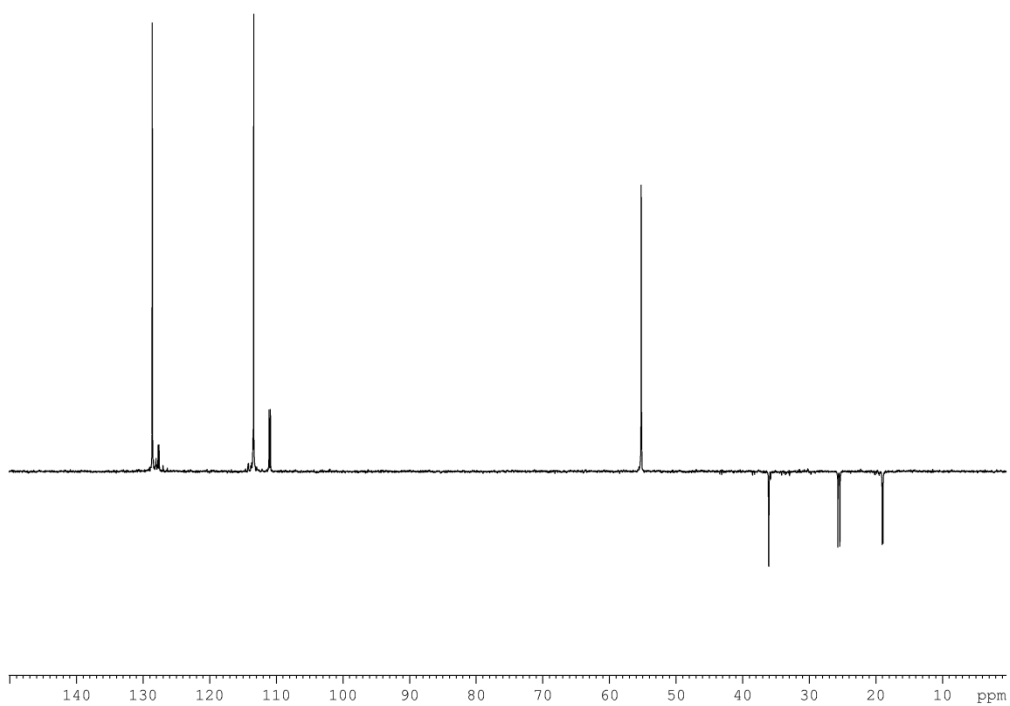
5'-Fluoro-4,4''-dimethoxy-3',4'-dihydro-2'H-1,1':1'',1''-terphenyl (4j)



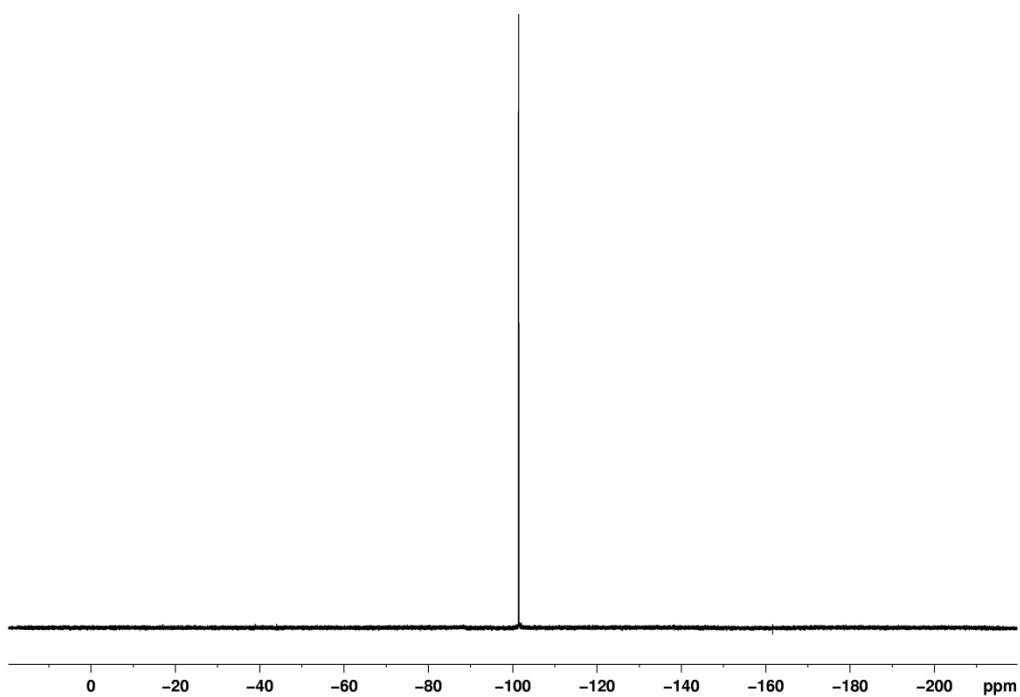
¹H NMR



¹³C NMR

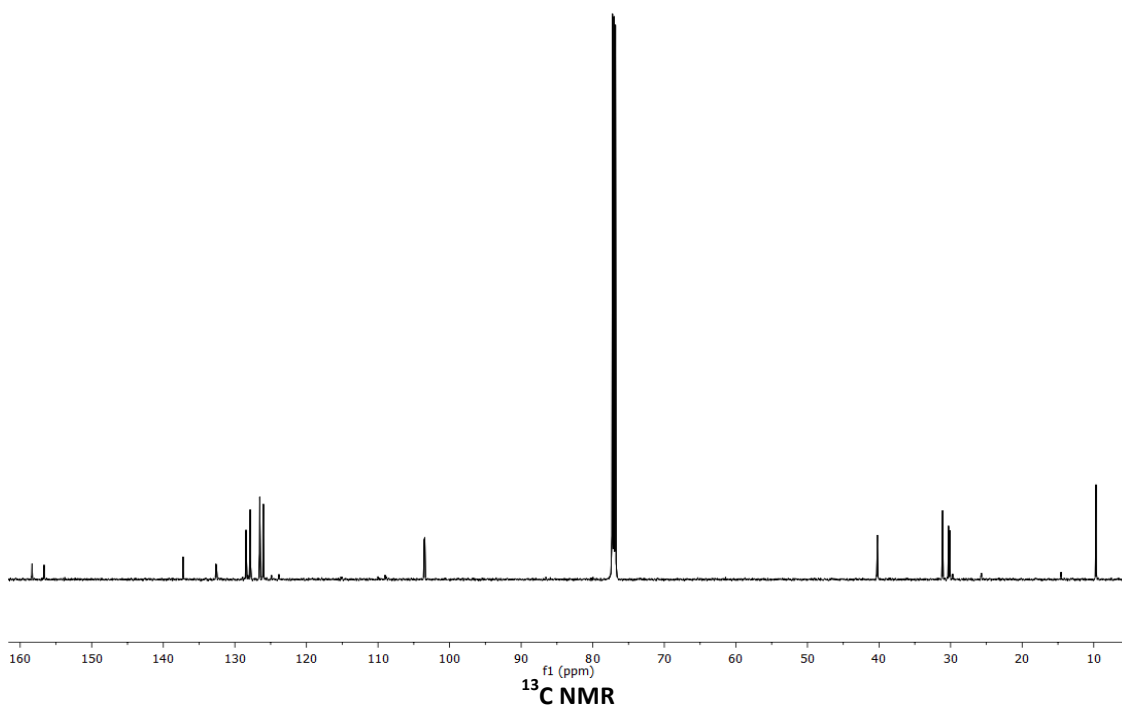
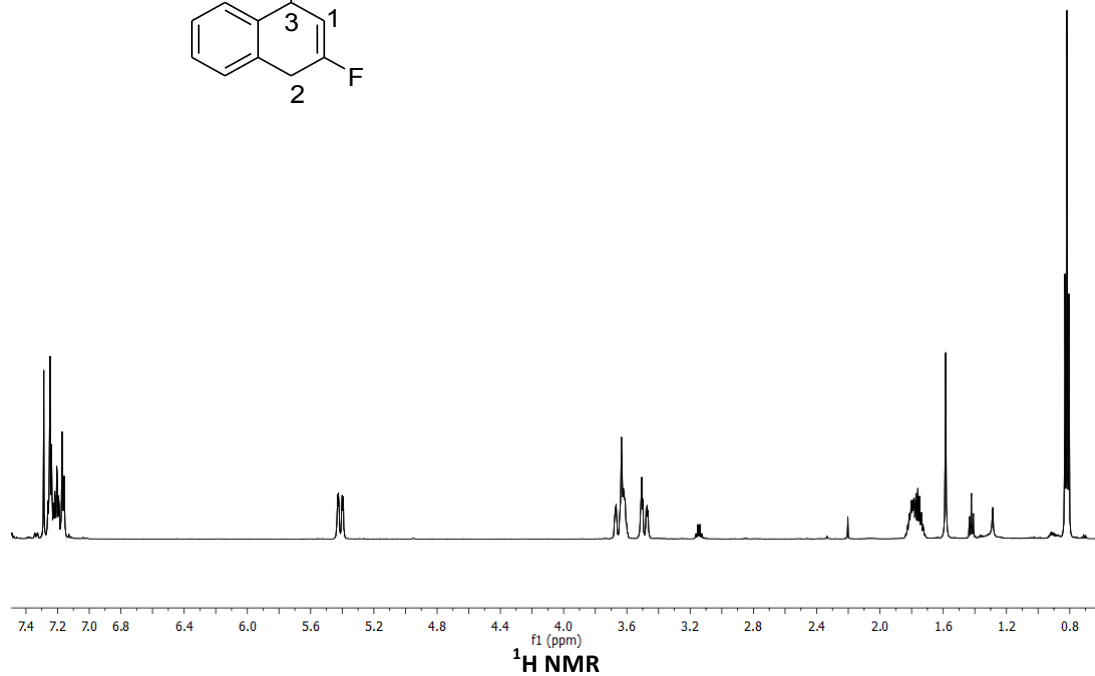
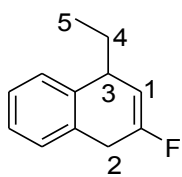


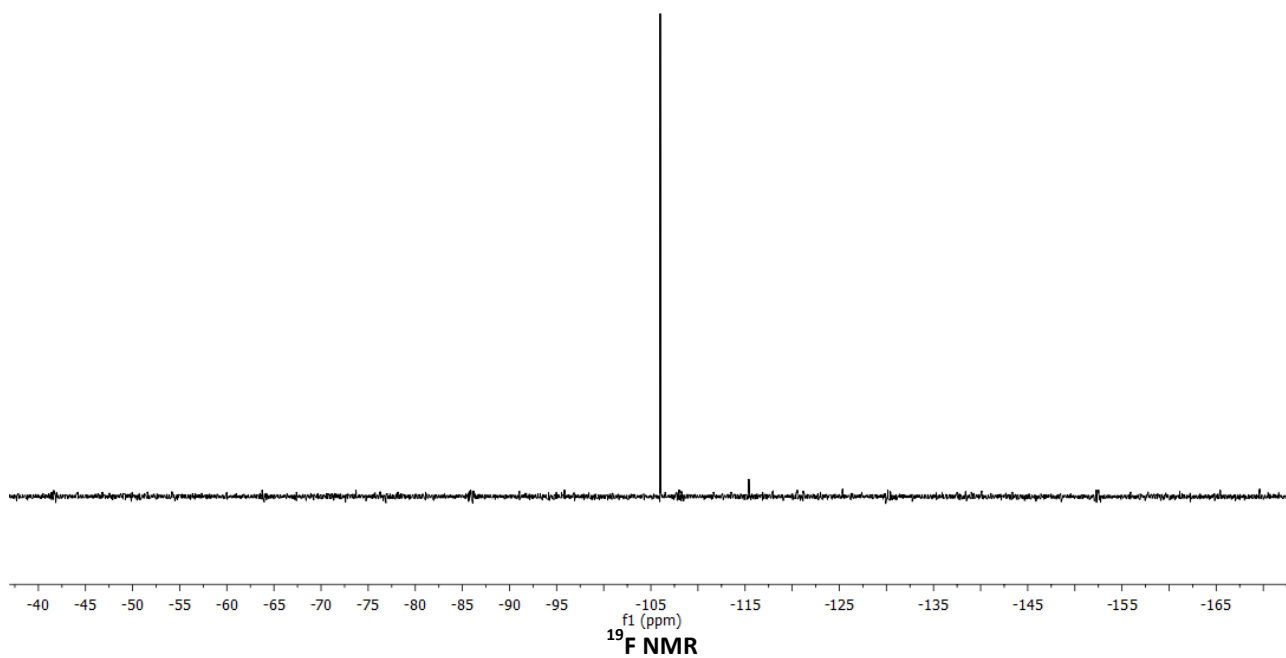
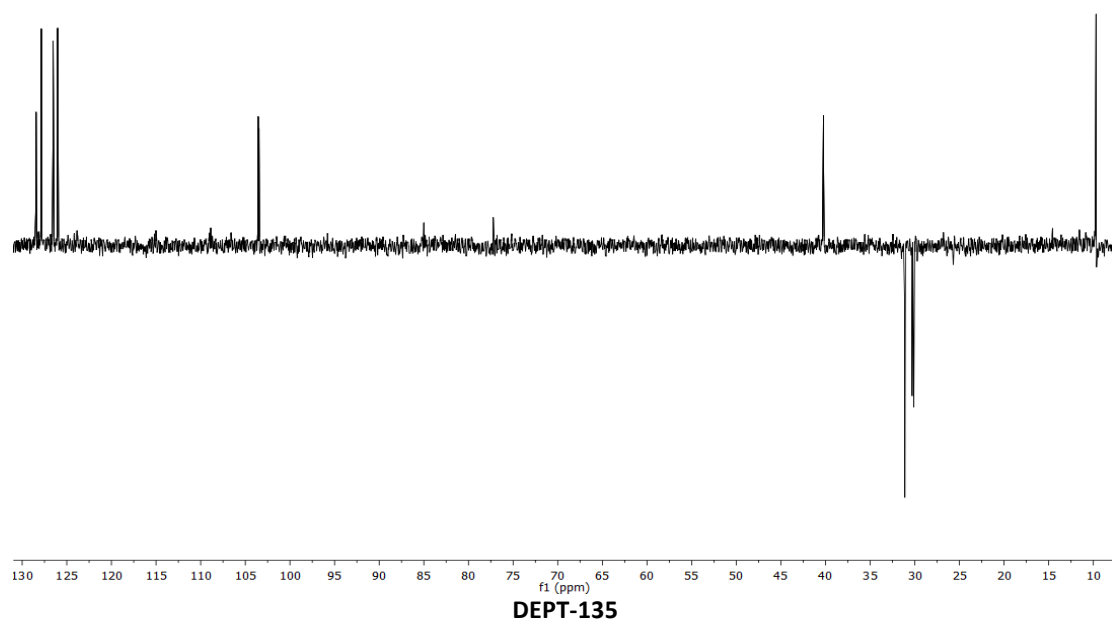
DEPT-135



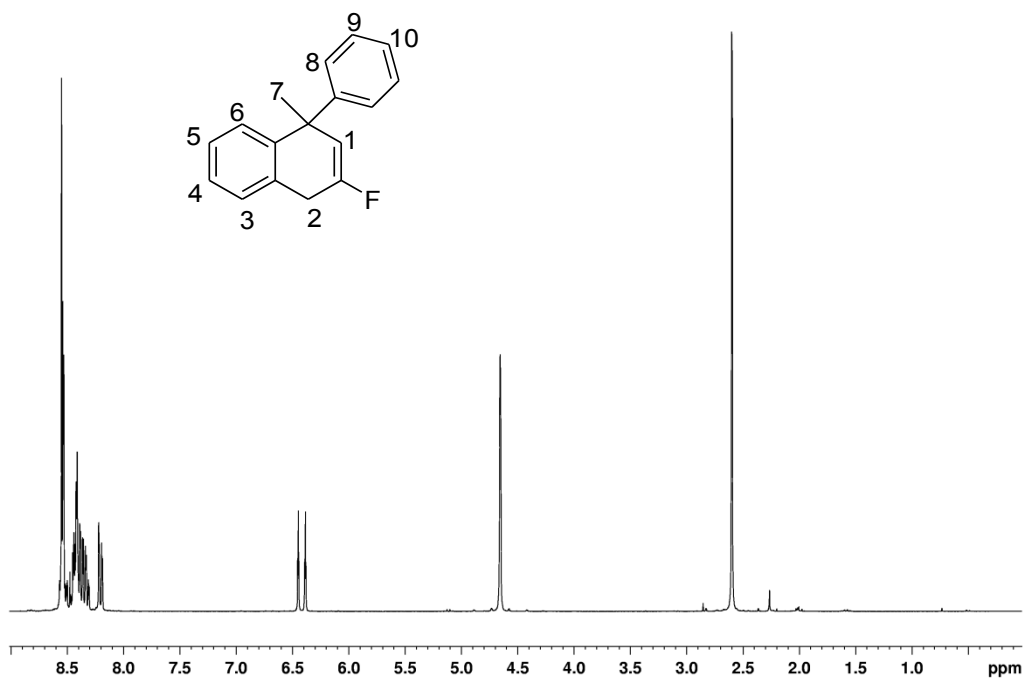
^{19}F NMR

1-Ethyl-3-fluoro-1,4-dihydronaphthalene (4k)

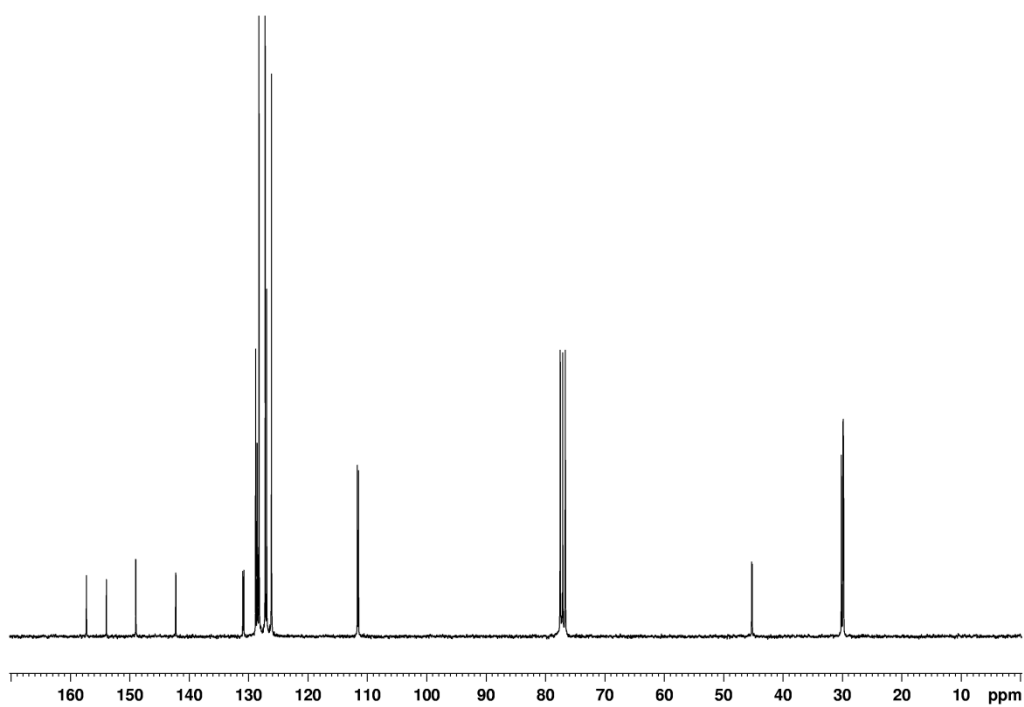




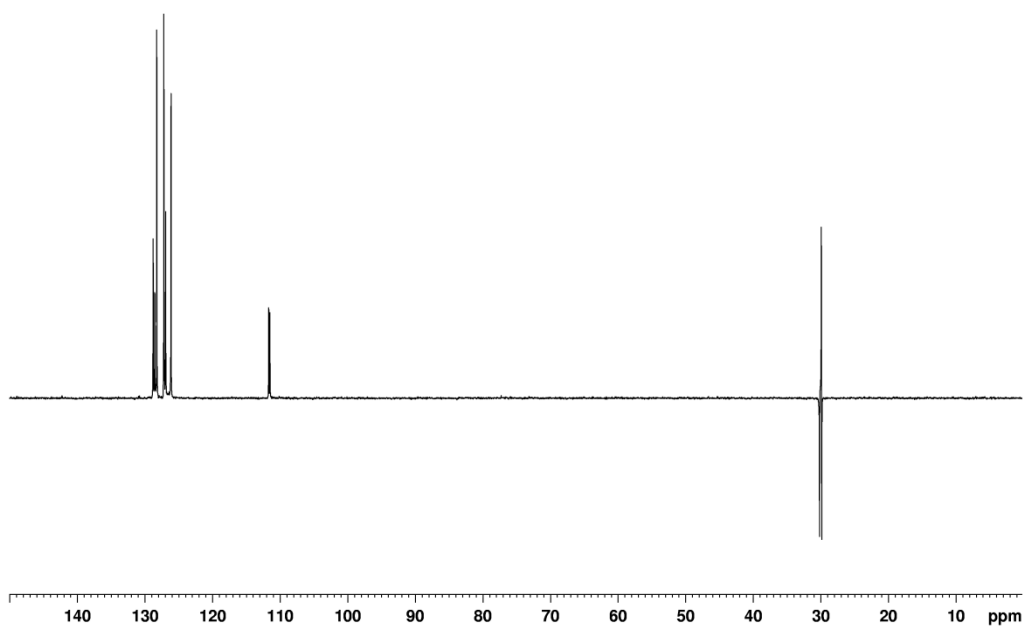
3-Fluoro-1-methyl-1-phenyl-1,4-dihydronaphthalene (4l)



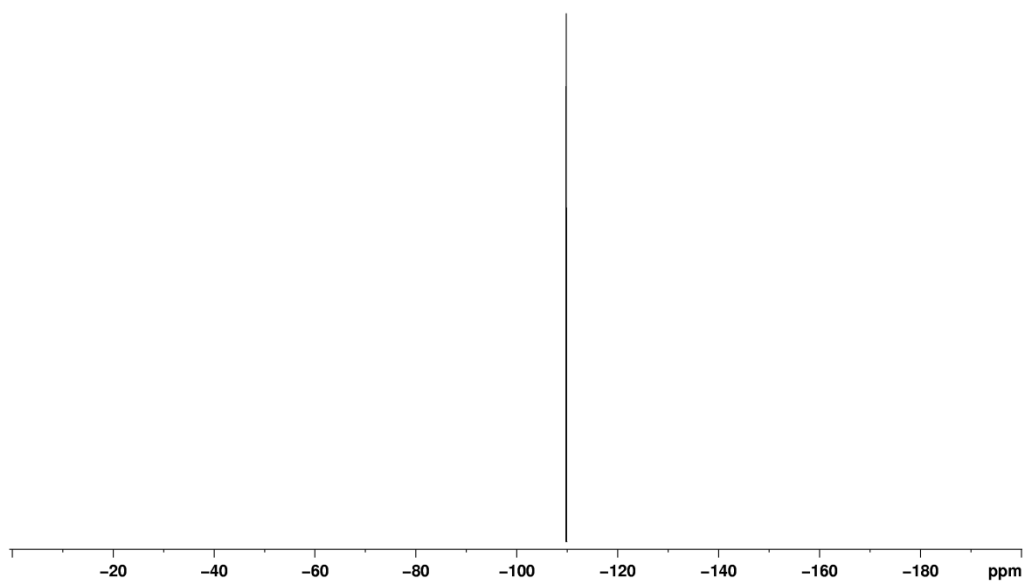
¹H NMR



¹³C NMR

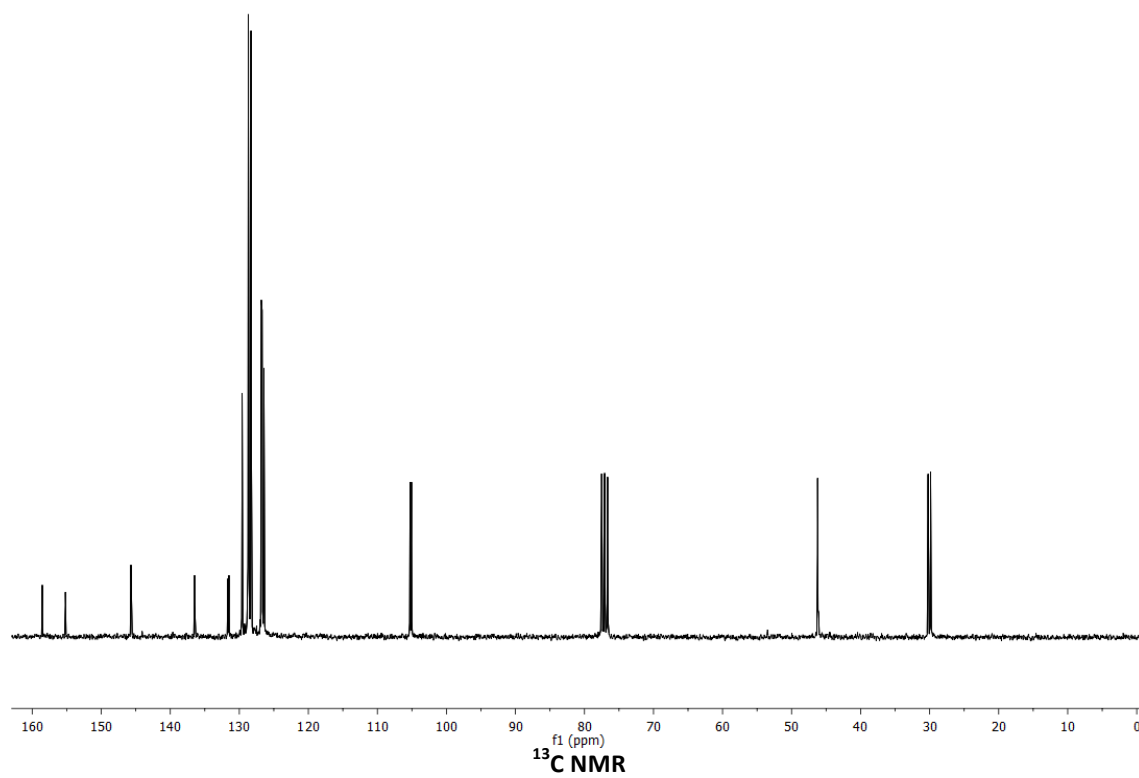
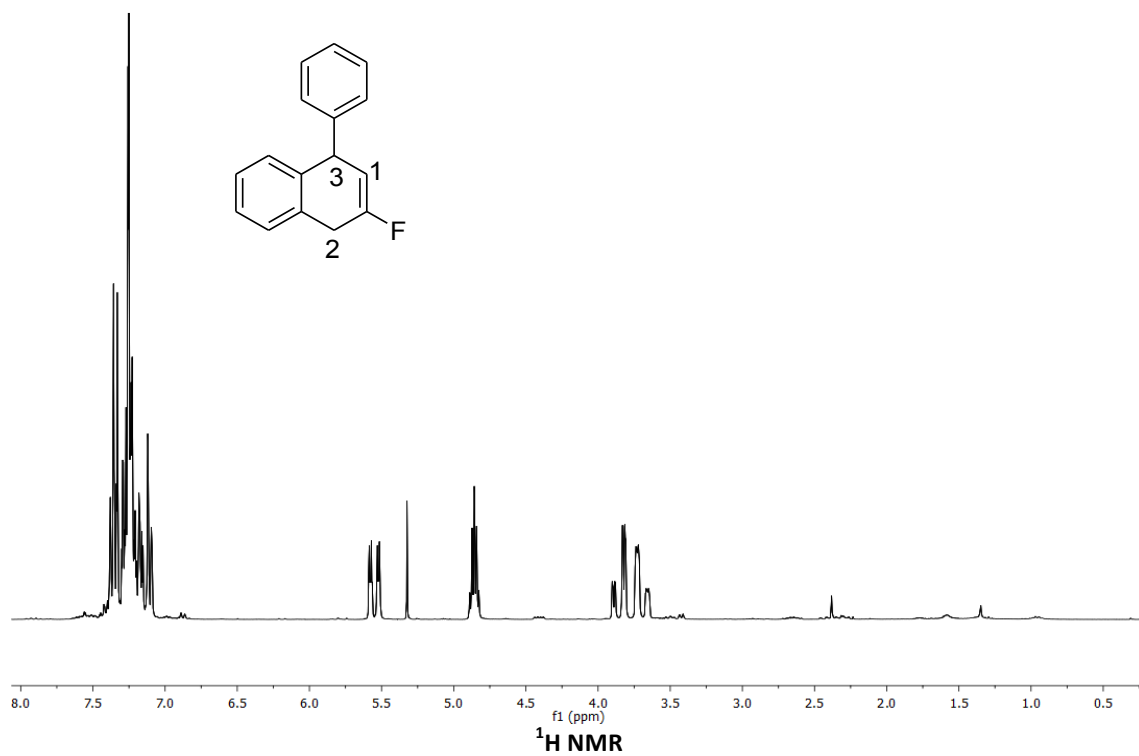


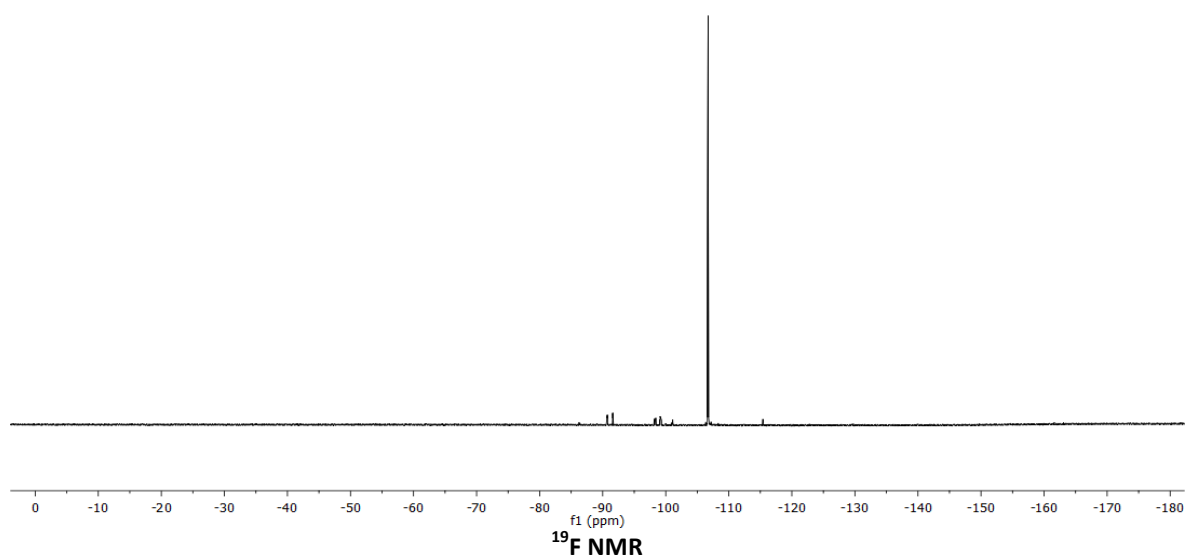
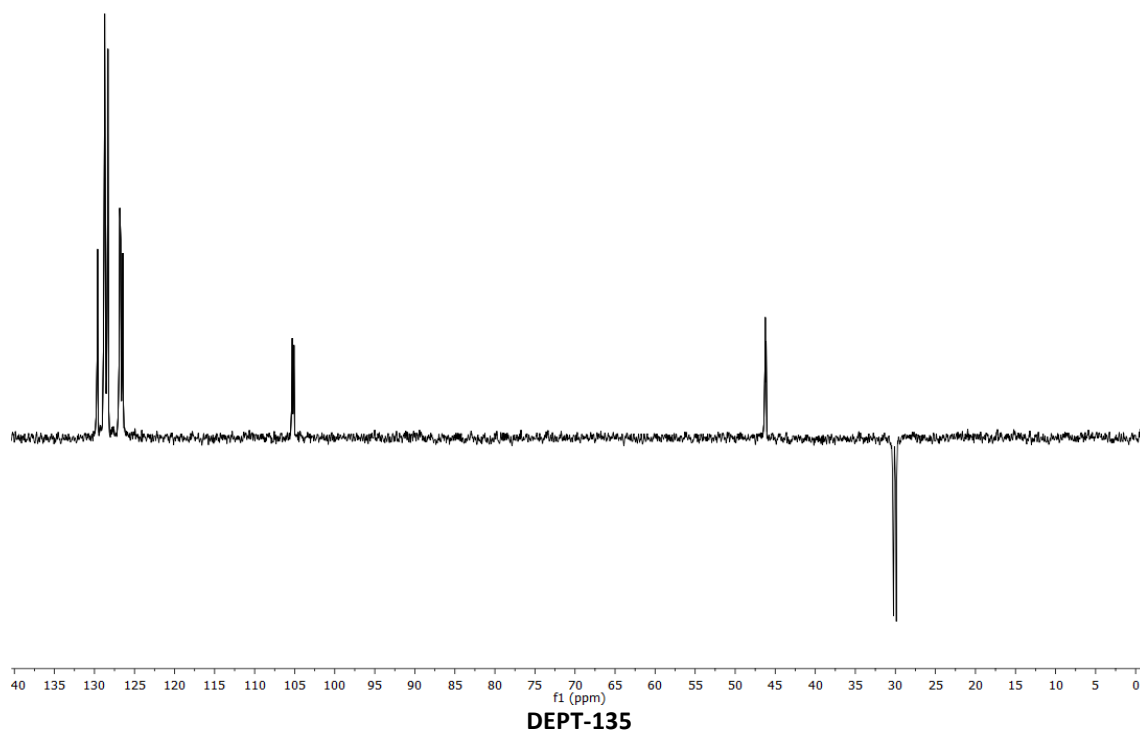
DEPT-135



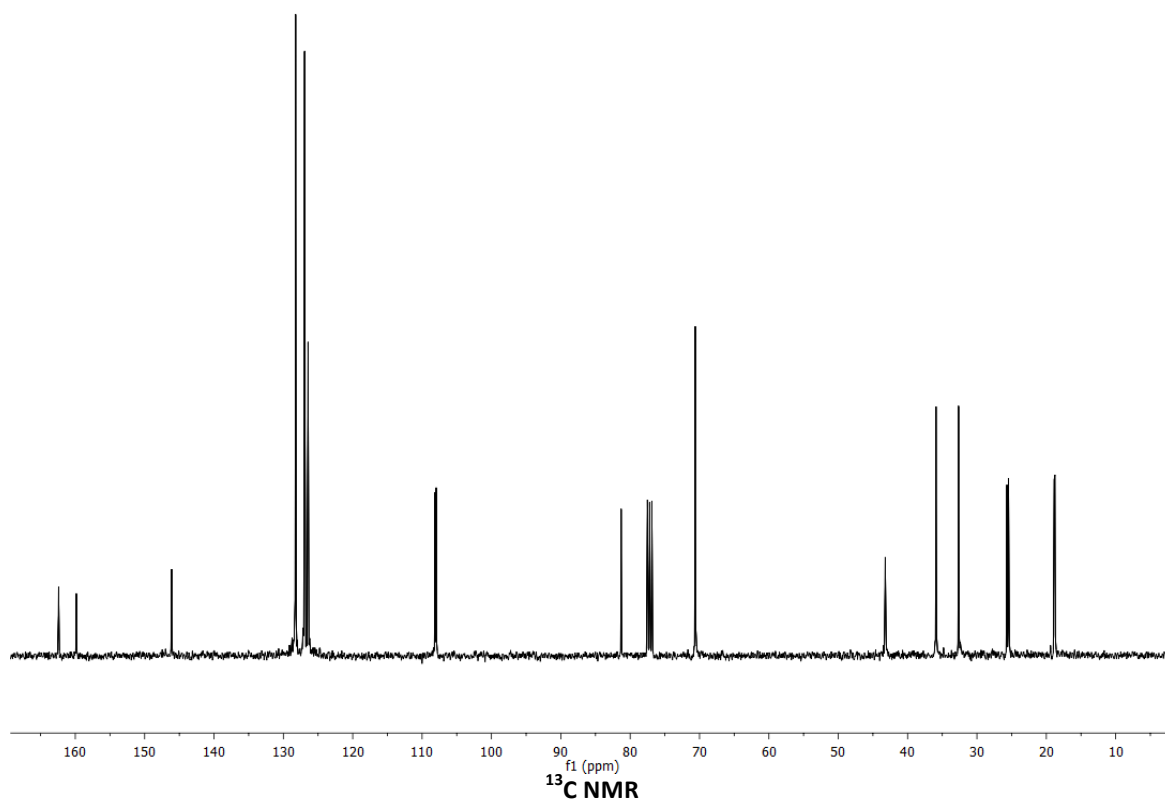
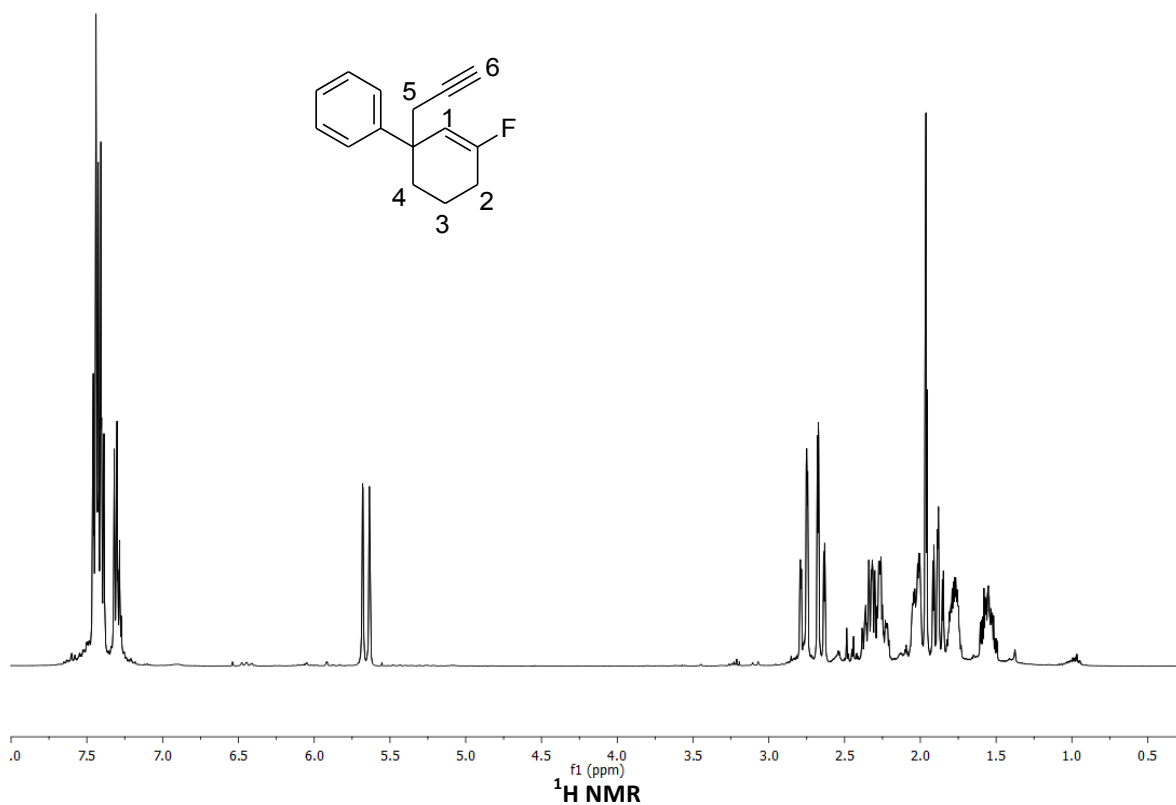
^{19}F NMR

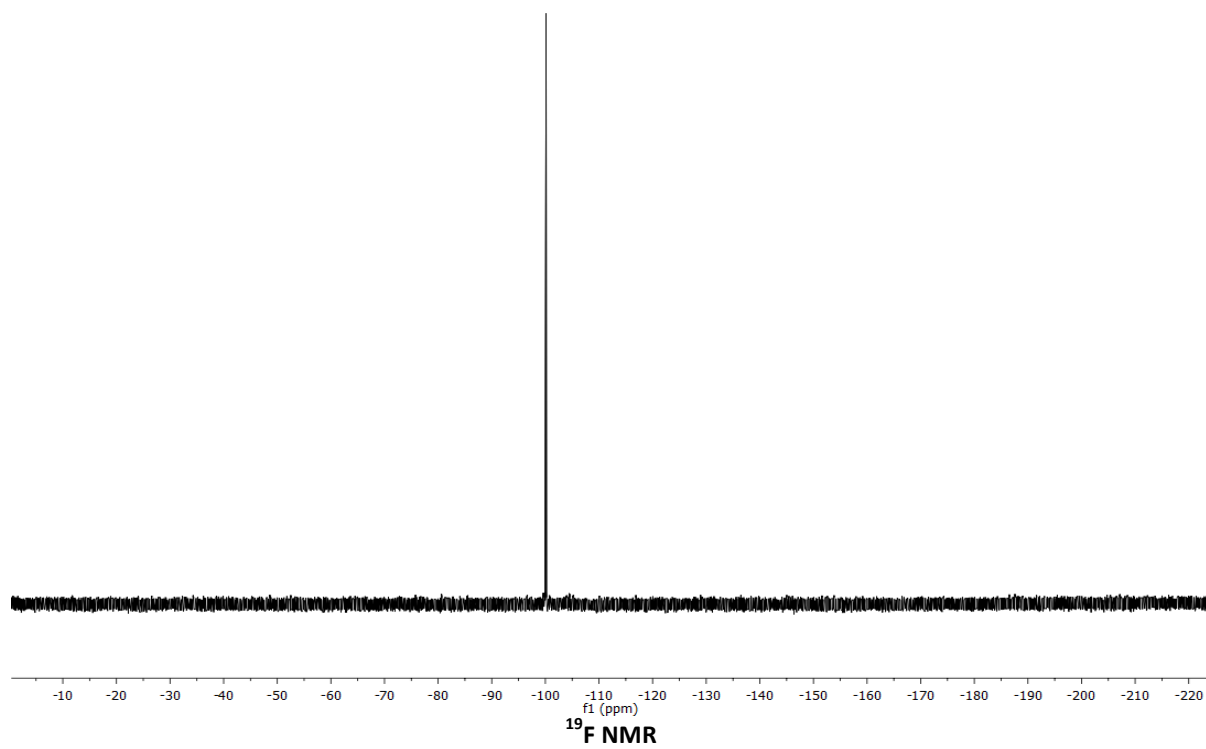
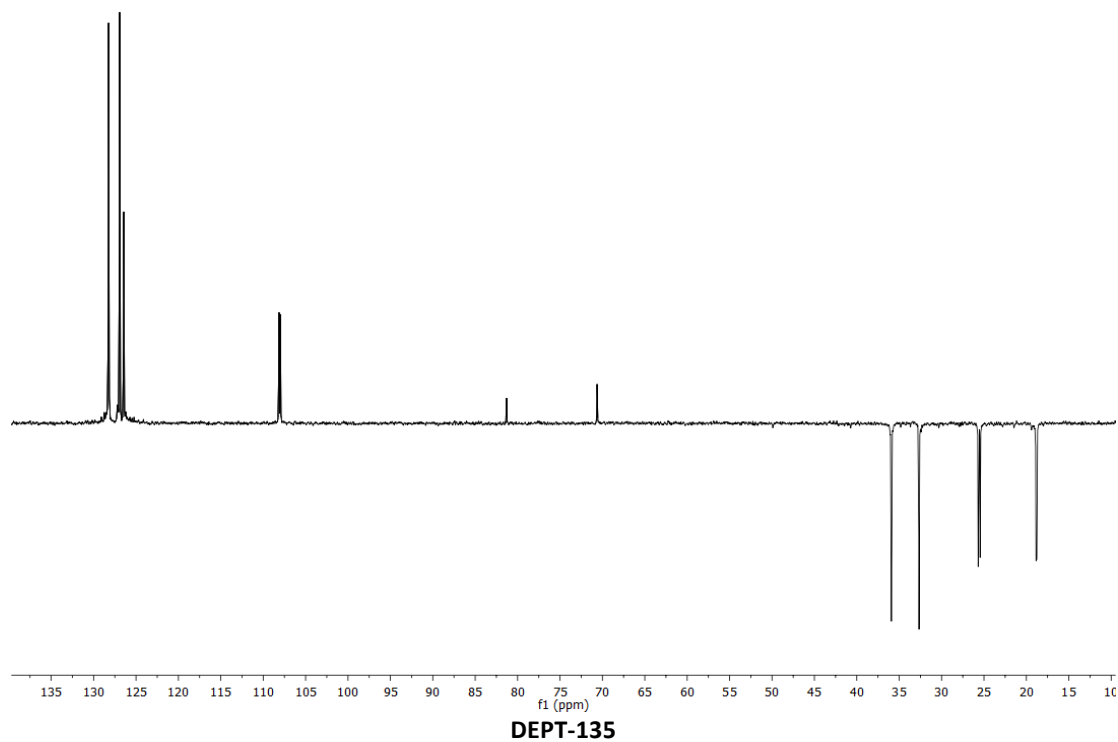
3-Fluoro-1-phenyl-1,4-dihydronaphthalene (4m)



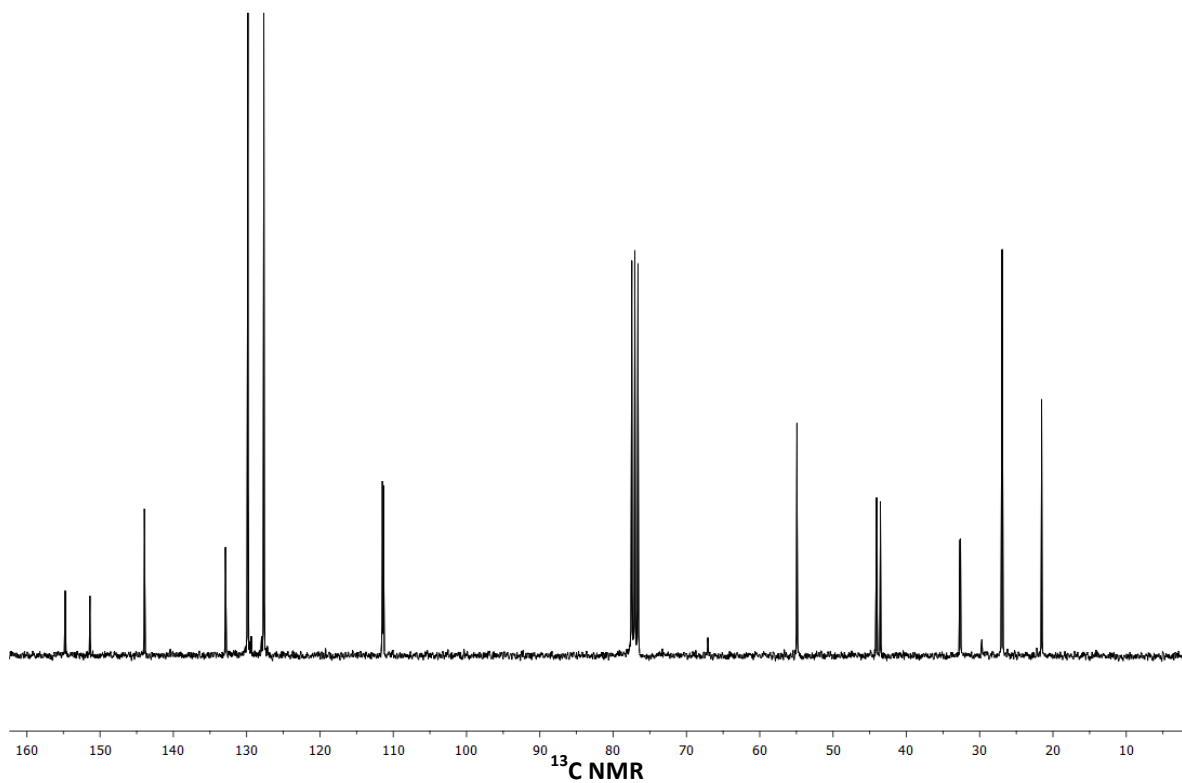
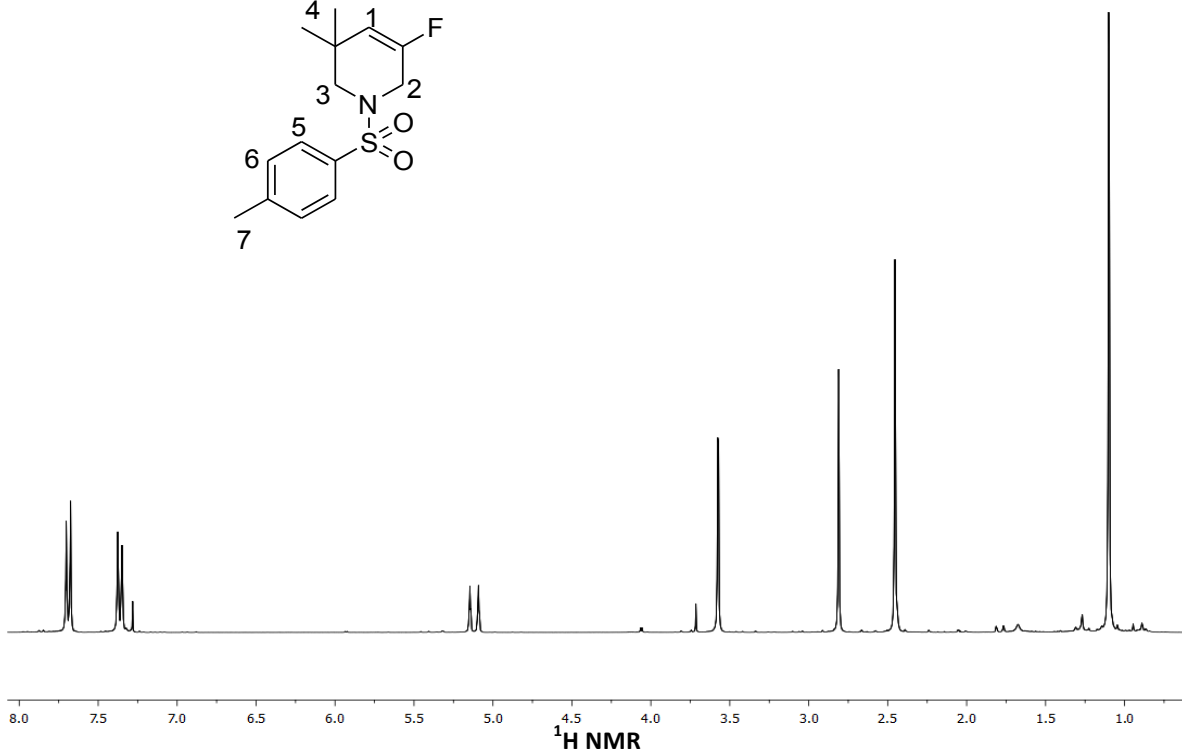
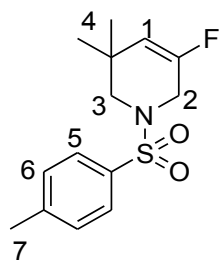


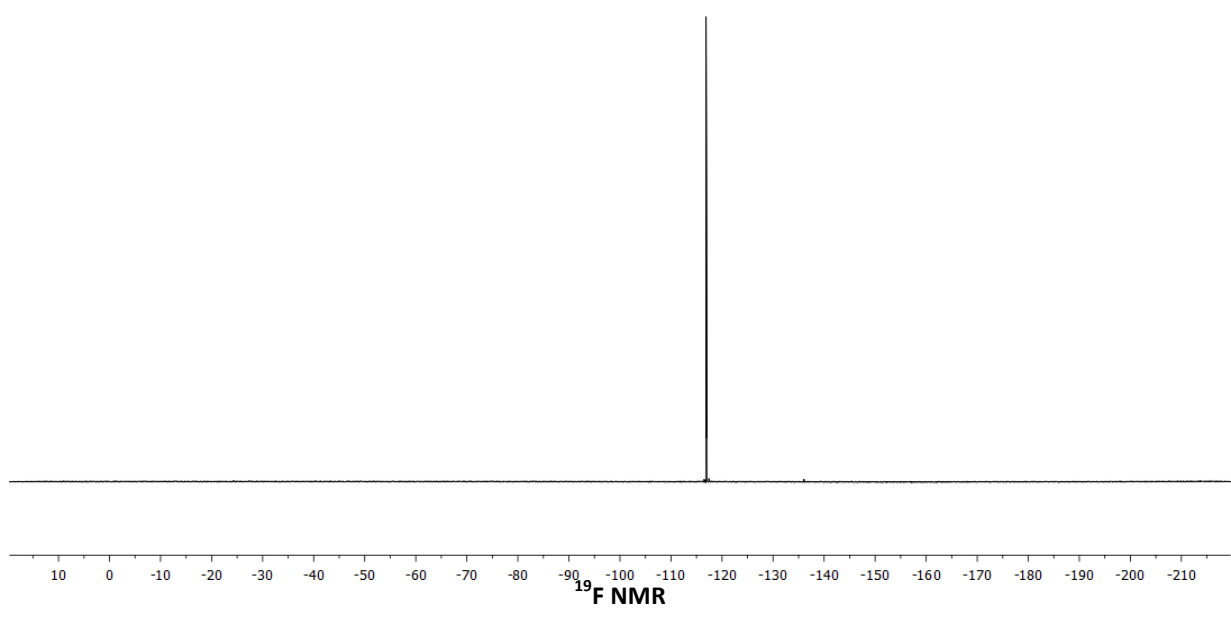
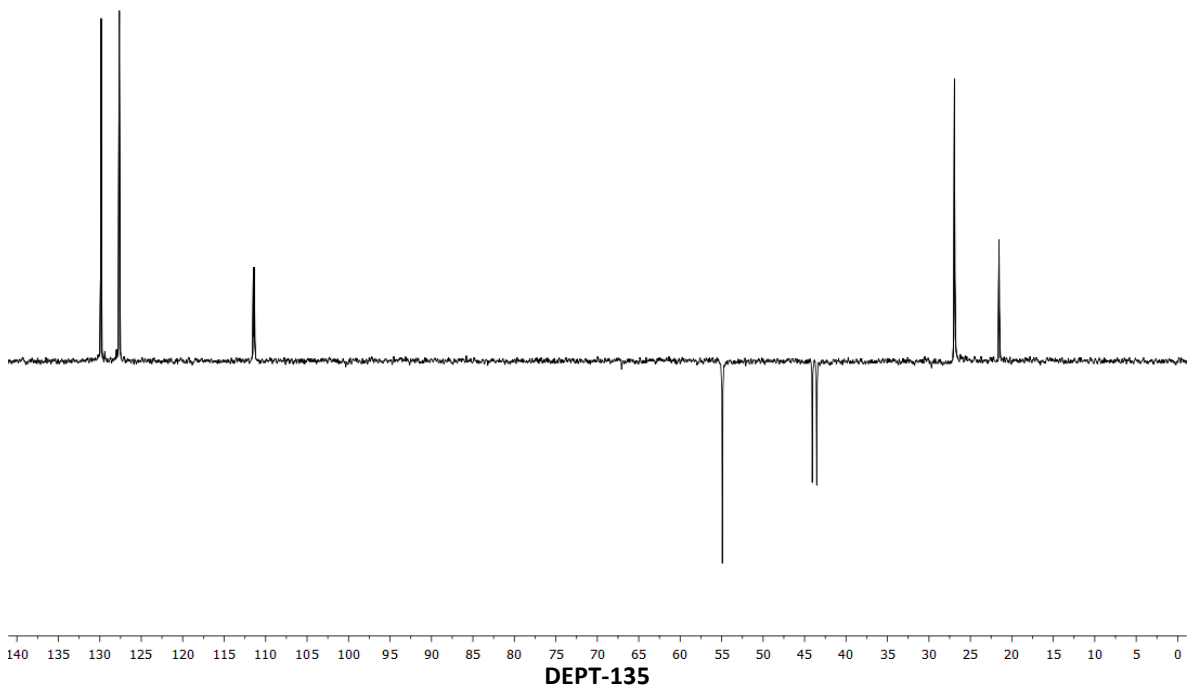
5-Fluoro-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,1'-biphenyl (4n)



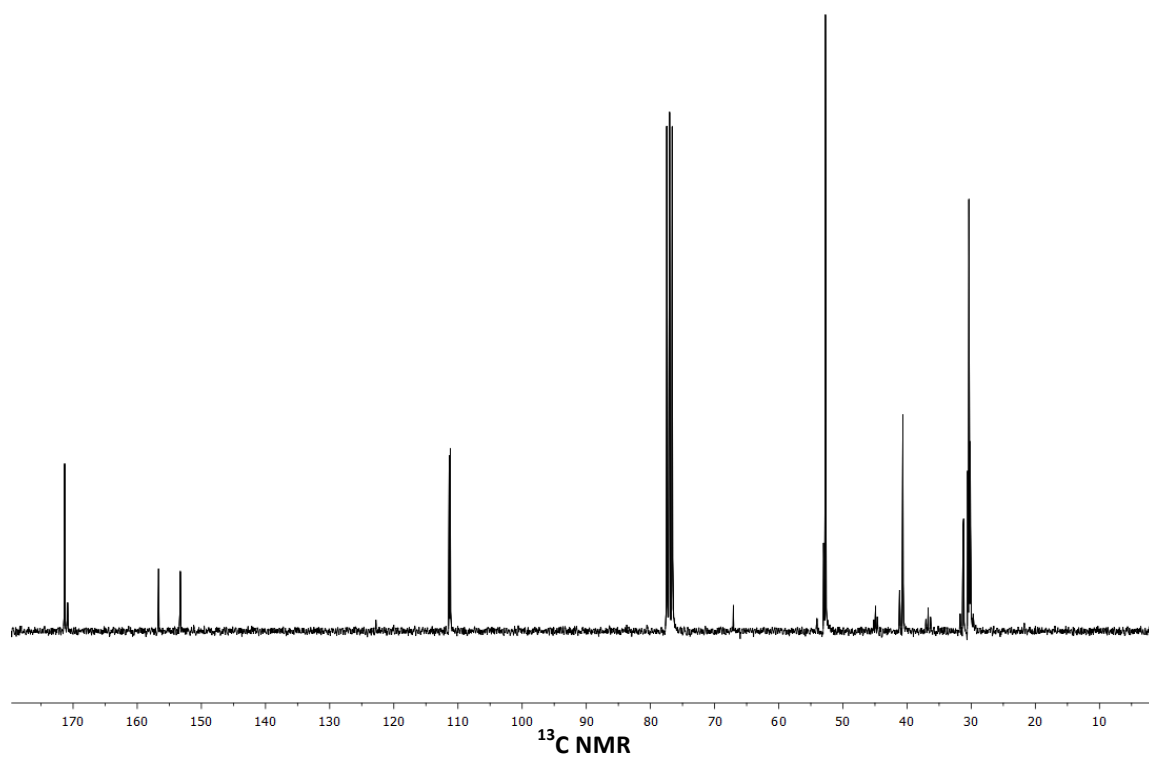
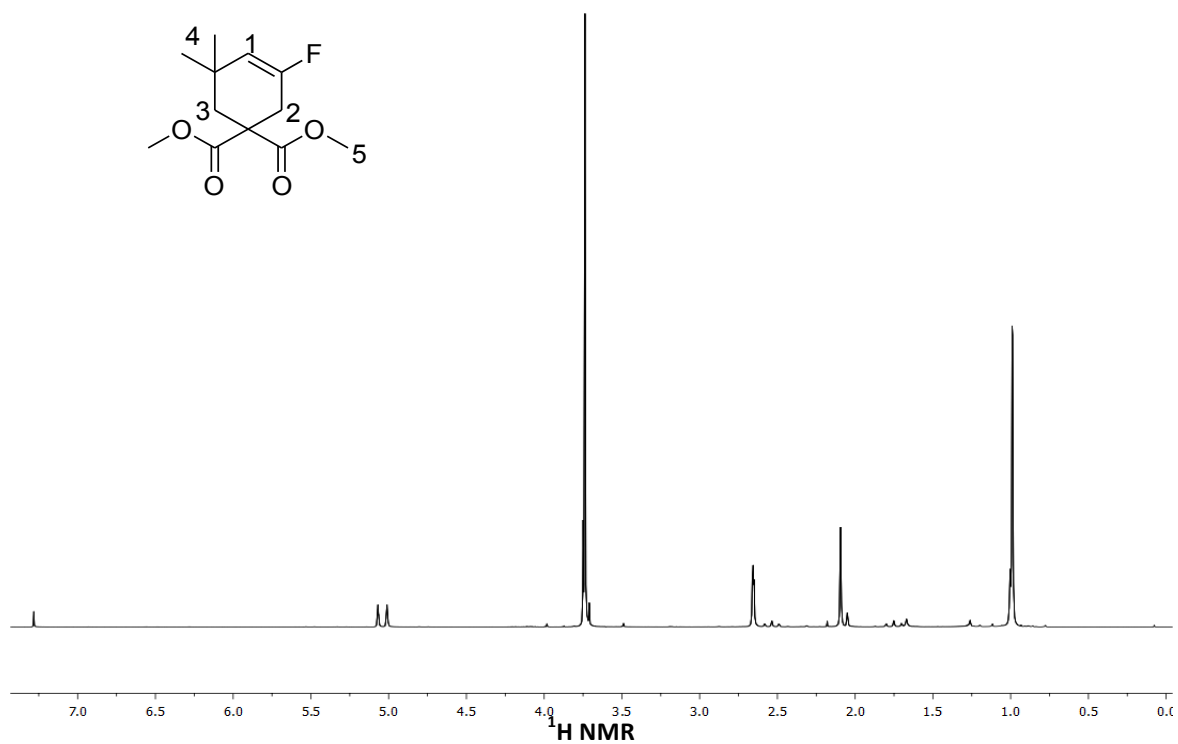
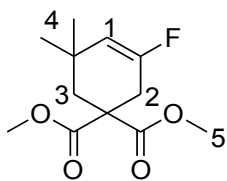


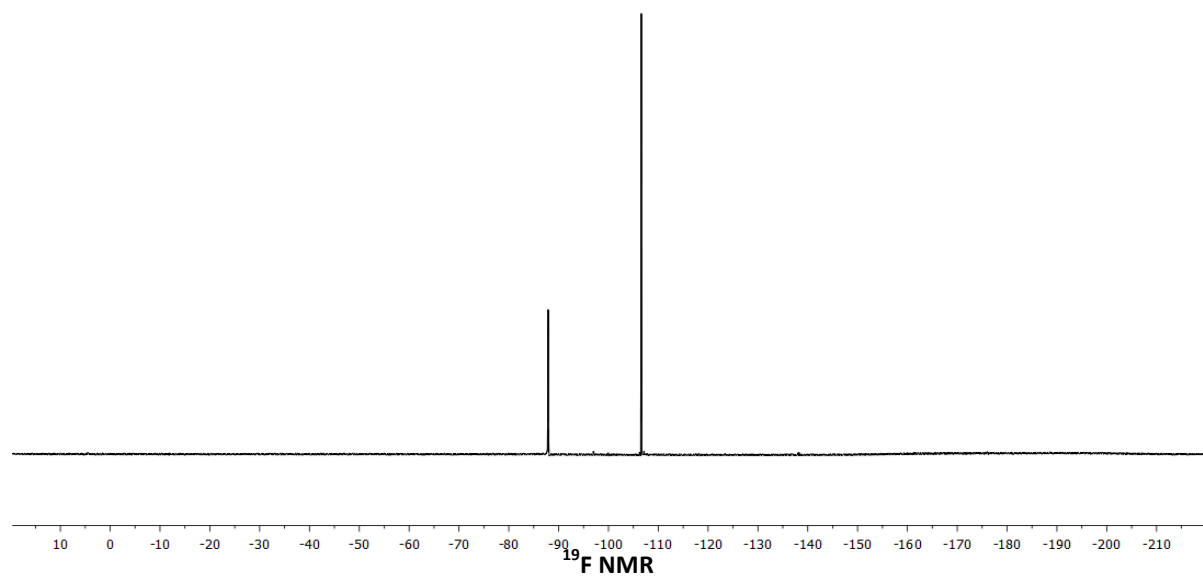
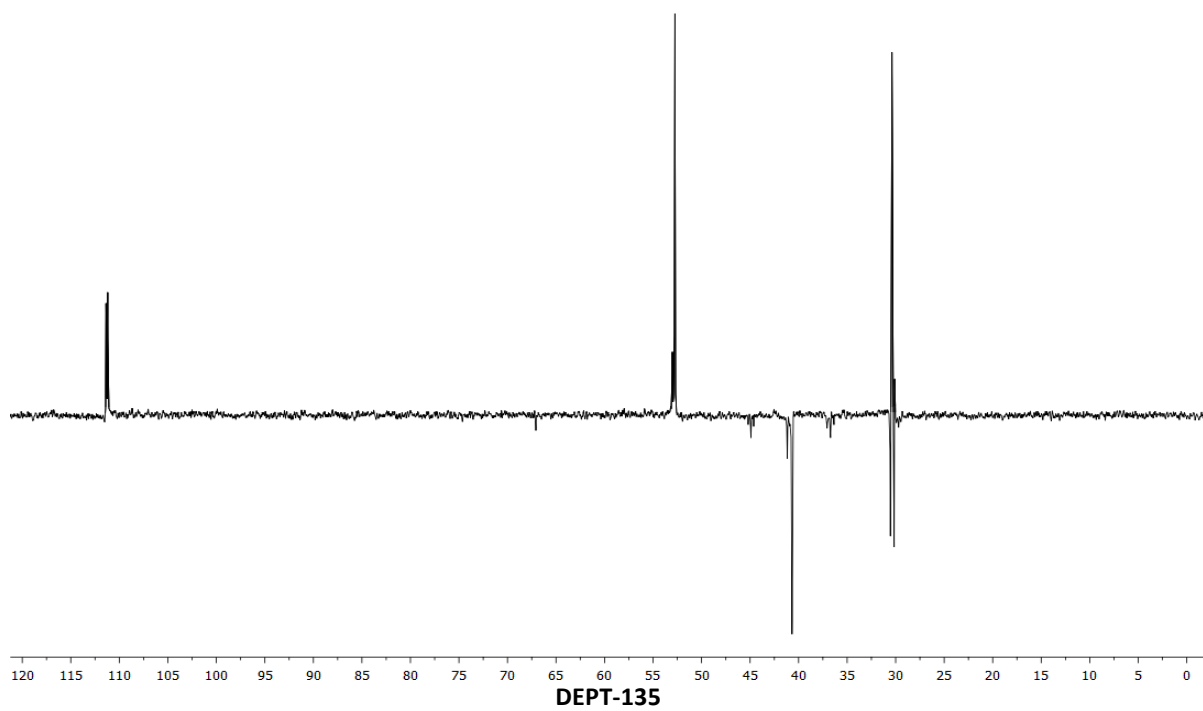
5-Fluoro-3,3-dimethyl-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (4o)



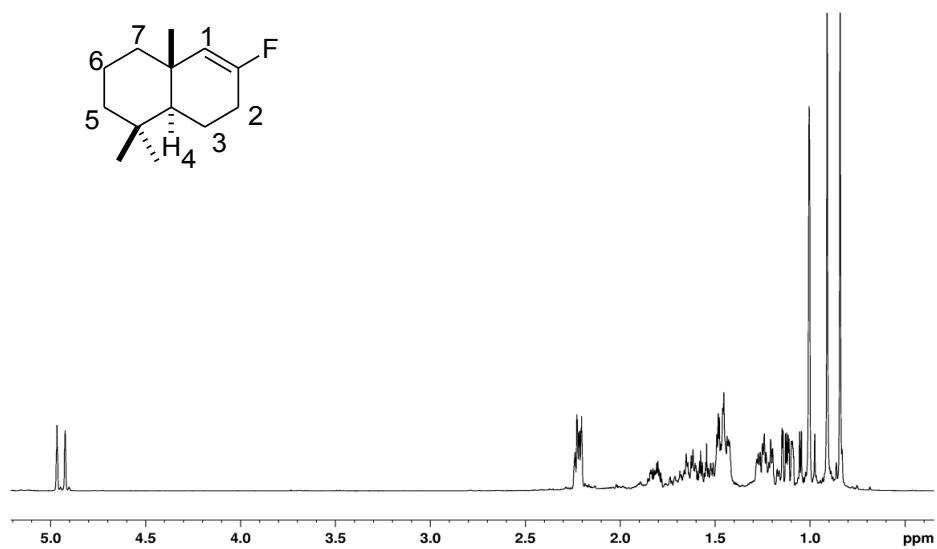
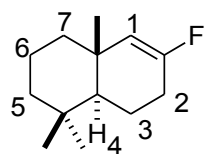


Dimethyl-3-fluoro-5,5-dimethylcyclohex-3-ene-1,1-dicarboxylate (4p)

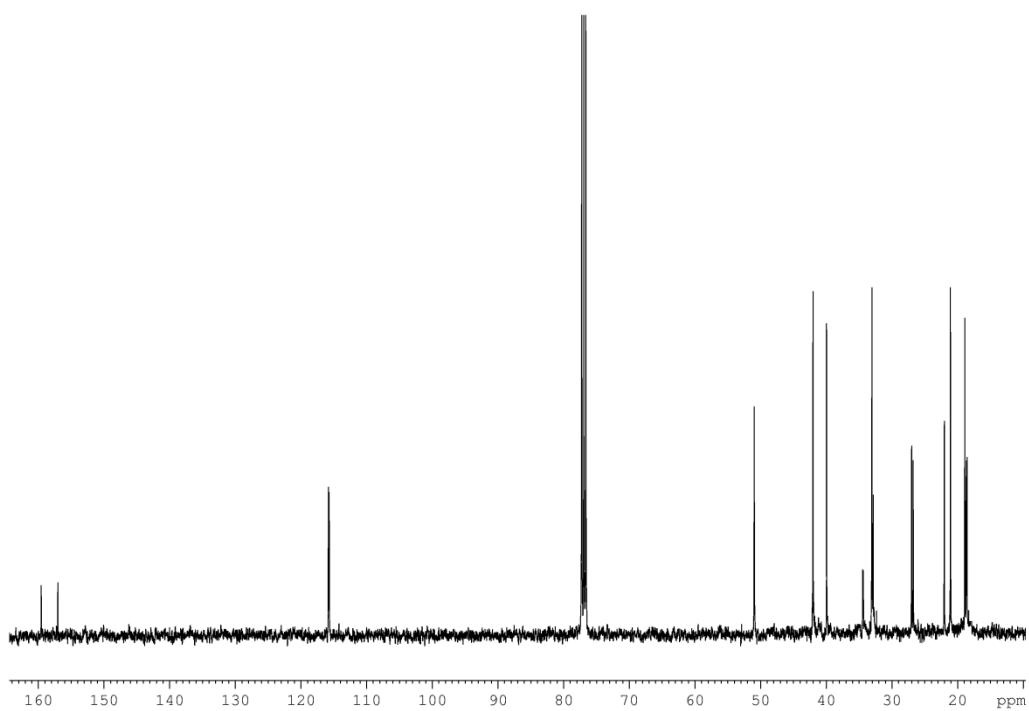




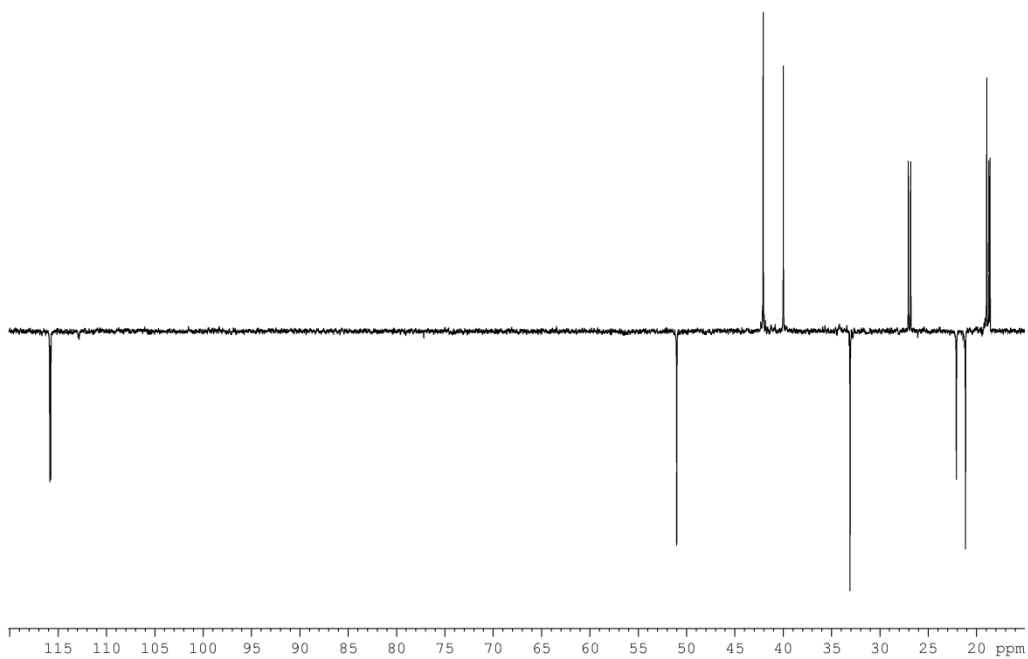
(4a*S**,8a*S**)-7-Fluoro-4,4,8a-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalene (7a)



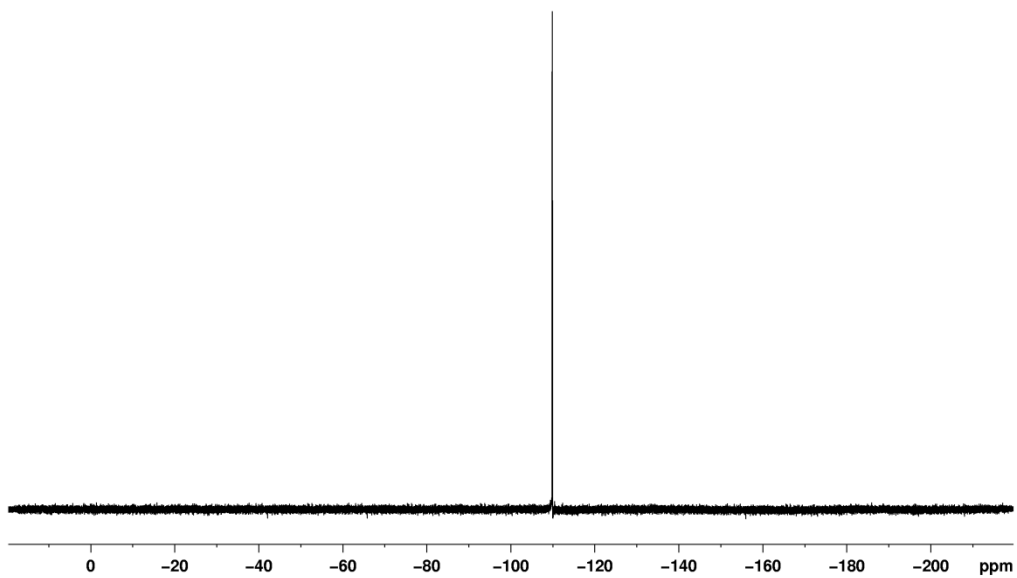
¹H NMR



¹³C NMR

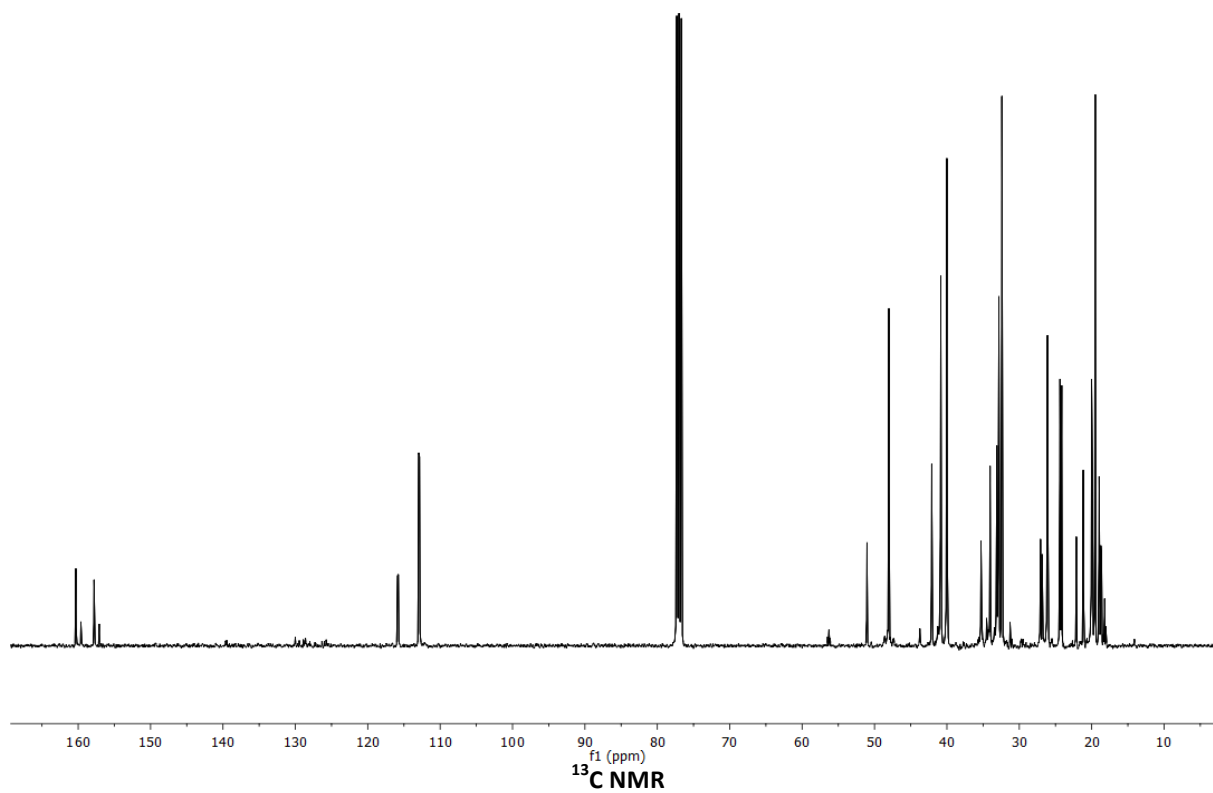
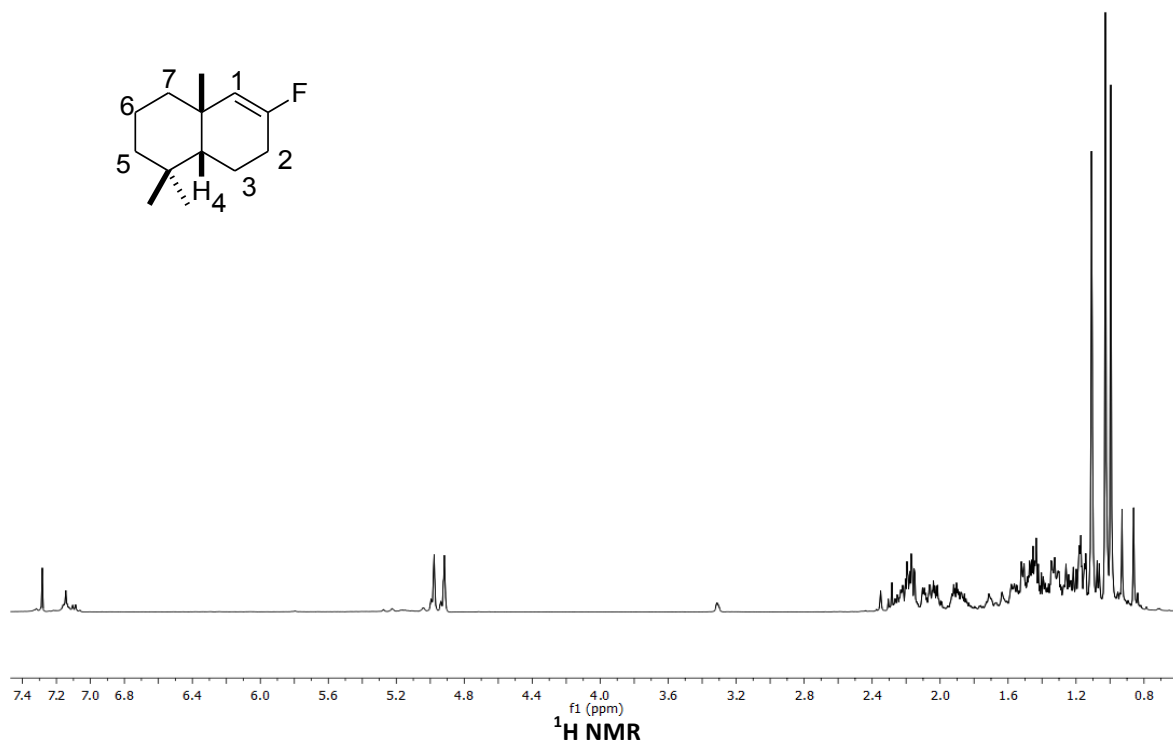
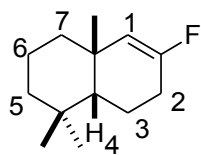


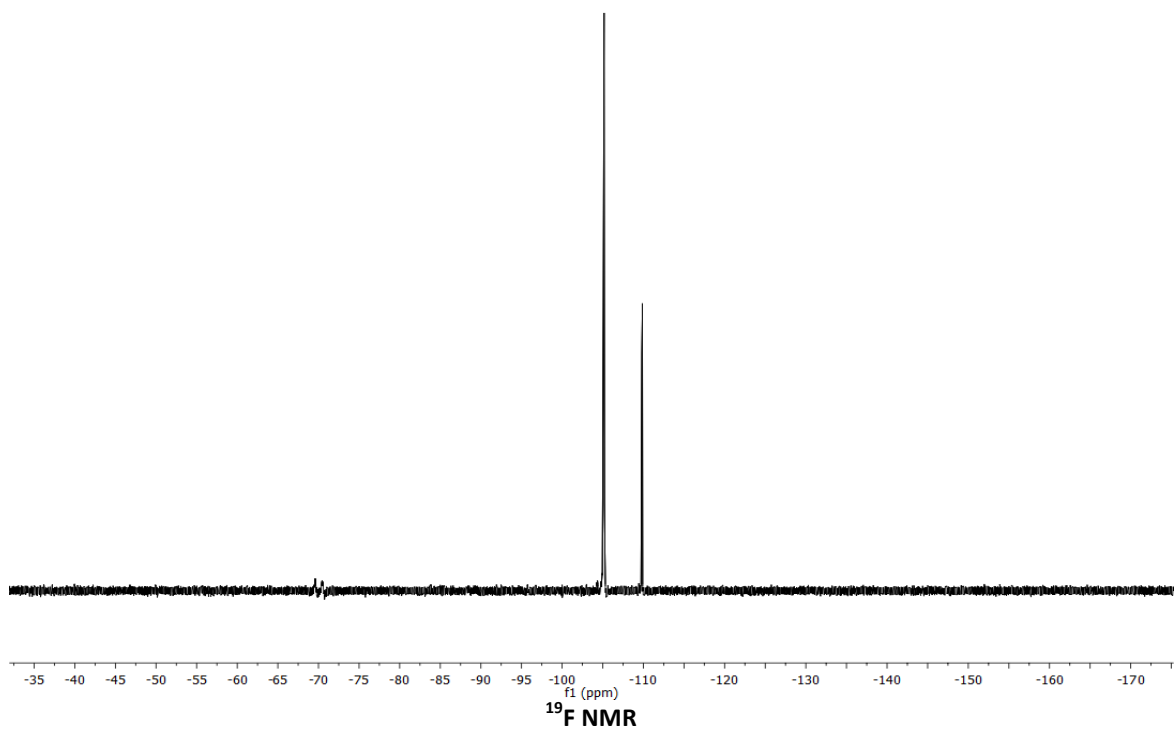
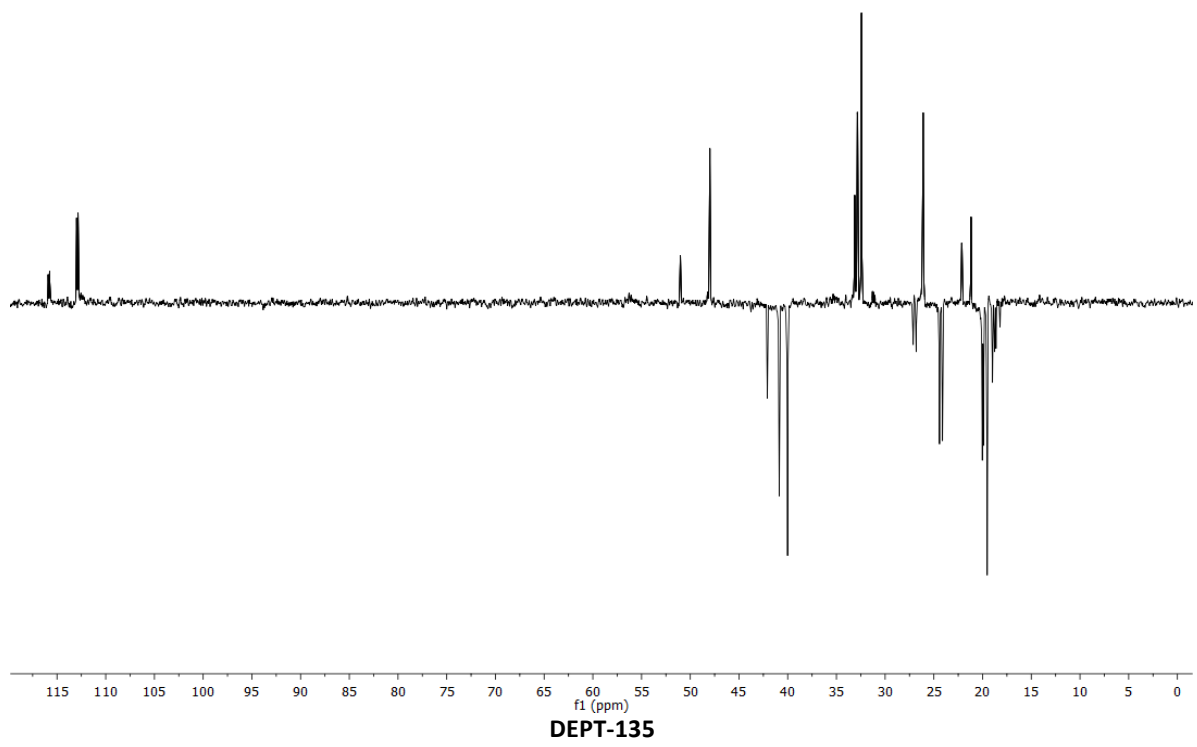
DEPT-135

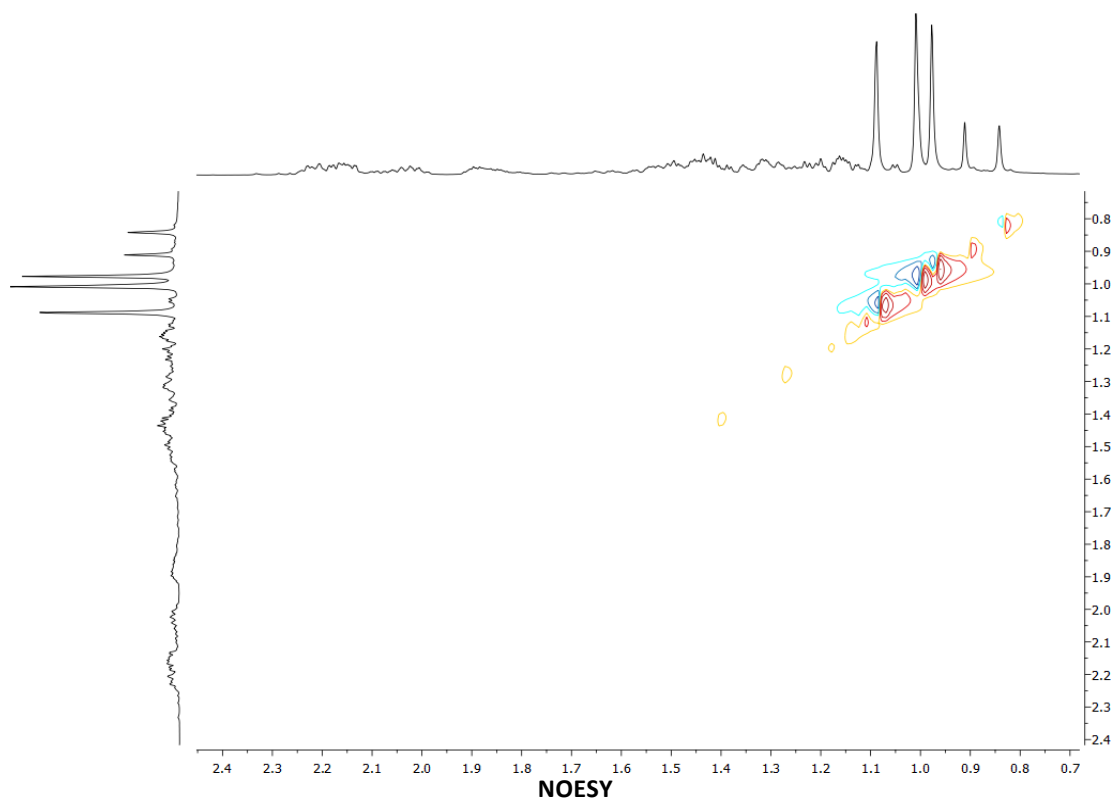
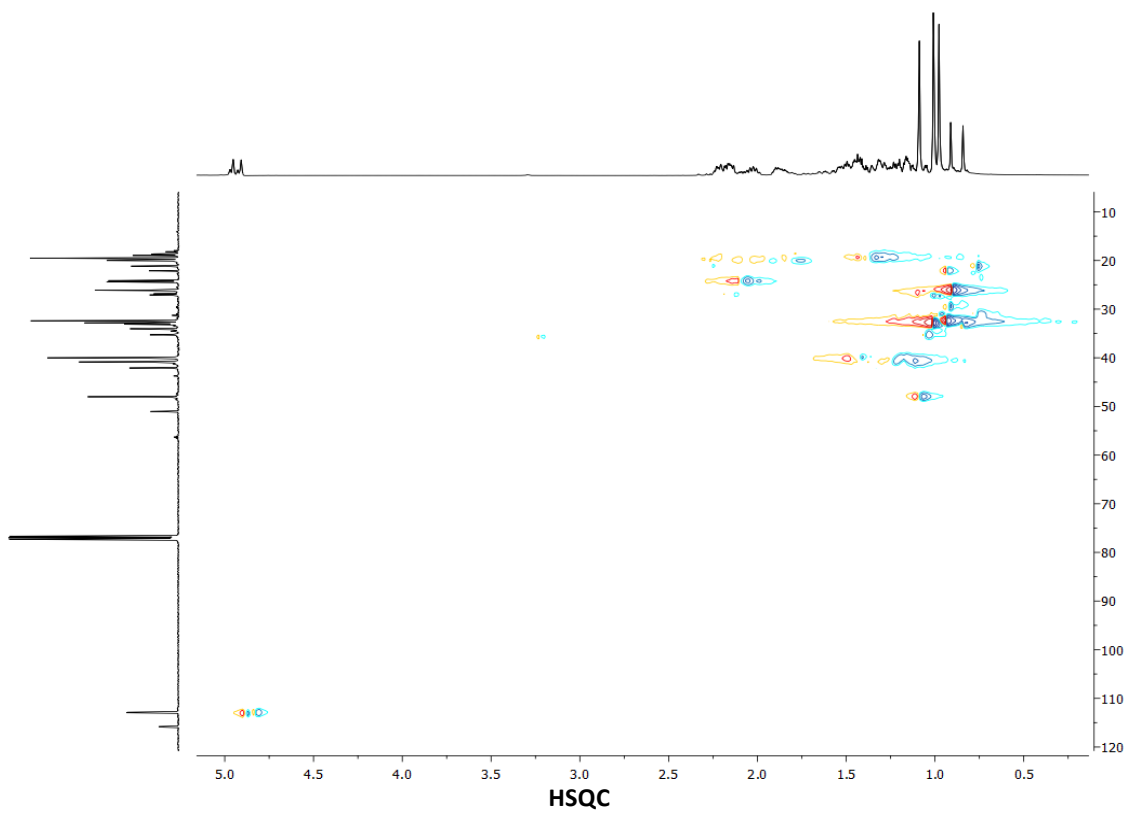


^{19}F NMR

(4aR*,8aS*)-7-Fluoro-4,4,8a-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalene (*diast-7a*)







Conclusiones

Conclusiones

En el capítulo A de esta Memoria se describe una nueva reacción en cascada para la obtención de derivados de oxabícíclico[3.3.1]nonano a partir de derivados de inonas. La reacción está basada en una Doble Adición Michael Intramolecular (DIMA) catalizada por ácidos de Brønsted o ácidos de Lewis. Ésta es la primera reacción general de este tipo en el que están implicados dos nucleófilos distintos. En particular, se ha adicionado un nucleofílico oxigenado y otro carbonado.

La reacción puede llevarse a cabo usando ácidos próticos soportados sobre un polímero. Esto permite obtener los productos finales con un proceso operativo muy sencillo y en tiempo reducido.

En el capítulo B se describe una nueva reacción en cascada catalizada por tetracloruro de platino. Esta metodología permite acceder fácilmente a ciclohexilcetonas de manera sencilla, con alta diastereoselectividad y sin necesidad de atmósfera inerte. En esta transformación el catalizador de platino promueve tres reacciones diferentes, la adición del grupo hidroxilo al alquino, la hidratación selectiva al enol éter exocíclico y por último la adición del enol al doble enlace y supone un ejemplo de ciclación atípica de eninos, sin precedentes en la bibliografía.

En el último capítulo de ésta memoria se describe otra reacción de ciclación inusual de eninos catalizada por ácido tetrafluorobórico y que permite la síntesis de fluoruros de alqueno. Hay que destacar el comportamiento dual del ácido tetrafluorobórico, ya que el protón promueve la ciclación del enino y uno de los átomos de flúor actúa como nucleófilo para atrapar el catión alqueno intermedio.

En este capítulo se describe, también, la primera poli-ciclación biomimética catiónica/fluoración nucleofílica, sin precedentes en la bibliografía. Esta reacción podría considerarse como una variante de la reacción de Balz-Schiemann para obtener fluoruros de alqueno.

Conclusiones

Finalmente, este proceso es rápido, seguro y técnicamente muy sencillo, con un alto rendimiento y escalable. Estas características lo convierten en un procedimiento muy atractivo para la síntesis de productos farmacéuticos bioactivos marcados con ^{18}F .