

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

***Reactividad de alquínil epóxidos en presencia
de catalizadores de oro.***

Memoria de investigación.

Máster en Química y Desarrollo Sostenible.

María José González Rodríguez

Dña. María José González Rodríguez

Estudiante de Máster en Química y Desarrollo Sostenible.

PRESENTA

La Memoria de investigación titulada “*Reactividad de alquinil epóxidos en presencia de catalizadores de oro*”, que ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo la dirección de D. Rubén Vicente Arroyo y D. Luis Ángel López García, quienes autorizan su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster.

En Oviedo, a 19 de julio de 2012.

Fdo. María José González Rodríguez

Fdo. Rubén Vicente Arroyo

Fdo. Luis Ángel López García

Índice

Abreviaturas	11
Capítulo 1: Introducción.	15
1.1 Reactividad de los alquínil epóxidos.	18
1.2 Objetivo.	28
Capítulo 2: Discusión de resultados.	29
2.1 Síntesis de los sustratos de partida.	31
2.2 Optimización de las condiciones de reacción.	33
2.3 Evaluación de la generalidad del proceso.	36
2.4 Propuesta mecanística.	40
2.5 Conclusiones.	46
Capítulo 3: Parte experimental.	47
3.1 Condiciones Generales.	49
3.1.1 Condiciones generales de trabajo y disolventes.	49
3.1.2 Técnicas instrumentales.	49
3.2 Síntesis de alquínil epóxidos.	51
3.3 Síntesis de α -alquínil cetonas 4 .	54
3.4 Síntesis de los alcoholes 5 .	55

3.5 Relación de sustratos de partida y productos.	56
Bibliografía	71

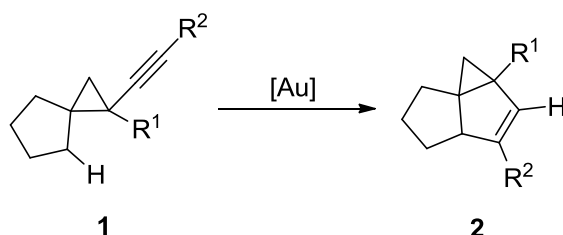
Abreviaturas

[Au]	Catalizador de oro
Aq.	Acuoso
Bn	Bencilo
n-Bu	Butilo
t-Bu	<i>tert</i> -Butilo
°C	Grados centígrados
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
Dioxano	1,4-Dioxano
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
equiv.	Equivalente/s
Et	Etilo
h	Hora/s
HMPA	Hexametilfosforoamida (hexamethylphosphoramide)
Hz	Hertzio/s
IE	Impacto electrónico
M	Molar
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Me	Metilo
MHz	Mega hertzios
min.	Minutos
mmol	Milimol
n-Oct	Octilo
Ph	Fenilo
PMP	4-Metoxifenilo (<i>4-Methoxyphenyl</i>)

ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
T	Temperatura
t	Tiempo
t. a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
Tf	Trifluorometilsulfonilo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo

Capítulo 1: Introducción

Recientemente, en nuestro grupo se ha desarrollado una línea de investigación centrada en la reactividad de alquínil ciclopropanos. En este contexto, se está estudiando la reactividad del compuesto **1** en presencia de catalizadores de oro. Como se muestra en el Esquema 1.1, al tratar el alquínil ciclopropano **1** con un catalizador de oro, tiene lugar una transferencia de hidruro, obteniéndose el compuesto **2**.



Esquema 1.1 Reacción de isomerización de alquínil ciclopropanos catalizada por oro.

Basándose en esta reacción, se propuso para la presente Memoria, el estudio de la reactividad de alquínil epóxidos análogos a **1**, en presencia de catalizadores de oro (Figura 1.1).

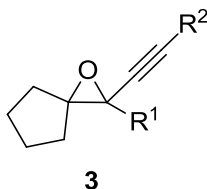
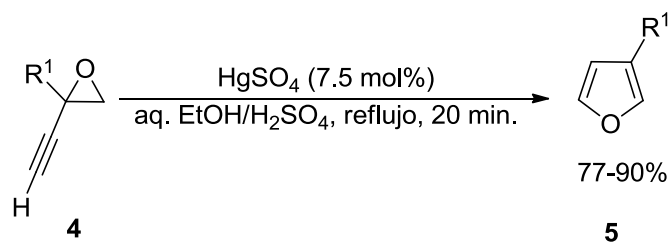


Figura 1.1 Alquínil epóxido **3**. Objeto de estudio en esta Memoria.

Los epóxidos son intermedios muy importantes en síntesis orgánica, ya que pueden transformarse fácilmente en una gran variedad de grupos funcionales.¹ Dentro de este grupo destacan los alquínil epóxidos, que generalmente se emplean en la síntesis de furanos mediante reacciones de isomerización. A continuación, se resumen los aspectos más relevantes de la reactividad de los alquínil epóxidos.

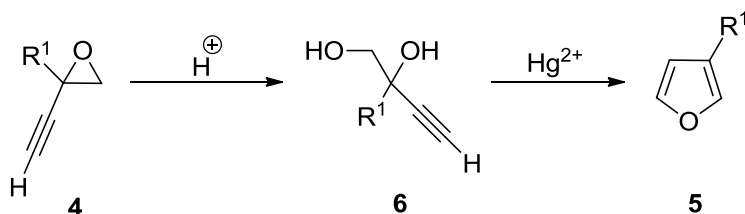
1.1 Reactividad de los alquínil epóxidos.

El primer ejemplo de isomerización de alquínil epóxidos fue descrito por D. Miller en 1969 (Esquema 1.2). En este trabajo se emplea como catalizador una sal de mercurio en medio acuoso.² El sustituyente R¹ puede ser un grupo alquilo (metilo o *tert*-butilo) o arilo.



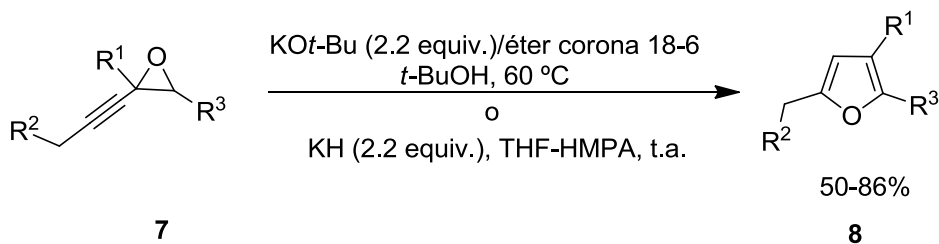
Esquema 1.2 Reacción de isomerización de alquínil epóxidos catalizada por HgSO₄.

Miller propone que esta reacción transcurre mediante la formación del intermedio **6** (Esquema 1.3), como consecuencia de la apertura del epóxido en medio ácido acuoso. Este intermedio en presencia del catalizador da lugar al furano **5**.



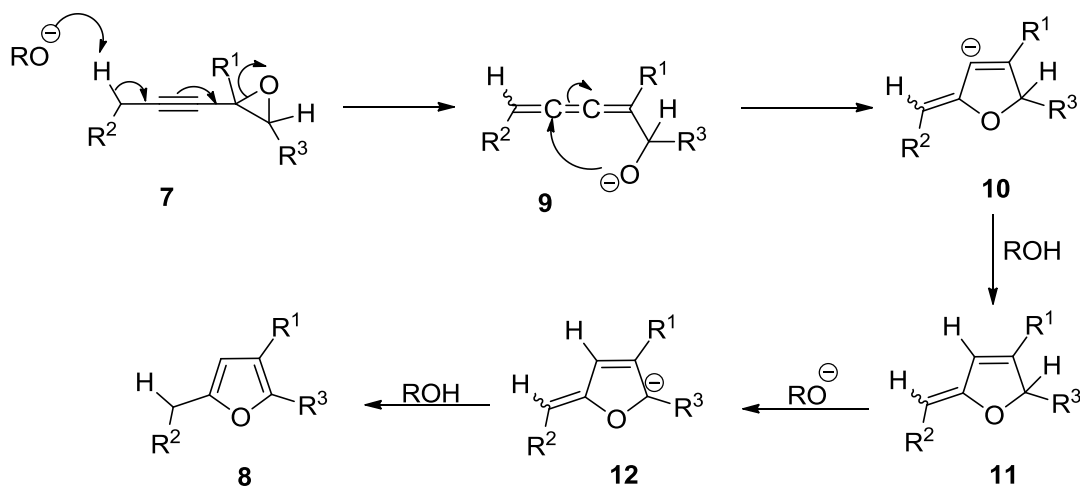
Esquema 1.3 Mecanismo propuesto para la isomerización de alquínil epóxidos catalizada por HgSO₄ en medio ácido acuoso.

En 1992, J. A. Marshall describió la isomerización de alquínil epóxidos, promovida por bases fuertes (KO^{*t*}-Bu o KH) (Esquema 1.4).³



Esquema 1.4 Reacción de isomerización de alquínil epóxidos promovida por una base fuerte.

El mecanismo de esta reacción de isomerización (Esquema 1.5) comienza con una eliminación 1,4 que da lugar a la formación del cumuleno **9**, que evoluciona mediante una ciclación obteniéndose el anión **10**. Finalmente, mediante una secuencia de protonación (**11**)/desprotonación (**12**)/protonación, se obtiene el furano **8**.

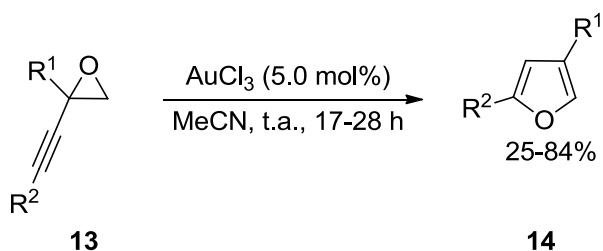


Esquema 1.5 Mecanismo propuesto para la reacción de isomerización promovida por una base fuerte.

En los últimos años, el estudio de la reactividad de los alquínil epóxidos ha experimentado una gran evolución, debido al desarrollo de catalizadores, principalmente de oro y platino, capaces de activar alquinos en condiciones de reacción suaves.

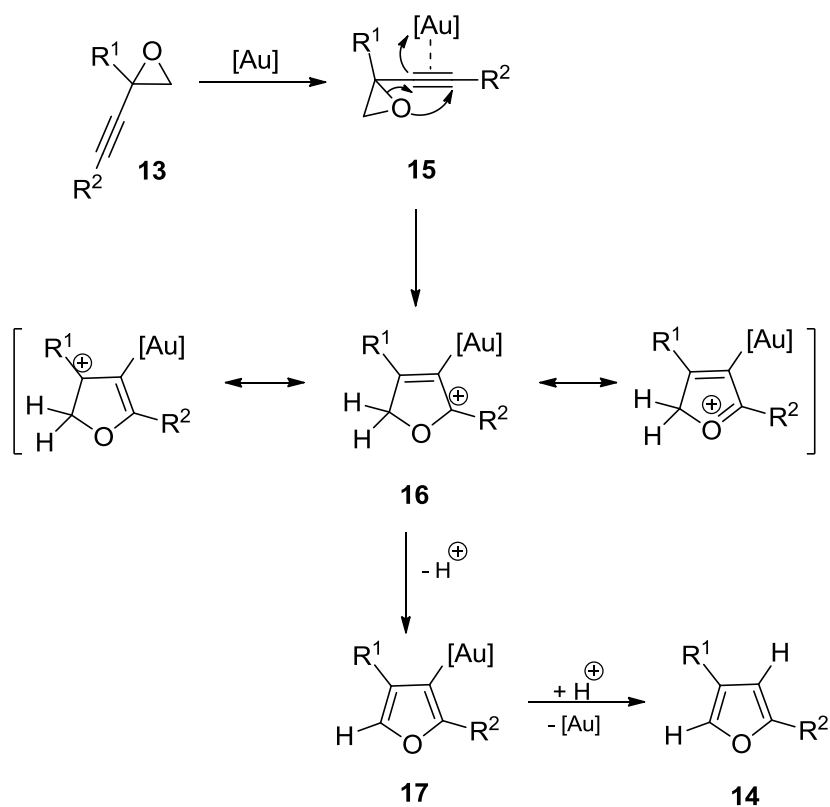
A. S. K. Hashmi describió en 2004 un método para llevar a cabo la isomerización de alquínil epóxidos evitando el empleo de un metal tan problemático como el mercurio, la necesidad de utilizar alquinos terminales y permitiendo trabajar en condiciones de reacción neutras. Sobre la base de su investigación de la adición de heteronucleófilos a alquinos,⁴ decidieron estudiar esta transformación empleando como catalizador AuCl₃ (Esquema 1.6).

Así, se determinó que era posible llevar a cabo la isomerización de alquínil epóxidos para la obtención de furanos en condiciones de reacción suaves, empleando como catalizador AuCl₃.⁵ Cabe destacar la tolerancia a diferentes grupos funcionales, aunque sólo se obtienen buenos rendimientos cuando R¹ o R² presentan un grupo hidroxilo.



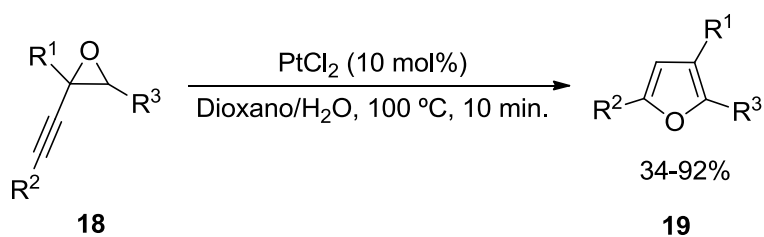
Esquema 1.6 Reacción de isomerización de alquínil epóxidos catalizada por AuCl₃.

El mecanismo propuesto para esta reacción (Esquema 1.7) comienza con la coordinación del oro al alquino, que da lugar al intermedio **15**. A continuación, el epóxido ataca como nucleófilo a la posición distal del alquino, formándose un enlace σ entre el oro y el otro carbono del alquino, rompiéndose a su vez el enlace C-O. Esto da lugar a la formación de la especie **16**. Esta especie, se aromatiza mediante la pérdida de un protón generando del intermedio **17**. Finalmente, tras un proceso de protodesmetalación se obtiene el furano **14**.



Esquema 1.7 Mecanismo propuesto para la reacción de isomerización de alquínil epóxidos catalizada por AuCl₃.

Posteriormente, M. Yoshida describió la isomerización de alquínil epóxidos para obtener furanos mediante el empleo de PtCl₂ como catalizador en medio acuoso (Esquema 1.8).^{6a}

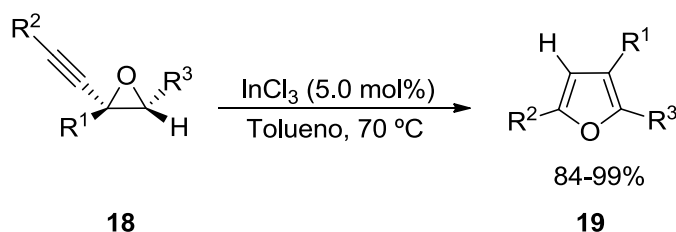


Esquema 1.8 Reacción de isomerización de alquínil epóxidos empleando como catalizador el PtCl₂ en medio acuoso.

En estas condiciones, la isomerización tiene lugar con una gran variedad de alquínil epóxidos, tolerando sustituyentes como grupos alquilo, bencilo, etilsililoxi, hidroxilo o arilo. El mecanismo que proponen estos autores es análogo al descrito por Hashmi (véase, Esquema 1.7).

Además, en este trabajo se pone de manifiesto que el medio acuoso aumenta la eficacia del proceso, obteniéndose mejores resultados en cuanto a rendimiento. Aunque los motivos por los que tiene lugar este aumento de la reactividad no están claros, estos autores proponen la formación de un complejo hidróxido de platino como especie activa en el medio de reacción.

En 2011, B. T. Connell describió la isomerización de alquínil epóxidos a furanos sustituidos a través de un proceso de isomerización, empleando como catalizador InCl_3 (Esquema 1.9).⁷

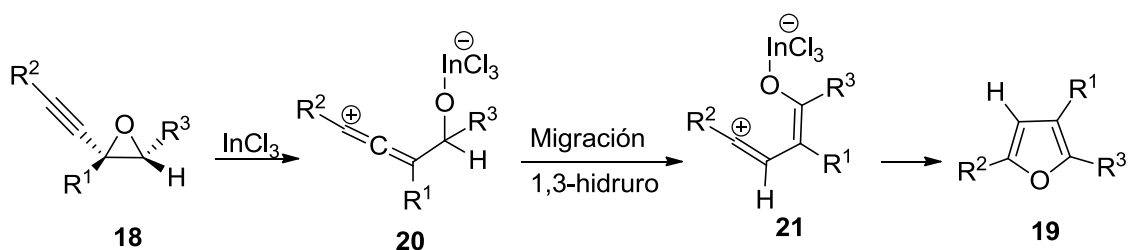


Esquema 1.9 Reacción de isomerización de alquínil epóxidos empleando como catalizador InCl_3 .

Esta reacción tiene lugar con alquinos que presentan diferentes sustituyentes, como un grupo éster, un alquino protegido por el grupo TMS, arilos o alquilos. En cuanto a los sustituyentes R^1 y R^3 , estos pueden ser grupos aromáticos o alifáticos.

Al contrario que en las anteriores propuestas, el mecanismo de esta reacción (Esquema 1.10) comienza con la coordinación del catalizador de indio al epóxido, promoviendo su apertura, para generar el zwitterion **20**. A continuación, una migración 1,3 de hidruro

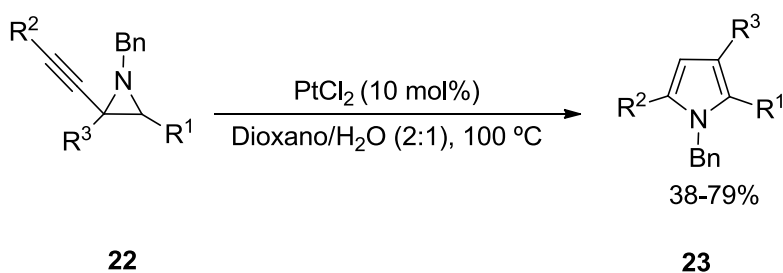
genera el intermedio **21**, que mediante la formación de un enlace C-O y la eliminación del catalizador da lugar al furano **19**.



Esquema 1.10 Mecanismo propuesto para la reacción de isomerización de alquínil epóxidos catalizada por InCl_3 .

Las alquínil aziridinas son compuestos análogos a los alquínil epóxidos, por lo que su reactividad es muy similar, obteniéndose mediante la reacción de isomerización los correspondientes pirroles.

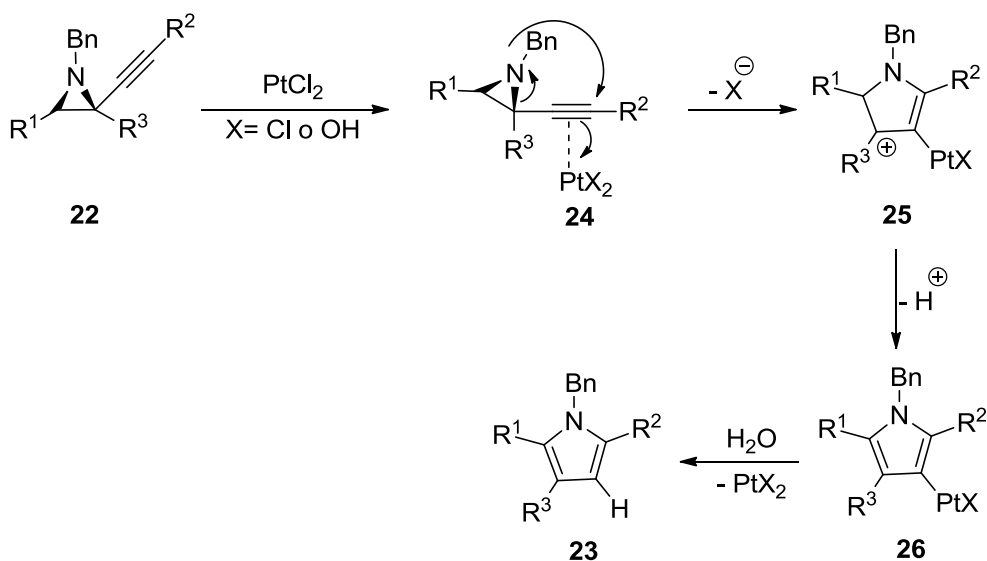
Un ejemplo de la síntesis de pirroles mediante isomerización de alquínil aziridinas fue descrito por M. Yoshida en 2009. En este trabajo se describe la isomerización empleando como catalizador PtCl_2 en medio acuoso (Esquema 1.11).^{6b}



Esquema 1.11 Reacción de isomerización de alquínil aziridinas catalizada por PtCl_2 en medio acuoso.

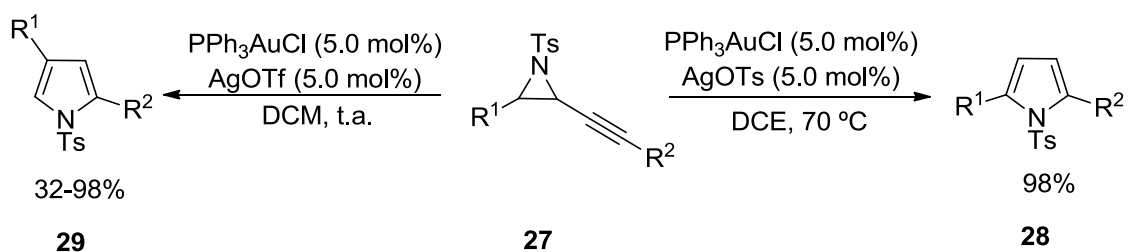
Esta reacción, tiene lugar con alquínil aziridinas que presentan una gran variedad estructural, obteniéndose los correspondientes pirroles generalmente con buenos rendimientos (38-79%).

El mecanismo propuesto para esta reacción, representado en el Esquema 1.12, es idéntico al propuesto para la isomerización de los alquínil epóxidos.

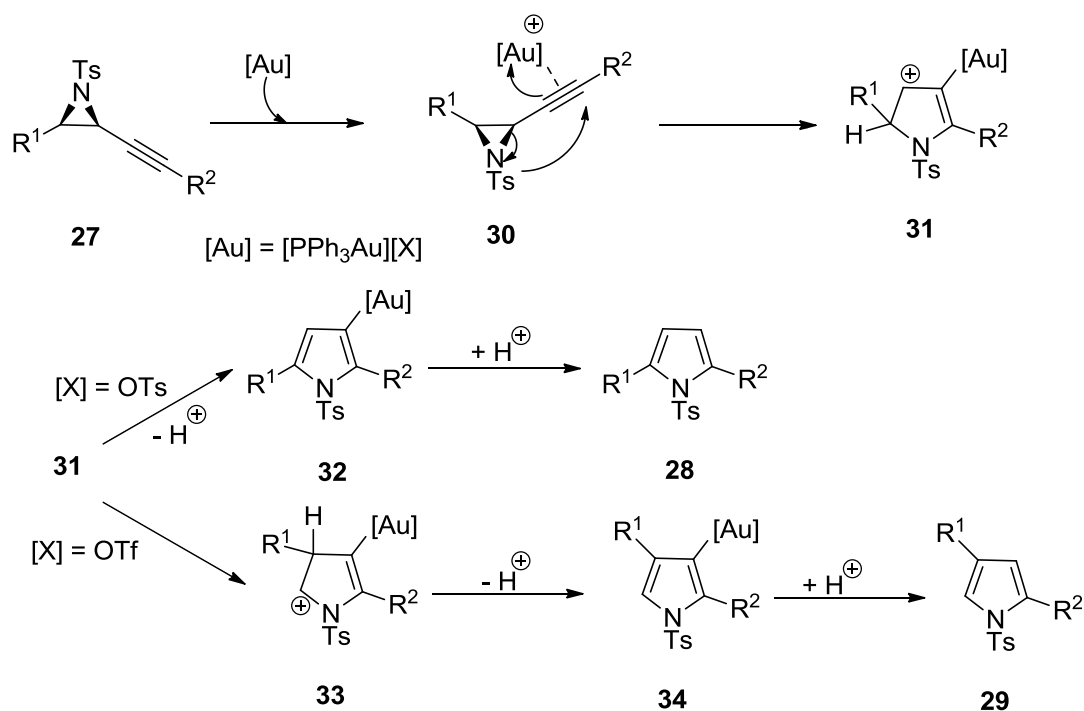


Esquema 1.12 Mecanismo propuesto para la isomerización de alquínil aziridinas catalizada por PtCl_2 en medio acuoso.

P. W. Davies, en 2009, describió la síntesis de pirroles mediante la isomerización de alquínil aziridinas, empleando catalizadores de oro (I) catiónicos (Esquema 1.13).⁸ Al variar el contraión del complejo catalizador generado “*in-situ*” (-OTs u -OTf), la isomerización transcurre a través de dos caminos diferentes, dando lugar a la síntesis de pirroles 2,5 o 2,4-disustituídos. El sustituyente R^1 es un grupo arilo, mientras que el resto R^2 puede ser un arilo o un alquilo. El mecanismo propuesto para estas transformaciones se recoge en el Esquema 1.14.



Esquema 1.13 Reacciones de isomerización de alquínil aziridinas catalizadas por oro.

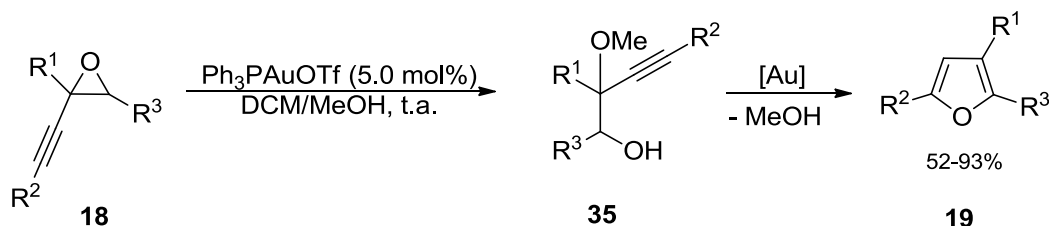


Esquema 1.14 Mecanismo propuesto para la isomerización de alquínil aziridinas catalizada por oro.

Independientemente de cuál sea el contraión, el mecanismo parte de la coordinación del oro al alquino dando lugar al intermedio **30**, seguido del ataque nucleófilo del nitrógeno al alquino, obteniéndose el catión **31**. A partir de este intermedio, si se emplea un contraión lo suficientemente básico, como es el caso del tosilato, el catión **31** se aromatiza mediante la pérdida de un protón, generando la especie **32**, que tras un proceso de protodesmetalación da lugar al pirrol **28** (2,5-disustituido). Si el contraión no es lo suficientemente básico, como en el caso del triflato, el catión **31** evoluciona mediante una migración 1,2 del grupo R¹, dando lugar a la especie **33**, que se aromatiza mediante la pérdida de un protón, generando el intermedio **34**. Finalmente, tras un proceso de protodesmetalación, se obtiene el pirrol **29** (2,4-disustituido).

Este tipo de reacciones de isomerización, transcurren en ausencia de agua y alcohol. Sin embargo, cuando estas reacciones se llevan a cabo en presencia de agua o alcoholes, los rendimientos mejoran considerablemente en la mayoría de los casos. Este hecho ha sido

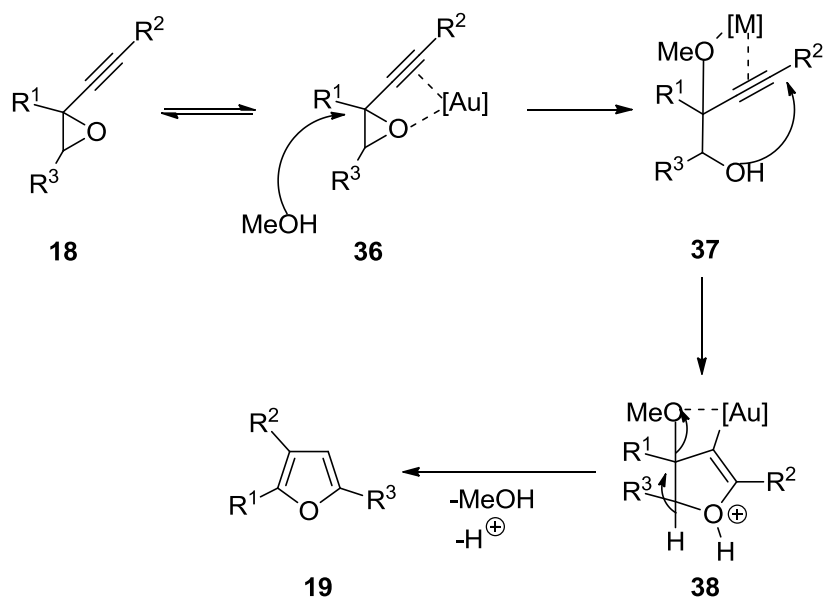
estudiado en detalle por P. Pale.⁹ Este autor propone que las reacciones de isomerización que transcurren en presencia de un alcohol o agua tienen lugar mediante un mecanismo de reacción en cascada, a diferencia de los mecanismos propuestos anteriormente, los cuales se basan en una adición nucleófila del heteroátomo al complejo acetileno-metal (Esquema 1.15).



Esquema 1.15 Reacción en cascada propuesta para la síntesis de furanos mediante isomerización de alquínil epóxidos en presencia de un alcohol.

Esta propuesta mecanística estaría relacionada con la descrita en 1969 por D. Miller (véase, Esquema 1.3).²

El mecanismo propuesto en este caso (Esquema 1.16) comienza con la coordinación del oro al alquino y al oxígeno del epóxido dando lugar al intermedio **36**, seguido de la apertura del epóxido como consecuencia de la adición nucleófila del metanol, obteniéndose la especie **37**. A continuación, el ataque nucleófilo del grupo que se encuentra en la posición homopropargílica, conduce al intermedio **38**. Este intermedio evoluciona mediante la pérdida de metanol y un protón, seguido de un proceso de protodesmetalación que da lugar a la obtención del furano **19**.



Esquema 1.16 Mecanismo propuesto para la isomerización de alquínil epóxidos en presencia de un alcohol catalizada por oro.

1.2 Objetivo.

Considerando los estudios previos de nuestro grupo de investigación sobre la reactividad de los alquínil ciclopropanos (Esquema 1.1), se decidió abordar para la presente Memoria el estudio de la reactividad de alquínil epóxidos análogos (Figura 1.2).

La reactividad de los alquínil epóxidos ha sido estudiada, recogándose varios ejemplos interesantes en la introducción. Sin embargo, un análisis detallado revela que estos estudios sólo se han centrado exclusivamente en los alquínil epóxidos di- y trisustituídos. Por lo que en esta Memoria, se va a llevar a cabo el estudio de los alquínil epóxidos tetrasustituídos (Figura 1.2).

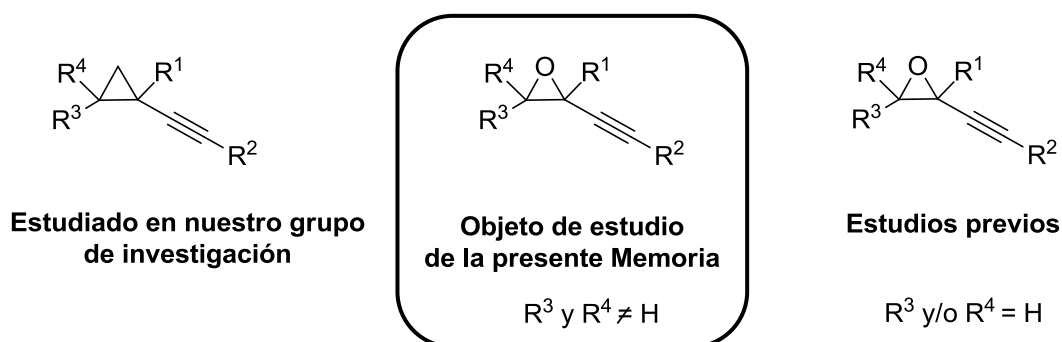


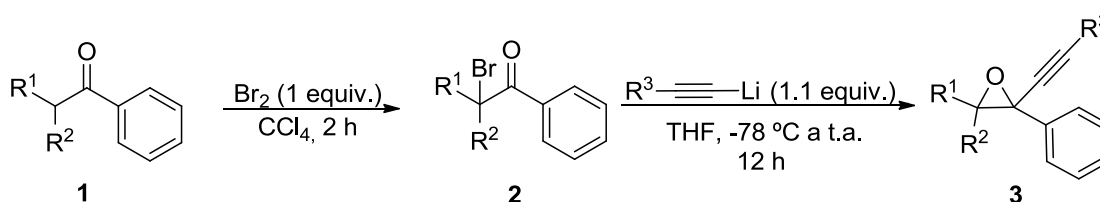
Figura 1.2 Compuestos representativos de la Memoria.

Como se discute en el Capítulo 2, la reactividad de los alquínil epóxidos tetrasustituídos presenta diferencias muy significativas con respecto a la reactividad descrita para los dos casos anteriores.

Capítulo 2: Discusión de resultados

2.1 Síntesis de los sustratos de partida.

En esta Memoria, se va a llevar a cabo el estudio de la reactividad de alquínil epóxidos tetrasustituídos. La síntesis de estos sustratos de partida se llevó a cabo mediante la secuencia que se indica en el Esquema (2.1). En una primera etapa tiene lugar la bromación de la cetona **1** en las condiciones de reacción habituales.¹⁰ A continuación, la α -bromocetona **2** se trata con un acetiluro de litio obteniéndose el epóxido tetrasustituído **3**, mediante un proceso tipo Darzens.^{7,11}



Esquema 2.1 Procedimiento general para la síntesis de alquínil epóxidos tetrasustituídos **3**.

Siguiendo esta secuencia sintética se obtuvieron los epóxidos indicados en la Figura 2.1 con buenos rendimientos globales, salvo en el caso del compuesto **3b**.

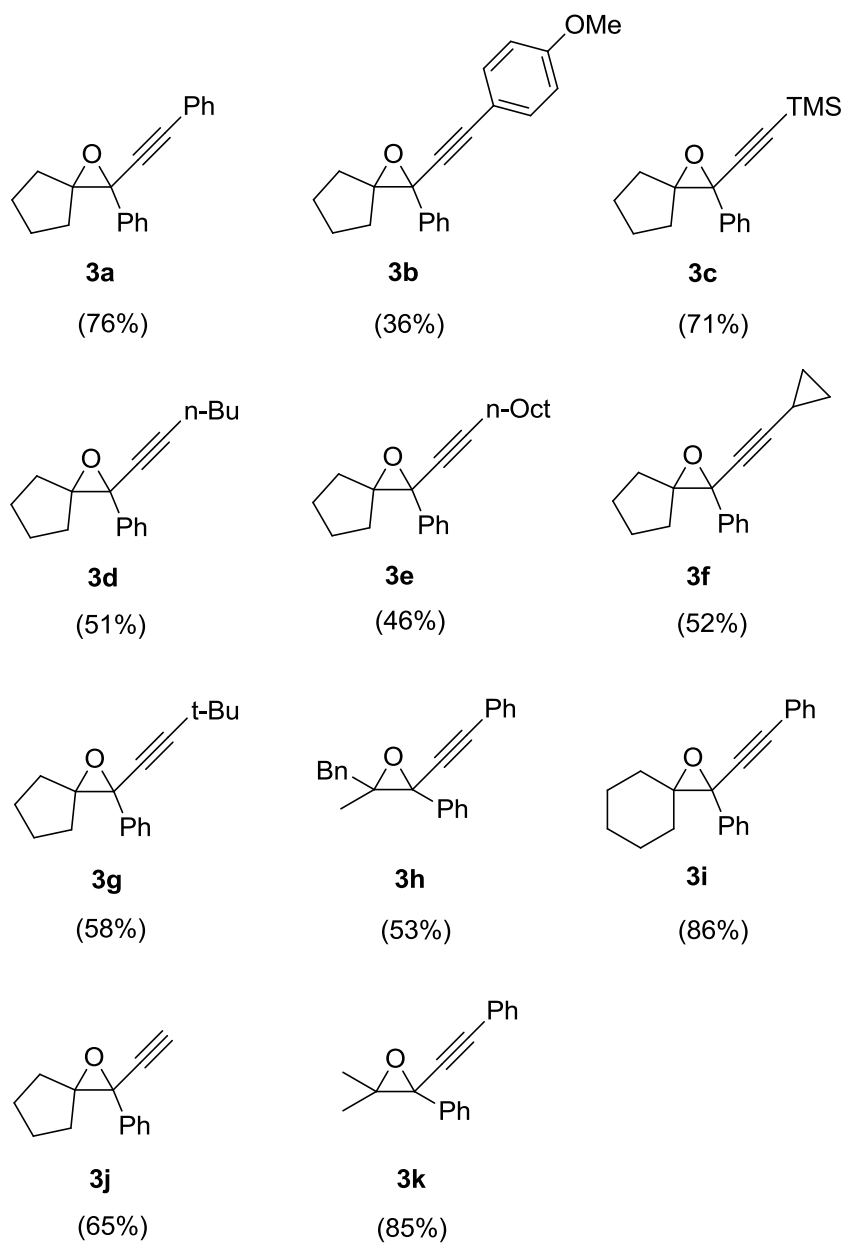
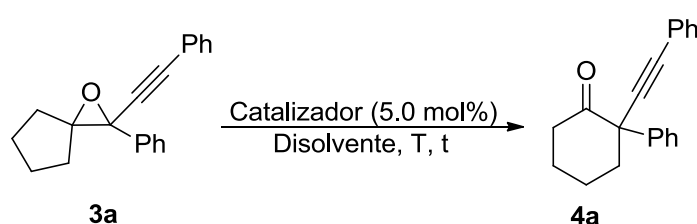


Figura 2.1 Alquinil epóxidos obtenidos mediante el proceso descrito en el Esquema 2.1. (Entre paréntesis se indica el rendimiento del producto aislado después de las dos etapas de reacción).

2.2 Optimización de las condiciones de reacción.

El estudio de la reactividad de los alquínil epóxidos se llevó a cabo con el compuesto **3a**. Este compuesto se enfrentó a diferentes catalizadores que se habían empleado previamente en el estudio de la reactividad de otros epóxidos, como se indicó en la introducción (Tabla 2.1).

Tabla 2.1 Optimización de las condiciones de reacción.

Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	4a (%) ^[b]
1	AuCl ₃	MeCN	t.a.	1	40
2	AuCl ₃	THF	t.a.	1	78
3	AuCl ₃	DCE	t.a.	1	84
4	[Au] ^[a]	DCE	70	16	< 5
5	[Au] ^[a]	Tolueno	110	16	70
6	PtCl ₂	DCE	70	16	-

^[a][Au]: [Au(JohnPhos)(MeCN)][SbF₆] ^[b]Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía de columna.

Al tratar el compuesto **3a** con AuCl₃ en condiciones análogas a las descritas por Hashmi (AuCl₃ 5.0 mol%, MeCN, t.a.),⁵ se obtuvo la cetona **4a** con un rendimiento del 40% (entrada 1). Este rendimiento se mejoró notablemente, cuando se llevó a cabo la reacción utilizando THF o DCE como disolventes, llegando al 84% en este último caso.

Cabe destacar que el uso de un catalizador de oro catiónico como el [Au(JohnPhos)(MeCN)][SbF₆], usado habitualmente en reacciones de activación de alquinos, sólo conduce a la cetona **4a** al calentar a 110 °C (entrada 5).

También se evaluó el PtCl_2 que había sido utilizado como catalizador con éxito por Yoshida en este tipo de transformaciones.⁶ Sin embargo no se observa reacción incluso con calentamiento a 70 °C (entrada 6).

La reactividad observada para el alquínil epóxido tetrasustituido **3a**, es significativamente distinta, tanto a la descrita para los correspondientes análogos di- y trisustituidos, así como para el alquínil ciclopropano estudiado en nuestro grupo de investigación. En este caso, al tratar el compuesto **3a** con AuCl_3 , se obtiene la α -alquínilcetona **4a**. Esta cetona no ha sido descrita en la bibliografía, y sus espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se muestran en la Figura 2.2.

La preparación de estas α -alquínilcetonas generalmente se lleva a cabo mediante reacciones de acoplamiento entre compuestos α -halocarbonílicos y acetiluros de estaño.¹² Alternativamente, este tipo de compuestos pueden obtenerse mediante la α -alquínilación de β -cetoésteres.¹³ En este caso, se hacen reaccionar cloro o bromo acetilenos que presenten un grupo atractor, con β -cetoésteres en presencia de una base y empleando una sal de amonio como catalizador. Por tanto, esta reacción podría considerarse una metodología complementaria en la preparación de esta clase de compuestos.

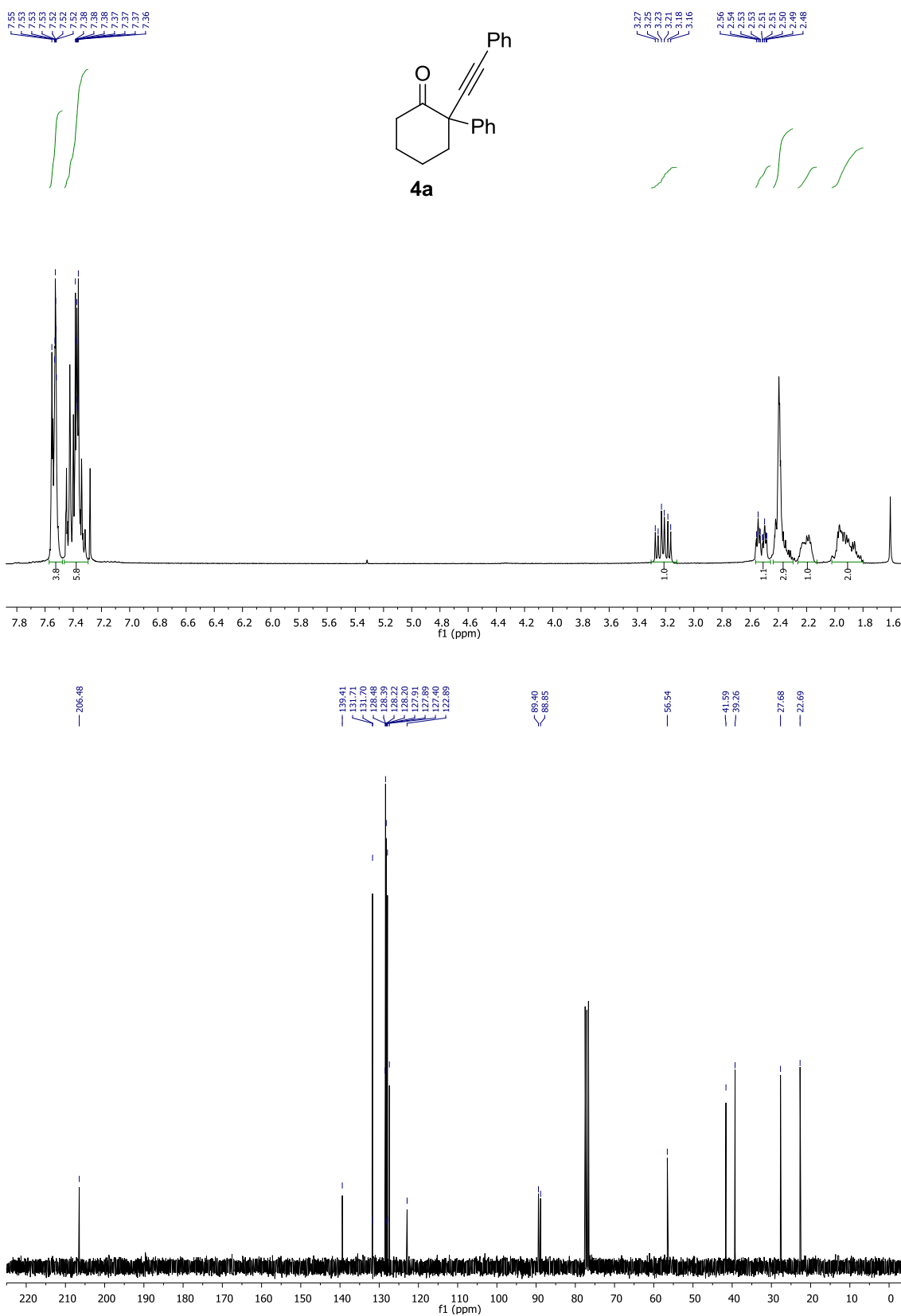
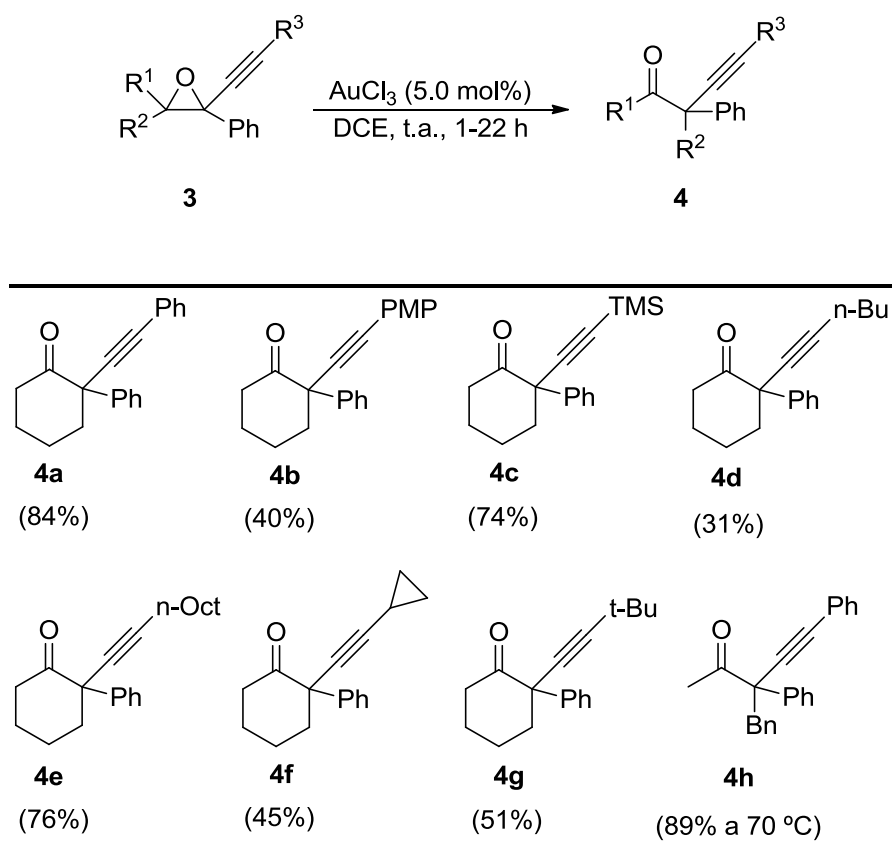


Figura 2.2 Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la cetona **4a**.

2.3 Evaluación de la generalidad del proceso.

Utilizando las condiciones de reacción óptimas para la obtención de la cetona **4a** descritas en la Tabla 2.1 (AuCl₃ 5.0 mol%, DCE, t.a.), se evaluó la generalidad del proceso con otros alquínil epóxidos. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2 Isomerización de alquínil epóxidos a α-alquínilcetonas catalizada por AuCl₃.

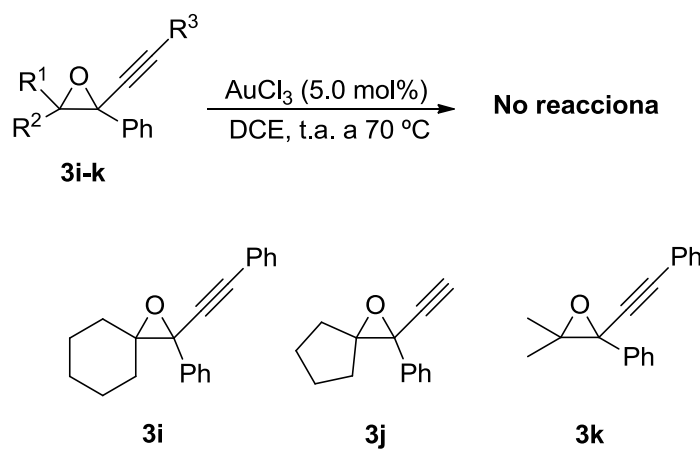


^[a] Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía de columna.

Como se indica, la reacción tiene lugar con diferentes grupos en la posición R³ del alquino, como arilos (**4a** y **4b**), TMS (**4c**) o alquilos primarios (**4d** y **4e**), secundarios (**4f**) y terciarios (**4g**). Obteniéndose de manera general las α-alquínilcetonas con buenos rendimientos. Además la reacción puede llevarse a cabo con sustratos en los que los sustituyentes R¹ y R² son diferentes, como es el caso del alquínil epóxido **3h** (R¹=Me,

$R^2=Bn$). Cuando se emplea el compuesto **3h**, se obtiene exclusivamente la cetona **4h**. Cabe destacar, que para que esta reacción transcurra con eficacia es necesario calentar a $70\text{ }^\circ\text{C}$ (a t.a. se obtiene un rendimiento del 57% en 72 h).

Por otra parte los alquínil epóxidos **3i**, **j**, **k**, en las mismas condiciones de reacción no dieron lugar a ningún producto, incluso con calefacción a $70\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 2.2), recuperándose el material de partida.

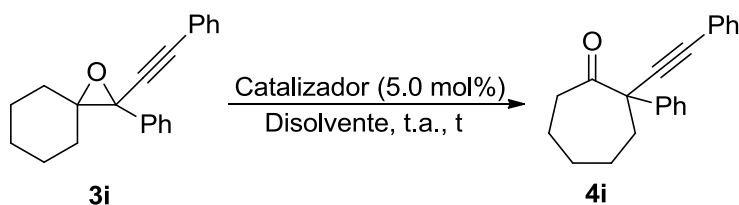


Esquema 2.2 Alquínil epóxidos que no reaccionan en presencia de AuCl_3 .

Con objeto de aumentar el carácter electrófilo del catalizador de oro, se decidió llevar a cabo la reacción en presencia de una sal de plata (AgX , donde el anión X es poco coordinante). En la literatura se ha descrito que el uso de esta combinación, genera “*in-situ*” especies de Au(III) catiónicas más activas.¹⁴ Aunque la naturaleza de esta especie no se conoce, se propone la generación de una especie AuX_3 y liberación de AgCl .

Se evaluaron así diferentes condiciones de reacción para la isomerización de **3i**, como se indica en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3 Optimización de las condiciones de reacción para el compuesto **3i**.



Entrada	Catalizador	Disolvente	Tiempo (h)	4i (%) ^[a]
1	AuCl ₃	DCE	24 h	-
2	AuCl ₃	DCE	24 h (70°C)	-
3	AuCl ₃ /AgOTf ^[b]	DCE	5 min.	65
4	TfOH	DCE	5 min.	35
5	AuCl ₃ /AgBF ₄ ^[b]	DCE	5 min.	64
6	AuCl ₃ /AgBF ₄ ^[b]	MeCN	10 min.	-
7	AuCl ₃ /AgBF ₄ ^[b]	MeNO ₂	10 min.	-
8	AgBF ₄	DCE	24 h	-

^[a] Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía de columna.

^[b] AgOTf o AgBF₄ (15 mol%, 3 equiv. con respecto al [Au]).

Como se indica, la generación “*in-situ*” de un catalizador catiónico de Au(III) utilizando AgOTf (3.0 equiv. con respecto al [Au], en DCE) permite obtener la cetona **4i** desde el epóxido **3i** con un rendimiento aceptable, en una reacción prácticamente instantánea (entrada 3).

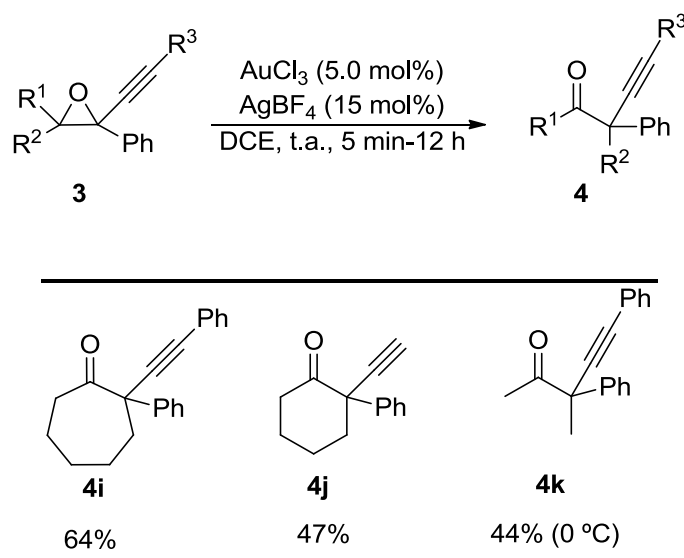
En ocasiones se ha observado un comportamiento químico similar entre catalizadores de oro y ácidos de Brønsted en reacciones con alquinos.¹⁵ Teniendo en cuenta que debido al uso de AgOTf pudiera generarse TfOH en el medio, se llevó a cabo la reacción utilizando una cantidad catalítica de TfOH (entrada 4), observándose la formación de la cetona **4i** aunque con un rendimiento notablemente inferior.

Considerando estos resultados, para demostrar que la reacción es catalizada por oro, se utilizó otra sal de plata como el AgBF₄. Con este sistema catalítico (entrada 5), se obtiene la cetona **4i** con un rendimiento prácticamente idéntico al del caso anterior.

Cabe destacar, que el uso de otros disolventes no da lugar al producto en esos tiempos de reacción (entradas 6 y 7), y que la propia sal de pata (AgBF_4) no cataliza la reacción (entrada 8).

Estas condiciones se utilizaron para los alquínil epóxidos menos reactivos (Esquema 2.2), de manera que se puedan obtener las correspondientes cetonas **4** con rendimientos moderados (Tabla 2.4).

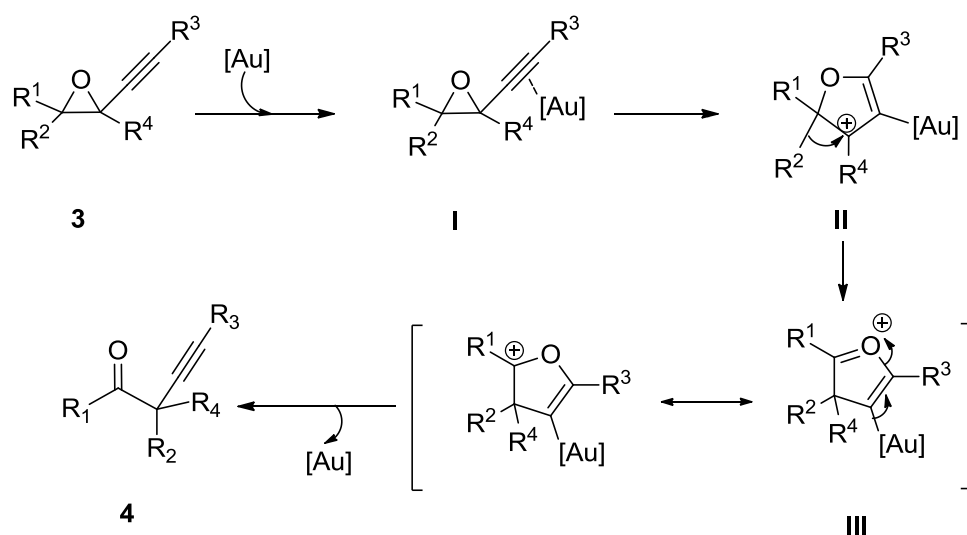
Tabla 2.4 Isomeriación de alquínil epóxidos **3** a cetonas **4** catalizada por $\text{AuCl}_3/\text{BF}_4$.^[a]



^[a] Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía de columna.

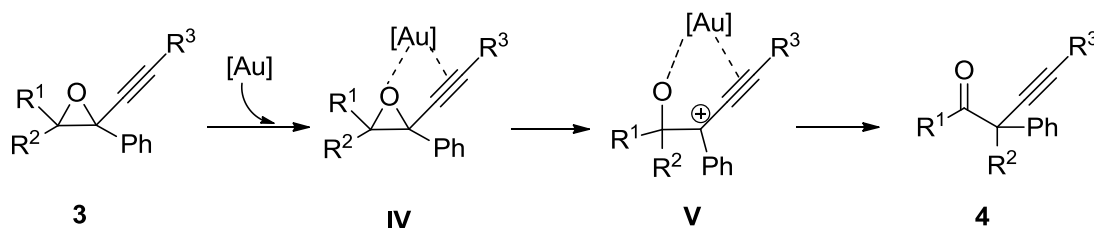
2.4 Propuesta mecanística.

La isomerización de alquínil epóxidos a α -alquínilcetonas catalizada por oro, puede tener lugar a través de un mecanismo de reacción como el que se propone en el Esquema 2.3 (Mecanismo A). De acuerdo con lo que hasta el momento se encuentra descrito en la literatura sobre la reactividad de alquínil epóxidos en presencia de oro, la reacción comenzaría con la coordinación del catalizador de oro al alquino para dar lugar a la formación del complejo π **I**. Una adición nucleófila del oxígeno del epóxido a la posición distal del alquino, daría lugar al carbocatión **II**. Este intermedio es análogo a los propuestos por Hashmi⁵, Yoshida⁶, y Davies,⁸ que se expusieron en la introducción (véase, Esquemas 1.7, 1.12 y 1.14). Sin embargo, como los sustituyentes R^3 y R^4 son distintos de H, este intermedio evoluciona de manera diferente. Así, tiene lugar un reordenamiento tipo pinacol del carbocatión **II** que conduce a la formación del intermedio **III**, que finalmente mediante la pérdida del fragmento metálico da lugar a la cetona **4**, en un proceso global de reordenamiento.



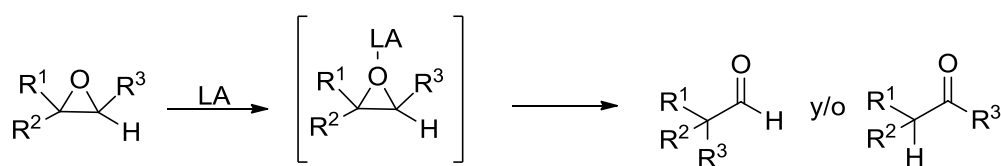
Esquema 2.3 Propuesta mecanística: Mecanismo A.

Alternativamente, considerando el cierto carácter oxófilo de los compuestos de Au(III),¹⁶ podría ocurrir una doble coordinación del oro al alquino y al oxígeno para dar lugar a un intermedio como **IV** (Esquema 1.16, Mecanismo B). El intermedio **IV** es análogo al propuesto por Pale, como se describió en la introducción (véase, Esquema 1.16). Esta coordinación típica de los ácidos de Lewis, podría promover la formación del carbocatión propargílico **V**, en un proceso tipo Nicholas.¹⁷ A continuación, un reordenamiento del intermedio **V**, conduciría a la cetona **4**.



Esquema 2.4 Propuesta mecanística alternativa: Mecanismo B.

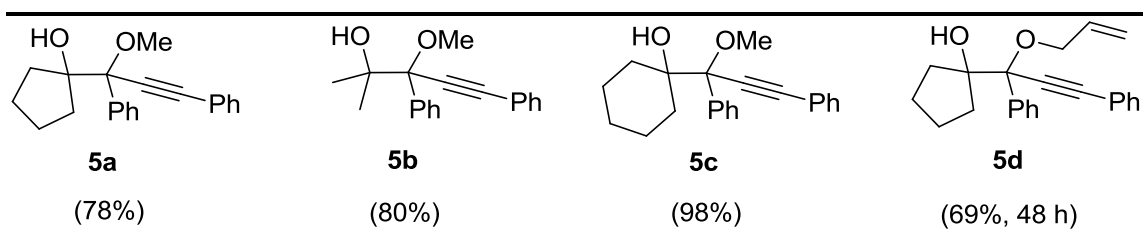
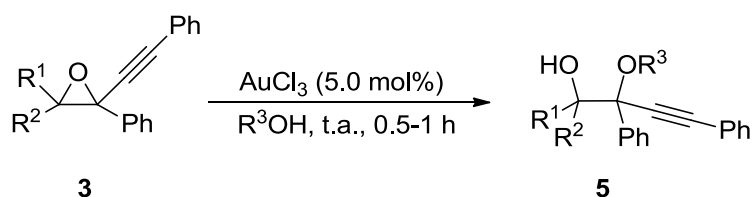
Cabe destacar que ambos mecanismos se relacionan estrechamente con el reordenamiento de epóxidos catalizado por ácidos de Lewis, denominado reordenamiento de Meinwald¹⁸ (Esquema 2.5).



Esquema 2.5 Reordenamiento de Meinwald.

Para obtener más información sobre el mecanismo por el que transcurre la reacción se realizaron estudios de la reactividad de los alquínil epóxidos **3** en presencia de nucleófilos. Esta es una estrategia habitual para capturar carbocationes intermedios de reacción. Así, se llevaron a cabo diferentes experimentos con epóxidos empleando alcoholes como disolventes en presencia AuCl₃ (Tabla 2.5).

Tabla 2.5 Reactividad de alquínil epóxidos en presencia de alcoholes como disolventes y AuCl₃.



^[a] Rendimiento aislado tras purificación por cromatografía de columna.

Utilizando metanol como disolvente en presencia de los epóxidos **3a**, **i**, **k**, se obtuvieron los alcoholes **5a-c** con buenos rendimientos. Asimismo, el uso del alcohol alílico con el epóxido **3a** condujo a la formación del compuesto análogo **5d**. En todos los casos, el nucleófilo se adicionó a la posición propargílica. Esto pudo determinarse sobre la base de estudios de RMN, y se confirmó mediante el análisis de la estructura del compuesto **5a** por difracción de Rayos X (Figura 2.3).

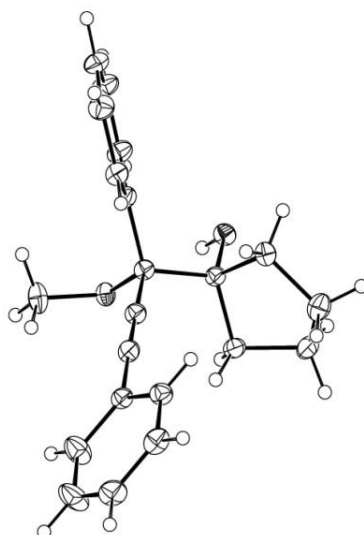
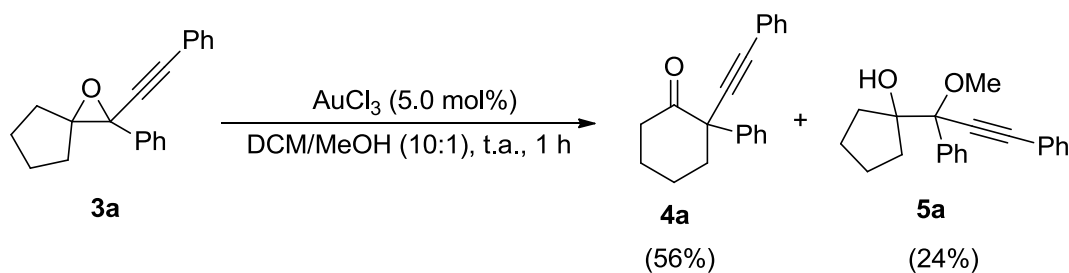


Figura 3.2 Estructura de Rayos X del compuesto **5a**.

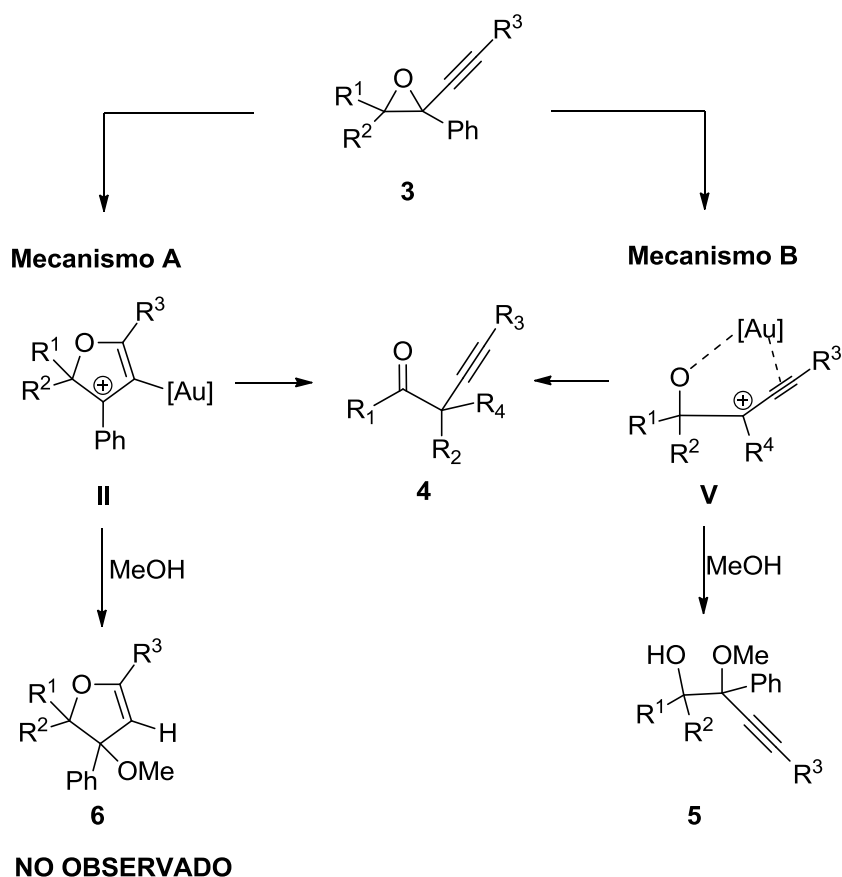
Cabe destacar que en el caso del alquínil epóxido **3a**, cuando el metanol se usa como codisolvente se obtiene una mezcla de los compuestos **4a** y **5a** (Esquema 2.6). Indicando que el reordenamiento y la adición nucleófila ocurren a velocidades comparables cuando el metanol no se usa como disolvente.



Esquema 2.6 Reactividad del alquínil epóxido **4** empleando como disolvente una mezcla de DCE/MeOH (10:1) en presencia de AuCl_3 .

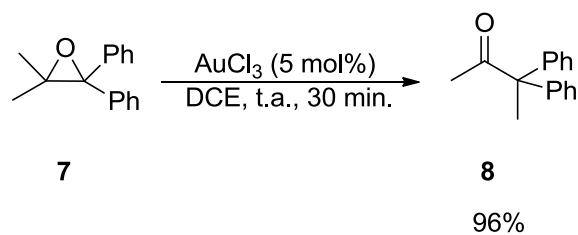
En el Esquema 2.7 se indican los productos esperados del ataque del nucleófilo, para los intermedios carbocatiónicos propuestos en los mecanismos A y B. Los experimentos realizados parecen indicar la participación de un carbocatión propargílico que conduce a la formación del alcohol **5**. Por el contrario, no se observa la formación de un producto

de estructura cíclica como **6**. Estos resultados parecen indicar que la propuesta mecanística B es más probable. Por otra parte hay que indicar que la formación del compuesto **5** está de acuerdo con la propuesta por P. Pale, como se expuso en la introducción (véase, Esquema 1.16).



Esquema 2.7. Productos de adición nucleófila esperados teniendo en cuenta los dos posibles mecanismos de reacción.

Por otro lado, para determinar si el oro puede participar en estos procesos actuando como ácido de Lewis oxófilo, se llevó a cabo la reacción utilizando el epóxido tetrasustituido **7**, que no posee la función alquino (Esquema 2.11).



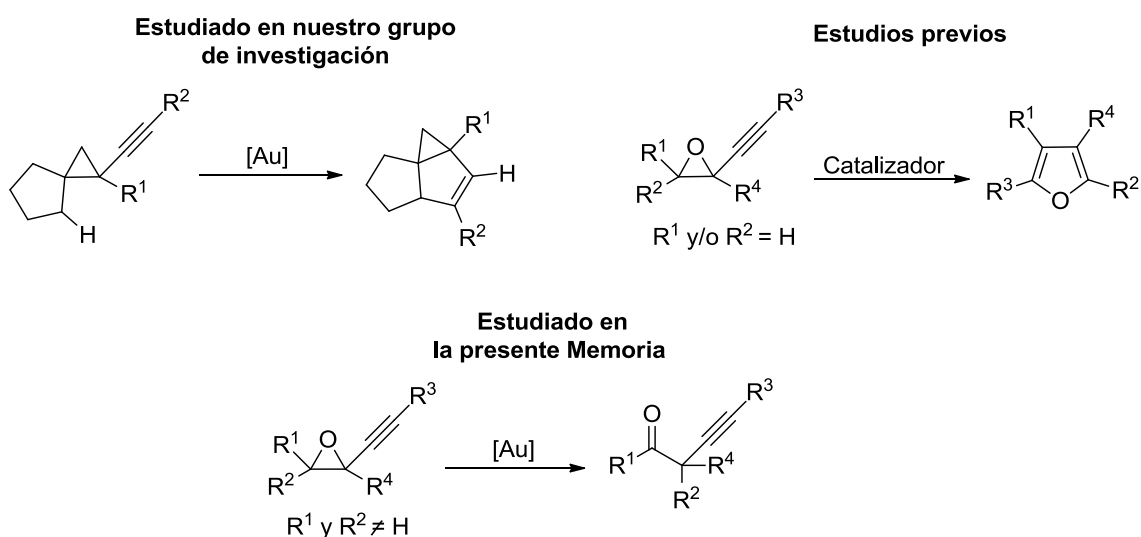
Esquema 2.11 Reordenamiento de Meinwald catalizado por Au.

Como se indica en el Esquema 2.11, al tratar el compuesto **7** con AuCl₃ en DCE y a temperatura ambiente se obtuvo la cetona **8**, que proviene del reagrupamiento tipo Meinwald, con un rendimiento de 96%. Este resultado es interesante, ya que indica que se pueden utilizar catalizadores de oro no sólo para activar sistemas π, sino también en procesos que implican la activación oxófila.

2.5 Conclusiones.

En esta memoria se ha estudiado la reactividad de alquínil epóxidos tetrasustituidos, observándose diferencias muy significativas con respecto a los alquínil epóxidos di- y trisustituidos, y al análogo carbonado estudiado en nuestro grupo de investigación.

Así, se ha demostrado que los alquínil epóxidos, cuando son tetrasustituidos, en presencia del AuCl_3 o de la mezcla $\text{AuCl}_3/\text{AgBF}_4$, dan lugar a la formación de α -alquínilcetonas mediante un proceso formal de reordenamiento.



Esquema 2.12 Reacciones representativas de la Memoria

De acuerdo con lo que hasta el momento hay descrito en la literatura sobre la reactividad de alquínil epóxidos con oro, y teniendo en cuenta los experimentos mecanísticos llevados a cabo, la reacción podría transcurrir mediante una doble activación del alquino y del epóxido mediante el catalizador de oro. Esta activación permite la generación de un carbocatión propargílico estabilizado, en un proceso análogo a la reacción de Nicholas.¹⁷ Esta especie evoluciona a la cetona final por reordenamiento tipo pinacol. Además, dicha especie puede ser atrapada por nucleófilos, apoyando así esta propuesta.

Capítulo 3: Parte experimental

3.1 Condiciones generales.

3.1.1 Condiciones generales de trabajo y disolventes.

Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando técnicas Schlenck estándar. Las reacciones de síntesis de epóxidos se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Las reacciones de isomerización de alquínil epóxidos a α -alquínilcetonas se hicieron bajo atmósfera inerte de argón.

El DCE se secó sobre hidruro de calcio. En cuanto a los disolventes empleados en cromatografía de columna y extracciones, éstos se adquirieron comercialmente con grado de pureza analítico y fueron utilizados sin previa purificación.

Las fracciones orgánicas procedentes de los procesos de extracción se secaron con sulfato de sodio anhidro.

La cromatografía de capa fina (TLC) se efectuó en placas de aluminio con un recubrimiento de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄. Éstas se revelaron mediante exposición a la luz ultravioleta y sumergiéndolas en disoluciones colorantes, con posterior calentamiento. Para las purificaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice 60 (230-400 mesh).

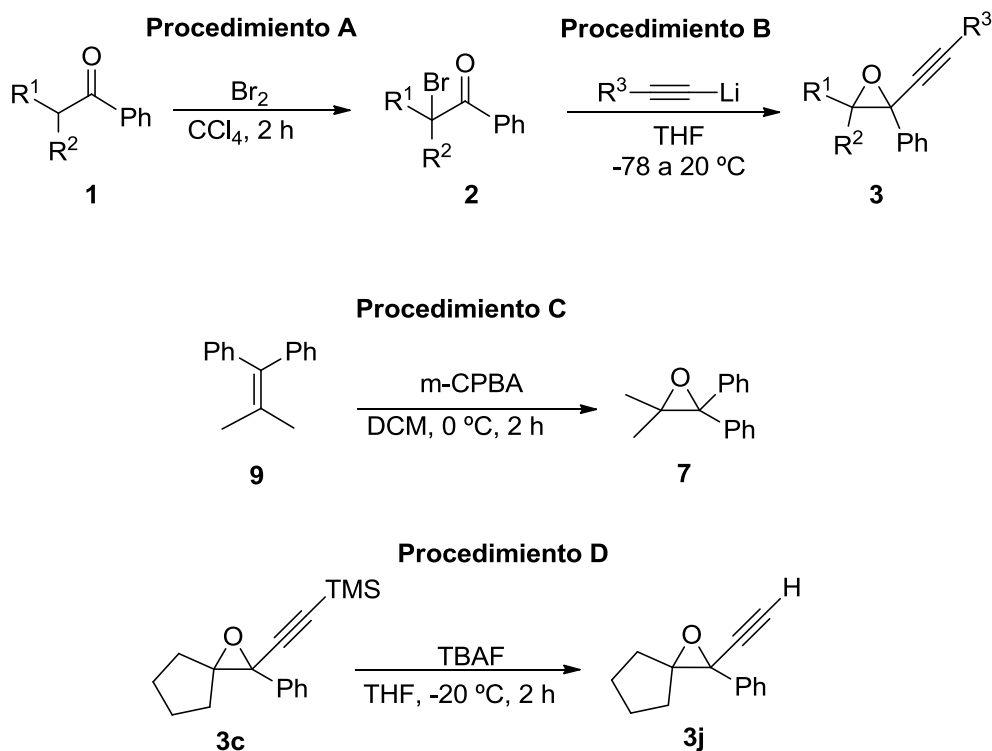
3.1.2 Técnicas instrumentales.

Los espectros de ¹H-RMN (300 y 400 MHz) y ¹³C-RMN (75.5 y 100 MHz) se realizaron en los aparatos Bruker AV-300, Bruker DPX-300, Bruker NAV-400 y Bruker AV-400, a temperatura ambiente y en CDCl₃. Los desplazamientos químicos, δ , están expresados en partes por millón, ppm, utilizando como referencia el tetrametilsilano en

el caso de los espectros de ^1H -NMR (^1H , 0.0 ppm) y la señal residual del CDCl_3 (^{13}C , 77.0 ppm). Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de dichas señales son las siguientes: s (singulete), d (doblete), t (triplete), quint (quintuplete), sept (septuplete), m (multiplete). La multiplicidad de las señales de ^{13}C se determinó mediante experimentos de tipo DEPT135.

Los espectros de masas se realizaron en los espectrómetros Agilent 6520Q-TOF y Finnigan Mat95.

3.2 Síntesis de alquínil epóxidos.



Procedimiento A: α -Halogenación de cetonas (2).

De acuerdo con el procedimiento descrito por C. L. Stevens.¹⁰ Una disolución de Br₂ (1.0 equiv.) en CCl₄ (1.0 M) se adiciona lentamente sobre una disolución de la cetona **1** (1.0 equiv.) en CCl₄ (1.0 M) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agita durante 2 horas a esta temperatura. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica (SiO₂).

Procedimiento B: Síntesis de alquínil epóxidos 3 mediante una reacción de adición/eliminación tipo Darzens.^{7,11}

Sobre una disolución del alquino correspondiente (1.1 equiv.) en THF (1.0 M) a -78 °C se añade lentamente n-BuLi (1.6 M en hexano, 1.1 equiv.). La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 10 min. A continuación, se añade lentamente una disolución de la α -bromocetona **2** (1.0 equiv.) en THF (0.5M) lentamente a -78 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, se detiene la reacción con NaHCO₃ (aq.) y se extrae con Et₂O. Las fases se separan y la acuosa se extrae dos veces con Et₂O. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con brine y se secan con Na₂SO₄. Después de filtrar los disolventes se eliminan a presión reducida. Finalmente, el residuo se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, SiO₂) obteniéndose el epóxido **3**.

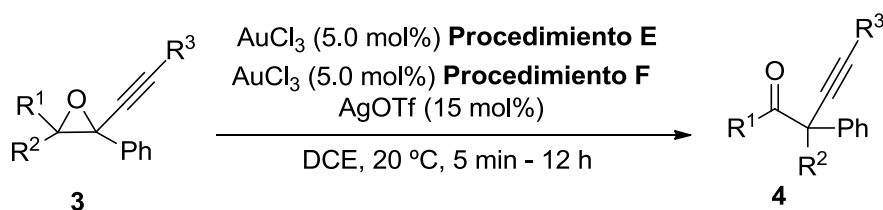
Procedimiento C: Síntesis del alquínil epóxido 7 mediante una reacción de epoxidación.

Sobre una disolución del alqueno **9** (1.0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0.2 M) a 0 °C, se adiciona en pequeñas porciones *m*-CPBA (75 % peso, 1.1 equiv.). La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 2 h. Una vez que se consume el alqueno (se comprueba por TLC), se adiciona a la mezcla pentano y NaHCO₃ (aq.). Las capas se separan y la fase acuosa se extra dos veces con pentano. Las fases orgánicas se lavan con brine y se secan sobre Na₂SO₄. Después de filtrar los disolventes se eliminan a presión reducida. Finalmente, el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (hexano/acetato de etilo, SiO₂), obteniéndose el epóxido **7**.

Procedimiento D: Protodesililación de epóxidos.¹⁹

Sobre una disolución del epóxido **3c** (1.0 equiv.) en THF (0.5 M), se adiciona una disolución de TBAF en THF (1.0 M, 1.0 equiv.) a -20 °C. Se agita durante 2h a esta temperatura. A continuación, se le adiciona NaHCO₃ (aq.) y Et₂O. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con Et₂O. Las fases orgánicas se lavan con brine y se secan sobre Na₂SO₄. Después de filtrar, los disolventes se eliminan a presión reducida. Finalmente, el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (hexano/acetato de etilo, SiO₂), obteniéndose el epóxido **3j**.

3.3 Síntesis de las α -alquinilcetonas 4.

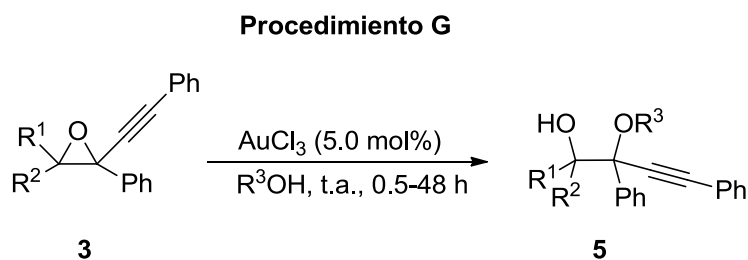


Procedimiento E: Isomerización de alquinil epóxidos catalizada por el AuCl_3 .

Sobre una disolución de AuCl_3 (5.0 mol%) en DCE a 20 °C se adiciona el correspondiente alquinil epóxido (1.0 equiv., 0.2-0.5 mmol). La mezcla resultante se agita a esta temperatura hasta que se consume el alquinil epóxido (la reacción se sigue mediante TLC). A continuación, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (hexano/acetato de etilo, SiO_2).

Procedimiento F: Isomerización de alquinil epóxidos catalizada por una mezcla de $\text{AuCl}_3/\text{AgBF}_4$.

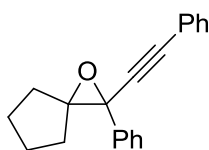
AuCl_3 (5.0 mol%) y AgBF_4 (15 mol%) se disuelven en DCE (0.1 M) a 20 °C. La suspensión turbia resultante se agita a esta temperatura durante 10 min. y se adiciona el correspondiente alquinil epóxido (1.0 equiv., 0.2-0.5 mmol). La mezcla resultante se agita a esta temperatura hasta que se consume el alquinil epóxido (la reacción se sigue mediante TLC). A continuación, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (hexano/acetato de etilo, SiO_2).

3.4 Síntesis de los alcoholes 5.***Procedimiento G: Apertura de epóxidos con nucleófilos catalizada por AuCl₃.***

Sobre una disolución de AuCl₃ (5.0 mol%) en R⁵OH (0.1 M) a 20 °C se adiciona el correspondiente alquínil epóxido (1.0 equiv., 0.2-0.5 mmol). La mezcla resultante se agita a esta temperatura hasta que se consuma el alquínil epóxido (la reacción se sigue por TLC). A continuación, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (hexano/acetato de etilo, SiO₂).

3.5 Relación de sustratos de partida y productos.

2-Fenil-2-(feniletinil)-1-oxaspiro[2.4]heptano (3a).



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 76%

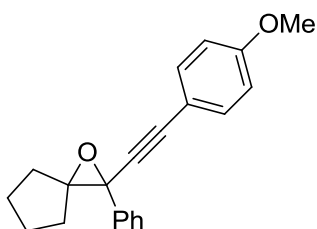
Fórmula molecular: C₂₀H₁₈O

EMAR (IE): 274.1358 (calculada); 274.1360 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.51 (m, 4H), 7.43-7.31 (m, 6H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.04-1.72 (m, 3H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (C), 132.4 (2 x CH), 129.1 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.2 (CH), 126.9 (2 x CH), 122.8 (C), 88.2 (C), 85.7 (C), 79.0 (C), 60.7 (C), 33.1 (CH₂), 30.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.7 (CH₂).

2-((4-metoxifenil)etnil)-2-fenil-1-oxaspiro[2.4]heptano (3b).



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 36%

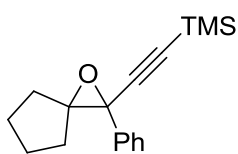
Fórmula molecular: C₂₁H₂₀O₂

EMAR (IE): 304.1463 (calculada); 304.1477 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.01-1.70 (m, 4H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C), 137.6 (C), 133.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.7 (CH), 126.5 (2 x CH), 114.5 (C), 113.9 (2 x CH), 86.3 (C), 85.3 (C), 78.5 (C), 60.4 (C), 55.3 (CH₃), 32.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.3 (CH₂).

Trimetil((2-fenil-1-oxaspiro[2.4]heptan-2-il)etnil)silano (3c).



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 71%

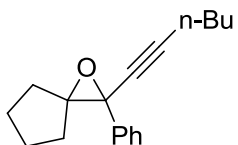
Fórmula molecular: C₁₇H₂₂OSi

EMAR (IE): 270.1440 (calculada); 270.1447 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.44 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 1H), 0.23 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.4 (C), 128.5 (2 x CH), 128.1 (CH), 126.9 (2 x CH), 104.0 (C), 91.1 (C), 78.7 (C), 60.4 (C), 32.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.7 (CH₂), 0.3 (3 x CH₃).

2-Fenil-2-(hex-1-in-1-il)-1-oxaspiro[2.4]heptano (3d).



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 51%

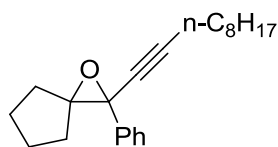
Fórmula molecular: C₁₈H₂₂O

EMAR (IE): 254.1671 (calculada); 254.1677 (experimental)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H, señal solapada), 2.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H, señal solapada), 1.92-1.69 (m, 4H), 1.60-1.39 (m, 7H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C), 127.9 (2 x CH), 127.5 (CH), 126.5 (2 x CH), 86.5 (C), 78.6 (C), 60.2 (C), 32.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.3 (CH₂), 22.0 (CH₂), 18.6 (CH₂), 13.6 (CH₃) (una señal de C está solapada).

2-(Dec-1-in-1-il)-2-fenil-1-oxaspiro[2.4]heptano (3e).



Aspecto: Aceite incoloro.

Rendimiento: 46%

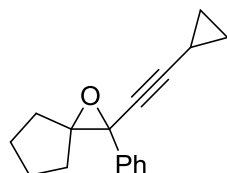
Fórmula molecular: C₂₂H₃₀O

EMAR (IE): 310.2297 (calculada); 310.2305 (experimental)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.46 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H, señal solapada), 2.31 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, señal solapada), 1.94-1.68 (m, 4H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.48-1.21 (m, 11H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C), 127.9 (2 x CH), 127.5 (CH), 126.4 (2 x CH), 86.5 (C), 78.6 (C), 77.9 (C), 60.2 (C), 32.6 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.6 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.9 (CH₂), 14.1 (CH₃).

2-(Ciclopropiletinil)-2-fenil-1-oxaspiro[2.4]heptano (3f).



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 52%

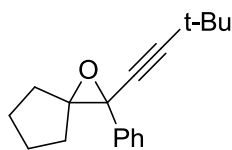
Fórmula molecular: C₁₇H₁₈O

EMAR (IE): 238.1358 (calculada); 238.1364 (experimental)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.44 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.89-1.64 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H), 0.77-0.73 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C), 128.0 (2 x CH), 127.7 (CH), 126.6 (2 x CH), 89.7 (C), 78.0 (C), 73.9 (C), 60.3 (C), 32.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.4 (CH₂), 8.7 (CH₂), 8.6 (CH₂), -0.2 (CH).

2-(3,3-Dimetilbut-1-in-1-il)-2-fenil-1-oxaspiro[2.4]heptano (3g).



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 58%

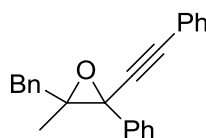
Fórmula molecular: C₁₈H₂₂O

EMAR (IE): 254.167 (calculada); 254.1674 (experimental).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.46 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.91-1.66 (m, 4H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C), 127.8 (2 x CH), 127.5 (CH), 126.5 (2 x CH), 94.5 (C), 77.9 (C), 77.1 (C), 60.0 (C), 32.7 (CH₂), 30.9 (3 x CH₃), 29.4 (CH₂), 27.6 (C), 25.5 (CH₂), 25.3 (CH₂) (una señal de C está solapada).

2-Bencil-2-metil-3-fenil-3-(etinilfenil)oxirano (3h).



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento 53%

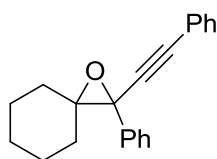
Fórmula molecular: C₂₄H₂₀O

EMAR (IE): 324.1514 (calculada); 324.1517 (experimental)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *M* = isómero Mayoritario; *m* = isómero minoritario) δ 7.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, *M*), 7.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, *m*), 7.54-7.24 (m, 11H, *M* + 13H, *m*), 3.46 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H, *m*), 2.71 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H, *M*), 1.68 (s, 3H, *M*), 1.00 (s, 3H, *m*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, *M*=isómero Mayoritario; *m*=isómero minoritario, sólo se indica para señales asignadas con claridad) δ 137.7 (C, *m*), 137.3 (C, *m*), 137.2 (C, *M*), 137.1 (C, *M*), 132.0 (2 x CH, *m*), 131.9 (2 x CH, *M*), 129.53 (2 x CH, *m*), 129.47 (2 x CH, *m*), 128.8 (CH, *m*), 128.7 (CH, *M*), 128.6 (2 x CH, *m*), 128.4 (2 x CH, *M*), 128.4 (2 x CH, *m*), 128.3 (2 x CH, *M*), 128.2 (2 x CH, *M*), 128.2 (2 x CH, *m*), 128.1 (CH, *M*), 127.9 (CH, *m*), 127.2 (2 x CH, *M*), 126.9 (2 x CH, *m*), 126.7 (CH, *m*), 126.6 (CH, *M*), 122.34 (C, *M*), 122.27 (C, *M*), 88.3 (C, *m*), 88.0 (C, *M*), 86.1 (C, *n*), 85.3 (C, *M*), 69.8(C), 61.8 (C), 42.6 (CH₂, *m*), 38.8 (CH₂, *M*), 20.1 (CH₃, *M*), 16.8 (CH₃, *m*).

2-Fenil-2-(feniletinil)-1-oxaspiro[2.5]octano (3i).



Aspecto: Sólido blanco

Punto de fusión: 57.5 – 60.5 °C

Rendimiento: 86%

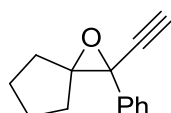
Fórmula molecular: C₂₁H₂₀O

EMAR (IE): 288.1514 (calculada); 288,1521 (experimental)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.55 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 6H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.65-1.20 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (C), 131.9 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.0 (2 x CH), 122.5 (C), 87.9 (C), 84.9 (C), 71.0 (C), 61.7 (C), 33.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.2 (CH₂), 24.7 (CH₂).

2-Etínil-2-fenil-1-oxaspiro[2.4]heptano (3j).



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 65%

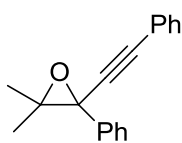
Fórmula molecular: C₁₄H₁₄O

EMAR (IE): 198.1045 (calculada); 198.1050 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.46 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.97-1.69 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (C), 128.1 (2 x CH), 127.9 (CH), 126.3 (2 x CH), 82.3 (C), 78.0 (C), 73.5 (CH), 59.5 (C), 32.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.3 (CH₂).

2,2-Dimetil-3-fenil-3-(etinilfenil)oxirano (3k).



Aspecto: Aceite Amarillo

Rendimiento: 85%

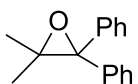
Fórmula molecular: C₁₈H₁₆O

EMAR (IE): 248.1201 (calculada); 248.1204 (experimental)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.51 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 6H), 1.77 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.4 (C), 131.9 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 126.9 (2 x CH), 122.4 (C), 88.0 (C), 85.0 (C), 66.9 (C), 61.5 (C), 22.7 (CH₃), 19.5 (CH₃).

3,3-Difenil-2,2-dimetiloxirano (7)



Aspecto: Sólido blanco

Punto de fusión: 58-64.4 °C

Rendimiento: 80%

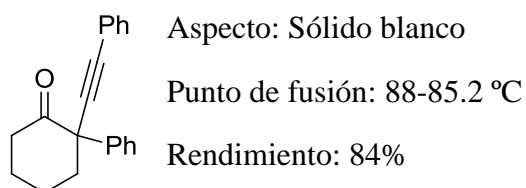
Fórmula molecular: C₁₆H₁₆O

EMAR (IE): 224.1201 (calculada); 224.1200 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.48 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 1.25 (s, 6H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.9 (C), 128.6 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.4 (2 x CH), 71.6 (C), 65.6 (C), 22.3 (2 x CH₃).

2-Fenil-2-(feniletinil)ciclohexanona (4a).



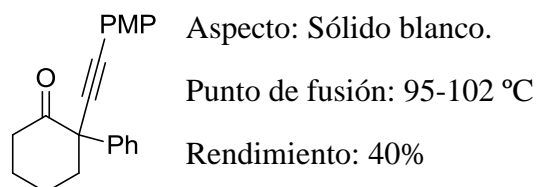
Fórmula molecular: C₂₀H₁₈O

EMAR (IE): 274.1358 (calculada); 274.1355 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.52 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 6H), 3.23 (ddd, *J* = 13.5, 5.9 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 14.4, 12.6, 3.5 Hz, 1H), 2.44-2.30 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.8 (C), 139.8 (C), 132.1 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.8 (CH), 123.3 (C), 89.8 (C), 89.3 (C), 56.9 (C), 42.0 (CH₂), 39.7 (CH₂), 28.1 (CH₂), 23.1 (CH₂).

2-((4-Metoxifenil)etinil)-2-fenilciclohexanona (4b).



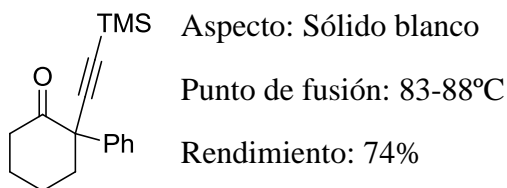
Fórmula molecular: C₂₁H₂₀O₂

EMAR (IE): 304.1463 (calculada); 304.1465 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.50 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.22 (ddd, *J* = 13.9, 13.0, 6.1 Hz, 1H), 2.50 (dddd, *J* = 13.8, 4.5, 3.4, 1.3 Hz, 1H), 2.14-2.29 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.7 (C), 159.7 (C), 139.6 (C), 133.1 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.3 (CH), 115.0 (C), 114.0 (2 x CH), 88.8 (C), 87.8 (C), 56.5 (C), 55.3 (CH₃), 41.7 (CH₂), 39.2 (CH₂), 27.7 (CH₂), 22.7 (CH₂).

2-Fenil-2-((trimetilsilil)etnil)ciclohexanona (4c).



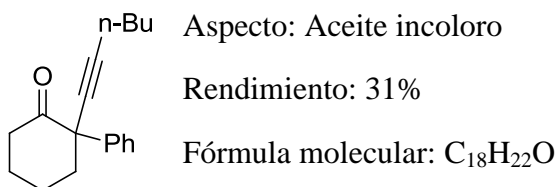
Fórmula molecular: C₁₇H₂₂OSi

EMAR (IE): 270.1440 (calculada); 270.1444 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.44 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 3.19 (ddd, *J* = 13.6, 12.5, 6.2 Hz, 1H), 2.45 (dddd, *J* = 13.6, 4.3, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 2.36-2.15 (m, 4H), 1.94-1.75 (m, 2H), 0.26 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.4 (C), 139.1 (C), 128.0 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.3 (CH), 105.6 (C), 93.9 (C), 57.1 (C), 41.7 (CH₂), 39.0 (CH₂), 27.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), -0.1 (3 x CH₃).

2-Fenil-2-(hex-1-in-1-il)ciclohexanona (4d).

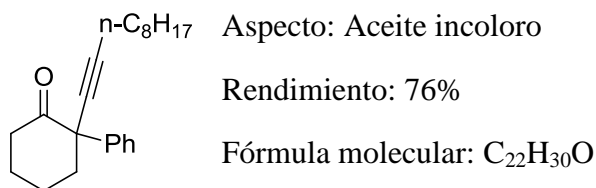


EMAR (IE): 254.1671 (calculada); 254.1675 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d_{ap}, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 13.4, 12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 12.9, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.29-2.12 (m, 4H), 1.97-1.73 (m, 2H), 1.60 (sept, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.50 (sept, *J* = 7.7 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) (dap: *doblete aparente*).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 207.3 (C), 140.1 (C), 128.0 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.1 (CH), 89.5 (C), 80.0 (C), 56.0 (C), 41.8 (CH₂), 39.0 (CH₂), 30.9 (CH₂), 27.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.1 (CH₂), 18.7 (CH₂), 13.6 (CH₃).

2-(Dec-1-in-1-il)-2-fenilciclohexanona (4e).

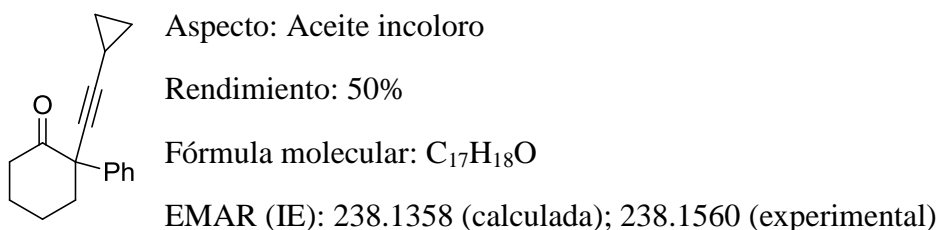


EMAR (IE): 310.2297 (calculada); 310.2301 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.44 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 14.0, 13.0, 6.0 Hz, 1H), 2.43 (dddd, *J* = 14.0, 4.6, 3.4, 1.6 Hz, 1H), 2.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.11 (m, 4H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.60 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.41-1.39 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 8H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 207.3 (C), 140.1 (C), 128.0 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.2 (CH), 89.6 (C), 80.1 (C), 56.0 (C), 41.8 (CH₂), 39.0 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.6 (CH₂), 19.0 (CH₂), 14.1 (CH₃).

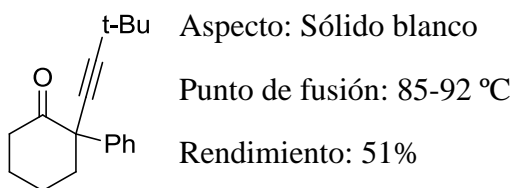
2-(Ciclopropiletinil)-2-fenilciclohexanona (4f)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.35 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 13.8, 12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.42 (dddd, *J* = 13.8, 5.1, 3.4, 1.4 Hz, 1H), 2.30-2.11 (m, 4H), 1.94-1.73 (m, 2H), 1.40 (tt, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 207.1 (C), 140.0 (C), 128.0 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.1 (CH), 92.5 (C), 75.2 (C), 55.9 (C), 41.7 (CH₂), 39.0 (CH₂), 27.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 8.4 (CH₂), 8.3 (CH₂), -0.2 (CH).

2-(3,3-Dimetilbut-1-in-1-il)-2-fenilciclohexanona (4g).



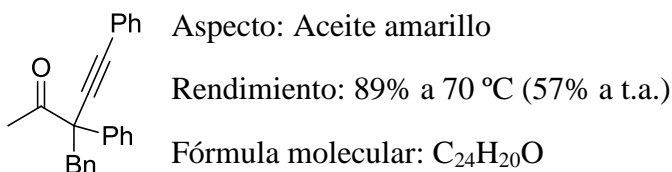
Fórmula molecular: C₁₈H₂₂O

EMAR (IE): 254.1671 (calculada); 254.1674 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 13.8, 12.6, 6.1 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 13.9, 1.6 Hz, 1H), 2.15-1.91 (m, 4H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 207.3 (C), 140.1 (C), 127.9 (4 x CH), 127.1 (CH), 98.2 (C), 78.6 (C), 55.9 (C), 42.1 (CH₂), 39.0 (CH₂), 31.0 (3 x CH₃), 27.8 (C), 27.6 (CH₂), 22.7 (CH₂).

3-Bencil-3,5-difenilpent-4-in-2-ona (4h).

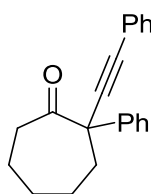


EMAR (IE): 324.1514 (calculada); 324.1517 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.43 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 6H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.0 (C), 138.1 (C), 137.0 (C), 131.5 (2 x CH), 130.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.4 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 126.4 (CH), 122.8 (C), 90.2 (C), 88.0 (C), 60.4 (C), 44.2 (CH₂), 27.0 (CH₃).

2-Fenil-2-(feniletinil)cicloheptanona (4i).



Aspecto: Aceite amarillo claro

Rendimiento: 65%

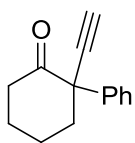
Fórmula molecular: C₂₁H₂₀O

EMAR (IE): 288.1514 (calculada); 288.1516 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.56 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.52-7.28 (m, 6H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.42 (dd, *J* = 5.5, 5.3 Hz, 2H), 2.07-1.82 (m, 5H), 1.64-1.51 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (C), 141.1 (C), 131.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (2 x CH), 123.2 (C), 90.9 (C), 86.0 (C), 58.4 (C), 41.8 (CH₂), 38.5 (CH₂), 29.9 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.6 (CH₂).

2-Etínil-2-fenilciclohexanona (4j).



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 47 %

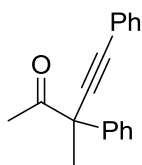
Fórmula molecular: C₁₄H₁₄O

EMAR (IE): 198.1045 (calculada); 198.1054 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.30 (m, 5H), 3.09 (ddd, *J* = 13.7, 11.7, 5.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.51-2.08 (m, 5H), 1.95-1.78 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.3 (C), 138.7 (C), 128.3 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.5 (CH), 84.2 (C), 76.5 (CH), 55.7 (C), 40.9 (CH₂), 39.0 (CH₂), 27.7 (CH₂), 22.3 (CH₂).

3,5-Difenil-3-metilpent-4-in-2-ona (4k).



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 44% a 0 °C (22% a t.a.)

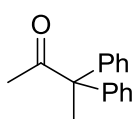
Fórmula molecular: C₁₈H₁₆O

EMAR (IE): 248.1201 (calculada); 248.1209 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.51 (m, 4H), 7.46-7.32 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.2 (C), 140.3 (C), 131.7 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 x CH), 127.6 (CH), 126.4 (2 x CH), 122.9 (C), 89.7 (C), 87.3 (C), 54.3 (C), 26.1 (CH₃), 26.0 (CH₃).

3,3-Difenilbutan-2-ona (8).



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 96 %

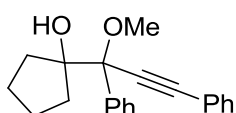
Fórmula molecular: C₁₆H₁₆O

EMAR (IE): 224.1201 (calculada); 224.1209 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.28 (m, 6H), 7.25-7.21 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 209.3 (C), 143.6 (2 x C), 128.4 (4 x CH), 128.4 (4 x CH), 127.0 (2 x CH), 62.33 (C), 27.7 (CH₃), 26.4 (CH₃).

1-(1-Metoxi-1,3-difenilprop-2-in-1-il)ciclopentanol (5a).



Aspecto: Sólido blanco

Punto de fusión: 105-110.2 °C

Rendimiento: 78%

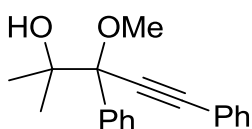
Fórmula molecular: C₂₁H₂₂O₂

EMAR (IE): 306.1620 (calculada); 306.1628 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.67 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 6H), 3.41 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.35-1.27 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C), 131.8 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.33 (2 x CH), 128.25 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.6 (2 x CH), 122.5 (C), 88.6 (C), 88.0 (C), 87.4 (C), 85.2 (C), 53.0 (CH₃), 36.8 (CH₂), 36.1 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.2 (CH₂).

3-Metoxi-2-metil-3,5-difenilpent-4-in-2-ol (5b).



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 80%

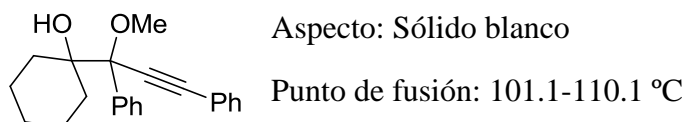
Fórmula molecular: C₁₉H₂₀O₂

EMAR (IE): 280.1463 (calculada); 280.1465 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.65 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 6H), 3.41 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (C), 131.8 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 x CH), 122.5 (C), 89.1 (C), 87.9 (C), 86.2 (C), 76.1 (C), 53.2 (CH₃), 25.7 (CH₃), 24.8 (CH₃).

1-(1-Metoxi-1,3-difenilprop-2-in-1-il)ciclohexanol (5c).



Rendimiento: 98%

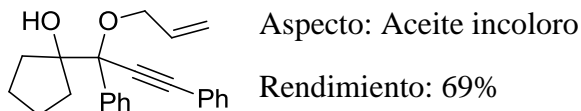
Fórmula molecular: C₂₂H₂₄O₂

EMAR (IE): 320.1776 (calculada); 320.1779(experimental).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.63 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.48-1.17 (m, 8H), 1.17-1.04 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.5 (C), 131.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.4 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.5 (2 x CH), 122.6 (C), 89.3 (C), 88.1 (C), 86.8 (C), 53.0 (CH₃), 32.5 (CH₂), 32.0 (CH₂), 25.8 (CH₂), 21.8 (CH₂), 21.6 (CH₂) (una señal de C está solapada).

1-(1-(Aliloxi)-1,3-difenilprop-2-in-1-il)ciclopentanol (5d).



Fórmula molecular: C₂₃H₂₄O₂

EMAR (IE): 332.1776 (calculada); 332.1779 (experimental)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.68 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 6H), 6.11-5.98 (m, 1H), 5.38 (ddd, *J* = 17.2, 3.2, 1.8 Hz, 1H), 5.21 (ddd, *J* = 10.8, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 12.8, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 5.38 (ddd, *J* = 12.8, 5.4, 1.2 Hz, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.05 (td, *J* = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 1.93-1.77 (s, 2H), 1.75-1.60 (s, 3H), 1.41-1.34 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (C), 135.1 (CH), 131.8 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 x CH), 122.5 (C), 115.8 (CH₂), 88.5 (C), 88.4 (C), 87.5 (C), 84.7 (C), 66.4 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.2 (CH₂).

Bibliografía

- [1] (a) Jacobsen, E. N.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: New York, 1999; Chapter 18, p. 649. (b) Yudin, A. K. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, 1^a Ed. Wiley-VCM, Weinheim, 2008.
- [2] Miller, D. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 12-15.
- [3] Marshall, J. A.; DuBay, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1450-1456.
- [4] Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J. H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285-2288.
- [5] Hashmi, A. S. K.; Sinsha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432-438.
- [6] (a) Yoshida, M.; Al-Amin, M.; Matsuda, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5021-5023. (b) Yoshida, M.; Al-Amin, M.; Shishido, K. *Synthesis* **2009**, *76*, 5813-5820.
- [7] Connell, B. T.; Jun, J. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2379-2383.
- [8] (a) Davies, P. W.; Martin, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293-2296. (b) Davies, P. W.; Martin, N.; Spencer, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 839-846. (c) Davies, P. W.; Martin, N. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 159-164.
- [9] (a) Pale, P.; Weibel, J-M; Tenbrink, K.; Blanck, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342-5348. (b) Pale, P.; Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J-M *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4360-4363. (c) Pale, P; Blanc, A.; Alix, A.; Weibel, J-M *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644-1647.
- [10] Stevens, C. L.; Pillai, P. M.; Taylor, K. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3158-3161.
- [11] (a) Ballester, M. *Chem. Rev.* **1955**, 283-300 (b) Tung, C. C.; Speziale, A. J.; Frazier, H. W. *J. Org. Chem.* **1962**, 1514-1521. (c) Li, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 2^o Ed., Springer, 2003.

- [12] (a) Lei, A.; Shi, W.; Liu, C.; Yu, Z. *Chem. Commun.* **2007**, 2342-2344. (b) Li, C.-J.; Zhao, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7075-7078. (c) Connell, B. T.; Kang, J.-Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6856-6859.
- [13] Jorgensen, K. A.; Poulsen, T. B.; Bernardi, L.; Alemán, J.; Overgaard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 441-449.
- [14] (a) He, C.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5964-5965. (b) Shi, Z.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13596-13597. (c) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669-3671.
- [15] Yamamoto, Y.; Jin, T. *Org. Lett.* **2007**, *25*, 5259-5262.
- [16] Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817-7831.
- [17] (a) Nicholas, K. M.; *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207-214. (b) Teoblad, B.J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133-4170.
- [18] (a) Meinwald, J.; Labana, S. S.; Chadha, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 582-585. (b) Lemaire, M.; Karamé, I.; Tommasino, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7678-7689. (c) Graham, A. E.; Robinson, M. W. C.; Pillinger, K. S.; Mabbett, I.; Timms, D. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8377-8382.
- [19] Nishikawa, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1449-1468.

