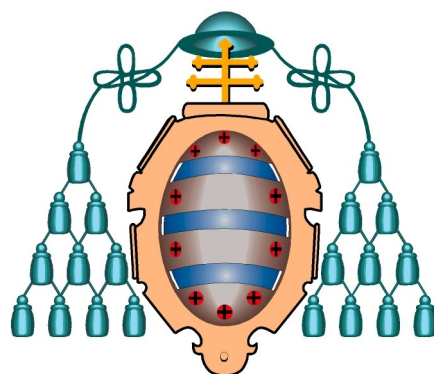


Proyecto Fin de Máster

Química y Desarrollo Sostenible

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Universidad de Oviedo



**SÍNTESIS DE ACETALES CROMÁNICOS MEDIANTE UN
PROCESO CATALÍTICO TÁNDEM ORTOGONAL**

Pedro Alonso Figaredo

Curso Académico 2011-2012

D. Pedro Alonso Figaredo, estudiante del Máster “Química y Desarrollo Sostenible”,

PRESENTA

El trabajo titulado “**Síntesis de acetales crománicos mediante un proceso catalítico tándem ortogonal**”, que ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

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

Oviedo, 10 de Julio de 2012

Fdo. Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra

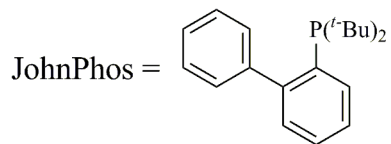
Fdo. Dr. Félix Rodríguez Iglesias

Fdo. D Pedro Alonso Figaredo

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

o-QM = 6-metileno-2,4-ciclohexanodienona.

(COD) = 1,5-Ciclooctadieno.



DCM = Diclorometano.

DCE = 1,2-Dicloroetano.

MeCN = Acetonitrilo.

d = doblete.

dd = doble-doblete.

ddd = doble-doblete de dobletes.

t = triplete.

s = singlete.

m = multiplete.

MS4A = Molecular Sieves, 4 Angstrom.

rt = room temperature (temperatura ambiente).

TFA = Ácido trifluoroacético.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	6
2	ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y OBJETIVOS	
2.1	<i>o</i> -QM	
2.1.1	Consideraciones generales	9
2.1.2	Generación de <i>o</i> -QMs y aplicaciones sintéticas	10
2.2	Catálisis en cascada (tándem) y síntesis de heterociclos	18
2.2.1	Activación de dobles y triples enlaces: reacción de ciclación electrofílica catalítica promovida por ácidos- π	19
2.2.2	Enol-éteres en síntesis orgánica: generación a través de una ciclación electrofílica de ω -alquinoles catalizada por metales de transición	22
2.2.3	Reacciones en cascada que implican un paso inicial de formación de un enol-éter	
2.2.3.1	Reacciones intramoleculares	24
2.2.3.2	Reacciones intermoleculares	26
2.3	Objetivos	28
3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	31
3.1	Resultados preliminares: optimización de la reacción	32
3.2	Obtención de acetales crománicos fusionados	34
3.3	Estudio de la diastereoselectividad de la reacción	35
3.4	Síntesis de espiroacetales crománicos	37

3.5	Otros sustratos empleados	38
3.6	Propuesta mecanística	39
4	PARTE EXPERIMENTAL	
4.1	General	
4.1.1	Condiciones de trabajo	42
4.1.2	Disolventes	42
4.1.3	Cromatografía	43
4.2	Técnicas experimentales: espectroscopía de resonancia magnética nuclear	43
4.3	Preparación del material de partida	44
4.3.1	Procedimientos para la preparación de alquinoles 1a-1d	
4.3.1.1	4- <i>aryl</i> -3-buten-1-oles	44
4.3.1.2	2-(2-etinilfenil)-3-buten-2-ol (1d)	46
4.3.2	Procedimiento para la preparación de <i>N</i> -metil-3-metilindol 1h	48
4.3.3	Procedimiento para la preparación de los dioles 2	49
4.4	Preparación de acetales crománicos fusionados y espiroacetales crománicos	51
5	CONCLUSIONES	61
6	BIBLIOGRAFÍA	63

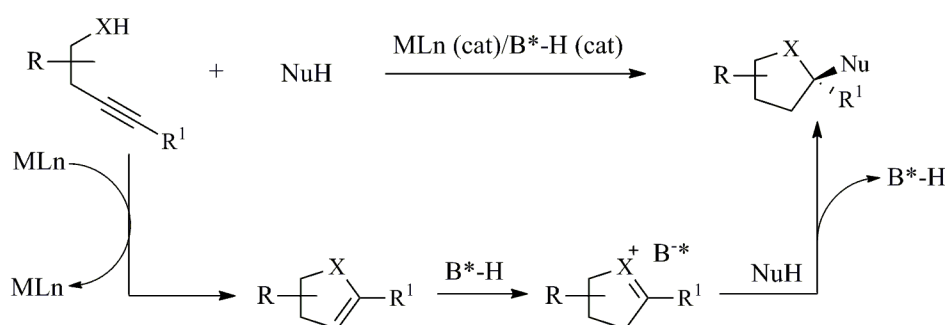
INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

Las reacciones en cascada permiten acceder a estructuras de elevada complejidad de manera eficaz y sencilla. Concretamente, los procesos catalíticos en cascada acentúan esta característica además de permitir un control estereoquímico de las transformaciones. Consecuentemente, el desarrollo de nuevas reacciones catalíticas en cascada representa un reto y un objetivo de gran relevancia en el contexto de la Síntesis Orgánica.

Por otro lado, la Química Organometálica ha resultado ser un área muy activa y versátil, contribuyendo al descubrimiento de un gran número de reacciones catalíticas generales y muy variadas. Es precisamente en este punto donde la Química Organometálica y la catálisis en cascada han confluído recientemente para dar lugar a una extensa bibliografía de Síntesis Orgánica.

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado en los últimos años nuevas metodologías sintéticas empleando ω -alquinoles, *N*-alquínilaminas y *N*-alquínilcarbamatos, que permiten la construcción de heterociclos de naturaleza muy diversa. Cabe destacar además, que algunas de las metodologías desarrolladas han sido aplicadas satisfactoriamente en la síntesis de diferentes productos naturales.



Esquema 1: Nuevo concepto sintético recientemente desarrollado en nuestro grupo de investigación.

En esta memoria, se recoge el trabajo experimental realizado durante el presente curso

Introducción

académico como parte del proyecto final de Máster en Química y Desarrollo Sostenible. Dicho trabajo se centró en la reacción de acoplamiento multicomponente entre 2 intermedios generados *in.situ*: un 6-metileno-2,4-ciclohexadienona (*o*-QM) y un enol éter, para dar lugar a acetales de esqueleto tricíclico. La formación del enol-éter mencionado tuvo lugar mediante la activación electrófila de triples enlaces, empleando metales de transición carbofilicos.

Esta memoria se inicia con una breve exposición de los antecedentes bibliográficos existentes para contextualizar el trabajo. Continúa con la discusión de los resultados obtenidos en el laboratorio para finalizar con la descripción de los procedimientos experimentales, la caracterización de los productos obtenidos y la exposición de las conclusiones.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

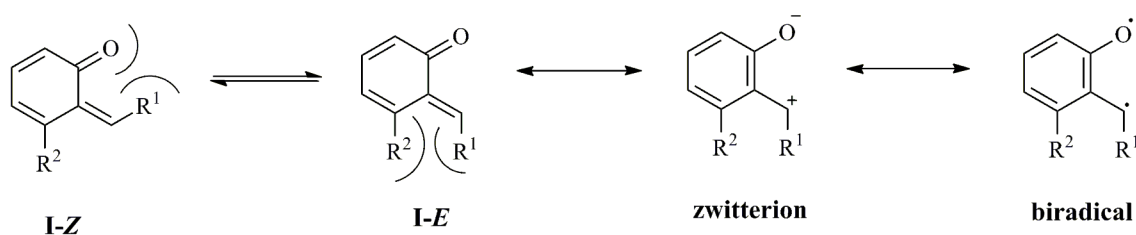
2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y OBJETIVOS

2.1 *o*-QMs

2.1.1 CONSIDERACIONES GENERALES

La estructura de 6-metileno-2,4-ciclohexanodienona (*o*-QM en adelante, ver esquema 2) fue propuesta por primera vez por Fries en 1907.⁽²⁾ Desde entonces ha sido propuesto como intermedio en numerosas reacciones, no siendo hasta el año 1963 cuando se aportó por primera vez una prueba tangible de su existencia.⁽³⁾ A estos trabajos siguieron otros muchos que perseguían el aislamiento de un *o*-QM estabilizado, esfuerzos culminados finalmente por Amouri.⁽⁴⁾

A pesar de la existencia de evidencias en cuanto a la formación de este tipo de intermedios, se trata de especies cuya presencia ha sido más deducida que confirmada. Esta es una consecuencia que se desprende de la naturaleza altamente reactiva e inestable de los *o*-QMs, siendo por lo tanto más apropiado atrapar dichos intermedios empleando un nucleófilo adecuado que tratar de aislarlo.



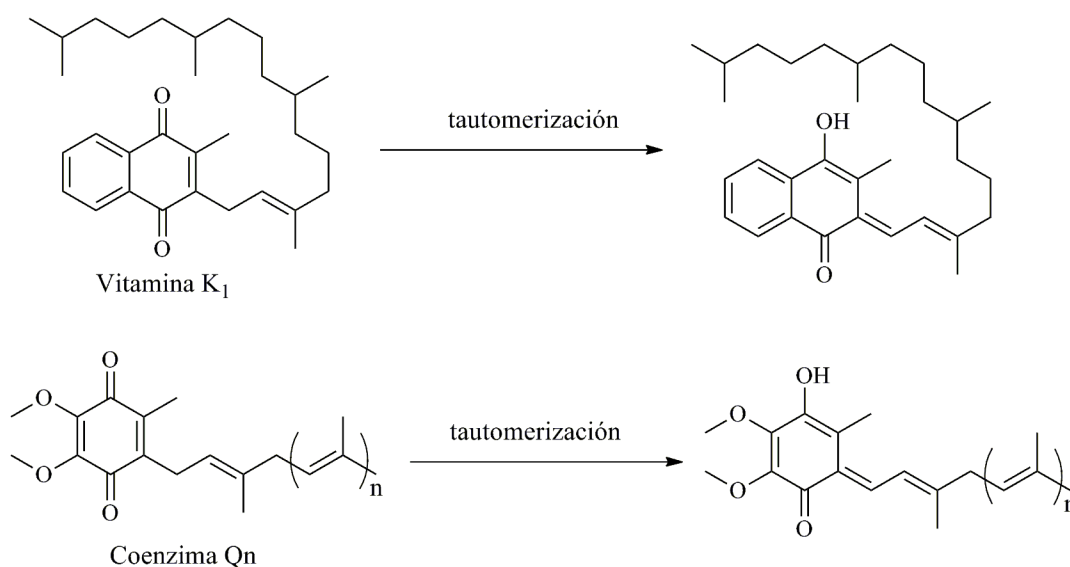
Esquema 2: Formas resonantes y geometría *E-Z* en los *o*-QMs.

Basándose en el comportamiento químico observado, se establece que a la estructura real de los *o*-QM contribuyen de manera notable las especies *zwitteriónica* y *biradical* que se muestran en el esquema 2. Consecuentemente, se genera con cierta facilidad un equilibrio fluxional entre las 2

geometrías *E-Z* del *o*-QM. Además, la formación preferente de una u otra geometría se ve condicionada por interacciones de tipo estérico, de manera que la forma *E* será predominante cuando R^2 sea estéricamente más pequeño que el átomo de O, mientras que la geometría *Z* será preferente cuando R^2 sea estéricamente mayor que el átomo de O.

2.1.2 GENERACION DE *o*-QM Y APLICACIONES SINTETICAS

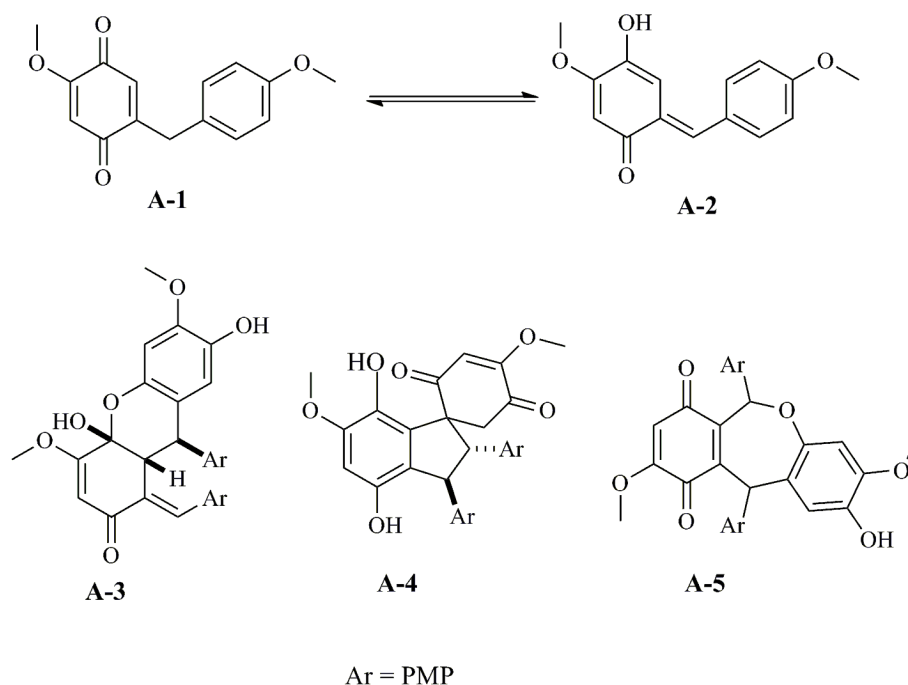
Se han estudiado múltiples vías para la formación de *o*-QMs mediante procesos muy diversos: isomerización de *p*-quinonas, oxidación de *o*-metilfenoles, generación térmica de *o*-QMs, formación fotoquímica, formación de *o*-QMs en medio ácido, formación de *o*-QMs en medio básico y olefinación de *o*-quinonas. Estos métodos serán comentados en mayor detalle a continuación. No obstante, puede adelantarse que aquellos que han permitido el desarrollo de aplicaciones sintéticas de una forma más sencilla ha sido la formación de los *o*-QMs en medio básico.



Esquema 3: Algunas tautomerizaciones observadas en la naturaleza que conducen a la formación de *o*-QMs

• La formación de *o*-QMs a partir de la **isomerización de *p*-quinonas** requiere de la existencia de protones bencílicos en el material de partida, que participen en la tautomerización del precursor de *o*-QM. Dos procesos de esta índole que pueden observarse en la naturaleza y que tienen una gran transcendencia implican la formación de *o*-QMs a partir de la Vitamina K₁ o de la Coenzima Qn.⁽⁵⁾ Ambas especies juegan papeles importantes en reacciones redox a través de sus tautómeros (esquema 3).

En el laboratorio, Jurd fue de los primeros en demostrar que un *o*-QM generado por tautomerización podía experimentar una reacción posterior.⁽⁶⁾ Este autor observó que el calentamiento del precursor **A-1** daba lugar a tres productos de reacción, el hemiacetal **A-3**, el espirociclo **A-4** y el dímero **A-5** (esquema 4). Se cree que el *o*-QM **A-2** es un intermedio de la reacción de formación de estos compuestos.

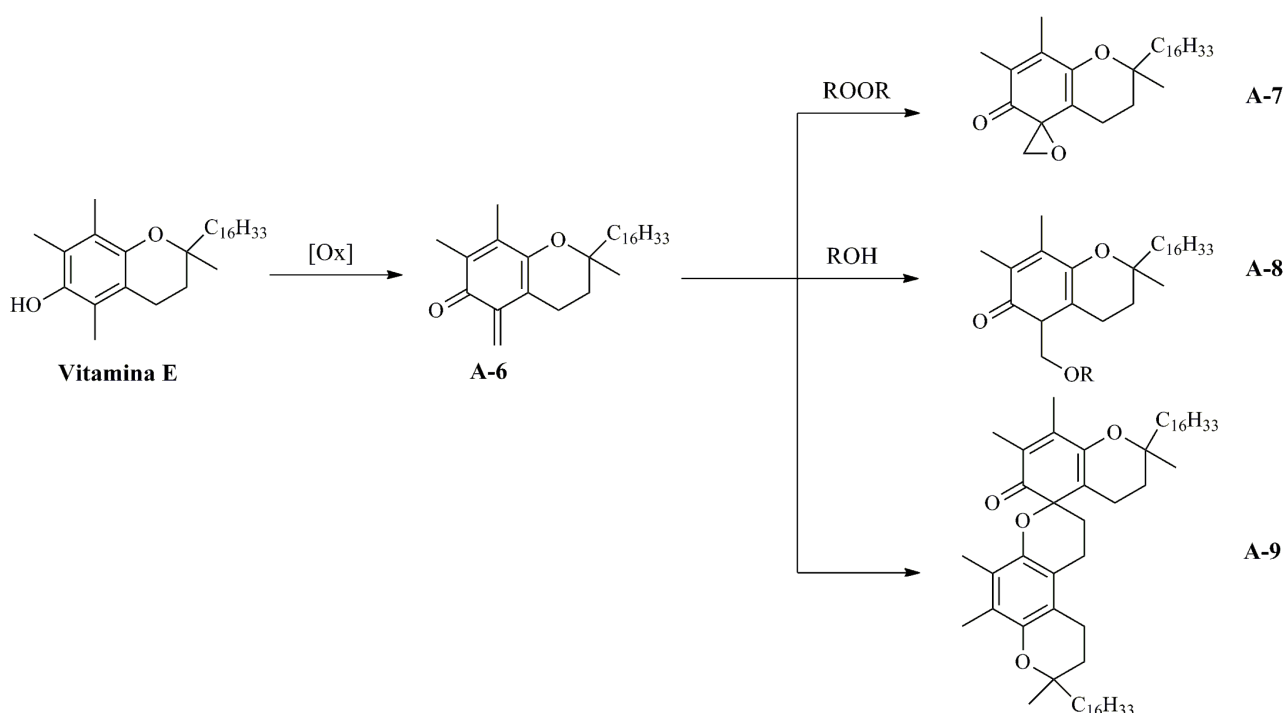


Esquema 4: Reacciones de dimerización de *o*-QM

• **Oxidación de *o*-metilfenoles:** este método tiene importantes restricciones en lo referente a

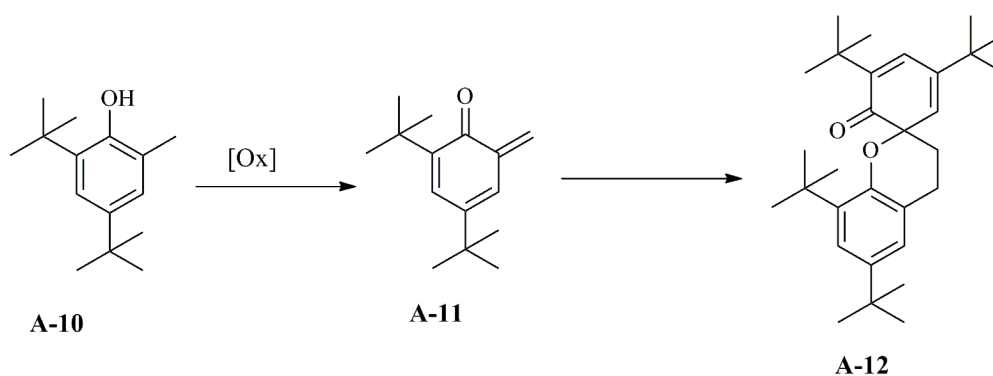
la estructura del precursor. Dado que los *p*-QMs tienden a ser más estables que los *o*-QMs, se forman con mayor facilidad, en este caso. Por lo tanto, es necesario emplear precursores que no presenten un sustituyente en posición *para*- susceptible de ser oxidado (que no tenga H). Esto representa una importante limitación para este método, sin embargo, se han desarrollado aplicaciones sintéticas con esta metodología, generalmente involucrando transformaciones intramoleculares.

Un ejemplo de este tipo de procesos en la naturaleza se observa en la oxidación de la Vitamina E para dar un *o*-QM **A-6** que experimenta diferentes procesos de oxidación (**A-7**), adición nucleofílica (**A-8**) o dimerización (**A-9**), como se puede observar en el esquema 5:⁽⁷⁾



Esquema 5: Procesos naturales que implican la participación de un *o*-QM

Waters encontró que el empleo de Ag₂O como oxidante era apropiado para la formación de *o*-QMs (**A-11**) los cuales dimerizaban para dar estructuras espirocíclicas (**A-12**).⁽⁸⁾

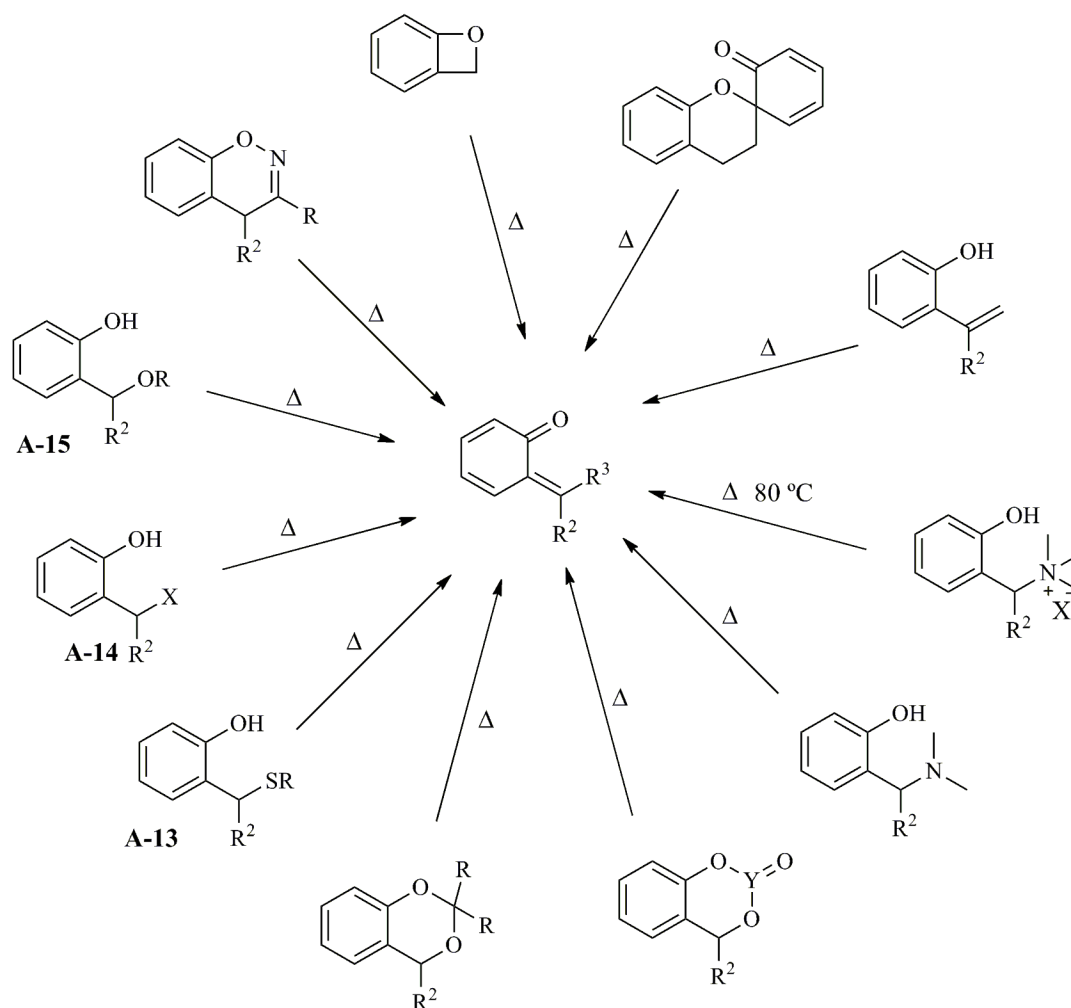


Esquema 6: Generación de *o*-QMs por reacción de oxidación.

En este tipo de reacciones se han estudiado diferentes oxidantes, pero al parecer no se han desarrollado aplicaciones sintéticas más interesantes que la dimerización de los intermedios formados.

- En cuanto a la **generación térmica de *o*-QMs** a partir de diferentes precursores, hay que destacar que no permite el empleo de nucleófilos inestables, pues por lo general se requieren unas temperaturas bastante elevadas, para generar el *o*-QM. No obstante, se trata de una estrategia relativamente atractiva, teniendo en cuenta que no está documentada la formación de *o*-QMs por esta vía en la naturaleza.

Como puede deducirse del esquema 7, el precursor empleado determina en gran medida la temperatura a la que se induce la formación del intermedio. Cabe resaltar, además, la naturaleza inestable de muchos de los precursores arriba indicados; especialmente: tioéteres bencílicos (**A-13**), halogenuros bencílicos (**A-14**) y alcoholes y éteres bencílicos (**A-15**).

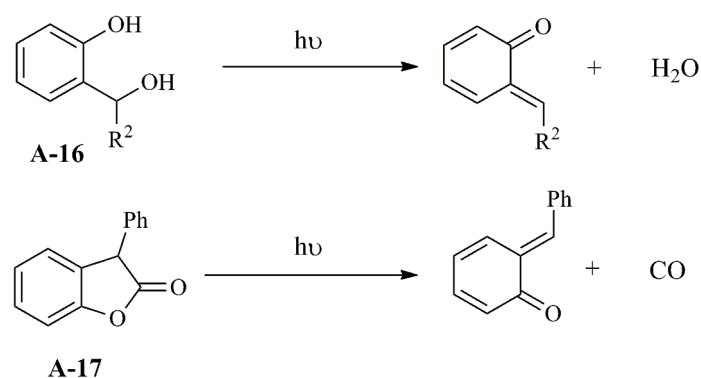


Esquema 7: Diferentes precursores que permiten la formación de *o*-QMs por calefacción.

• La **radiación fotoquímica** de los precursores adecuados permite, en muchos casos, la formación de *o*-QMs en condiciones más suaves que en el caso anterior. No obstante, esta alternativa tampoco aporta una solución adecuada, ya que presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, muchos de los precursores empleados siguen siendo bastante inestables o difíciles de purificar. Por otro lado, las condiciones fotoquímicas requeridas son lamentablemente muy energéticas, por lo que es bastante común que los nucleófilos empleados, los intermedios generados o incluso los disolventes tiendan a ser inestables y/o participar en reacciones secundarias no deseadas. Además, los sustratos empleados no parecen tolerar ciertos patrones de sustitución bajo estas condiciones fotoquímicas. Estos dos inconvenientes limitan considerablemente una vía *a*

priori bastante prometedora.

Desde el punto de vista mecanístico, ha sido muy estudiada la formación de *o*-QMs a partir de alcoholes *o*-hidroxibencílicos (**A-16**). Diferentes autores demostraron que este proceso transcurría a temperatura ambiente mediante irradiación a una longitud de onda de $\lambda = 254$ nm (esquema 8).⁽⁹⁾

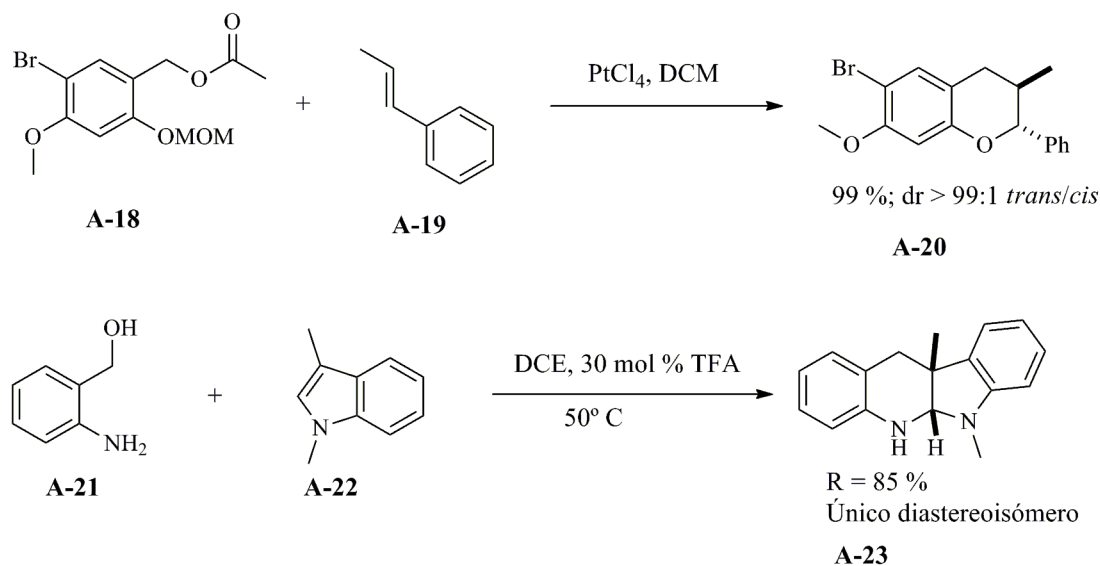


Esquema 8: Generación de *o*-QMs por irradiación fotoquímica

Un ejemplo curioso es la formación de *o*-QMs a partir de benzofuran-2-onas (**A-17**) documentada por Chapman, Padwa y Gutsche^(9,10) (esquema 8). Es necesario destacar que este ejemplo no permite el desarrollo de una aplicación sintética fácilmente, ya que generalmente debe emplearse un disolvente prótico y, consecuentemente, nucleofílico.

- El tratamiento de los precursores adecuados (alcoholes, éteres o tioéteres *o*-hidroxibencílicos) en **medio ácido** permite trabajar en unas condiciones de reacción relativamente suaves. Sin embargo, esta alternativa no está exenta de limitaciones importantes, como la incompatibilidad de muchos nucleófilos con el medio ácido de trabajo, la dificultad en la síntesis de los precursores adecuados, nuevamente, o la baja diastereoselectividad observada (especialmente en reacciones tipo [4 + 2]). En un intento de resolver algunas de estas limitaciones se ha tratado de modular la reactividad de los intermedios partiendo de precursores O-protegidos, aunque con escaso éxito. Dadas estas limitaciones, no se encuentran muchos ejemplos en la bibliografía de

aplicaciones en reacciones intermoleculares de esta metodología.



Esquema 9: Aplicaciones en reacciones intermoleculares de *o*-QMs generados en medio ácido.

Recientemente, se han hecho ciertos avances en este campo concreto, ya sea empleando ácidos de Lewis (más concretamente con ácidos- π) o de Brönsted. Así, Ploypradith *et al.* han comprobado que algunos metales carbofilicos como el Pt (IV) o el Au (III) son capaces de promover este tipo de procesos de manera excelente,^(11a) si bien sujetos a importantes limitaciones derivadas de las características de los precursores (**A-18**) y de las olefinas (**A-19**) empleados en la reacción [4 + 2]. Por otra parte, indoles 1,3-disustituidos (**A-22**) también se han mostrado como *building blocks* adecuados para participar en cicloadiciones [4 + 2] con dienos estructuralmente análogos a las *o*-QMs (esquema 9).^(11b)

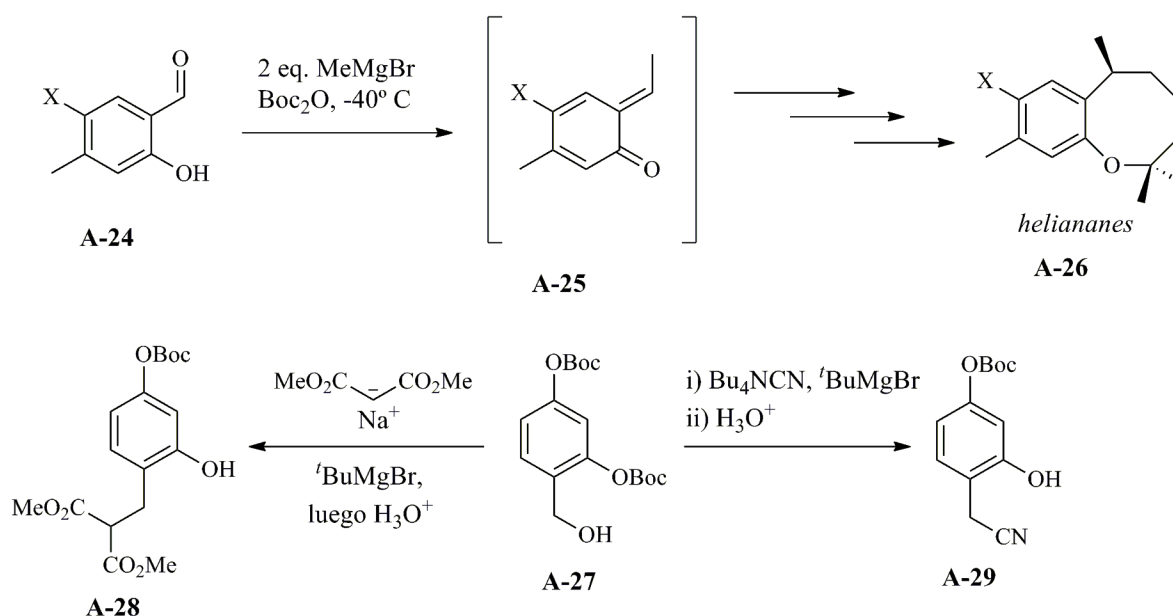
Además, en los últimos años se han desarrollado versiones asimétricas de esta metodología.

(11c)

- Como ya se ha mencionado, la formación de *o*-QMs en **medio básico** ha sido, hasta el momento, la vía más útil para la búsqueda de aplicaciones sintéticas. La principal causa reside en el

hecho de que es relativamente fácil acceder a este tipo de intermedios en condiciones mucho más suaves que en casos anteriores (incluso a baja temperatura). Además y de modo general, los nucleófilos no suelen ser inestables en condiciones básicas, lo cual es una gran ventaja en comparación con los métodos tratados en el punto anterior.

Desde que Smith fuese de los primeros en documentar que la tautomerización de una quinona para generar una *o*-QM transcurría con mucha mayor facilidad en presencia de una base,⁽¹²⁾ se han estudiado en detalle aplicaciones sintéticas de interés. Como en casos anteriores, se ha visto que la dificultad radica no tanto en la formación del intermedio deseado de una manera apropiada, sino en su participación en un proceso concomitante de forma controlada. Así, se podría resumir que la sofisticación a la que ha llevado el estudio realizado desde el citado descubrimiento de Smith ha desembocado en el empleo como precursores de *o*-QMs de *o*-hidroxialcoholes bencílicos protegidos con el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) (esquema 10).⁽¹³⁾

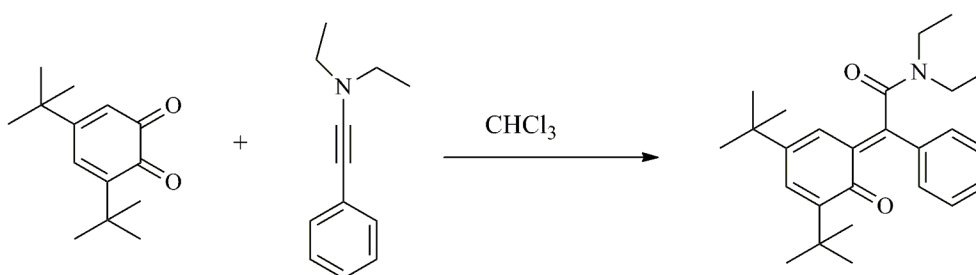


Esquema 10: Aplicaciones en reacciones intermoleculares de *o*-QMs generados en medio básico

- Finalmente, la posibilidad de **olefinación de una *o*-quinona** representa una alternativa que

Antecedentes bibliográficos

actualmente dista de tener alguna aplicación sintética útil. Resulta relativamente complicado obtener las quinonas empleadas como precursores, pues son altamente inestables. Es más, al enfrentar una *o*-quinona a un agente de olefinación se obtiene un *o*-QM que por lo general se muestra más reactivo en la reacción de olefinación que la propia quinona de partida. Consecuentemente, es posible generar *o*-QMs con esta metodología, pero no resulta sencillo encontrar una aplicación sintética.^(1,14)



Esquema 11: Generación de *o*-QM por olefinación de *o*-quinonas

2.2 CATÁLISIS EN CASCADA (TÁNDEM) Y SÍNTESIS DE HETEROCICLOS.

Hoy en día, uno de los campos de mayor actividad de la química orgánica sintética se centra en el desarrollo de nuevas reacciones catalíticas en cascada. Este tipo de procesos permiten acceder a estructuras realmente complejas de manera sencilla, mediante metodologías de elevada eficiencia atómica y en general con riesgos medioambientales asumibles. Se trata por lo tanto de una tendencia afín a los principios de la Química Verde.

El desarrollo de nuevos métodos de síntesis de heterociclos supone un reto de gran relevancia, ya que muchas sustancias farmacológicamente activas muestran un esqueleto estructural derivado

de compuestos heterocíclicos con una funcionalidad adecuada. El reconocimiento de estos motivos estructurales y el descubrimiento de nuevas reacciones que permitan su construcción de manera sencilla puede dar lugar a avances importantes no sólo en el contexto de la Química Orgánica Sintética, sino también en la Química Medicinal.⁽¹⁵⁾

2.2.1 ACTIVACIÓN DE DOBLES Y TRIPLES ENLACES: REACCIÓN DE CICLACIÓN ELECTROFÍLICA CATALÍTICA PROMOVIDA POR ÁCIDOS π .

Las reacciones de ciclación electrofílica son procesos en los que un doble o triple enlace activado experimentan el ataque intramolecular de un nucleófilo, conduciendo a la formación de una estructura cíclica. La activación electrofílica de un doble o un triple enlace se produce por una interacción entre la insaturación y el agente electrofílico. En este sentido, existen multitud de ejemplos en la bibliografía de activación electrofílica de triples enlaces mediada por especies tanto metálicas como no metálicas, sin embargo, nos centraremos en aquellas en las que el agente electrofílico empleado es un metal de transición.

Debido a que el modo de activación de una insaturación por una especie metálica no difiere en esencia de la interacción de un ácido de Lewis convencional con un grupo funcional heteroatómico (por ejemplo, un carbonilo), los profesores Fürstner y Davies han acuñado recientemente el término π -ácidos para referirse precisamente a los metales capaces de activar un doble o triple enlace carbono-carbono.⁽¹⁶⁾ Se ha observado que estas especies metálicas muestran una especial afinidad por funciones insaturadas ausentes de heteroátomos, como son las olefinas y los alquinos. Este fenómeno incluso se ha documentado para casos en los que hay presentes otros grupos funcionales tradicionalmente más afines a un metal de transición, como son por ejemplo los carbonilos.

Estos mismos autores definen el término “carbofilia” como esta especial afinidad de algunos

metales por las insaturaciones carbono-carbono. Algunas de las especies metálicas que se ajustan a estas observaciones son el Au (I y III) y el Pt (II y IV). Dado el auge que ha experimentado la catálisis con Au y Pt en este contexto, puede asumirse la relevancia de la química subyacente.

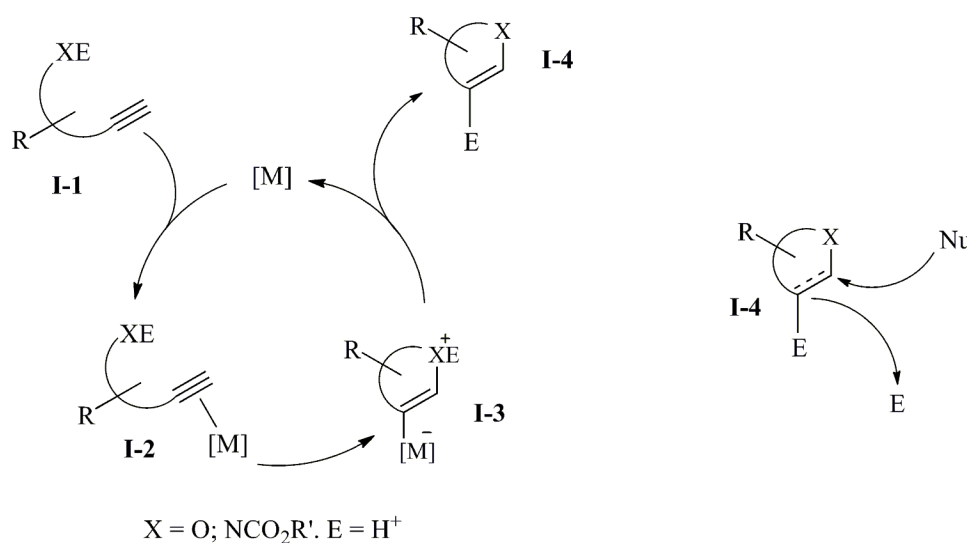
El tipo de enlace que se genera con la insaturación varía sensiblemente en función del electrófilo empleado. Así, cuando el electrófilo es un metal de transición, se forma una interacción con 2 componentes de enlace: σ -donación (de la insaturación al metal) y π -retrodonación (del metal a la insaturación). La estructura del intermedio así generado suele representarse como un híbrido de resonancia con 2 estructuras límite: un complejo π -insaturación-metal y un metalaciclo, tal y como se muestra en el esquema 12:



Esquema 12: Enlace insaturación-metal; formas resonantes.

Consecuentemente, se genera un intermedio activado capaz de evolucionar a través de un ataque nucleofílico sobre la insaturación. La regioquímica de este ataque varía en función del metal de transición empleado para activar electrofílicamente el doble o triple enlace y de diversos factores estructurales. En reacciones de ciclación (nucleófilos intramoleculares), un factor que se ha mostrado determinante es el tamaño de la cadena carbonada que separa el nucleófilo de la insaturación. No obstante, se acepta prácticamente con total generalidad que la ciclación ocurre siguiendo las reglas de cierre de anillos de Baldwin. Así, en ciclaciones que involucran cierres de anillos de 3 a 7 miembros, los procesos favorecidos son las adiciones *exo-trig* para alquenos y *exo-dig* para alquinos.

Este tipo de ciclaciones electrofílicas catalizadas por complejos metálicos se han desarrollado considerablemente para los casos particulares en los que el nucleófilo es un heteroátomo, de manera que el sustrato, además de presentar una insaturación, presenta una función oxigenada o nitrogenada; lo cual permite el acceso a heterociclos tanto oxigenados como nitrogenados.



Esquema 13: Mecanismo comúnmente aceptado para la ciclación electrofílica catalizada por metales de transición carbofílicos.

El mecanismo comúnmente aceptado para las ciclaciones electrofílicas catalizadas por metales de transición se muestra en el Esquema 13. Así, una vez ha tenido lugar el ataque nucleofílico intramolecular sobre el doble o triple enlace carbono-carbono activado, debe regenerarse la especie catalíticamente activa. Como puede observarse en el esquema 13, el intermedio tipo **I-3** formado debe evolucionar por reacción con un electrófilo para cerrar el ciclo catalítico. Este proceso, dado que dicho electrófilo suele ser un protón proveniente de la función heteroatómica, se conoce como protodesmetalación. La protodesmetalación es de carácter general para varios tipos de ciclaciones electrofílicas catalizadas por metales y existen evidencias de que es un paso del ciclo catalítico que transcurre con facilidad.

Tras el paso final de protodesmetalación, además de regenerarse la especie catalítica, se forma un producto **I-4**, típicamente un enol éter (si $X = O$), capaz de reaccionar *in-situ* con un reactivo apropiado. Cuando este reactivo tiene carácter electrófilo la nueva reacción ocurrirá por la posición 3 del enol-éter. Mientras que los reactivos nucleófilos pueden hacerlo por la posición 2. En el siguiente epígrafe se hará una breve revisión acerca de reacciones en cascada que implican la formación de enol-éteres como intermedios de reacción.

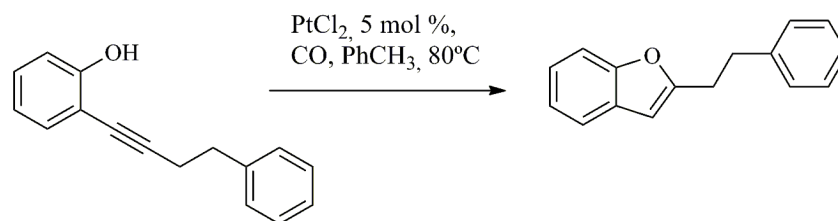
2.2.2 ENOL-ÉTERES EN SÍNTESIS ORGÁNICA: GENERACIÓN A TRAVÉS DE UNA CICLACIÓN ELECTROFÍLICA DE ω -ALQUINOLES CATALIZADA POR METALES DE TRANSICIÓN.

Como ya se ha comentado en el epígrafe anterior, los enol-éteres son *building-blocks* adecuados para la construcción de motivos estructurales complejos. No obstante, sus aplicaciones sintéticas se ven a menudo mermadas debido a la naturaleza inestable de este tipo de especies químicas, lo cual dificulta considerablemente su aislamiento en muchos casos. Este hecho se ve reflejado en el pequeño número de enol-éteres comercialmente asequibles, lo cual causa una notable pérdida de generalidad en las aplicaciones sintéticas en las que participan.

Recientes estudios han puesto de manifiesto que la ausencia de enol-éteres funcionalizados comercialmente asequibles puede ser subsanada de una forma satisfactoria mediante procesos de ciclación electrofílica catalítica de ω -alquinoles. Esta vía permite, de manera sencilla, sintetizar enol-éteres que de otra forma serían difícilmente accesibles. Se mostrarán a continuación algunos ejemplos escogidos de la bibliografía que ilustran lo señalado hasta este punto.

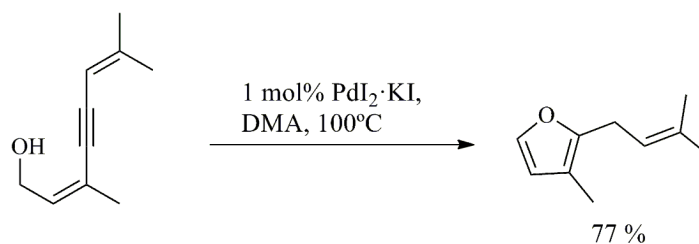
Especialmente adecuado resulta el empleo de la reacción de ciclación electrofílica de alquinoles para la síntesis de benzofuranos. Así, se pueden construir sistemas funcionalizados, por

ejemplo partiendo de *o*-alquinilfenoles se sintetizan fácilmente benzofuranos 2-sustituidos:⁽¹⁷⁾



Esquema 14: Síntesis de benzofuranos. *Fürstner et al.*

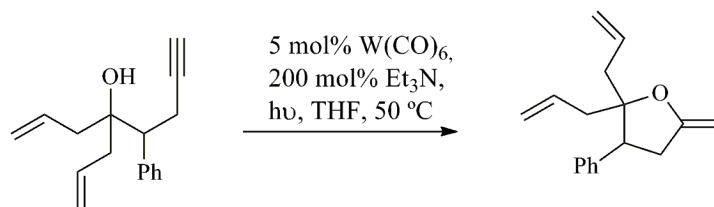
También se ha empleado esta estrategia para la síntesis de furanos 2,2 disustituídos. La reacción transcurre a través de una ciclación electrofílica de alquenofoles, que conduce a la formación de un enol-éter. Este enol-éter experimenta reacciones de isomerización de olefinas, a través de procesos sucesivos de inserción migratoria, β -eliminación de H promovida por el metal de transición, para dar lugar al producto termodinámicamente más estable:



Esquema 15: Síntesis de furanos 2-funcionalizados

Paralelamente, si se desea construir un enol-éter exocíclico, es interesante evitar este tipo de procesos de isomerización para evitar la formación del producto endocíclico. En este contexto, ha sido posible aislar determinados enol-éteres exocíclicos con un patrón de concreto determinado que conduce a una estabilización del producto obtenido.⁽¹⁸⁾ A modo de ejemplo, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado un método de síntesis de enol-éteres exocíclicos mediante una reacción de alcox ciclación 5-*exo* de pentin-1-oles catalizada por $W(CO)_5 \cdot NEt_3$, generado *in-situ*

(ver esquema 16).⁽¹⁹⁾



Esquema 16: Síntesis de enol-éteres exocíclicos catalizada por un complejo de wolframio

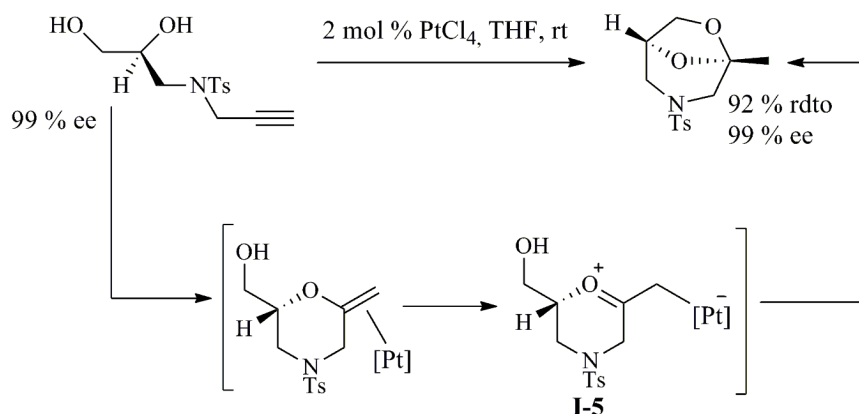
En cuanto al aprovechamiento sintético de los enol-éteres generados, su marcada reactividad permite que se involucren con facilidad en procesos tanto intramoleculares como intermoleculares. En el siguiente apartado se analizarán brevemente algunos avances recientes en este campo.

2.2.3 REACCIONES EN CASCADA QUE IMPLICAN UN PASO INICIAL DE FORMACIÓN DE UN ENOL-ÉTER

2.2.3.1 REACCIONES INTRAMOLECULARES

En este apartado nos vamos a referir a reacciones en cascada en las cuales una vez generado el enol-éter este reacciona de forma intramolecular con alguna funcionalidad contenida en la propia estructura del enol-éter.

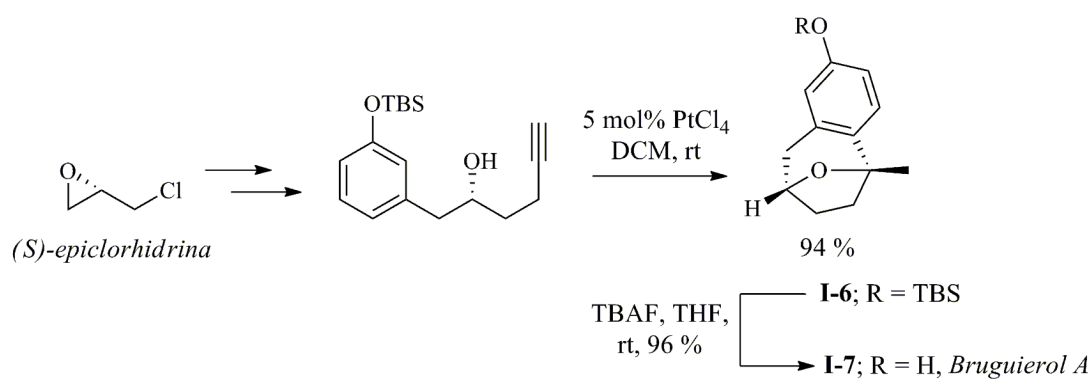
Así, por ejemplo, mediante esta metodología, se han conseguido sintetizar acetales bicíclicos como los que se muestran en el Esquema 17. Esta reacción transcurre a través de la formación inicial de un enol-éter exocíclico que puede ser activado por el catalizador metálico para generar una especie intermedia de tipo ión oxonio. La adición nucleofílica intramolecular del grupo hidroxilo conduce a la formación de acetales bicíclicos de forma diastereoselectiva.⁽²⁰⁾



Esquema 17: Síntesis de acetales bicíclicos a partir de alquindioles.

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado recientemente reacciones en cascada de hidroalcoxilación-ciclación tipo Prins diastereoselectivas, en las que el catión oxonio generado en el medio de manera análoga al caso anterior, reacciona con una olefina intramolecularmente.⁽²¹⁾

De una manera muy similar, se ha conseguido llevar a cabo una reacción de cicloisomerización-arilación muy útil, que permitió acceder a la síntesis del producto natural *Bruguirol A* con un 69 % de rendimiento en 5 etapas sintéticas. También se sintetizaron otros análogos estructurales del *Bruguirol A* (ver esquema 18).⁽²²⁾



Esquema 18: Síntesis total del *Bruguirol A*

2.2.3.2 REACCIONES INTERMOLECULARES

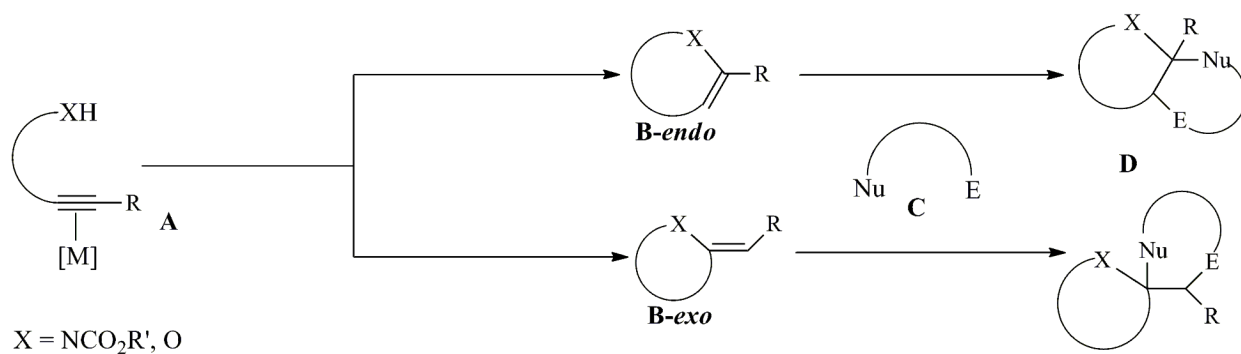
Para finalizar con esta breve revisión bibliográfica, se indicarán a continuación algunos ejemplos en los que se ha empleado esta metodología de ciclación electrofílica catalítica para el desarrollo de procesos catalíticos en cascada en los cuales el enol-éter formado inicialmente reacciona intermolecularmente con un segundo reactivo.



Esquema 19: Reacción en cascada de cicloisomerización-cicloadiición Diels-Alder

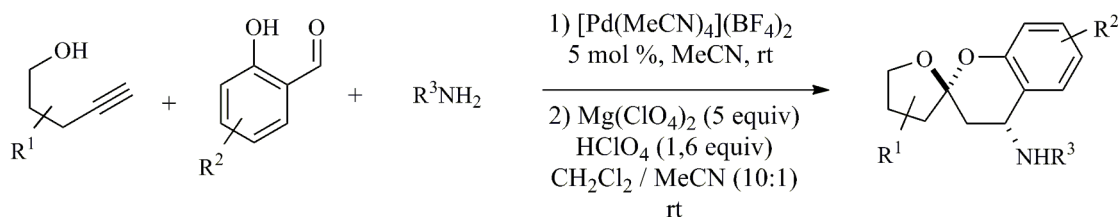
Así, se ha documentado que el diseño adecuado de un alquínol (**A-30**) permite acceder a dienos capaces de experimentar una reacción de cicloadiición [4 + 2] tipo Diels-Alder con dienófilos apropiados como la *N*-fenilmaleimida:⁽²³⁾

Por otro lado, con el objetivo de explotar más aún la reactividad que ofrece un enol-éter, en los últimos años se ha desarrollado un nuevo concepto sintético que implica la formación inicial de un enol-éter y su reacción posterior con un sistema **C** bidentado nucleófilo-electrófilo.



Esquema 20: Nuevo concepto sintético recientemente desarrollado en nuestro grupo de investigación.

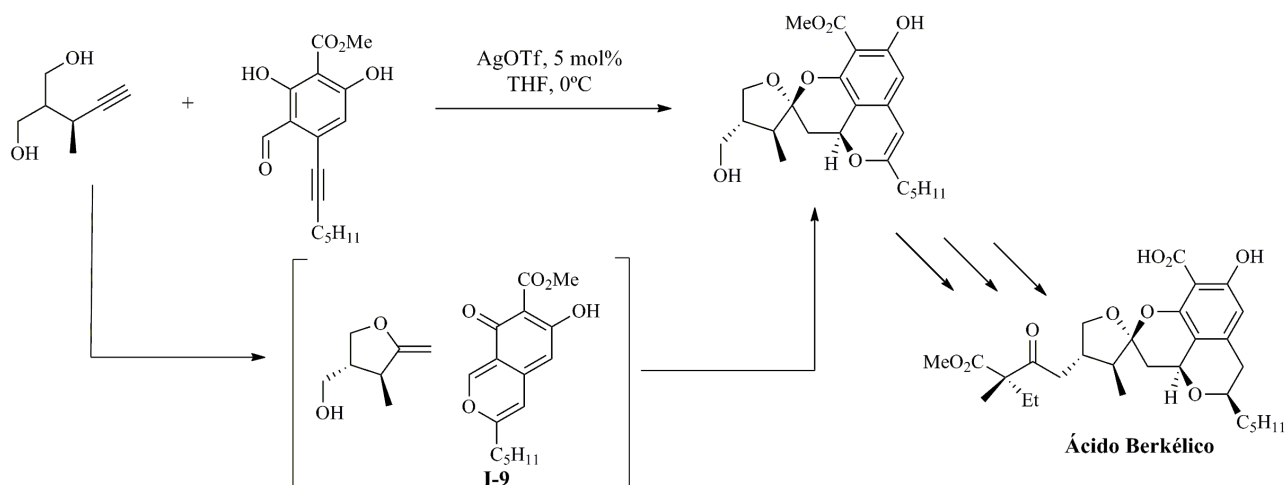
Un ejemplo de esta metodología es la reacción de acoplamiento multicomponente entre un enol-éter generado *in-situ*, un derivado de salicilaldehído y una anilina para la construcción de espiroacetales crománicos funcionalizados (esquema 21).



Esquema 21: síntesis diastereoselectiva de espiroacetales crománicos

Además, esta metodología ha sido satisfactoriamente aplicada en la síntesis diastereoselectiva de espiroquinolinas y furoquinolinas funcionalizadas, mediante un proceso catalítico en cascada y multicomponente.⁽²⁴⁾

Todos estos avances en nuestro grupo de investigación han culminado recientemente en la síntesis multigramo de otro producto natural, el *Ácido Berkélico*, empleando una estrategia sintética sin grupos protectores. En la construcción del núcleo del *Ácido Berkélico* se emplea una reacción catalítica en cascada que involucra un enol-éter y un *o*-QM (**I-9**) generado *in-situ*.⁽²⁵⁾



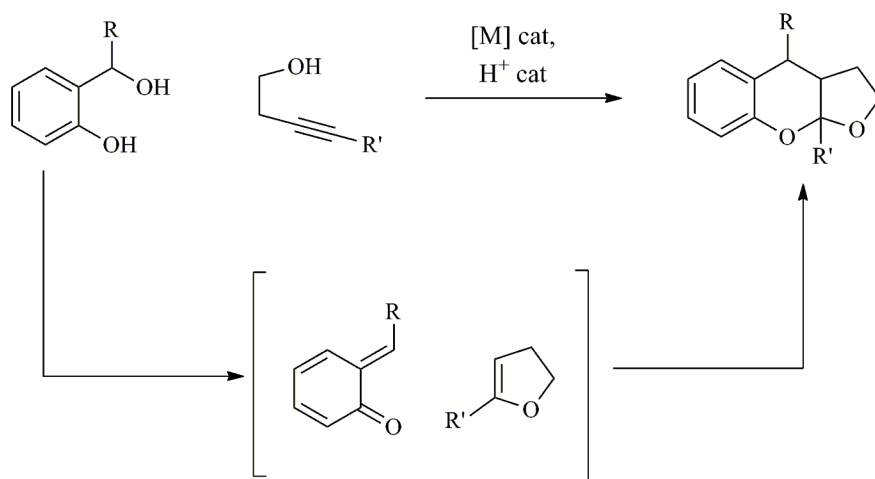
Esquema 22: Síntesis del núcleo del Ácido Berkélico

2.3 OBJETIVOS

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación en el campo de las ciclaciones electrofílicas catalíticas y la catálisis en cascada, nos planteamos el desarrollo de una nueva reacción catalítica en cascada que involucrase un *o*-QM generado en medio ácido. Dada la escasez de metodologías que permiten acceder a este tipo de intermedios y conociendo también las limitaciones sintéticas, nos pareció interesante estudiar la reactividad de un *o*-QM frente a un enol-éter generado *in-situ* a través de una reacción de cicloisomerización de un alquínol.

Además, como ya se ha revisado en anteriores epígrafes, una reacción de cicloisomerización permite acceder a enol-éteres capaces de experimentar reacciones de cicloadición [4 + 2] con demanda electrónica normal (tipo Diels-Alder) y con demanda electrónica inversa. Dados los antecedentes del grupo, las principales incógnitas en cuanto a la viabilidad del proceso serían por un lado la compatibilidad de la ciclación electrofílica catalítica en medio ácido y por el otro la

diastereoselectividad de la reacción [4 + 2] con demanda inversa.



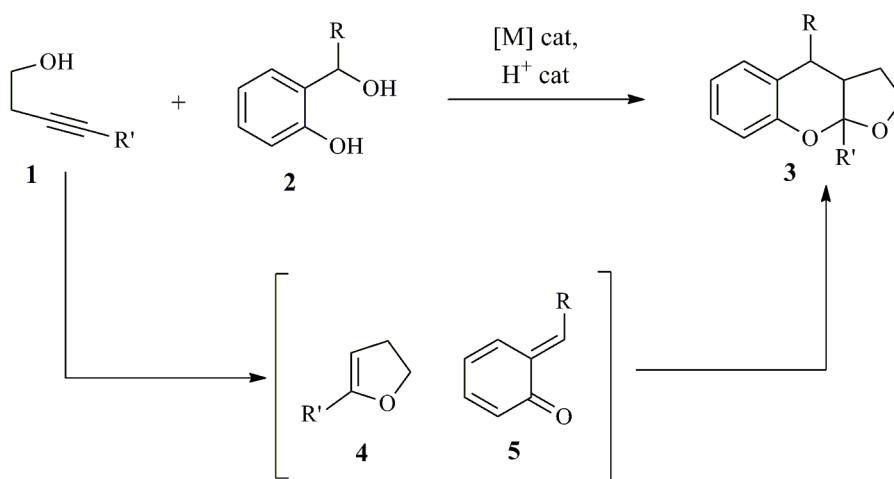
Esquema 23: Objetivos planteados para este trabajo

Con esto finaliza la presentación de los antecedentes bibliográficos y los objetivos y a continuación se discuten los resultados obtenidos experimentalmente.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se ha descrito en los antecedentes bibliográficos, es posible generar un *o*-QM a partir de diferentes materiales de partida y atraparlo con una olefina mediante una reacción de cicloadición [4 + 2] con demanda electrónica inversa. No obstante, una búsqueda en la bibliografía indica que no existe ningún ejemplo descrito de esta índole en el que la olefina electrónicamente rica (p.ej. un enol-éter) se forme *in-situ*. Se propone por lo tanto, desarrollar un nuevo proceso catalítico en cascada para el acoplamiento de un *o*-QM y un enol-éter mediante una reacción de cicloadición con demanda electrónica inversa, en la que ambos intermedios, el *o*-QM y el enol-éter, se forman *in-situ* (esquema 24):



Esquema 24: Objetivos planteados para este trabajo

Así, lo que se plantea es la reacción entre un alquínol **1** y un alcohol bencílico **2** para generar acetales crománicos fusionados **3**, en un proceso promovido por una mezcla de un ácido de Brønsted y un complejo metálico. Por un lado se cree que el ácido de Brønsted puede reaccionar con **2** para generar el *o*-QM intermedio **5**. Por otra parte, el complejo metálico debería ser capaz de promover una cicloisomerización del alquínol **1** para formar el enol-éter **4** (esquema 24). La

posterior reacción de cicloadición formal entre estos dos intermedios debería dar lugar a los acetales crománicos fusionados deseados **3**. Lo que se pretende es evaluar la viabilidad de esta propuesta para posteriormente abordar un estudio más profundo de la reacción si los resultados iniciales fuesen satisfactorios.

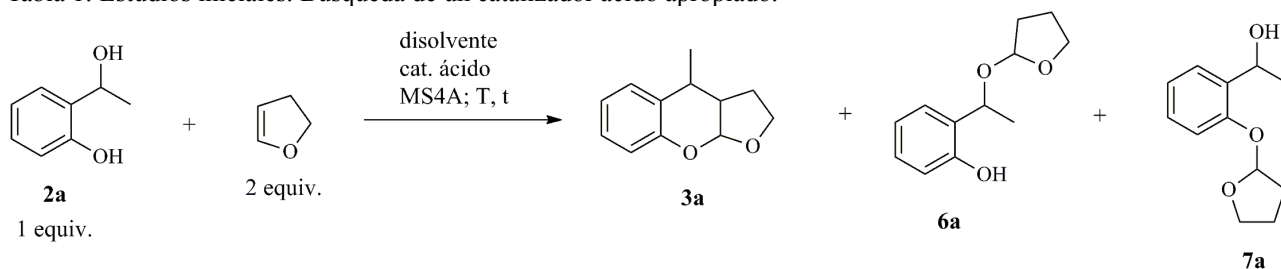
3.1 RESULTADOS PRELIMINARES: OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN

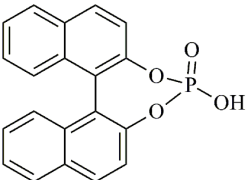
En una primera aproximación a la reacción catalítica en cascada que se persigue como objetivo, se realizaron una serie de experimentos preliminares para indagar acerca de las condiciones de reacción más adecuadas para llevar a cabo el acoplamiento intermolecular entre un *o*-QM y un enol-éter.

Para ello se utilizó un enol-éter preformado y asequible comercialmente como es el 2,3-dihidrofurano. Un resumen de estos resultados se muestra en la tabla 1.

Esta reacción inicial se llevó a cabo mezclando 2,3-dihidrofurano con 1-(*o*-hidroxifenil)etanol **2a** y un catalizador ácido en diferentes disolventes, en presencia de tamiz molecular (MS4A). Inicialmente, se realizaron diferentes pruebas para tratar de encontrar el disolvente más apropiado para la reacción de cicloadición intermolecular, siendo los disolventes clorados (DCM y DCE, entradas 1 y 2) los más adecuados en este sentido. Otros disolventes condujeron a productos no deseados, llegando incluso a no observarse evolución alguna de la reacción. Cabe destacar que el uso de disolventes polares (MeCN, THF, entradas 3 y 4) no condujo a la obtención de los productos esperados. Así, cuando se empleó MeCN (entrada 3), se recuperó el material de partida, mientras que si el disolvente utilizado es THF (entrada 4), se observó la formación del producto de *o*-alquilación **7a**. Asimismo, en un medio apolar (tolueno, entrada 6) tampoco se obtuvo el producto buscado **3a**, observándose la formación de una mezcla de productos que no pudieron ser identificados.

Tabla 1: Estudios iniciales. Búsqueda de un catalizador ácido apropiado.



Entrada	Catalizador	Disolvente	T	t (h)	Producto obtenido	Rdto (%) ^[a]
1 ^[b]	HBF ₄	DCM	rt	15	3a	22 ^[c]
2 ^[b]	HBF ₄	DCE	50 °C	20	3a	21 ^[c]
3	HBF ₄	MeCN	50 °C	60	- ^[d]	-
4	HBF ₄	THF	50 °C	40	7a	< 10%
5		THF	rt	15	- ^[e]	-
6	HBF ₄	PhCH ₃	50 °C	180	- ^[e]	-
7	(PhO) ₂ PO ₂ H	DCM	rt	15	6a	< 10 %
8	Tf ₂ NH	DCM	rt	15	7a	< 10 %
9	H ₂ SO ₄	DCM	rt	15	7a	< 10 %
10	HBF ₄	DCM	reflujo	15	3a	19 ^[c]

^[a] Rendimiento del producto aislado. ^[b] La reacción se llevó a cabo con proporciones 1:1 del sustrato **2a** y dihidrofurano. ^[c] Se obtienen mezclas de diastereoisómeros en proporciones variables 1:1-2:1. ^[d] Se recuperó el material de partida. ^[e] Se obtuvo una mezcla de productos que no pudieron ser identificados.

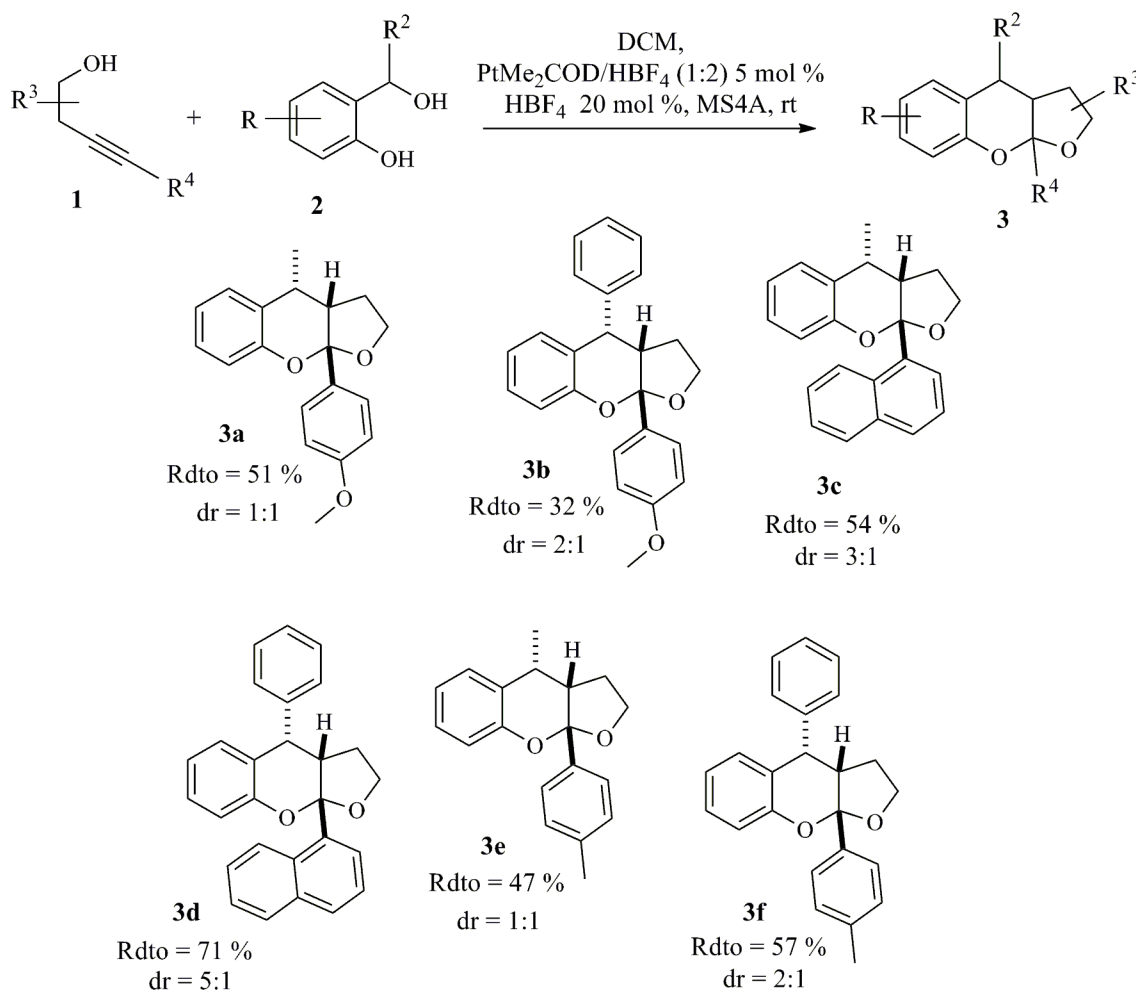
En cuanto a los ácidos empleados, de los resultados obtenidos en los ensayos realizados se deduce que el empleo de un ácido fuerte como el HBF₄ resulta trascendental para generar el *o*-QM (entradas 1, 2 y 10); mientras que otros ácidos más débiles como Tf₂NH, (PhO)₂PO₂H, (entradas 7 y 8) o el ácido sulfúrico (entrada 9), no fueron capaces de generar el *o*-QM, observándose únicamente la formación de los productos **6a** y **7a** provenientes de la reacción de *o*-alquilación del sustrato de partida **2a** con bajo rendimiento.

Por lo tanto, a pesar de que el rendimiento era moderado, se tomaron como condiciones ideales de reacción las que se indican en la entrada 1 de la tabla 1.

3.2 OBTENCIÓN DE ACETALES CROMÁNICOS FUSIONADOS

Una vez optimizadas las condiciones de la reacción de cicloadición, se comenzó a estudiar la reacción catalítica en cascada propuesta como objetivo de nuestra investigación.

Tabla 2: Resumen de los acetales crománicos fusionados obtenidos. Se muestra la configuración del diastereoisómero mayoritario.



Un sistema catalítico que parece ideal para llevar a cabo la reacción catalítica en cascada propuesta en el esquema 24 es la combinación de [PtMe₂(COD)] y HBF₄. La reacción de este complejo de platino con el HBF₄ da lugar al complejo catiónico [PtMe₂(COD)](BF₄)₂ liberándose dos moléculas de metano. Es bien conocido que las especies de platino(II) catiónico catalizan la

reacción de cicloisomerización de alquinoles en condiciones muy suaves. Por otra parte, sabemos que la presencia del ácido prótico HBF_4 permite la formación del *o*-QM a partir de los alcoholes bencílicos empleados.

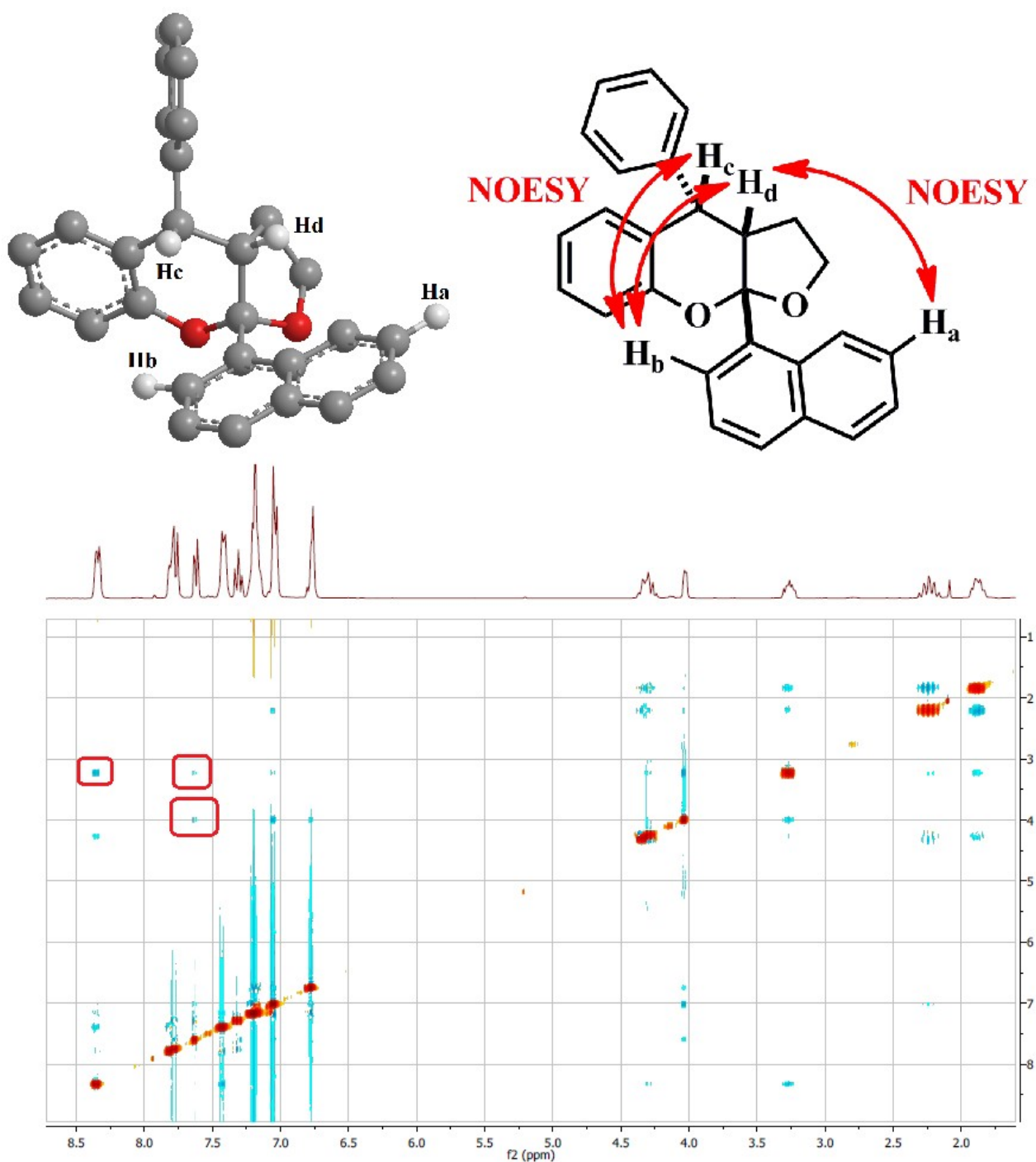
Así, cuando diferentes alquinoles **1** y alcoholes bencílicos **2** se mezclaron en DCM, en presencia de MS4A y empleando como catalizadores $[\text{PtMe}_2(\text{COD})](\text{BF}_4)_2$ 5 mol %, y HBF_4 20 mol % se obtuvieron diferentes acetales crománicos fusionados **3** (tabla 2). Los cicloaductos se obtuvieron en rendimientos variables entre 32 % y 71 % y como mezcla de 2 diastereoisómeros. Además, los butinoles **1** empleados aceptaron diferentes tipos de sustitución arílica en el triple enlace. Por otra parte, los alcoholes bencílicos **2** utilizados soportaron funcionalización tanto alifática como aromática (tabla 2).

Aunque se conoce que otros catalizadores de oro y platino (AuCl_3 , $[(\text{Johnphos})\text{Au}](\text{BF}_4)$, $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$, PtCl_4) son capaces de promover la cicloisomerización de alquinoles en condiciones suaves, los ensayos realizados indicaron que únicamente el sistema catalítico indicado anteriormente ($[\text{PtMe}_2(\text{COD})] / \text{HBF}_4$ (1:2)) conducía a la formación de los productos deseados.

3.3 ESTUDIO DE LA DIASTEREOSELECTIVIDAD DE LA REACCIÓN

Como se muestra en la tabla 2, la reacción dió lugar a los productos **3** como mezcla de dos diastereoisómeros únicamente. En este sentido se ha de señalar que aunque teóricamente se podrían obtener hasta 4 diastereoisómeros, únicamente se observó la formación de dos de ellos. Además, se observó también que a medida que aumenta el tamaño de los sustituyentes R^2 y R^4 , se incrementa la diastereoselectividad. Así, destaca el producto **3d**, que fue obtenido con buena diastereoselectividad (5:1). Además, en este caso se pudo aislar el diastereoisómero mayoritario y analizar la configuración relativa de sus estereocentros mediante técnicas de análisis de Resonancia Magnética Nuclear.

En concreto el análisis de los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del espectro ^1H -RMN junto con el análisis del espectro NOESY permitió conocer la estructura del diastereoisómero mayoritario del producto **3d** (esquema 25):



Esquema 25: Representación tridimensional de la configuración más estable del diastereoisómero mayoritario de **3d** según cálculos MM-2. Espectro 2D-NOESY del diastereoisómero mayoritario de **3d**.

Discusión de resultados

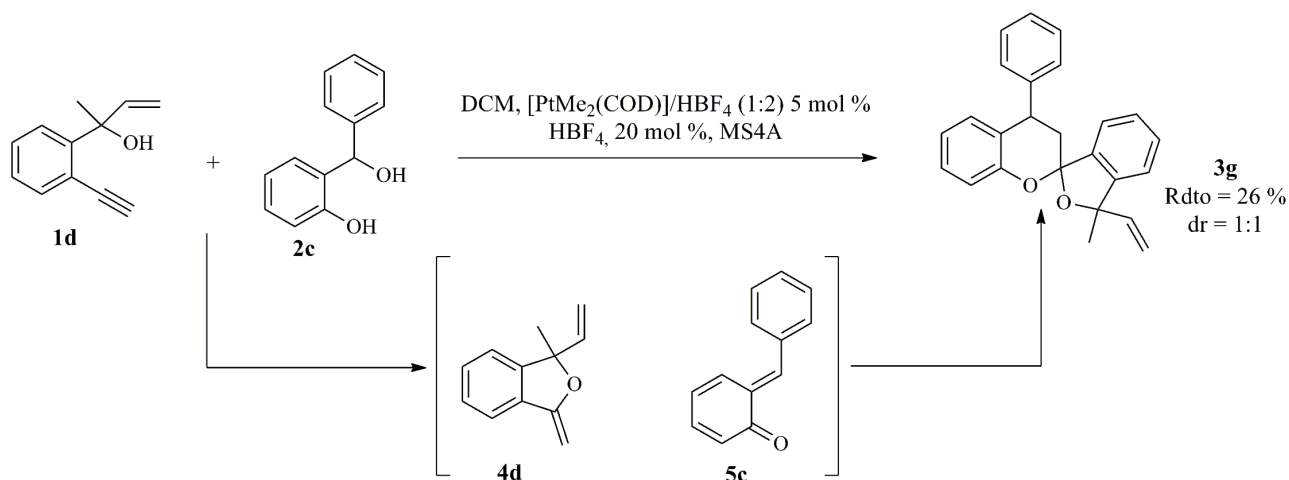
Las señales más representativas del espectro $^1\text{H-RMN}$ son las siguientes: centrado a 8,46 ppm se observa un multiplete que fue asignado al protón H_a . El doblete centrado a 7,72 ppm ($J = 7,3$ ppm) fue asignado al protón H_b . A 4,14 ppm se observa un doblete ($J = 5,5$ Hz) que fue asignado al protón H_c . Este protón se acopla escalarmente con el protón H_d (correspondiente al multiplete observado a 3,38 ppm). El valor de la constante de acoplamiento indicada, es un valor típico para acoplamientos de tipo axial-ecuatorial (esquema 25).

En el experimento 2D-NOESY realizado se observa acoplamiento no escalar entre la señal de 8,46 ppm (asignada a H_a) y la señal de 3,38 ppm (H_d); y entre la señal de 7,72 ppm (H_b) y las señales de 4,14 ppm (H_c) y de 3,38 ppm (H_d) (esquema 25).

Todo ello nos indica que el átomo de hidrógeno H_c , el átomo de hidrógeno H_d y el anillo de naftaleno están hacia el mismo lado del plano que forma el esqueleto de la molécula del diastereoisómero mayoritario de **3d**.

3.4 SÍNTESIS DE ESPIROACETALES CROMÁNICOS

Con el objetivo de extender la utilidad sintética de la reacción anterior se pensó en aplicar esta misma metodología a la formación de espiroacetales crománicos. Se pensó que el pentinol **1d** conduciría a la formación de un enol-éter exocíclico **4d**, mediante una reacción de ciclación electrofílica. Este intermedio reaccionaría de manera similar a sus análogos endocíclicos con el *o*-QM **5c** generado a partir de su precursor **2c** para formar el espiroacetal crománico **3g**. Así, cuando se llevó a cabo la reacción entre el alquínol **1d** y el (*o*-hidroxifenil)fenilmetanol **2c**, en DCM como disolvente, en presencia de MS4A como tamiz molecular, 5 mol % de $[\text{PtMe}_2(\text{COD})] / \text{HBF}_4$ (1:2), 20 mol % de HBF_4 a temperatura ambiente durante 15 horas, se observó la formación del producto de reacción **3g** con un rendimiento del 26 % y baja diastereoselectividad (esquema 26).



Esquema 26: síntesis de espiroacetales crománicos

Es necesario destacar que esta nueva síntesis de espiroacetales crománicos facilitaría la construcción del núcleo de multitud de productos naturales y de otros análogos estructurales, con interés farmacológico dada la abundancia de este motivo estructural en la naturaleza.

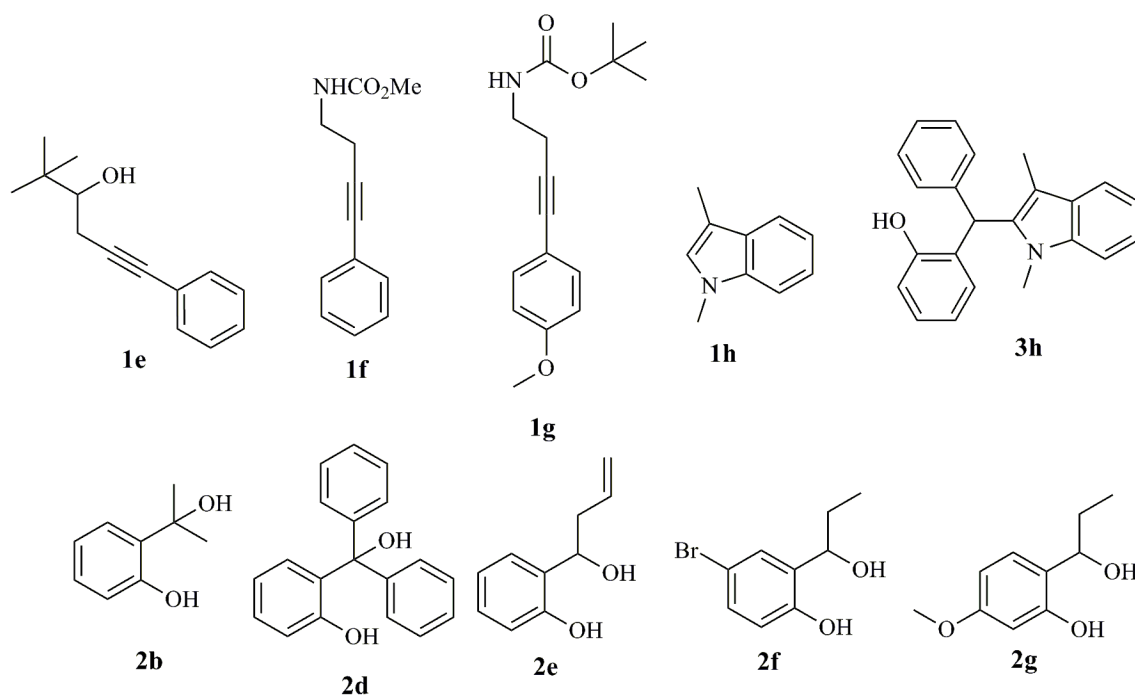
3.5 OTROS SUSTRATOS EMPLEADOS

En un intento de ampliar la generalidad de la reacción, se ensayaron otros sustratos que no condujeron a los correspondientes productos buscados. Algunos de estos sustratos se muestran en la tabla 3.

De entre los sustratos que se muestran en la tabla 3, cabe destacar que el butinol **1e**, no condujo a la formación del correspondiente acetal fusionado **3**, sino que se obtuvo una mezcla de productos que no pudieron ser identificados. Los *N*-alquilcarbamatos **1f** y **1g** condujeron a la formación de un producto de hidratación del triple enlace. El *N*-metil-3-metilindol **1h** condujo a un producto de reagrupamiento **3h** de forma cuantitativa, tras 5 días a reflujo de DCE en presencia de TFA. Finalmente, hay que destacar que los alcoholes bencílicos **2b** y **2d** tampoco condujeron a la

formación de los correspondientes acetales **3** y que el sustrato **2g** no se pudo preparar mediante la metodología empleada para sintetizar el resto de alcoholes bencílicos **2** (tabla 3):

Tabla 3: Sustratos que no condujeron a la formación de los productos deseados **3**.



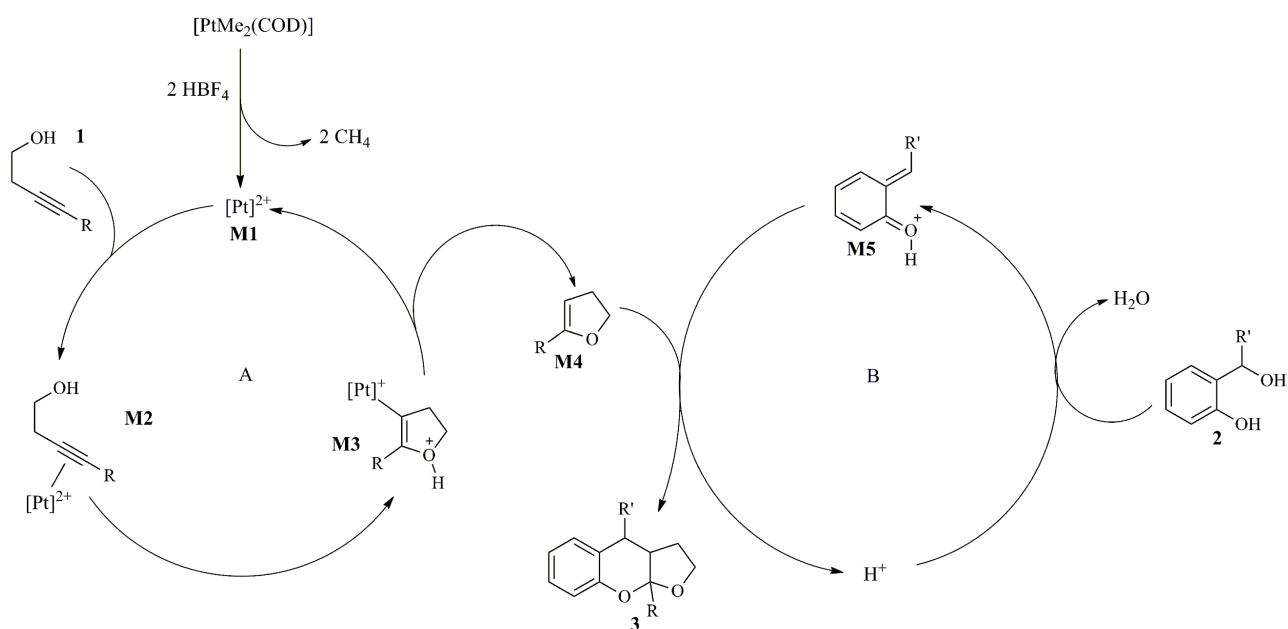
3.6 PROPUESTA MECANÍSTICA

En base a lo que se conoce tanto de la formación de *o*-QMs en medio ácido como de la ciclación electrofílica catalítica de alquinoles, se realiza la siguiente propuesta mecanística plausible:

Se propone un mecanismo compuesto de 2 ciclos catalíticos. Cada catalizador ($[\text{PtMe}_2(\text{COD})]^{2+}$ y HBF_4) actúa de manera independiente en cada uno de estos ciclos, de manera que se trataría de un ejemplo de catálisis tándem ortogonal, que se define como un proceso que consta de dos (o más) catalizadores (o precatalizadores) independientes donde cada uno de ellos cataliza una transformación química independiente. Además, en los procesos de catálisis ortogonal, el segundo ciclo catalítico tiene lugar en el mismo momento en el que se genera el intermedio

proveniente del primer ciclo catalítico. Atendiendo a esta definición, podemos afirmar que la propuesta mecanística mostrada en el esquema 27 se ajusta a dicha definición, y por tanto, nuestro proceso puede considerarse como un ejemplo claro de “catálisis tándem ortogonal”.⁽²⁶⁾

En el ciclo A, la especie **M1** de Pt²⁺ se genera tras la reacción del precatalizador [PtMe₂(COD)] con 2 equivalentes de HBF₄. Esta especie se coordina al triple enlace del alquino **1** para dar el complejo activado **M2**, capaz de experimentar una reacción de cicloisomerización. A continuación se forma el enol-éter **M4** a partir del intermedio **M3** tras un último paso de protodesmetalación, que regenera la especie catalítica **M1**.



Esquema 27: Propuesta mecanística

En un segundo ciclo B, un protón del ácido tetrafluorobórico promueve la formación del *o*-QM **M5**, a través de la protonación del alcohol bencílico **2** y la pérdida de agua de manera consecutiva. El *o*-QM **M5** generado reacciona con el enol-éter **M4** para dar el cicloaducto **3** correspondiente, liberando de nuevo el protón, que vuelve a comenzar el ciclo catalítico (esquema 27).

PARTE EXPERIMENTAL

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 GENERAL

4.1.1 CONDICIONES DE TRABAJO

Las reacciones fueron llevadas a cabo en atmósfera inerte de Argón (99,999%), aplicando técnicas de Schlenk, en un RR98030 Carousel Reaction Station™ de Radleys Discovery Technologies; equipado con tubos con tapones herméticos provistos de válvula. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su utilización.

Las reacciones a baja temperatura durante tiempos prolongados se utilizaron baños de 2-propanol refrigerados por una sonda de inmersión de un criogenizador Julabo® F70, con controlador de temperatura. Para las realizar adiciones a baja temperatura, se prepararon mezclas frigoríficas de hielo y agua o hielo y acetona, en función de la temperatura requerida.

4.1.2 DISOLVENTES

Los disolventes empleados fueron adquiridos con buenos niveles de pureza. El tetrahidrofurano y el dietil éter fueron secados empleando un sistema de purificación de disolventes PureSolv® inmediatamente antes de ser utilizados.

Diclorometano y 1,2-dicloroetano fueron secados haciéndolos refluir bajo atmósfera inerte de nitrógeno, sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destilaron y almacenaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno.

4.1.3 CROMATOGRAFÍA

Las purificaciones por cromatografía de columna fueron llevadas a cabo sobre un soporte de gel de sílice 60 (230-400 mesh). La mezcla de eluyentes empleada fue hexano/acetato de etilo o hexano/dietil éter en proporciones variables de 3:1 a 10:1, en función del R_f del material a purificar.

En las ocasiones en las que fue requerido, el transcurso de las reacciones se siguió mediante cromatografía de capa fina (TLC) en placas de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄ sobre soporte de aluminio, revelándose con una disolución ácida de Vanillin, ReagentPlus®, 99% en etanol y posterior calefacción.

4.2 TÉCNICAS EXPERIMENTALES: ESPECTROSCOÍA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Los espectros de ¹H RMN se registraron en los espectrómetros Bruker NAV-400 (400 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz), Bruker AC-300 (300 MHz), Bruker AV-300 (300 MHz) y Bruker DPX-300 (300MHz). Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente (CHCl₃: 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, m: multiplete), constantes de acoplamiento (*J* en Hz), integración y asignación.

Los espectros de ¹³C se registraron en los espectrómetros Bruker NAV-400 (100 MHz), Bruker AV-400 (100 MHz), Bruker AC-300 (75 MHz), Bruker AV-300 (75 MHz) y Bruker DPX-300 (75 MHz) con desacoplamiento de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente (CHCl₃: δ 76,9). Para cada producto los datos se expresan: desplazamiento químico, asignación (C).

4.3 PREPARACIÓN DEL MATERIAL DE PARTIDA

Los compuestos: 2-((trimetilsilil)etnil)benzaldehído, 3-pentin-1-ol, 2-hidroxibenzaldehído, 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído y 2-hidroxibenzoato de metilo fueron adquiridos comercialmente y se emplearon sin necesidad de purificación.

4.3.1 PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACIÓN DE ALQUINOLES **1a-1d**.

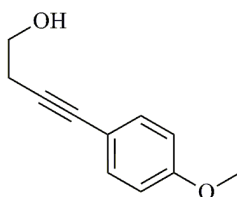
4.3.1.1 4-*aril*-3-butin-1-oles

A una disolución del correspondiente yoduro de arilo (30 mmol, 1,5 equiv) en trietilamina (20 ml), se añadieron el complejo Pd(PPh₃)₂Cl₂ (421 mg, 3 mol %) y CuI (229 mg, 6 mol %) bajo atmósfera de Argón. Tras 10 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió gota a gota 3-butin-1-ol (20 mmol, 1 equiv). La mezcla resultante se calentó a 70 °C hasta el día siguiente.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se verificó por TLC la desaparición del material de partida y se dejó que la reacción alcanzase temperatura ambiente. A continuación se añadió dietil éter, observando la precipitación de sales de amonio. Se procedió a filtrar sobre Celita ® y sílica gel, eluyendo con dietil éter.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 2:1), dando lugar a los 4-*aril*-3-butin-1-oles empleados.

4-(4-metoxifenil)-3-butin-1-ol (1a)



Sólido Blanco

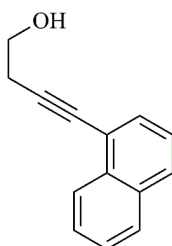
Purificado por cromatografía.

$R_f = 0,2$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,44 (d, 2H); 6,96 (d, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,70 (t, 2H); 2,22 (t, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160,3; 133,3; 115,0; 113,9; 102,6; 81,9; 61,0; 22,7.

4-(naftalen-1-il)-3-butin-1-ol (1b)



Aceite marrón

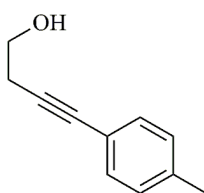
Purificado por cromatografía.

$R_f = 0,2$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,35 (d, 1H); 7,89-7,41(m, 7H); 3,95 (t, 3J 6,5 Hz, 2H); 2,89 (t, J 6,2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 133,3; 131,0; 128,3; 128,0; 126,3; 121,5; 102,6; 79,7; 62,3; 25,4.

4-(4-metilfenil)-3-butin-1-ol (1c)



Sólido marrón

Purificado por cromatografía.

$R_f = 0,2$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,43 (d, $^3J = 7,28$ Hz, 2H); 7,20 (d, $^3J = 7,28$ Hz, 2H); 3,70 (d, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,22 (t, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138,1; 132,2; 128,7; 119,7; 106,9; 81,5; 61,3; 22,7; 21,3.

4.3.1.2 2-(2-etinilfenil)-3-buten-2-ol (1d)

El sistema compuesto por un matraz de 2 bocas y un embudo de adición compensada fue previamente evacuado y flambeado por calefacción. A una disolución de 2-((trimetilsilil)etinil)benzaldehído (4,4 g, 21,75 mmol) en THF (55 ml) se adicionó gota a gota una disolución 1,5 M de metillitio en dietil éter, a 0°C . Se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente poco a poco y bajo agitación. Una vez concluida la reacción (se observó la desaparición

Parte experimental

del material de partida por TLC), se paró añadiendo una disolución acuosa saturada de cloruro amónico. A continuación se evaporó el THF y se extrajo con dietil éter. Tras secar con sulfato de sodio anhidro y evaporar el disolvente, se obtuvo un crudo de reacción que fue purificado mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 10:1) y posteriormente caracterizado como 1-(2-((etniltrimetilsilil)fenil)etanol.

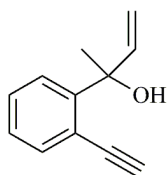
El alcohol bencílico obtenido (3,56 g; 16mmol) se sometió a las condiciones de oxidación de Jones, disolviéndolo en acetona (35ml) y adicionando sobre la disolución gota a gota el Reactivo de Jones mediante un embudo de adición compensada. La adición se detuvo al observar persistencia de color naranja en la mezcla de reacción (exceso de Reactivo de Jones). A continuación, se filtró la mezcla sobre Celita ®, arrastrando con dietil éter. Tras concentrar a vacío, se extrajo el residuo con dietil éter. Finalmente, el secado y la evaporación de la fase orgánica permitió obtener un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía y caracterizado como 1-(2-((etniltrimetilsilil)fenil)etanona.

Un sistema compuesto por matraz de 2 bocas y embudo de adición compensada fue evacuado bajo calefacción para a continuación introducir una atmósfera inerte de Argón. El producto de la oxidación de Jones (1,5 mmol; 1,08mg) fue disuelto en dietil éter (10 ml) y a la mezcla de reacción se adicionó bromuro de vinil magnesio (1,0 M en THF, 1,8 mmol) por goteo, con agitación magnética, a 0°C. Se dejó que la reacción alcanzase lentamente temperatura ambiente y se dejó hasta el día siguiente. El exceso de reactivo de Grignard se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y agua. A continuación se extrajo con dietil éter y la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y concentrada a vacío. Se obtuvo así el 2-((2-(trimetilsililetinil)fenil)-3-buten-2-ol, que no fue purificado para la siguiente reacción.

En un matraz Schlenk provisto de imán se añadió el 2-((2-(trimetilsililetinil)fenil)but-3-en-2-ol (0,383 g; 1,57 mmol) en atmósfera inerte de Argón. Se añadieron 10 ml de THF y se disolvió el material de partida. A continuación se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (615 mg; 2,36 mmol),

Parte experimental

observando un oscurecimiento de la mezcla de reacción. Finalmente, se añadió agua destilada (0,3 ml) y se dejó la reacción agitando durante 5 horas. Cuando se había confirmado la desaparición del material de partida por TLC, se eliminó el THF de la reacción a vacío y se extrajo la reacción con dietil éter. Se obtuvo así un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía, dando lugar al 2-(2-etinilfenil)-3-buten-2-ol.



Purificado por cromatografía.

$R_f = 0,3$ (hexano/acetato de etilo 5:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,48 (d, 1H); 7,35 (m, 3H); 6,48 (m, 1H); 5,37 (m, 2H); 2,64 (s, 1H); 1,83 (s, 3H).

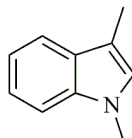
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148,1; 144,2; 132,7; 128,7; 126,9; 124,5; 121,6; 116,8; 85,2; 82,3; 74,8; 29,7.

4.3.2 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE *N*-METIL-3-METILINDOL **1h**

Un sistema compuesto por un matraz de 2 bocas y refrigerante de reflujo fue evacuado y se le introdujo una atmósfera de Argón. Se añadió 3-metilindol (3,28 g; 25 mmol; 1 equiv) a 35 ml de THF aproximadamente. A continuación, se añadió NaH (780 mg; 32,5 mmol; 1,3 equiv) en porciones, y a 0°C; para finalmente adicionar MeI (30 mmol; 1,2 equiv). Tras unos minutos agitando a temperatura ambiente, la mezcla fue calentada a reflujo hasta que se verificó por TLC la desaparición del indol de partida.

Parte experimental

La reacción se detuvo adicionando agua a una temperatura de 0°C. Se eliminó el THF del medio para posteriormente extraer con dietil éter. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y a continuación fue eliminada a vacío. Se obtuvo así un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía.



Aceite amarillento.

Purificado por cromatografía.

$R_f = 0,5$ en hexano/acetato de etilo 10:1.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,80 (d, $^3J = 7,9$ Hz 1H); 7,47 (m, 2H); 7,42 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 5,4$ Hz, $^4J = 2,6$ Hz 1H); 6,97 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,58 (s, 3H).

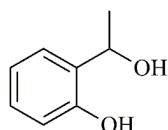
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137,1; 128,7; 126,6; 121,5; 119,0; 118,6; 110,1; 109,1; 32,5; 9,6.

4.3.3 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS DIOLES 2

Un sistema compuesto de un matraz de 2 bocas y un embudo de adición compensada y provisto de imán de agitación se evacuó bajo calefacción y se introdujo una atmósfera de Argón. Se añadieron 50 ml aproximadamente de THF y se disolvió el salicilaldehído empleado (25 mmol). A continuación se adicionó gota a gota a 0°C una disolución del Reactivo de Grignard correspondiente (1,0 M en THF, 2,2 equivalentes). Una vez completada la adición se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente temperatura ambiente y se dejó bajo agitación hasta el día siguiente. La reacción se hidrolizó empleando una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y agua. Se

eliminó el THF por evaporación y se extrajo con dietil éter. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y concentrada a vacío. Se obtuvo un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía eluyendo con hexano/dietil éter 3:1.

1-(2-hidroxifenil)etanol (2a)



Sólido blanco.

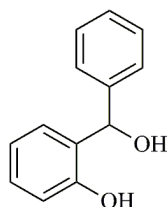
Purificación por cromatografía.

$R_f = 0,3$ en hexano/acetato de etilo (3:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,21 (s, 1H); 7,16 (ddd, $^3J = 7,8$ Hz; 7,7 Hz; $^2J = 1,7$ Hz; 1H); 6,99 (dd, $^3J = 7,3$ Hz; $^2J = 1,3$; 1H); 6,85 (m, 2H); 5,03 (c, $^3J = 6,4$ Hz; 1H); 1,55 (d, $^3J = 6,6$ Hz; 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154,2; 129,6; 128,3; 127,1; 121,5; 116,4; 65,8; 22,4.

2-(hidroxi(fenil)metil)fenol (2c)



Sólido blanco.

Purificado por cromatografía.

$R_f = 0,3$ en hexano/acetato de etilo (3:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,91 (s, 1H); 7,43-7,30 (m, 5H); 7,22 (ddd, $^3J = 7,2$ Hz; 7,1 Hz; $^2J = 2,1$ Hz); 6,93-6,82 (m, 3H); 6,02 (s, 1H); 3,04 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155,1; 143,2; 136,7; 129,7; 128,9; 126,5; 125,6; 124,8; 123,2; 116,3; 71,8.

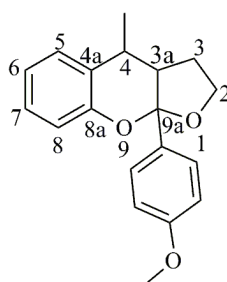
4.4 PREPARACIÓN DE ACETALES CROMÁNICOS FUSIONADOS Y ESPIROACETALES CROMÁNICOS

Las reacciones fueron montadas en tubos de Carrusel aptos para un sistema RR98030 Carousel Reaction Station™ de Radleys Discovery Technologies, empleando técnicas de Schlenk. Se comenzó el montaje de las reacciones activando a vacío y con calefacción el tamiz molecular empleado (Molecular Sieves 4Å, 50-100 mg aproximadamente) para a continuación introducir una atmósfera de Argón. A la adición del diclorometano (2-3 ml) siguió la adición del alquínol **1** correspondiente (0,3 mmol, 1,5 equiv). Tras la adición del complejo $[\text{PtMe}_2(\text{COD})]$ (5 mol%), se refrigeró la mezcla de reacción hasta los -10°C empleando un baño de acetona-hielo. Una vez transcurridos 5 min, se adicionó ácido tetrafluorobórico (10 mol%), observando un cambio sustancial en el color de la reacción, que varía dependiendo del alquínol empleado. Se dejó que la mezcla alcanzase lentamente temperatura ambiente, manteniendo la agitación durante 6 h más. Al cabo del tiempo señalado, se adicionó el correspondiente alcohol bencílico **2** (0,2 mmol) empleado y se realizó la segunda adición de ácido tetrafluorobórico (20 mol %). La reacción se dejó agitando hasta el día siguiente.

La reacción se detuvo por precipitación de los reactantes tras la adición de hexano. A continuación se procedió a filtrar a través de Celita®, eluyendo con diclorometano. La disolución obtenida fue concentrada a vacío, obteniendo de esta manera el crudo de reacción. La purificación cromatográfica eluyendo con hexano/dietil éter 5:1 – 10:1 condujo a la obtención de los productos **3**

indicados.

4-metil-9a-(4-metoxifenil)-3,3a,4,9a-tetrahidro-2H-furo[2,3-b]cromeno (3a)



Sólido blanco.

Purificado por cromatografía.

Rendimiento: 51 %

dr: 1,4:1

$R_f = 0,33$ en hexano/acetato de etilo 5:1

Masa calculada $[M]^+$: 296,1412 g/mol

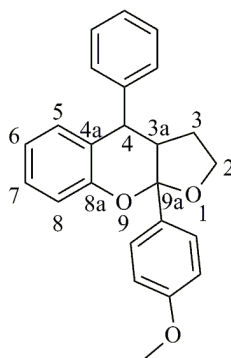
Masa encontrada (EMAR): 296,1413 g/mol

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,46-6,85 (m, 8H, H aromáticos, 2 diastereoisómeros); 4,18 (m, 2H, 2 diastereoisómeros; H-2); 3,81 (s, 3H, 2 diastereoisómeros; H-OMe); 3,05 (m, 1H, 2 diastereoisómeros; H-4); 2,66 (m, 1H, 2 diastereoisómeros; H-3a); 2,29 (m, 0,5H, 1 diastereoisómero; H-3); 2,00 (m, 1H, 2 diastereoisómeros; H-3); 1,73 (m, 0,6H, 1 diastereoisómero; H-3); 1,35 (d, $^3J = 6,89$ Hz, 1,6H, 1 diastereoisómero; H-Me); 0,96 (d, $^3J = 7,46$ Hz, 1 diastereoisómero; H-Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159,6; 159,5; 153,7; 152,7; 133,6; 133,4; 129,4; 127,9; 127,8; 127,6; 127,1; 127,0; 126,4; 125,3; 124,9; 121,2; 121,0; 117,0; 116,3; 113,6; 113,5; 108,6 (C); 106,6 (C); 67,7 (CH_2); 67,2 (CH_2); 55,3 (CH_3); 55,2 (CH_3); 50,7 (CH); 49,6 (CH); 32,9 (CH); 30,8

(CH₂); 28,0 (CH); 25,1 (CH₂); 23,0 (CH₃); 16,6 (CH₃).

4-fenil-9a-(4-metoxifenil)-3,3a,4,9a-tetrahidro-2H-furo[2,3-b]cromeno (3b)



Sólido blanco.

Purificado por cromatografía.

Rendimiento: 32 %

dr: 1,8:1

R_f = 0,2 en hexano/acetato de etilo (5:1)

Masa calculada [M]⁺ : 358,1569 g/mol

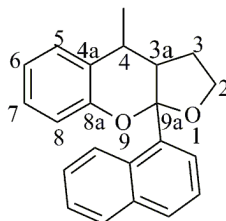
Masa encontrada (EMAR): 358,1575 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,48-6,63 (m, 14H, H aromáticos, 2 diastereoisómeros); 4,18 (m, 3,1H, 2 diastereoisómeros; H-2); 3,74 (s, 3H, 2 diastereoisómeros; H-OMe); 3,10 (ddd, ³J = 8,4 Hz, 8,4 Hz, ³J = 2,9 Hz, 0,7H, 1 diastereoisómero; H-4); 2,76 (m, 0,4H, 1 diastereoisómero; H-4); 2,40 (m, 0,7H, 1 diastereoisómero; H-3a); 2,15 (m, 0,4H, 1 diastereoisómero; H-3a); 2,08 (m, 0,8H, 1 diastereoisómero; H-3); 1,82 (m, 0,5H, 1 diastereoisómero; H-3); 1,30 (m, 0,6H, 1 diastereoisómero; H-3); 0,88 m, 0,4H, 1 diastereoisómero; H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,8; 159,2; 154,0; 153,8; 142,9; 141,5; 133,0; 132,3; 130,2; 129,2; 128,5; 128,5; 128,4; 128,4; 128,1; 127,4; 127,3; 127,0; 126,3; 123,6; 121,8; 121,6;

120,7; 117,6; 116,6; 113,2; 107,9 (C); 107,7 (C); 67,6 (CH₂); 66,8 (CH₂); 55,3 (CH₃); 55,2 (CH₃); 50,6 (CH); 50,3 (CH); 44,2 (CH); 41,8 (CH); 31,2 (CH₂); 26,4 (CH₂).

4-metil-9a-(1-naftalenil)-3,3a,4,9a-tetrahidro-2H-furo[2,3-b]cromeno (3c)



Sólido blanco.

Purificado por cromatografía.

Rendimiento: 54 %

dr: 3:1

R_f = 0,25 en hexano/dietil éter 5:1

Masa calculada [M]⁺ : 316,1463 g/mol

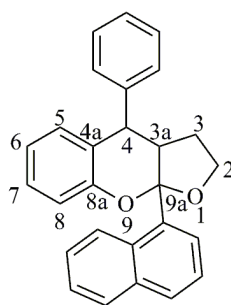
Masa encontrada (EMAR): 316,1475 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,45 (d ancho, ³J = 9,0 Hz, 1H, 1 diastereoisómero); 8,30 (d ancho, ³J = 9,0 Hz, 0,3H, 1 diastereoisómero); 7,86 (m, 3H); 7,75 (dd, ³J = 7,3 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, 0,4H, 1 diastereoisómero); 7,70 (dd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,40 (dd, ³J = 7,3 Hz, ³J = 7,3 Hz, 1H, 1 diastereoisómero); 7,23 (m, 2H); 7,12 (m, 0,6H); 7,05 (dd, ³J = 8,1 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, 1H, 1 diastereoisómero); 6,98 (m, 1 H); 4,41 (m, 1,3H; H-2); 4,28 (m, 1,4H; H-2); 3,17 (m, 1,3H; H-4); 2,96 (m, 1 H; H-3a); 2,38 (m, 0,3 H, 1 diastereoisómero; H-3); 2,24 (m, 1H, 1 diastereoisómero; H-3); 2,03 (m, 0,4H, 1 diastereoisómero; H-3); 1,86 (m, 1H, 1 diastereoisómero; H-3); 1,31 (d, ³J = 7,1 Hz, 3H, 1 diastereoisómero; H-Me); 0,75 (d, ³J = 9,0 Hz, 1H, 1 diastereoisómero; H-Me).

Parte experimental

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153,7; 135,0; 134,7; 130,3; 129,9; 129,8; 129,4; 129,0; 128,0; 126,5; 125,7; 125,8; 125,5; 125,4; 125,3; 124,9; 124,8; 124,3; 116,8; 116,1; 109,6; 109,6 (C); 67,3 (CH_2); 66,6 (CH_2); 48,6 (CH); 47,3 (CH); 32,6 (CH); 30,8 (CH_2); 28,4 (CH); 24,9 (CH_2); 22,4 (CH_3); 16,7 (CH_3).

4-fenil-9a-(1-naftalenil)-3,3a,4,9a-tetrahidro-2H-furo[2,3-b]cromeno (3d)



Sólido blanco.

Purificado por cromatografía. Se consiguió la purificación de uno de los diastereoisómeros.

Rendimiento: 71 %

dr: 5:1

$R_f = 0,2$ en hexano/dietil éter 10:1

Masa calculada $[\text{M}]^+$: 378,1620 g/mol

Masa encontrada (EMAR): 378,1622 g/mol

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Se muestran las señales de un único diastereoisómero):

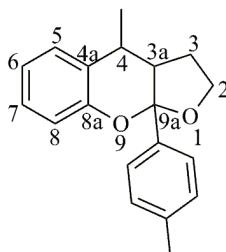
8,46 (dd, $^3J = 5,4$ Hz, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,73 (dd, $^3J = 7,4$ Hz, $^3J = 1,4$ Hz, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,43 (dd, $^3J = 7,7$ Hz, 1H); 7,30 (m, 4H); 7,15 (m, 3H); 6,88 (m, 2H); 4,42 (m, 2H; H-2); 4,14 (d, $^3J = 5,1$ Hz, 1H; H-4); 3,38 (m, 1H; H-3a); 2,34 (m, 1H; H-3); 2,01 (m, 1H; H-3a).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Se muestran las señales de un único diastereoisómero):

154,0; 141,4; 134,8; 134,2; 130,3; 130,1; 129,3; 129,3; 129,0; 128,5; 128,5; 127,1; 126,0; 125,8;

125,5; 124,8; 121,4; 120,9; 116,4; 109,2 (C); 67,2 (CH₂); 48,6 (CH); 42,2 (CH); 26,5 (CH₂).

4-metil-9a-(*p*-tolil)-3,3a,4,9a-tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]cromeno (3e)



Sólido blanco.

Purificado por cromatografía.

Rendimiento: 47 %

dr: 1,4:1

R_f = 0,25 en hexano/dietil éter 10:1.

Masa calculada [M]⁺ : 280,1463 g/mol

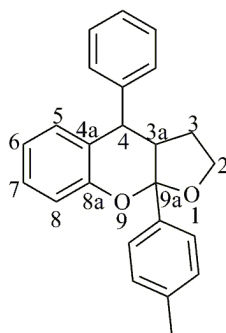
Masa encontrada (EMAR): 280,1471 g/mol

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,43-6,92 (m, 8H, H aromáticos, 2 diastereoisómeros); 4,15 (m, 2H, 2 diastereoisómeros; H-2); 3,03 (m, 1H, 2 diastereoisómeros; H-4); 2,73 (ddd, ³J = 8,8 Hz, 8,8 Hz, ³J = 2,1 Hz, 0,4H, 1 diastereoisómero; H-3a); 2,61 (m, 0,6H, 1 diastereoisómero; H-3a); 2,34 (s, 3H, 2 diastereoisómeros; H-Me(Ar)); 2,27 (m, 0,5H, 1 diastereoisómero; H-3); 2,05 (m, 0,6H, 1 diastereoisómero; H-3); 1,92 (m, 0,5H, 1 diastereoisómero; H-3); 1,70 (m, 0,6H, 1 diastereoisómero; H-3); 1,33 (d, ³J = 7,0 Hz, 1 diastereoisómero; H-Me); 0,95 (d, ³J = 8,1 Hz, 1 diastereoisómero; H-Me).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153,8; 152,8; 138,6; 138,1; 129,3; 128,9; 128,9; 127,9; 127,8; 126,3; 126,2; 125,7; 125,0; 121,2; 121,0; 117,1; 116,3; 108,7 (C); 106,8 (C); 67,8 (CH₂); 67,3 (CH₂); 50,8 (CH); 49,8 (CH); 33,0 (CH); 31,0 (CH₂); 28,0 (CH); 25,2 (CH₂); 23,0 (CH₃); 21,1

(CH₃); 16,6 (CH₃) (2 señales).

4-fenil-9a-(*p*-tolil)-3,3a,4,9a-tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]cromeno (3f)



Sólido blanco.

Purificado por cromatografía.

Rendimiento: 57 %

dr: 2:1

R_f = 0,3

Masa calculada [M]⁺ : 342,1614 g/mol

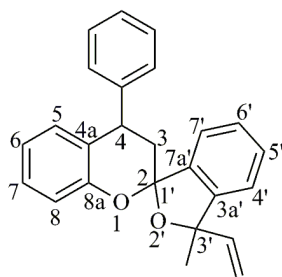
Masa encontrada (EMAR): 342,1619 g/mol

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,42-6,85 (m, 20H, H aromáticos, 2 diastereoisómeros); 4,15 (m, 6H, 2 diastereoisómeros; H-2 y H-4); 3,10 (ddd, ³J= 8,2 Hz, ³J= 4,3 Hz 1,4H, 1 diastereoisómero; H-3a); 2,76 (m, 0,6H, 1 diastereoisómero; H-3a); 2,35 (m, 3,2H, 1 diastereoisómero; H-Me y H-3); 2,18 (m, 5,2H, 1 diastereoisómero; H-Me y H-3); 2,03 (m, 1,8H, 1 diastereoisómero; H-3); 1,82 (m, 0,6H, 1 diastereoisómero; H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153,9; 142,7; 141,5; 138,4; 138,0; 137,6; 137,3; 130,0; 129,3; 129,2; 129,1; 128,5; 128,5; 128,4; 128,4; 128,1; 127,2; 127,0; 126,3; 126,0; 125,9; 124,0; 121,9; 121,7; 120,7; 117,7; 116,6; 108,1 (C); 107,9 (C); 67,7 (CH₂); 66,9 (CH₂); 50,7 (CH); 50,4

(CH); 44,3 (CH); 41,8 (CH); 31,3 (CH₂); 26,5 (CH₂); 21,2 (CH₃); 21,0 (CH₃).

4-fenil-3'-metil-3'-vinil-3'H-espiro[cromano-2,1'-isobenzofurano] (3g)



Sólido blanco.

Purificado por cromatografía.

Rendimiento: 26 %

dr: 1,4:1

$R_f = 0,4$ en hexano/acetato de etilo 5:1.

Masa calculada $[M]^+$: 354,1620 g/mol

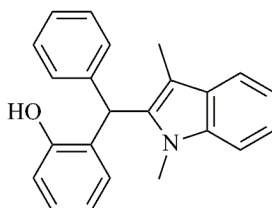
Masa encontrada (EMAR): 354,1620 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,49-6,80 (m, 11H, H aromáticos, 2 diastereoisómeros); 6,85 (m, 3H, H aromáticos, 2 diastereoisómeros); 6,16 (dd, ³J = 17,2 Hz, ³J = 10,5 Hz, 1H, 2 diastereoisómeros); 5,39 (dd, ³J = 17,2, ²J = 1,2 Hz, 1H, 2 diastereoisómeros); 5,07 (dd, ³J = 10,5 Hz, ²J = 1,2 Hz, 1H, 1 diastereoisómero); 4,67 (d, ³J = 5,5 Hz, 1H, 2 diastereoisómeros; H-4); 2,70 (d, ²J = 13,1 Hz, 1H, 2 diastereoisómeros; H-3); 2,35 (dd, ²J = 13,1 Hz, ³J = 5,5 Hz, 1H, 2 diastereoisómeros; H-3); 1,70 (s, 3H, 2 diastereoisómeros; H-Me).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153,7 (2 señales); 146,4; 144,7; 144,5; 142,8; 142,3; 139,7; 139,5; 130,3; 130,2; 129,7; 129,3; 129,1; 128,7; 128,1; 127,2; 126,1; 122,7; 122,6; 122,0; 121,2; 117,4, (CH) (2 señales); 113,5 (CH₂); 113,1 (CH₂); 107,6 (C); 107,4 (C); 88,4 (C); 88,2 (C);

41,2 (CH₂); 41,0 (CH₂); 39,4 (CH) (2 señales); (28,1 (CH); 27,1 (CH).

11-fenil-6,10b-dimetil-5a,6,10b,11-tetrahidrocromeno[2,3-b]indol (3h)



Sólido blanco.

Purificado por cromatografía.

Rendimiento: Cuantitativo.

$R_f = 0,25$ en hexano/acetato de etilo 5:1.

Masa calculada $[M]^+$: 327,1623 g/mol

Masa encontrada (EMAR): 327,1622 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,60 (d; ³J = 7,6 Hz; 1H; HAr); 7,41-7,15 (m, 9H; HAr); 6,90 (m, 3H; HAr); 6,05 (s; 1H; H-bencílico); 5,04 (s; 1H; H-O); 3,56 (s; 3H; H-Me-N); 1,91 (s; 3H; H-Me).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153,8 (C); 140,1 (C); 136,9 (C); 134,7 (C); 130,4 (CH); 129,2 (CH); 128,7 (CH); 128,3 (CH); 127,9 (C); 126,9 (CH); 121,6 (CH); 121,1 (CH); 118,9 (CH); 118,5 (CH); 116,2 (CH); 109,4 (C); 108,8 (CH); 43,2 (CH); 30,3 (CH₃); 8,9 (CH₃).

CONCLUSIONES

5 CONCLUSIONES

Se ha descubierto una nueva reacción catalítica en cascada que permite el acoplamiento de un enol-éter y un *o*-QM mediante una cicloadición intermolecular [4 + 2] con demanda electrónica inversa. Se trata de un proceso en el que participan 2 catalizadores de naturaleza diferente, por lo que se trata de un ejemplo de catálisis *tándem* ortogonal. Debe destacarse que con el trabajo experimental desarrollado se ha cumplido el objetivo de realizar un estudio preliminar de la reacción, que debería ser estudiada en mayor detalle para conocer su alcance y sus limitaciones con mayor exactitud.

Por otro lado, la ciclación electrofílica de los alquinoles se ha mostrado hasta cierto punto compatible con el medio ácido necesario para la generación del *o*-QM, permitiendo la obtención de los acetales **3** con rendimientos entre bajos y moderados y diastereoselectividades generalmente bajas.

En lo referente a los catalizadores empleados, se ha observado que es necesario un ácido fuerte para promover la formación del *o*-QM a partir de los precursores **2** empleados. Por otro lado, el catalizador metálico que mejor induce la ciclación electrofílica de los alquinoles de partida **1** ha sido una especie dicatiónica de Platino (II).

En cuanto al mecanismo, se propone que la reacción transcurre a través de un proceso catalítico *tándem* ortogonal

BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Van de Water, R. W.; Pettus T. R. R.; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5367-5405.
2. Fries, K.; *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *353*, 339.
3. a) Gardner, P. D.; Rafsanjani, H. S.; Rand, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3364-3367. b) Brandon, R. L.; Sarrafizadeh, H.; Gardner, P. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *51*, 5515. c) Cavitt, S. B.; Sarrafizadeh, H.; Gardner, P. D.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1211-1216. d) Merijan, A.; Gardner, P. D.; Shoulders, B. A.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2148-2149. e) Merijan, A.; Gardner, P. D.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3965-3967.
4. a) Amouri, H.; Besace, Y.; Le Bras, J.; Vaissermann, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6171-6172. b) Amouri, H.; Vaissermann, J.; Rager, M. N.; Grotjahn, D. B.; *Organometallics*, **2000**, *19*, 1740-1748. c) Amouri, H.; Vaissermann, J.; Rager, M. N.; Grotjahn, D. B.; *Organometallics*, **2000**, *19*, 5143-5148.
5. Takahashi, O.; *Arch. Toxicol.* **1988**, *62*, 325-327.
6. a) Jurd, L.; Roitman, J. N.; *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 57-62. b) Jurd, L.; *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 347-352. c) Jurd, L.; Roitman, J. N.; Wong, R. Y.; *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 1041-1054. d) Jurd, L.; Roitman, J. N.; *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1567-1574. e) Jurd, L.; Wong, R. Y.; *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 137-154.
7. a) Skinner, W. A.; Alaupovic, P.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2854-2858. b) Suarna, C.; Craig, D. C.; Cross, K. J.; Southwell-Keely, P. T.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1281-1284.
8. Moore, R. F.; Waters, W. A.; *J. Chem. Soc.* **1954**, 243-346.
9. a) Padwa, A.; Lee, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *65*, 6147-6149. b) Padwa, A.; Dehm, D.; Oine, T.; Lee, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1837-1845.
10. a) Chapman, O. L.; McIntosh, C. L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 383-384. b) Oude-Alink, B.A. M.; Chan, A. W. K.; Gutsche, C.D.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1993-2001.

11. a) Robertson, J. F.; Kenimer, B. D.; Wu, J.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4327-4332. b) Ploypradith, P.; Ruchirawat, S.; Batsomboon, P.; Tummatorn, J.; Sarnpitak, P.; Radomkit, S.; *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3904-3914. c) Pathak, T. P.; Sigman, M. S.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9210-9215.
12. Smith, L. I.; Tess, R. W. H.; Ulliyot, G. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1320-1323.
13. a) Pettus, R. R. T.; Brown, R. E.; Jiménez-Alonso, S.; Green, C. J.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5500-5503. b) Lau, C. K.; Williams, H. W. R.; Tardiff, S.; Dufresne, C.; Scheigetz, J.; Belanger, P. C.; *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1384-1387. c) Bissada, S.; Lau, C. K.; Bernstein, M. A.; Dufresne, C.; *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1866-1869. d) Nagata, W.; Okada, K.; Aoki, T.; *Synthesis*, **1979**, 365.
14. Verboom, W.; Bos, H. J. T.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1153-1160.
15. a) Barluenga, J.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; *Chemistry-an Asian Journal* **2009**, *4*, 1036-1048. b) Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; *Targets in Heterocyclic Systems* (Eds: Attanasi, O. A.; Spinelli, D.); Springer; **2009**, *Vol. 13*, 273.
16. a) Furstner, A.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221. b) Furstner, A.; Davies, P. W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.
17. Furstner, A.; Davies, P. W. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024.
18. a) Pale, P.; Chuche, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019. b) Riediker, M.; Schuwartz, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5842. c) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Pittelli, R.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6251.
19. Diéguez, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; Sordo, T.; Campomanes, P.; *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5735.
20. a) Milroy, L. G.; Zinzalla, G.; Prencipe, G.; Michel, P.; Ley, S.V.; Gunaratnam, M.; Beltran, M.; Neidle, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2493. b) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genet, J.-P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976. c) Diéguez-Vázquez, A.; Tzschucke, C.

- C.; Lam, W. Y.; Ley, S. V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 209. d) Liu, B.; De Brabander, J. K.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907. c) Messerle, B. A.; Vuong, K. Q.; *Organometallics* **2007**, *26*, 3031.
21. a) Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091. b) Barluenga, J.; Fernández, A.; Diéguez, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11660.
22. Fañanás, F. J.; Fernández, A.; Çevik, D.; Rodríguez, F.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 932.
23. Barluenga, J.; Calleja, J.; Mendoza, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7710-7712.
24. a) Barluenga, J.; Mendoza, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F.J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7044-7047. b) J. Barluenga, J.; A. Mendoza, A.; F. Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10892-10895. c) Barluenga, J.; Mendoza, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1644-1647.
25. Fañanás, F. J.; Mendoza, A.; Arto, T.; Temelli, B.; Rodríguez, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4930-4933.
26. Fogg, D. E.; dos Santos, E. N.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.

