

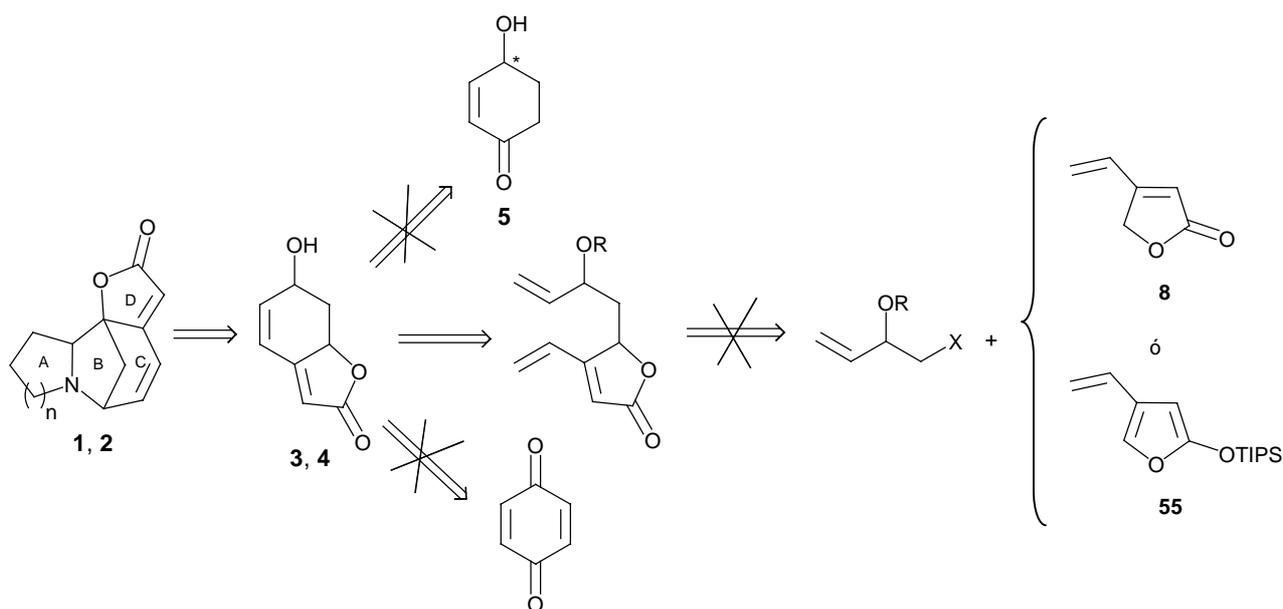
RESUMEN Y PERSPECTIVAS

III. RESUMEN Y PERSPECTIVAS

Durante el desarrollo de la presente tesis doctoral se han realizado estudios sintéticos con el objetivo de obtener los alcaloides de *Securinega* a partir de otros productos naturales como son la aquilegiolida, **3**, y la menisdaurilida, **4** (Esquema 66).

En este sentido, se consiguió mejorar el proceso de obtención del intermedio **5**,⁹⁴ precursor de las butenolidas **3** y **4**, según una metodología iniciada en nuestros laboratorios por la Dra. Maria Escoda.

Utilizando la hidroxienona **5**, derivados de ésta o la 2-ciclohexenona, **31**, como compuesto modelo, se estudiaron diversos métodos de formación del anillo de lactona basados principalmente en la oxidación de la posición α' -carbonílica, pero no se consiguió obtener resultados positivos.



Esquema 66: Resumen de las estrategias fallidas estudiadas en el presente trabajo

También se ha explorado la posibilidad de obtener los compuestos **3** y **4** a partir de un sintón C4 y 4-vinil-2(5*H*)-furanona, **8**. Para ello se han sintetizado diversos análogos C4 del viniloxirano, se ha preparado la furanona **8** y su derivado sililado **55**. Con estos

⁹⁴ de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473.

substratos se han realizado diferentes intentos de formación de una estructura que condujera a los compuestos **3** y **4** mediante una reacción de metátesis. Entre las opciones ensayadas cabe destacar los intentos de formación de éteres de silicio que pudieran actuar como puentes para facilitar así algunas reacciones. Los resultados obtenidos en estos ensayos nos condujeron a abandonar esta aproximación sintética.

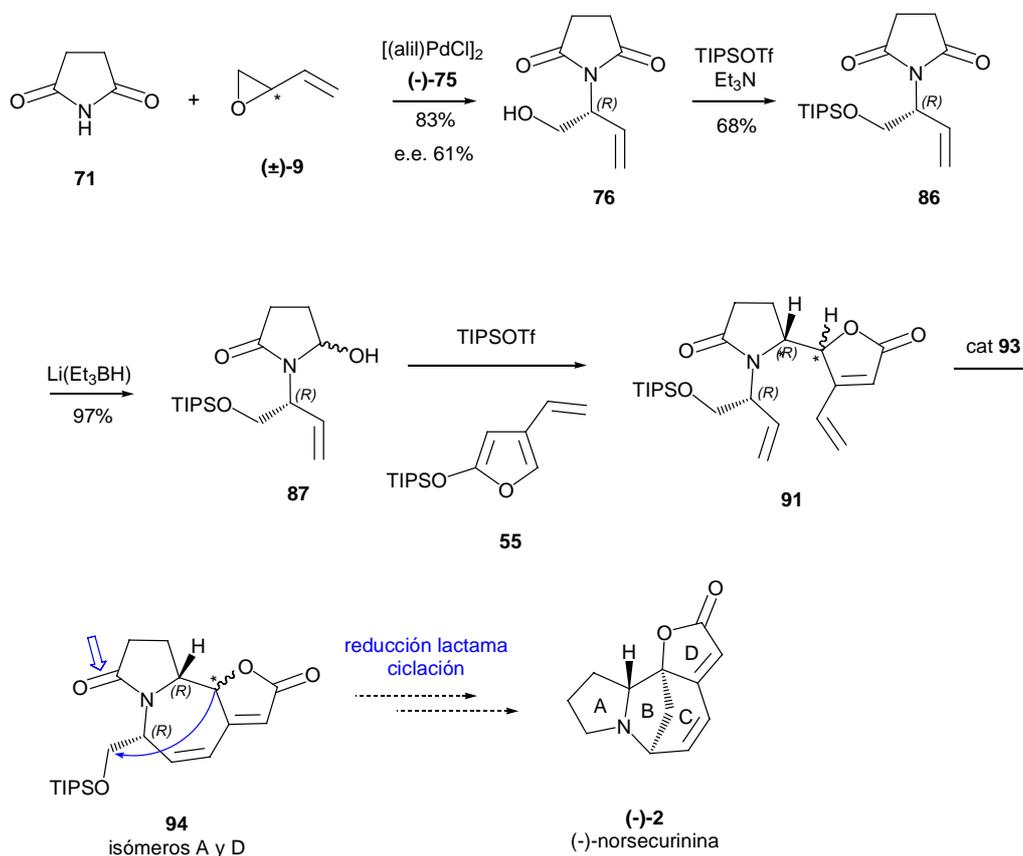
También, se intentó obtener los compuestos **3** y **4** en forma racémica para poder estudiar la viabilidad de utilizarlos como intermedios en la síntesis de los alcaloides de *Securinega*. Para ello se ensayó una metodología basada en la utilización de un monoacetal quiral de la *p*-benzoquinona, desarrollada por la Dra. Sonia Rodríguez, en este caso partiendo de la propia *p*-benzoquinona. Sin embargo, los intermedios generados no se comportaron de manera análoga a los utilizados anteriormente, por lo que se abandonó esta aproximación.

Dado que el objetivo principal de esta línea de investigación era encontrar una aproximación de carácter general que permitiera acceder al mayor número posible de alcaloides de *Securinega* con control de la estereoselectividad, se inició una estrategia alternativa (Esquema 67) que no utiliza los compuestos **3** y **4** como intermedios. Los pasos clave de esta nueva ruta son una reacción de adición tipo Mannich viníloga, en la que se genera un nuevo centro estereogénico con la configuración adecuada, y una reacción de metátesis, utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación.

En esta secuencia es importante la obtención de un precursor de la reacción de adición en forma enantioselectiva. Esto se ha conseguido (partiendo de succinimida que daría lugar a los productos naturales del tipo norsecurinina) utilizando un método de alquilación de imidas cíclicas con catálisis asimétrica que nos proporciona la opción de obtener uno u otro de los enantiómeros del producto alquilado en función de la configuración del ligando utilizado. Actualmente se está trabajando en mejorar los resultados de enantioselectividad de esta etapa. Para ello, se han realizado ya estudios con diferentes ligandos y condiciones de reacción, en los que se ha llegado a obtener excesos enantioméricos superiores al 95%.

Paralelamente, se ha iniciado ya en nuestros laboratorios la aplicación de la secuencia desarrollada en la presente Tesis Doctoral a glutarimida, lo que permitiría el acceso los alcaloides tipo securinina.

Se ha realizado un amplio estudio de la reacción de reducción de **76** necesaria para obtener un derivado susceptible de generar un catión iminio, especie reactiva en la reacción de Mannich vinílica. Como resultado de éstos estudios, se ha concluido que la mejor opción es proteger el grupo hidroxilo del compuesto **76** en forma de éter silílico antes de realizar la reducción de la imida con $\text{Li}(\text{Et}_3\text{BH})$. De esta manera se obtiene el precursor de la adición de Mannich vinílica con un rendimiento total del 55% a partir de la succinimida.



Esquema 67: Resumen de las etapas estudiadas en la presente tesis doctoral de la estrategia alternativa de obtención de alcaloides de *Securinega*

El siguiente paso realizado fue el estudio de la reacción de adición entre el éter de silileno **55** y la sal de *N*-aciliminio generada a partir de **87**. En esta etapa no se

consiguió purificar los productos obtenidos para poder cuantificar la reacción o estudiar su estereoselectividad, pero en los trabajos actuales se ha conseguido obtener un único diastereoisómero como producto mayoritario, con un rendimiento, desde un análogo de **86**, cercano al 50%.

Por último se han iniciado los estudios de la etapa de formación del anillo de azepina mediante la reacción de metátesis intramolecular de **91**. Se han obtenido los cuatro diastereoisómeros posibles de **94** e identificado su estereoquímica en base a experimentos de resonancia magnética nuclear, concluyendo que los isómeros mayoritarios son los adecuados para continuar la síntesis de los alcaloides. La identificación de estos isómeros ha permitido correlacionar algunos de ellos con los productos obtenidos en la etapa de adición previa.

Actualmente se está trabajando para completar la síntesis de (-)-norsecurinina a partir de **94**, para lo cual se debería reducir el grupo carbonilo de la lactama y realizar la etapa de ciclación que formaría los anillos B y C del producto natural.

PARTE EXPERIMENTAL

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Observaciones generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido efectuados en el *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Los espectros de ^1H -RMN de 250 MHz y de ^{13}C -RMN de 62.5 MHz se han registrado en un aparato Bruker AC250 y los de ^1H -RMN de 400 MHz y de ^{13}C -RMN de 100 MHz en un aparato AM400WP. Todos ellos han sido registrados a 298 K, excepto si se especifica lo contrario. Los desplazamientos químicos están dados en δ (ppm), utilizando como referencia interna el propio disolvente residual no deuterado o trimetilsilano. Las abreviaturas utilizadas para describir la multiplicidad de las señales observadas son las siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuatruplete), m (multiplete), abs. comp. (absorción compleja) y J para indicar las constantes de acoplamiento.

Los espectros de IR han sido registrados en un espectrofotómetro modelo Bruker Tensor 2000 amb mòdul ATR, con transformada de Fourier. Las abreviaturas utilizadas para describir la intensidad son las siguientes: i (intensa), m (media), d (débil).

Las cromatografías de capa fina se han realizado sobre cromatofolios Alugram Sil G/UV₂₅₄ de 0.25 mm de grosor. El revelado de las mismas se ha efectuado bajo una lámpara de ultravioleta de 254 nm y/o mediante pulverización con una disolución acuosa de KMnO_4 y KOH.

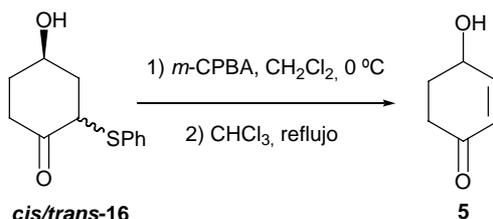
Las cromatografías en columna tipo flash se han efectuado utilizando gel de sílice de 230-400 mesh como fase estacionaria o gel de sílice tipo Baker de 40 μm . Los disolventes empleados como eluyentes no han sido purificados previamente.

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se han medido en un polarímetro Propol Automatisches modelo Dr. Kermchen a temperatura ambiente y utilizando una cubeta de 0.05 dm de longitud.

Primera aproximación a alcaloides de *Securinega*. Estudios para la obtención de menisdaurilida y aquilegiolida

1. Obtención de 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **5**, y derivados

1.1. Obtención de 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **5**



En un matraz de 25 ml provisto de agitación magnética se disuelven 202 mg (0.91 mmol) de 2-feniltio-4-hidroxiciclohexanona, **16**, en 6 ml de CH_2Cl_2 y se enfría a 0°C . Se añaden 289 mg (0.92 mmol) de *m*-CPBA al 54%. La mezcla se deja reaccionando a esta temperatura durante 2 h y luego a temperatura ambiente hasta que se observa la desaparición del substrato de partida mediante control por cromatografía de capa fina (hexano/AcOEt 7:3). A continuación, se neutraliza con una solución saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa se lava con CH_2Cl_2 (5 x 5 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtiene un residuo aceitoso que se disuelve en 7 ml de CHCl_3 , se adapta un refrigerante de reflujo y se calienta a reflujo durante 25 h para pirolizar la mezcla de sulfóxidos formada. Seguidamente se evapora el disolvente a presión reducida hasta obtener 197 mg de un crudo que se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice tipo Baker, utilizando como eluyente hexano/AcOEt 7:3. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 118 mg de un sólido que en su espectro de ^1H -RMN presenta sólo señales en la zona aromática.
- 68 mg (0.61 mmol, 67% de rendimiento) de un aceite identificado como 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **5**.^{51,52,53}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 6.91 (dt, $J=10.2$ Hz, $J'\approx 1.8$ Hz, 1H: H_3), 5.95 (dd, $J=10.2$ Hz, $J'=2.2$ Hz 1H: H_2), 4.56 (m, 1H: H_4), 2.57 (dt, $J=17.5$ Hz, $J'\approx 4.4$ Hz, 1H:

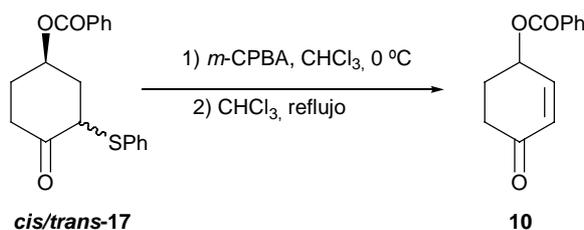
Por cristalización de la última fracción obtenida en la columna se obtiene una muestra analítica del isómero mayoritario en el espectro del crudo, **trans-17**:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d ancho, J=7.3 Hz, 2H: 2H_{ar}), 8.02 (d ancho, J=7.3 Hz, 2H: 2H_{ar}), 7.6-7.2 (abs. comp., 6H: 6H_{ar}), 5.56 (m, 1H: H₁), 4.11 (td, J≈5.9 Hz, J'=1.5 Hz, 1H: H₃), 2.91 (ddd, J=14.6 Hz, J'=8.0 Hz, J''=5.9 Hz, 1H: H₅), 2.65-2.15 (abs. comp., 5H: H₅, 2H₂, 2H₆).

No se consiguió tener una muestra pura del isómero minoritario del crudo, pero se pudieron determinar algunas señales significativas de **cis-17**:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.43 (m, 1H: H₁), 3.84 (td, J=6.2 Hz, J'=1.5 Hz, 1H: H₃), 3.21 (ddd, J=13.9 Hz, J'=8.8 Hz, J''=6.6 Hz, 1H: H₅).

1.3. Obtención de benzoato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, **8**, a partir de **17**



En un matraz de 10 ml provisto de agitación magnética se disuelven 564 mg (1.73 mmol) de benzoato de 3-feniltio-4-oxociclohexilo, **17**, en 5 ml de CHCl₃ y se enfría a 0 °C. Se añaden 716 mg (1.70 mmol) de *m*-CPBA (valorado por yodometría: 41%). La mezcla se deja evolucionar a esta temperatura durante 2 h y luego a temperatura ambiente hasta que se observa la desaparición del substrato de partida mediante control por cromatografía de capa fina (hexano/éter 2:1).

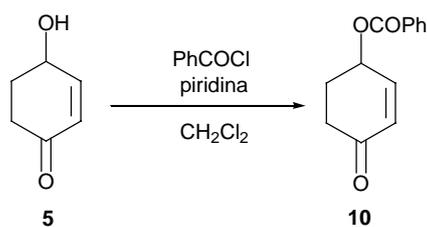
Se neutraliza con una solución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se lava con CHCl₃ (5 x 2 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida hasta obtener 841 mg de crudo.

Se disuelve este residuo aceitoso en 10 ml de CHCl₃. Se adapta un refrigerante de reflujo y se calienta a reflujo durante 19 h. Seguidamente se evapora el disolvente a presión reducida hasta obtener 796 mg de un crudo que se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente hexano/éter 2:1. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 387 mg de un/os producto/s que en su espectro de ^1H -RMN presentan únicamente señales en la zona aromática.
- 241 mg (1.11 mmol, 65% de rendimiento) de un sólido blanco que se identifica como benzoato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, **10**.^{55a}
- 106 mg de un/os producto/s no identificado/s, que podrían provenir de la sobreoxidación a sulfona.

10: ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H: 2H_{ar}), 7.58 (tt, $J=8.0$ Hz, $J'=1.5$ Hz, 1H: H_{ar}), 7.45 (dd, $J=8.0$ Hz, $J'=7.3$ Hz, 2H: 2H_{ar}), 6.96 (ddd, $J=10.2$ Hz, $J'=2.9$ Hz, $J''=1.5$ Hz, 1H: H_2), 6.09 (d, $J=10.2$ Hz, 1H: H_3), 5.80 (m, 1H: H_1), 2.68 (dt, $J=17.2$ Hz, $J'\approx 5.3$ Hz, 1H: H_5), 2.60-2.40 (abs. comp., 2H), 2.31-2.15 (abs. comp., 1H).

1.4. Obtención de benzoato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, **10**, a partir de **5**



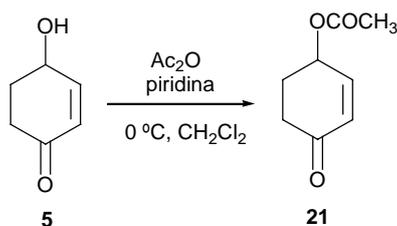
En un matraz de 5 ml provisto de agitación magnética se pesan 90 mg (0.80 mmol) de la hidroxienona **5**. Se añaden 500 μl de CH_2Cl_2 y 310 μl (3.85 mmol) de piridina. Se hace atmósfera de nitrógeno y se enfría a 0 °C. A continuación, se añaden 165 μl (1.42 mmol) de PhCOCl y se deja reaccionando a esta temperatura durante 30 min y luego a temperatura ambiente hasta desaparición del alcohol de partida (control por cromatografía de capa fina, hexano/éter 7:3).

Se añaden 1.5 ml de agua y 1 ml de CH_2Cl_2 , y se agita 30 min. Se separan las fases, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida hasta obtener 186 mg de crudo.

La purificación del crudo se lleva a cabo por cromatografía a través de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente hexano/éter 7:3. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 47 mg de un residuo que presenta en su espectro de ^1H -RMN tan sólo señales en la zona aromática.
- 135 mg (0.62 mmol, 78% de rendimiento) de un sólido blanco identificado como benzoato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, **10**.

1.5. Obtención de acetato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, **21**



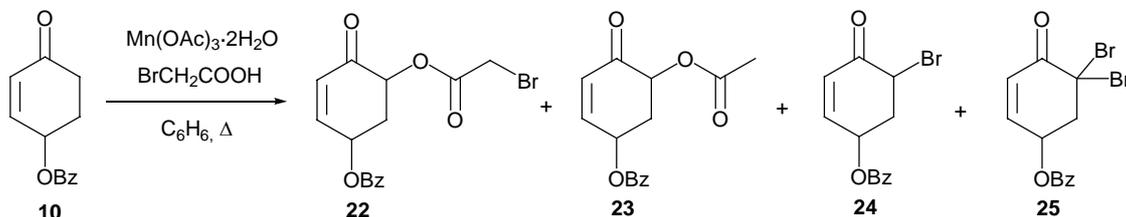
En un matraz de 5 ml, con agitación magnética, se disuelven 198 mg (1.77 mmol) de la hidroxienona **5** en 1.7 ml de CH₂Cl₂ y se enfría a 0 °C con un baño de agua/hielo. A continuación se añaden 230 μl (2.86 mmol) de piridina y 600 μl (6.35 mmol) de anhídrido acético. Se deja evolucionar a esta temperatura y se controla el curso de la reacción mediante cromatografía de capa fina (hexano/AcOEt 3:1) hasta desaparición del compuesto de partida. La disolución se lava con H₂O (3 ml), y luego la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 3 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtienen 634 mg de un residuo aceitoso que se purifica por cromatografía a través de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente hexano/AcOEt 4:1. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 19 mg de un producto que en su espectro de ^1H -RMN presenta únicamente señales en la zona aromática.
- 189 mg (1.23 mmol, 69% de rendimiento) de un aceite identificado como acetato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, **21**.^{54b,55a,58}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.81 (ddd, J=10.2 Hz, J'=2.9 Hz, J''=1.5 Hz, 1H: H₂), 6.02 (d ancho, J=10.2 Hz, 1H: H₃), 5.52 (m, 1H: H₁), 2.59 (dt, J=16.8 Hz, J' \approx 5.1 Hz, 1H: H₅), 2.49-2.00 (abs. comp., 6H: H₅, 2H₆, Me).

2. Intentos de lactonización sobre los derivados de 4-hidroxi-2-ciclohexenona, 5

2.1. Obtención de benzoato de 5-bromoacetoxi-4-oxo-2-ciclohexenilo, 22



En un matraz de 50 ml provisto de agitación magnética, se disuelven 993 mg (3.70 mmol) de triacetato de manganeso dihidratado y 1.54 g (11.1 mmol) de ácido bromoacético en 20 ml de benceno anhidro. Se adapta un aparato Dean-Stark y se calienta a reflujo durante 2 h para formar el complejo.

Pasado este tiempo, se añaden 201 mg (0.93 mmol) de benzoato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, **10**, disuelto en 5 ml de benceno anhidro. Se substituye el Dean-Stark por un refrigerante de reflujo y se vuelve a calentar a reflujo durante 7 h.

A continuación, se traspara a un embudo con AcOEt, se lava con HCl 1N (2 x 20 ml), disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml) y disolución saturada de NaCl (20 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, hasta obtener 328 mg de crudo, que se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente hexano/éter 7:1. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 27 mg (0.07 mmol, 7% de rendimiento) de benzoato de 5,5-dibromo-4-oxo-2-ciclohexenilo, **25**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d ancho, J=7.3 Hz, 2H: 2H_{ar}), 7.55 (t ancho, J=7.3 Hz, 1H: H_{ar}), 7.46 (t ancho, J=7.3 Hz, 2H: 2H_{ar}), 6.99 (dt, J=10.2 Hz, J'≈2.2 Hz, 1H: H₂), 6.18 (dd, J=10.2 Hz, J'=2.2 Hz, 1H: H₃), 5.97 (m, 1H: H₁), 3.56 (ddd, J=13.9 Hz, J'=5.1 Hz, J''=2.2 Hz, 1H: H₆), 3.15 (dd, J=13.9 Hz, J'=9.5 Hz, 1H: H₆).

- 16 mg (0.05 mmol, 5% de rendimiento) de un producto que se identifica como el isómero *trans* del benzoato de 5-bromo-4-oxo-2-ciclohexenilo, *trans*-**24**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, J=6.4 Hz, 2H: 2H_{ar}), 7.57 (t, J≈7.0 Hz, 1H: H_{ar}), 7.45 (t, J=7.3 Hz, 2H: 2H_{ar}), 7.00 (dt, J=10.2 Hz, J'≈1.9 Hz, 1H: H₂), 6.14 (d

ancho, $J=10.2$ Hz, 1H: H_3), 6.04 (m, 1H: H_1), 4.57 (t ancho, $J\approx 4.0$ Hz, 1H: H_5), 2.83 (dtd, $J=13.9$ Hz, $J'\approx 5.1$ Hz, $J''=1.5$ Hz, 1H: H_6), 2.64 (ddd, $J=13.9$ Hz, $J'=8.0$ Hz, $J''=3.7$ Hz, 1H: H_6).

- 41 mg de un aceite que en su espectro de $^1\text{H-RMN}$ sólo presenta señales no identificables.

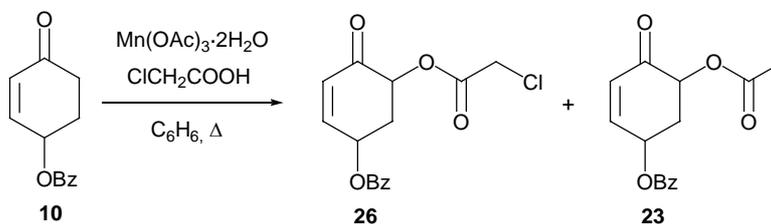
- 152 mg de una mezcla 5:1 de **22** (0.37 mmol, 40% de rendimiento), en forma de sus isómeros *cis*- y *trans*-, y producto de acetilación, **23** (0.08 mmol, 8% de rendimiento).

De esta mezcla se extrayeron los siguientes datos:

22: $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, $J=6.6$ Hz: $2H_{\text{ar}}$), 7.59 (abs. comp.: H_{ar}), 7.45 (t, $J=7.3$ Hz: $2H_{\text{ar}}$), 7.04 (ddd, $J=10.2$ Hz, $J'=5.1$ Hz, $J''=1.5$ Hz: H_2), 6.97 (dt, $J=10.2$ Hz, $J'\approx 1.9$ Hz: H_2), 6.21 (d, $J=10.2$ Hz: H_3), 6.19 (dd, $J=10.2$ Hz, $J'=2.2$ Hz: H_3), 6.03 (m: H_1), 5.85-5.75 (abs. comp.: H_1 , H_5), 5.47 (dd, $J=13.9$ Hz, $J'=5.1$ Hz: H_5), 3.96 (s: CH_2Br), 3.95 (s: CH_2Br), 2.82 (m: H_6), 2.69-2.51 (abs. comp.: $2H_6$), 2.41 (m: H_6).

Debido a que la proporción del producto **23** era pequeña y que la mayoría de sus señales coincidían en desplazamiento con las de los compuestos *cis*- y *trans*-**22**, con esta mezcla tan sólo se pudo analizar la señal correspondiente al metilo diferencial del grupo acetato: δ 2.18 (s, 3H: CH_3).

2.2. Obtención de benzoato de 5-cloroacetoxi-4-oxo-2-ciclohexenilo, **26**



En un matraz de 250 ml provisto de agitación magnética, se disuelven 4.14 g (15.0 mmol) de triacetato de manganeso y 4.22 g (44.7 mmol) de ácido cloroacético en 110

ml de benceno anhidro. Se adapta un aparato Dean-Stark y se calienta a temperatura de reflujo durante 2 h para formar el complejo.

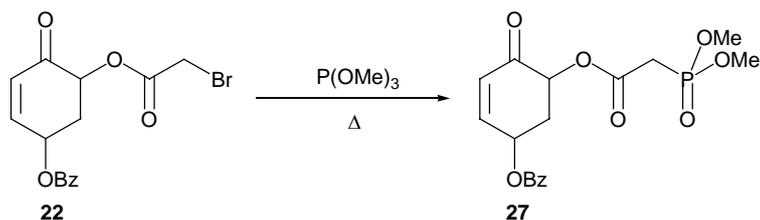
Pasado este tiempo, se añaden 765 mg (3.54 mmol) del benzoato de partida, **10**, disuelto en 5 ml de benceno anhidro. Se cambia el Dean-Stark por un refrigerante de reflujo y se vuelve a calentar a reflujo durante 7 h.

A continuación, se traspasa a un embudo con AcOEt, se lava con HCl 1N (2 x 50 ml), disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml) y disolución saturada de NaCl (2 x 50 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, hasta obtener 981 mg de crudo. Éste se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice tipo Baker, utilizando como eluyente hexano/éter 4:1. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 106 mg de un/os producto/s que en su espectro de ¹H-RMN presenta señales no identificadas.
- 27 mg de una mezcla 3.5:1 de **26**, (0.07 mmol, 2% de rendimiento) y substrato de partida, **10**.
- 686 mg de una mezcla 11.6:1 de **26** en forma de dos isómeros (2.06 mmol, 58% de rendimiento) y producto de acetilación, **23** (0.18 mmol, 5% de rendimiento).
- 52 mg de un/os producto/s que en su espectro de ¹H-RMN presentan señales no identificables.

No se obtuvo una muestra analítica del compuesto **26** pero se determinaron los siguientes datos espectroscópicos significativos:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, J=7.3 Hz: 2H_{ar}), 7.65-7.52 (abs. comp.: H_{ar}), 7.45 (t ancho, J=9.0 Hz: 2H_{ar}), 7.04 (ddd, J=10.2 Hz, J'=5.1 Hz, J''=1.5 Hz: H₂), 6.97 (dt, J=10.2 Hz, J'≈1.8 Hz: H₂), 6.21 (d, J=10.2 Hz: H₃), 6.19 (dd, J=10.2 Hz, J'=2.2 Hz: H₃), 6.03 (m: H₁), 5.88-5.77 (abs. comp.: H₁, H₅), 5.50 (dd, J=13.9 Hz, J'=5.1 Hz: H₅), 4.20 (s: CH₂Cl), 4.19 (s: CH₂Cl), 2.83 (dtd, J=11.7 Hz, J'=5.1 Hz, J''=2.2 Hz: H₆), 2.68-2.32 (abs. comp.: H₆, 2H₆).

2.3. Obtención de benzoato de 5-(dimetoxifosforil)acetoxi-4-oxo-2-ciclohexenilo, **27**

En un matraz de 1 ml se pesan 147 mg de una mezcla 4:1 del benzoato de partida (0.28 mmol), **22**, y compuesto acetilado, **23**. Se hace atmósfera de nitrógeno y se añaden 66 μl (0.51 mmol) de $\text{P}(\text{OMe})_3$. A continuación se calienta a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 2.5 h. Se obtienen 145 mg de crudo que se purifican por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente $\text{AcOEt}/\text{éter}$ 3:2. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 26 mg de una mezcla de productos no identificados.
- 28 mg (0.07 mmol, 26% de rendimiento) de un aceite identificado como una mezcla aproximadamente 1:1 de los isómeros *cis* y *trans*-**27**.
- 22 mg de un residuo que en su espectro de ^1H -RMN no presenta señales identificables.

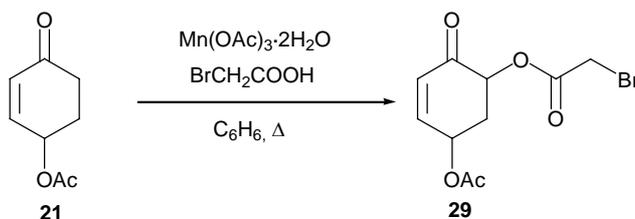
Una nueva purificación, utilizando el mismo método, de la segunda fracción, nos permitió obtener mezclas enriquecidas en cada uno de los isómeros. A partir de ellas se determinaron los siguientes datos espectroscópicos:

27 (primer isómero eluido): ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (d ancho, $J=8.0$ Hz, 2H: 2H_{ar}), 7.59 (abs. comp., 1H: H_{ar}), 7.45 (abs. comp., $J=8.0$ Hz, 2H: 2H_{ar}), 6.96 (dt, $J=10.2$ Hz, $J'\approx 1.8$ Hz, 1H: H_2), 6.17 (dd, $J=10.2$ Hz, $J'=2.2$ Hz, 1H: H_3), 6.02 (m, 1H: H_1), 5.47 (dd, $J\approx 14.6$ Hz, $J'=5.1$ Hz, 1H: H_5), 3.95-3.60 (abs. comp., 6H: $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$), 3.11 (dd, $J=21.2$ Hz, $J'=2.2$ Hz, 2H: CH_2P), 2.81 (abs. comp., 1H: H_6), 2.40 (dt, $J=13.9$ Hz, $J'\approx 11.3$ Hz, 1H: H_6).

27 (segundo isómero eluido): ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (d ancho, $J\approx 7.3$ Hz, 2H: 2H_{ar}), 7.59 (tt, $J=7.3$ Hz, $J'=1.5$ Hz, 1H: H_{ar}), 7.45 (t ancho, $J=7.3$ Hz, 2H: 2H_{ar}),

7.03 (dd, $J=10.2$ Hz, $J'=5.9$ Hz, 1H: H₂), 6.19 (d, $J=10.2$ Hz, 1H: H₃), 5.85-5.74 (abs. comp., 2H: H₁, H₅), 3.86-3.68 (abs. comp., 6H: (CH₃O)₂P), 3.11 (d, $J=21.9$ Hz, 2H: CH₂P), 2.63-2.46 (abs. comp., 2H: 2H₆).

2.4. Obtención de bromoacetato de 5-acetoxi-2-oxo-3-ciclohexenilo, **29**



En un matraz de 10 ml provisto de agitación magnética se disuelven 184 mg (0.67 mmol) de triacetato de manganeso y 274 mg (1.97 mmol) de ácido bromoacético en 3 ml de C₆H₆ anhidro. Se adapta un aparato Dean-Stark y se calienta a reflujo durante 2 h, eliminando parte del disolvente del Dean-Stark. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se añaden 26 mg (0.17 mmol) del acetato de partida, **21**, disueltos en 0.5 ml de benceno. Se cambia el Dean-Stark por un refrigerante de reflujo, se calienta a temperatura de reflujo durante 4 h.

Se diluye con AcOEt y se lava con HCl 1M (2 x 25 ml), disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 ml) y disolución saturada de NaCl (2 x 15 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente es evaporado a presión reducida, hasta obtener 45 mg de crudo. Éste se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente hexano/éter 4:1. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

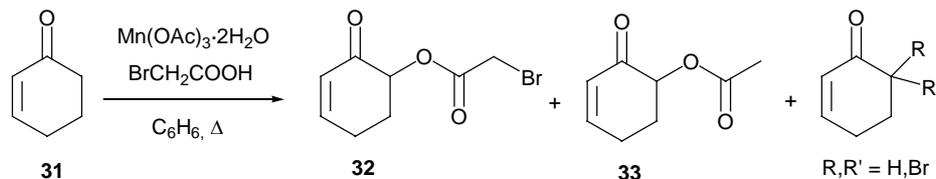
- 6 mg de una mezcla de productos procedentes de la bromación radicalaria de la posición α' del grupo carbonilo.
- 17 mg de una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* del bromoacetato **29** (0.06 mmol, 35% de rendimiento), impurificado con producto de acetilación.

De la mezcla de isómeros, se pudieron determinar los siguientes datos espectroscópicos de **29**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.91 (dd, $J=10.2$ Hz, $J'=5.1$ Hz, 1H_M: H₄), 6.83 (dt, $J=10.2$ Hz, $J'≈2.0$ Hz, 1H_m: H₄), 6.14 (d, $J=10.2$ Hz, 1H_M: H₃), 6.12 (dd, $J=10.2$ Hz,

$J'=2.2$ Hz, $1H_m$: H_3), 5.76 (m, $1H_m$: H_5), 5.68 (dd, $J=10.2$ Hz, $J'=7.3$ Hz, $1H_M$: H_1), 5.64 (c ancho, $J\approx 3.7$ Hz, $1H_M$: H_5), 5.38 (dd, $J=13.9$ Hz, $J'=5.1$ Hz, $1H_m$: H_1), 3.94 (s, $2H_M+2H_m$: CH_2Br), 2.70 (dtd, $J=11.7$ Hz, $J'\approx 5.1$ Hz, $J''=2.2$ Hz, $1H_m$: H_6), 2.55-2.05 (abs. comp., $5H_M+4H_m$).

2.5. Obtención de bromoacetato de 2-oxo-3-ciclohexenilo, **32**



En un matraz de 250 ml provisto de agitación magnética se pesan 5.64 g (21.1 mmol) de $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 8.81 g (63.4 mmol) de BrCH_2COOH . Se añaden 90 ml de C_6H_6 destilado, se adapta un aparato Dean-Stark y se calienta a reflujo durante 2 h.

A continuación se deja enfriar y se añaden 500 μl (5.2 mmol) de 2-ciclohexenona, **31**. Se substituye el Dean-Stark por un refrigerante de reflujo y se calienta, de nuevo, hasta temperatura de reflujo durante 4 h.

Pasado este tiempo, se trasvasa la mezcla a un embudo de extracción con ayuda de AcOEt y se lava con HCl 5% (4 x 50 ml), una disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 50 ml) y disolución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente es evaporado a presión reducida. Se obtienen 1070 mg de un crudo aceitoso de color marrón oscuro.

Este crudo se purifica a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente hexano/éter 1:1. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

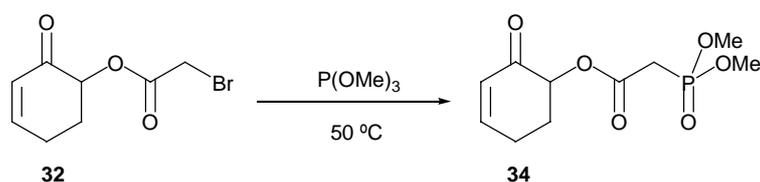
- 94 mg de una mezcla de productos resultantes de la bromación radicalaria de la posición α -carbonílica de **27**.
- 194 mg de un/os producto/s que no presentan en su espectro de ^1H -RMN señales identificables.
- 457 mg de una mezcla 8:1 de **32** (1.81 mmol, 35 % de rendimiento) y producto de acetilación de esa misma posición, **33**.

- 124 mg de una mezcla de éstos productos, impurificada con otro producto no identificado.

Aunque no se obtuvo **32** puro, se determinaron los siguientes datos:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.97 (m, 1H: H₄), 6.06 (dt, J=10.2 Hz, J'≈1.9 Hz, 1H: H₃), 5.38 (dd, J=13.6 Hz, J'=5.1 Hz, 1H: H₁), 3.95 (s, 2H: CH₂Br), 2.57 (m, 2H), 2.38-2.03 (abs. comp., 2H).

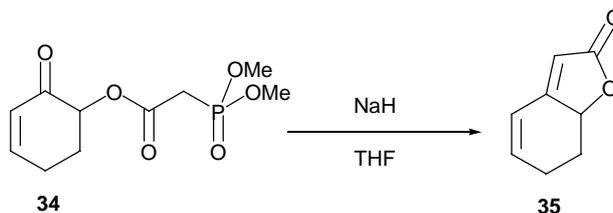
2.6. Obtención de dimetoxifosforilacetato de 2-oxo-3-ciclohexenilo, **34**



En un tubo de ensayo, se disuelven 198 mg de una mezcla de bromoacetato y acetato de 2-oxo-3-ciclohexenilo con una relación molar 3.5:1 (0.71 mmol de bromoacetato **32**) en éter. Se lavan las paredes del tubo con ayuda de disolvente y se deja evaporar calentando suavemente, con cuidado de que no quede adherido en las paredes. Cuando el sustrato está seco, se hace atmósfera de nitrógeno y se añaden 176 μl (1.5 mmol) de trimetilfosfito. Se calienta a 50 °C durante 2 h. Después de este tiempo se obtienen 260 mg de un crudo que se purifica a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt/éter 3:2. Las fracciones obtenidas, por orden de elución, son:

- 26 mg de un producto identificado como una mezcla aprox. 1:1 de los sustratos de partida (0.07 mmol de bromoacetato, 10% de recuperación)
- 141 mg (0.54 mmol, 76% de rendimiento) de un aceite amarillento identificado como **34**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.95 (m, 1H: H₄), 6.04 (dt, J=10.2 Hz, J'≈2.2 Hz, 1H: H₃), 5.36 (dd, J=13.9 Hz, J'=5.9 Hz, 1H: H₁), 3.86-3.67 (abs. comp., 6H: (CH₃O)₂P), 3.09 (dd, J=21.2 Hz, J'=2.9 Hz, 2H: CH₂P), 2.54 (m, 2H), 2.37-1.99 (abs. comp., 2H).

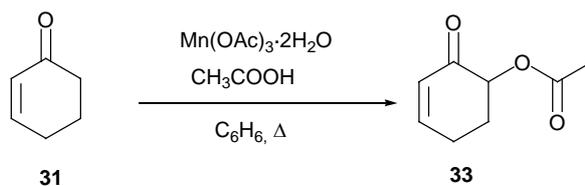
2.7. Obtención de 7,7a-dihidro-6H-benzofuran-2-ona, **35**

En un matraz de dos bocas de 25 ml provisto de agitación magnética, se pesan 32 mg (0.8 mmol) de NaH y se lavan con hexano y THF. Se hace atmósfera de nitrógeno, se añaden 9 ml de THF anhidro y se coloca en un baño a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se añade una disolución de 200 mg (0.76 mmol) del fosfonato **34** en 3 ml de THF. La reacción se controla por cromatografía de capa fina (AcOEt/hexano 3:2) hasta la desaparición del fosfonato de partida.

Se añaden 10 ml de agua y se extrae con AcOEt (5 x 5 ml). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (2 x 5 ml), se seca sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente es evaporado hasta obtener 82 mg de un crudo que se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente hexano/AcOEt 3:2. Se obtiene una única fracción de 37 mg que se identifica como una mezcla de **35** y restos de derivados de fósforo.

A pesar de no obtener una muestra pura, se determinaron algunos datos significativos del espectro de ^1H -RMN de **35**:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 6.48 (dd ancho, $J=10.4\text{ Hz}$, $J'=3.2\text{ Hz}$, 1H: H_4), 6.28 (m, 1H: H_5), 5.66 (s ancho, 1H: H_3), 4.89 (ddd, $J=13.4\text{ Hz}$, $J'=5.0\text{ Hz}$, $J''=1.4\text{ Hz}$, 1H: H_{7a}), 2.60-2.29 (abs. comp., 3H: 2H_6 , H_7), 1.67 (m, 1H: H_7).

2.8. Obtención de acetato de 2-oxo-3-ciclohexenilo, **33**

En un matraz de 250 ml provisto de agitación magnética se disuelven 5.55 g (20.7 mmol) de $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 125 ml de C_6H_6 destilado y se añaden 3.6 ml (63.1 mmol) de ácido acético glacial. Se conecta un aparato Dean-Stark y se calienta a reflujo durante 2 h.

A continuación se deja enfriar y se añaden 500 μl (5.2 mmol) de 2-ciclohexenona, **31**. Se cambia el condensador Dean-Stark por un refrigerante de reflujo y se calienta, de nuevo, hasta temperatura de reflujo durante 5h.

Pasado este tiempo, se trasvasa la mezcla a un embudo de extracción con ayuda de AcOEt y se lava con HCl 5% (3 x 50 ml), una disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 50 ml) y disolución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente es evaporado a presión reducida. Se obtienen 620 mg de un crudo aceitoso de color marrón oscuro.

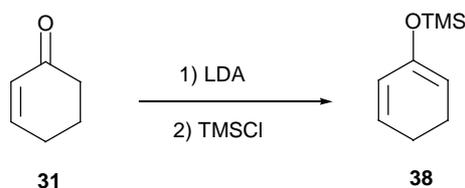
Este crudo se purifica a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente hexano/éter 3:2. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 13 mg de una mezcla de productos no identificados.
- 345 mg (2.24 mmol, 43% de rendimiento) de acetato de 2-oxo-3-ciclohexenilo, **33**⁹⁵:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 6.94 (m, 1H: H_4), 6.04 (dt, $J=10.2$ Hz, $J'\approx 2.0$ Hz, 1H: H_3), 5.34 (dd, $J=13.2$ Hz, $J'=5.1$ Hz, 1H: H_1), 2.57-2.43 (abs. comp., 2H), 2.32-2.02 (abs. comp., 2H), 2.15 (s, 3H: CH_3).

3. Aplicación de otros métodos de oxidación de la posición α' -carbonílica de 2-ciclohexenona

3.1. Obtención de 1,5-ciclohexandieniloxitrimetilsilano, **38**



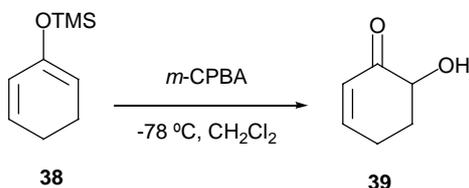
⁹⁵ a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599. b) Snider, B. B.; Han, L.; Xie, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6978.

En un matraz de 50 ml provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de 1.6 ml (11.3 mmol) de $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ en 30 ml de THF anhidro. Se coloca en un baño a $-23\text{ }^\circ\text{C}$ (CCl_4/CO_2) y se añaden 7.5 ml (12.0 mmol) de una disolución 1.6 M de BuLi en hexano. Se agita durante 45 min. A continuación, se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añade, gota a gota, 1 ml (10.3 mmol) de la cetona de partida **31**. Después de 1 h, se añaden 2.5 ml (19.7 mmol) de TMSCl y se deja reaccionar durante 1 h más a esta temperatura y luego a temperatura ambiente por 16 h.

Se evapora el disolvente a presión reducida, se añade pentano y se filtra sobre celite para eliminar el sólido que ha aparecido. Se evapora de nuevo el disolvente hasta obtener 1.69 g (10.04 mmol, 94% de rendimiento) de un líquido amarillo identificado como el éter de enol de silicio **38**:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.84 (dt, $J=9.5\text{ Hz}$, $J'\approx 4.0\text{ Hz}$, 1H: H_5), 5.66 (dc, $J=9.5\text{ Hz}$, $J'=1.5\text{ Hz}$, 1H: H_6), 4.86 (m, 1H: H_2), 2.24-1.91 (abs. comp., 4H: 2H_3 , 2H_4), 0.17 (s, 9H: TMS).

3.2. Obtención de 6-hidroxi-2-ciclohexenona, **39**

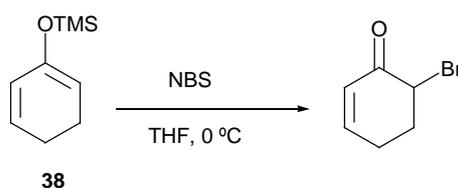


En un matraz de 10 ml provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 100 mg (0.59 mmol) del éter **38** en 3 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añade una suspensión con 101 mg (0.59 mmol) de m-CPBA en 2 ml de CH_2Cl_2 . Se deja reaccionar durante 1 h 30 min y luego se filtra en frío. El filtrado se lava con disolución fría 0.046 M de NaHSO_3 (10 ml) y disolución saturada de K_2CO_3 (10 ml), también fría. Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida, hasta obtener 25 mg de crudo que presenta en su espectro de $^1\text{H-RMN}$ señales de 2-ciclohexenona y **39** en relación 2:1 (0.08 mmol, 14% de rendimiento).

De este espectro de mezcla, se pudieron determinar los siguientes datos espectroscópicos del compuesto **39**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.88 (dddd, J=10.0 Hz, J'=4.5 Hz, J''=3.2 Hz, J'''=1.0 Hz, 1H: H₃), 5.98 (ddd, J=10.0 Hz, J'=2.3 Hz, J''=1.4 Hz, 1H: H₂), 4.16 (dd, J=11.6 Hz, J'=5.0 Hz, 1H: H₆), 2.95 (m, 1H), 2.62 (m, 1H).

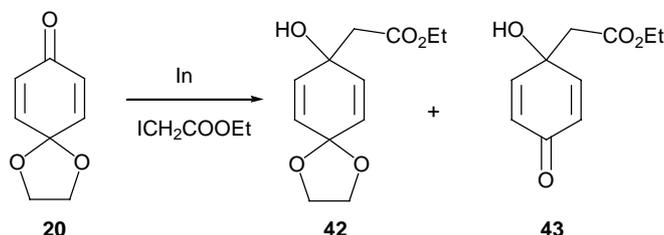
3.3. Obtención de 6-bromo-2-ciclohexenona



En un matraz de 10 ml se pesan 101 mg (0.60 mmol) del éter sililado **38**, se disuelven en 6 ml de THF anhidro y la mezcla se enfría a 0 °C. A continuación, se adicionan 102 mg (0.57 mmol) de NBS y se deja reaccionando 15 min. Pasado este tiempo, se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y disolución saturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida hasta obtener 89 mg de crudo.

Del espectro del crudo se pudieron determinar los siguientes datos espectroscópicos significativos correspondientes a la 6-bromo-2-ciclohexenona

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (m, 1H: H₃), 6.06 (dd, J=10.2 Hz, J'=2.2 Hz, 1H: H₂), 4.47 (t ancho, J≈4.0 Hz, 1H: H₆).

4. Aproximación a menisdaurilida y aquilegiolida a partir de *p*-benzoquinona**4.1. Obtención del (8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-il)acetato de etilo, **42****

En un matraz de dos bocas de 25 ml provisto de agitación magnética se pesan 1.48 g (12.9 mmol) de indio, se hace atmósfera de nitrógeno y se añaden 10 ml de dimetilformamida (DMF). A continuación se añaden 1.8 ml (15.2 mmol) de iodoacetato de etilo. Se deja reaccionar durante 30 min.

Pasado este tiempo, se adicionan, en pequeñas porciones, 781 mg (5.13 mmol) del acetal **20**. La reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente durante 7 h.

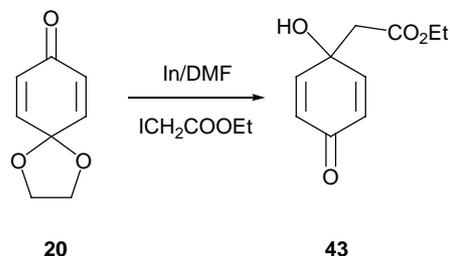
Se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de CHCl_3 tratado con alúmina y se decanta el sólido. Se añaden 150 ml de agua y se extrae exhaustivamente con CHCl_3 , también tratado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida hasta obtener 7.14 g de un crudo que se purifica a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente hexano/AcOEt 4:1. Las fracciones obtenidas, por orden de elución, son:

- 214 mg de una mezcla de sustrato de partida, **20**, y un producto no identificado.
- 190 mg (0.97 mmol, 19% de rendimiento) de **42**.
- 426 mg de una mezcla 10:1 del compuesto **42** y (1-hidroxi-4-oxo-2,5-ciclohexadien-4-il)acetato de etilo, **43**. Esta mezcla se recrystaliza en hexano/AcOEt para obtener 261 mg (1.33 mmol, 26% de rendimiento) del compuesto **42**:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 6.13 (dt, $J=10.2$ Hz, $J\approx 2.5$ Hz, 2H: H_6 , H_{10}), 5.80 (dt, $J=10.2$ Hz, $J\approx 2.5$ Hz, 2H: H_7 , H_9), 4.16 (c, $J=7.2$ Hz, 2H: CH_2), 4.02 (abs. comp., 4H: 2H_2 , 2H_3), 3.53 (s, 1H: OH), 2.57 (s, 2H: 2H_2), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H: CH_3).

4.2. Obtención del (1-hidroxi-4-oxo-2,5-ciclohexadien-4-il)acetato de etilo, **43**⁶⁵

a) A partir del acetal **20**



En un matraz de 2 bocas de 5 ml provisto de agitación magnética se pesan 132 mg (1.15 mmol) de indio, se hace atmósfera de nitrógeno y se añaden 1.4 ml de DMF anhidra y 150 μ l (1.27 mmol) de ICH_2COOEt . Se deja reaccionando durante 30 min. Pasado este tiempo, se añaden 96 mg (0.63 mmol) del acetal **20** y se deja a temperatura ambiente durante 48 h.

A continuación, se añade esta disolución sobre 35 ml de una mezcla 10:1 de $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ y se deja agitando durante 30 min.

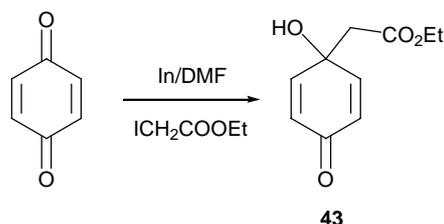
Se decantan las fases. Se lava la fase acuosa con AcOEt (2 x 5 ml) y la orgánica con 10 ml de H_2O . Se juntan los extractos orgánicos, se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida.

Se obtienen 249 mg de un crudo que se purifica a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de hexano/ AcOEt desde 4:1 a 1:1. Las fracciones obtenidas, por orden de elución, son:

- 118 mg de (0.60 mmol, 95% de rendimiento) de **43**.
- 85 mg de productos que en su espectro de $^1\text{H-RMN}$ no presentan señales identificables.

43: $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 6.93 (dt, $J=10.2$ Hz, $J'\approx 2.5$ Hz, 2H: H_2' , H_6'), 6.18 (dt, $J=10.2$ Hz, $J'\approx 2.5$ Hz, 2H: H_3' , H_5'), 4.20 (c, $J=7.1$ Hz, 2H: CH_2), 4.05 (s, 1H: OH), 2.66 (s, 2H: 2H_2), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H: CH_3).

b) A partir de *p*-benzoquinona



En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de agitación magnética se pesan 7.52 g (65.5 mmol) de In. Se hace atmósfera de nitrógeno y se añaden 100 ml de DMF anhidra y 10.2 ml (86.2 mmol) de iodoacetato de etilo.

Pasados 50 min, se añaden 5.01 g (46.32 mmol) de *p*-benzoquinona y se deja reaccionando a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 16 h. Se realiza un control de la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente hexano/éter 1:3.

Cuando todo el sustrato de partida ha sido consumido, se traspasa a un embudo de decantación y se añade 1 l de una mezcla CHCl₃/H₂O 1:1. Se decantan las fases. El extracto orgánico se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora a sequedad hasta obtener 7.77 g de un crudo que contiene mayoritariamente el producto final **43**.

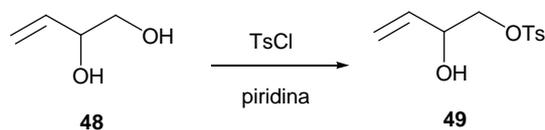
La fase acuosa se coloca en un montaje de percolación y se realiza la extracción en continuo durante 48 h, utilizando CHCl₃ como disolvente orgánico. De este proceso se extraen 1.15 g más de crudo. Una segunda etapa de percolación rinde aún 204 mg más.

Se juntan todas estas porciones de crudo y se purifican a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/éter 1:1. Las fracciones obtenidas, por orden de elución, son:

- 507 mg de un/os producto/s no identificado/s, que presenta en su espectro de ¹H-RMN 3 señales diferenciadas características de doble enlace (con integral relativa 1:1:1) y también el conjunto de señales típico del grupo etilo unido a oxígeno. Además se ve un singlete de gran intensidad sobre 3.15 ppm.
- 155 mg un/os producto/s que tan sólo presentan señales no identificables.
- 8.08 g (41.2 mmol, 89% de rendimiento) de un aceite identificado como **43**.
- 110 mg de una mezcla que contiene, entre otros compuestos, sustrato de partida y producto de diadición.

5. Aproximación a menisdaurilida y aquilegiolida a partir de 4-vinil-2(5H)-furanona y un sintón C4

5.1. Obtención del 4-metilbencensulfonato de 2-hidroxi-3-butenilo, **49**^{44a}

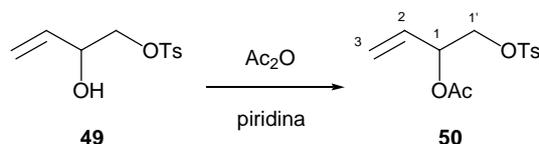


En un matraz de 2 bocas de 50 ml provisto de agitación magnética se disuelven 2.02 g (22.9 mmol) de 3-buten-1,2-diol, **48**, en 25 ml de piridina destilada. Se hace atmósfera de nitrógeno y se enfría a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de etilenglicol y nieve carbónica. Se añade en pequeñas porciones el cloruro de tosilato recristalizado (5.0 g, 26.4 mmol) y se deja evolucionar durante una noche a $2-4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pasado este tiempo, aparecen unos cristales blancos y la disolución adquiere una tonalidad anaranjada.

Se añaden 125 ml de agua y 75 ml de éter dietílico, se separan las fases y se lava el extracto orgánico con HCl 1.0 M (2 x 50 ml), disolución saturada de NaHCO_3 (50 ml) y finalmente con disolución saturada de NaCl (50 ml). La fase etérea se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida hasta obtener 3.84 g de crudo.

Este crudo se purifica por cristalización en éter/pentano, a baja temperatura hasta obtener 3.64 g (15.02 mmol, 65.5% de rendimiento) de tosilato de 2-hidroxi-3-butenilo, **49**^{42c,44a,45b,c}.

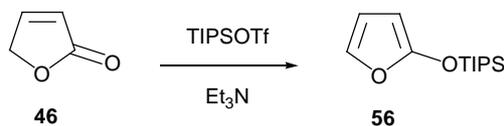
¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (dt, $J=8.4\text{ Hz}$, $J'\approx 2.0\text{ Hz}$, 2H: 2H_{ar}), 7.34 (d ancho, $J\approx 8.0\text{ Hz}$, 2H: 2H_{ar}), 5.74 (ddd, $J=17.2\text{ Hz}$, $J'=10.4\text{ Hz}$, $J''=5.4\text{ Hz}$, 1H: H_3), 5.36 (dt, $J=17.4\text{ Hz}$, $J'=1.4\text{ Hz}$, 1H: H_4), 5.23 (dt, $J=10.6\text{ Hz}$, $J'=1.5\text{ Hz}$, 1H: H_4), 4.38 (m, 1H: H_2), 4.05 (dd, $J=10.2\text{ Hz}$, $J'=3.4\text{ Hz}$, 1H: H_1), 3.89 (dd, $J=10.2\text{ Hz}$, $J'=7.5\text{ Hz}$, 1H: H_1), 2.43 (s, 3H: Me), 2.18 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H: OH).

5.2. Obtención del acetato de 1-[(4-metilfenilsulfonilo)metil]-2-propenilo, **50**^{45b}

En un matraz de 100 ml provisto de agitación magnética, se pesan 2.38 g (9.82 mmol) del alcohol **49**. Se hace atmósfera de nitrógeno y se añaden 40 ml de piridina anhidra. A continuación se añaden 1.9 ml (20.1 mmol) de anhídrido acético. La reacción se deja evolucionar durante 24 h, hasta la total desaparición del sustrato de partida.

Se añaden 70 ml de agua destilada y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con 6 porciones de 50 ml de agua y a continuación se juntan los extractos etéreos y se lava con porciones de 50 ml de HCl 1M hasta conseguir un pH de 3-4. Posteriormente se hace un lavado con 50 ml de disolución saturada de NaHCO₃ y 50 ml de disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida hasta conseguir 2.51 g de un aceite que se identifica como **50** y se utiliza en posteriores reacciones sin purificación previa.

50^{45a,b,c}: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (dt, J=8.5 Hz, J'≈1.8 Hz, 2H: 2H_{ar}), 7.33 (d ancho, J≈8.0 Hz, 2H: 2H_{ar}), 5.69 (ddd, J=17.2 Hz, J'=10.5 Hz, J''=6.2 Hz, 1H: H₂), 5.38 (m, 1H: H₁), 5.30 (dt, J=17.2 Hz, J'=1.2 Hz, 1H: H₃), 5.26 (dt, J=10.5 Hz, J'=1.1 Hz, 1H: H₃), 4.10 (dd, J=10.8 Hz, J'=4.2 Hz, 1H: H_{1'}), 4.05 (dd, J=10.8 Hz, J'=6.0 Hz, 1H: H_{1'}), 2.43 (s, 3H: Me_{ar}), 2.00 (s, 3H: Me_{ac})

5.3. Obtención del 2-furilsiloxitriisopropilsilano, **56**^{46d}

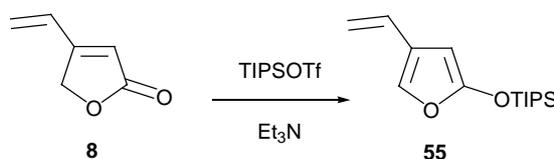
En un matraz de 50 ml, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disponen 760 μl (10.7 mmol) de la furanona **46**. Se añaden 11 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se enfría a 0 °C. Se añaden 1.8 ml (12.9 mmol) de trietilamina y se deja reaccionar durante media hora a esa temperatura. La disolución toma un ligero

color rosado. Pasado este tiempo, se adicionan, en pequeñas porciones, 2.8 ml de trifluorometansulfonato de triisopropilsililo. Durante la adición, la disolución pierde el color original y se torna de color amarillento. Cuando se acaba la adición, se deja subir hasta temperatura ambiente y se deja reaccionando durante toda la noche. Se puede observar la desaparición del substrato de partida mediante cromatografía de capa fina (Hexano/EtOAc 1:1).

Cuando no queda material de partida, se elimina el disolvente a presión reducida, se añaden 80 ml de una disolución 1:1 de hexano/éter y se filtra a través de celite. El filtrado es concentrado de nuevo a baja presión hasta obtener 2.21 g (9.2 mmol, 86% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el producto **56**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.78 (dd, J=2.1 Hz, J'=1.1 Hz, 1H: H₅), 6.18 (dd, J=3.2 Hz, J'=2.1 Hz, 1H: H₄), 5.10 (dd, J=3.2 Hz, J'=1.1 Hz, 1H: H₃), 1.32-1.14 (abs. comp., 3H: 3CH), 1.13-0.97 (abs. comp., 18H: 6CH₃).

5.4. Obtención del triisopropil (4-vinil-2-furiloxi)silano, **55**



En un matraz de 50 ml, provisto de agitación magnética se disuelven 1.18 g (10.7 mmol) de 4-vinil-2(5H)-furanona, **8**. Se hace atmósfera de nitrógeno y se adicionan 12 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Se enfría a 0 °C en un baño de agua/hielo y se adicionan 2 ml (28.7 mmol) de Et₃N. Después de 35 min a esta temperatura, se adicionan, en pequeñas porciones, 3.2 ml (11.9 mmol) de TIPSOTf y se deja evolucionar a temperatura ambiente hasta que se observa, por cromatografía de capa fina (hexano/éter 1:1), la completa desaparición del substrato de partida.

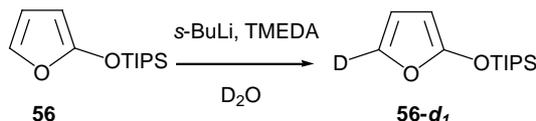
Se elimina el disolvente a presión reducida, se añaden 80 ml de una mezcla hexano/éter 1:1 y se filtra a través de celite. El filtrado se evapora a sequedad hasta obtener 2.76 g (10.4 mmol, 97% de rendimiento) de un aceite identificado como el silano **55**, que no requiere purificación.

55: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.81 (s ancho, 1H: H₅), 6.43 (dd, J=17.6 Hz, J'=10.8 Hz, 1H: H_{1'}), 5.31 (ddd, J=17.4 Hz, J'=1.4 Hz, J''=0.5 Hz, 1H: H_{2'}), 5.30 (dd, J=1.3

Hz, $J=0.5$ Hz, 1H: H₃), 5.05 (dd ancho, $J=10.8$ Hz, $J=0.4$ Hz, 1H: H₂), 1.36-1.14 (abs. comp., 3H: 3CH), 1.14-0.90 (abs. comp., 18H: 6CH₃).

5.5. Deuteración de la posición 5 de los sililderivados **55** y **56**

a) (2-furiloxi)triisopropilsilano-*d*₁, **56-d**₁



En un matraz seco de 1 ml y provisto de agitación magnética, se pesan 16 mg (0.07 mmol) del compuesto **56**. Se hace atmósfera de nitrógeno y se adicionan 0.3 ml de THF anhidro y 17.5 μ l (0.12 mmol) de tetrametiletilendiamina (TMEDA). Se enfría a -78 °C en un baño de CO₂/acetona y se añaden 90 μ l (0.11 mmol) de una disolución 1.23 M de *s*-BuLi en ciclohexano. Transcurrida 1 h a esta temperatura, se cambia el baño por uno de agua/hielo. Cuando la reacción se encuentra a 0 °C, se añaden 5 μ l (0.28 mmol) de D₂O.

Para el tratamiento de la reacción, se añade una disolución diluida de NaHCO₃ y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a sequedad. Se obtiene un crudo que contiene parte del substrato de partida y producto final (Figura 35). De este crudo se pueden determinar los siguientes datos espectroscópicos característicos de **56-d**₁:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 5.98 (d ancho, $J\approx 3.0$ Hz, 1H: H₄), 5.02 (d, $J=3.2$ Hz, 1H: H₃).

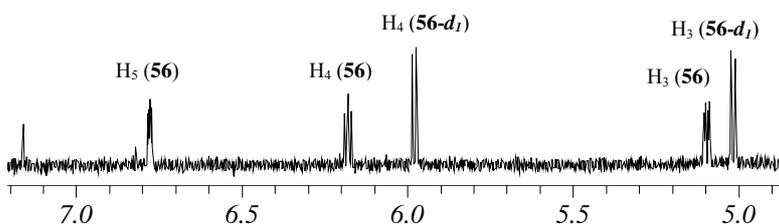
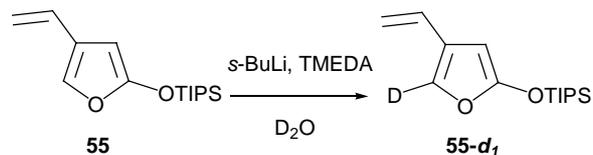


Figura 35: Fragmento (7.2 – 4.9 ppm) del espectro de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) del crudo de reacción de obtención de **56-d**₁

b) Triisopropilsilil(4-vinil-2-furiloxi)silano-*d*₁, **55-d**₁

En un matraz de 1 ml provisto de agitación magnética se pesan 26 mg (0.10 mmol) del siloxiderivado **55**. Se hace atmósfera de nitrógeno, se añaden 0.5 ml de THF anhidro y se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añaden 25 μl (0.17 mmol) de TMEDA y 140 μl (0.17 mmol) de una disolución 1.23 M de *s*-BuLi en ciclohexano. A continuación, se adicionan 8 μl (0.44 mmol) de D_2O y se trata la reacción de la manera habitual.

En el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción se puede apreciar la completa desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno H_5 (Figura 36).

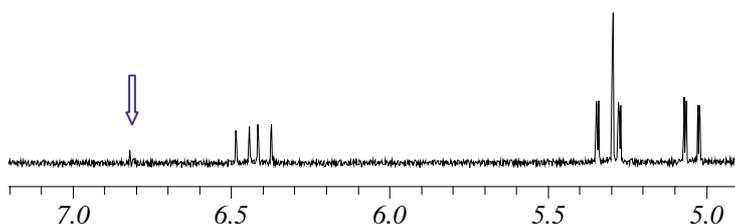
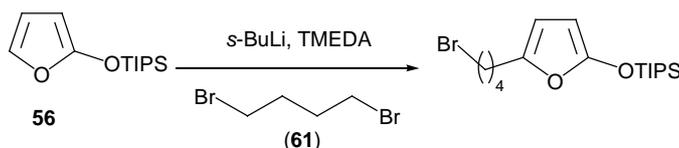


Figura 36: Fragmento (7.2 – 4.9 ppm) del espectro de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) del crudo de reacción de obtención de **55-d**₁

5.6. Alquilación de la posición 5 de los sililderivados **55** y **56**a) [5-(4-bromobutil)-2-furiloxi](triisopropil)silano^{46b}

En un matraz bien seco de 10 ml, provisto de agitación magnética, se pesan 51 mg (0.21 mmol) del silano **56**. Se hace atmósfera de nitrógeno y se añade 1 ml de THF

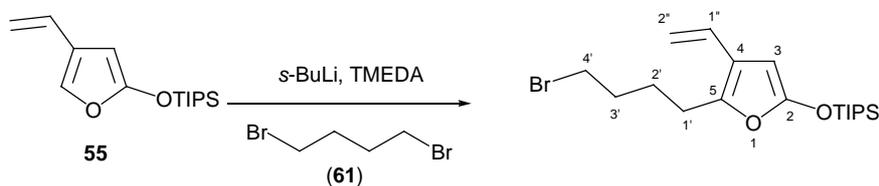
anhidro y 55 μl (0.37 mmol) de TMEDA. Se enfría a 0 °C y se añaden, gota a gota, 300 μl (0.37 mmol) de una disolución 1.23 M de *s*-BuLi en ciclohexano. A continuación se adicionan 100 μl (0.84 mmol) de 1,4-dibromobutano, **61**.

Cuando, en controles de reacción por ^1H -RMN de alícuotas, se observa que no sigue evolucionando, se añade una disolución diluida de NaHCO_3 y se realizan extracciones con éter. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida hasta obtener 161 mg de un crudo que contiene el producto deseado y el reactivo **61** en exceso.

Este crudo no se purificó, pero se determinaron los siguientes datos espectroscópicos del producto:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 5.74 (d ancho, $J=3.0$ Hz, 1H: H_4), 4.94 (d, $J=3.0$ Hz, 1H: H_3), 2.47 (t ancho, $J=6.9$ Hz, 2H: $2\text{H}_{1'}$), 1.89-1.77 (abs. comp., 2H), 1.76-1.59 (abs. comp., 2H), 1.32-1.10 (abs. comp., 3H: 3CH), 1.09-0.89 (abs. comp., 18H: 6CH_3).

b) [5-(4-bromobutil)-4-vinil-2-furiloxi](triisopropil)silano



En un matraz de 10 ml con agitación magnética se pesan 54 mg (0.20 mmol) del derivado **55**. Se añade 1 ml de THF anhidro, se hace atmósfera de nitrógeno y se enfría a 0 °C. A continuación se adicionan 55 μl (1.81 mmol) de TMEDA y 100 μl (0.85 mmol) de 1,4-dibromobutano, **61**.

En los espectros de ^1H -RMN de alícuotas de reacción se observa que no se consume totalmente el substrato de partida, a pesar de añadir hasta 2.5 equivalentes más de base.

Para tratar la reacción se añade una disolución de NaHCO_3 diluida y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida.

En el espectro del crudo se pueden observar las señales características del producto final, junto con el sustrato **55** que no ha reaccionado y el exceso de reactivo bromado, **61**.

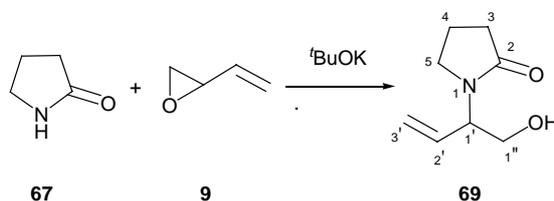
Este crudo no se purificó, pero se determinaron los siguientes datos espectroscópicos:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 6.42 (dd, $J=17.4$ Hz, $J'=10.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 5.21 (dd, $J=17.4$ Hz, $J'=1.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 5.19 (s, 1H: H_3), 4.99 (dd, $J=10.9$ Hz, $J'=1.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 2.55 (t, $J=6.9$ Hz, 2H: $2\text{H}_{1'}$), 1.95-1.65 (abs. comp.: $2\text{H}_{2'}$, $2\text{H}_{3'}$).

Segunda aproximación a alcaloides de *Securinega*. Utilización de azaciclos como material de partida

6. A partir de lactamas

6.1. Obtención de 1-[1-(hidroximetil)-2-propenil]-2-pirrolidinona, **69**^{80b,c}



En un matraz de 10 ml, provisto de agitación magnética, se disponen 4 ml (52.2 mmol) de 2-pirrolidinona, **67**, se tapa con un septum y se adicionan 250 μl (3.1 mmol) del epóxido **9**. Después de 5 min de agitación, se adicionan 799 mg (7.1 mmol) de $^t\text{BuOK}$ en pequeñas porciones y se deja reaccionando a temperatura ambiente toda la noche.

La mezcla de reacción se destila a presión reducida hasta eliminar la mayor parte de reactivo **67**, obteniéndose 2.37 g de un crudo que contiene **69** y **67** en una proporción 1:5.

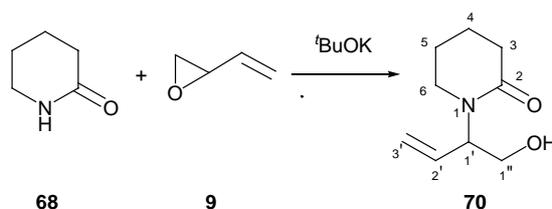
Una primera cromatografía a través de gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt , rinde 1.25 g que de una mezcla de los compuestos **69** y **67** en proporción 1:4.

Esta mezcla se vuelve a cromatografiar utilizando la técnica de HPLC para determinar el contenido de cada fracción. Las fracciones obtenidas, por orden de elución, son:

- 138 mg (0.89 mmol, 29% de rendimiento) de **69**.
- 873 mg de una mezcla 1:7 de los compuestos **69** (1.16 mmol, 37% de rendimiento) y **67**.

69: ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 5.83 (ddd, J=17.3 Hz, J'=10.4 Hz, J''=5.4 Hz, 1H: H₂'), 5.32 (dt, J=17.2 Hz, J'=1.5 Hz, 1H: H₃'), 5.15 (dt, J=10.4 Hz, J'=1.5 Hz, 1H: H₃'), 4.31 (m, 1H: H₁'), 3.51 (abs. ancha, 1H: OH), 3.47 (t, J≈7.2 Hz, 2H: 2H₅), 3.34 (m, 2H: 2H_{1''}), 2.38 (t, J≈8.1 Hz, 2H: 2H₃), 2.01 (m, 2H: 2H₄).

6.2. Obtención de 1-[1-(hidroximetil)-2-propenil]-2-piperidinona, **70**



En un matraz de dos bocas de 10 ml, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disponen 4 ml de 2-piperidona, **68**, previamente licuados en un baño de agua tibia. Se calienta la lactama hasta 50 °C y se adicionan 250 µl (3.10 mmol) del oxirano **9**. A continuación se adicionan 793 mg (7.07 mmol) de ^tBuOK y se deja reaccionando durante 16 h a esta temperatura.

La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice utilizando AcOEt como eluyente, con lo que se obtienen 1.16 g de una mezcla de los compuestos **70** y **68** aproximadamente 1:6. Esta fracción se purifica de nuevo mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt de polaridad creciente. Las fracciones obtenidas, por orden de elución, son:

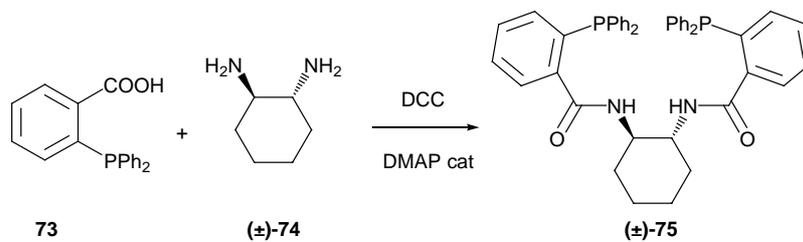
- 204 mg de una mezcla que contiene mayoritariamente **70** aunque impurificado con compuestos no identificados.
- 86 mg de una mezcla 1:2 de los compuestos **70** (0.23 mmol, 7.5% de rendimiento) y **68**.

Del espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la primera fracción se pudieron determinar los siguientes datos espectroscópicos de **70**:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.76 (ddd, $J=17.1$ Hz, $J'=10.4$ Hz, $J''=5.6$ Hz, 1H: H_2'), 5.25 (dt, $J=17.2$ Hz, $J'=1.6$ Hz, 1H: H_3'), 5.05 (dt, $J=10.4$ Hz, $J'=1.5$ Hz, 1H: H_3), 4.28 (m, 1H: H_1'), 3.46-3.24 (abs. comp., 4H: $2\text{H}_1''$, 2H_6), 2.30 (m, 2H: 2H_3), 1.70 (m, 4H: 2H_4 , 2H_5).

7. A partir de imidas cíclicas

7.1. Obtención de (\pm) -1,2-bis-N-[2-(difenilfosfino)benzoil]-1,2-diaminociclohexano, (\pm) -**75**⁸²



En un matraz de 100 ml provisto de agitación magnética se disuelven 238 mg (2.08 mmol) de la diamina **74** en 15 ml de CH_2Cl_2 . Se añaden 1252 mg (4.09 mmol) de ácido 2-difenilfosfinobenzoico, 32 mg (0.26 mmol) de DMAP y 908 mg (4.40 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida (DCC).

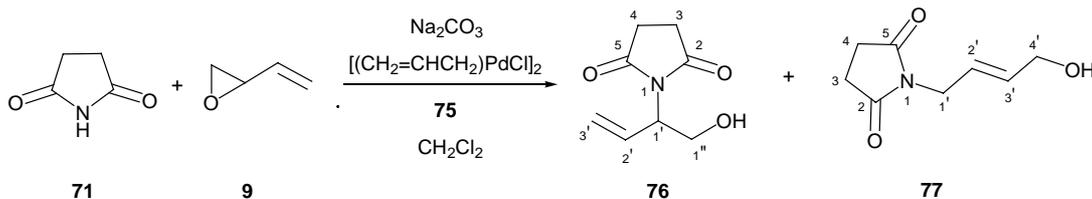
Se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se filtra a través de celite y se lava el celite con 3 porciones de 15 ml de CH_2Cl_2 . El disolvente se elimina a presión reducida hasta obtener 1360 mg (1.97 mmol, 95% de rendimiento) de un sólido espumoso, que se identifica como el compuesto **75**. Este sólido se utilizó sin más purificación.

75: $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (m, 1H: 1H_{ar}), 7.32-6.99 (abs. comp., 12H: 12H_{ar}), 6.83 (m, 1H: 1H_{ar}), 6.56 (d ancho, $J=7.0$ Hz, 1H: NH), 3.77 (abs. ancha, 1H: H_1), 1.77 (d ancho, $J\approx 12.0$ Hz, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.34-0.87 (abs. comp., 2H)

La misma reacción realizada a partir de 500 mg de (1*S*,2*S*)-ciclohexandiamina, (+)-**74**, rinde 3.81 g de un sólido espumoso que contiene principalmente el ligando **75**. Este sólido se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt 8.5:1.5. Se obtienen por orden de elución las siguientes fracciones:

- 254 mg de una mezcla de productos no identificados.
- 3.07 g de un sólido blanco identificado como **75** que se recrystaliza en AcOEt/hexano, para obtener 2.66 g (3.85 mmol, 88% de rendimiento) del producto puro. Este compuesto presenta un valor de rotación específica $[\alpha]_D = -55.8$ ($c=2.84$, CH_2Cl_2). El valor descrito en la bibliografía⁸² para su enantiómero (-)-**75** es de $+55.1$ ($c=2.85$, CH_2Cl_2).

7.2. Obtención de 1-[1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,5-pirrolidindiona, **76**^{81b}



En un matraz de 250 ml provisto de agitación magnética, se disponen 1.49 g (15.0 mmol) de succinimida, **71**, 22 mg (0.06 mmol) de dímero de cloruro de alilpaladio, 125 mg (0.18 mmol) de ligando **75** racémico y 109 mg (1.03 mmol) de carbonato sódico. Se deja en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 1.5 h.

Transcurrido este tiempo, se añaden 100 ml de CH_2Cl_2 y se agita en atmósfera de nitrógeno hasta que se han disuelto los reactivos. A continuación se adicionan 1.0 ml de 2-viniloxirano, **9**, y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h.

La mezcla de reacción se filtra a través de una pequeña cantidad de gel de sílice, recogiendo una única fracción. Seguidamente se eluyen 500 ml de AcOEt más y se recoge una segunda porción. Ambas disoluciones son evaporadas a sequedad hasta obtener las siguientes fracciones:

- 1.9 g de un aceite que contiene principalmente una mezcla de **76**, y 1-(4-hidroxi-2-butenil)-2,5-pirrolidindiona, **77**, aproximadamente en proporción 9:1, (10.25 mmol de **76**, 83% de rendimiento; 1.14 mmol de **77**, 9% de

rendimiento)

- 63 mg de una mezcla de los compuestos **76/77** aproximadamente 2:1. Además aparece un residuo de succinimida.

Para su utilización con fines sintéticos, estos productos no se purifican más ya que los intentos de purificación produjeron la descomposición parcial de **76**. En un intento de purificación por cromatografía a través de columna de gel de sílice se consiguió obtener una muestra analítica del compuesto **76** puro, con la que se determinaron sus datos espectroscópicos:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.02 (ddd, J=17.6 Hz, J'=10.0 Hz, J''=7.3 Hz, 1H: H₂'), 5.25-5.15 (abs. comp., 2H: 2H₃'), 4.70 (m, 1H: H₁'), 4.01 (dd, J=11.5 Hz, J'=8.4 Hz, 1H: H₁''), 3.75 (dd, J=11.5 Hz, J'=4.4 Hz, 1H: H₁''), 2.68 (s, 4H: 2H₃, 2H₄).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 177.7 (C_{2/5}), 131.1 (C₂'), 119.3 (C₃'), 62.1 (C₁''), 56.7 (C₁'), 28.1 (C_{3/4}).

COSY, HMQC y DEPT registrados.

IR (ATR-Zafiro): ν(cm⁻¹) 3448 (d), 2927 (d), 1697 (i), 1391 (m), 1183 (m), 631 (i).

Del mismo proceso de purificación, se consiguieron muestras enriquecidas en el compuesto **77**, de las que se determinaron los siguientes datos espectroscópicos:

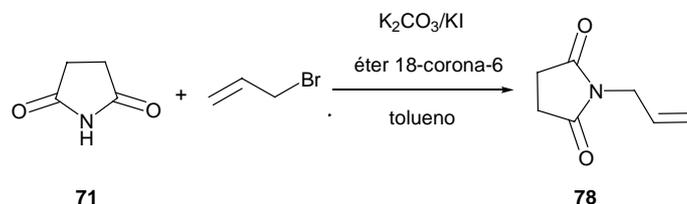
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 5.86 (dtt, J=10.8 Hz, J'=6.9 Hz, J''=1.2 Hz, 1H: H₃'), 5.41 (dtt, J=10.8 Hz, J'=7.8 Hz, J''=1.2 Hz, 1H: H₂'), 4.28 (m, 2H: 2H₄'), 4.21 (dd, J=7.7 Hz, J'=1.2 Hz, 2H: 2H₁'), 2.70 (s, 4H: 2H₃, 2H₄).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 177.2 (C_{2/5}), 133.1/123.9 (C₂'/C₃'), 57.7 (C₄'), 35.3 (C₁'), 29.4 (C_{3/4}).

Cuando la reacción se lleva a cabo utilizando el ligando **75** en forma enantiopura, a partir de 1.1 ml (14.15 mmol) de 2-viniloxirano, **9**, se obtienen 2.20 g de mezcla de los compuestos **76/77** en una proporción 9.2:1. Por cromatografía líquida de alta presión,

utilizando una fase estacionaria quiral, se determina que el exceso enantiomérico del compuesto **76** es del 61%.

7.3. Obtención de 1-alil-2,5-pirrolidindiona, **78**⁸³



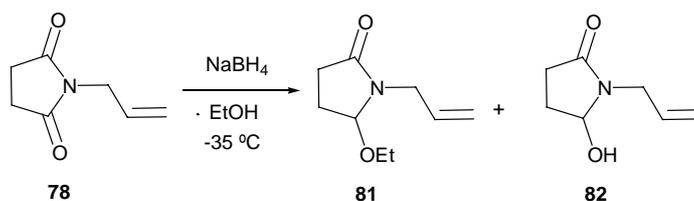
En un matraz de 250 ml provisto de agitación magnética se añaden 2.00 g (20.2 mmol) de la succinimida **71**, 59 mg (0.22 mmol) de éter corona, 3.1 g (22.9 mmol) de K_2CO_3 , 355 mg (2.14 mmol) de yoduro de potasio y 30 ml de tolueno.

Cuando la disolución se homogeniza, se añade en porciones una disolución de 2 ml (23.1 mmol) del bromuro de alilo en 20 ml más de tolueno. Se adapta un refrigerante de reflujo, se calienta hasta ebullición y se deja reaccionando durante 16 h a esta temperatura.

Pasado este tiempo, se deja enfriar, se filtra a través de celite y se lava éste con abundante tolueno. El disolvente se elimina a presión reducida hasta obtener 2.41 g (17.3 mmol, 86% de rendimiento) de 1-alil-2,5-pirrolidindiona, **78**. Este crudo no requiere purificación:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 5.76 (ddt, $J=17.2$ Hz, $J'=10.2$ Hz, $J''=5.9$ Hz, 1H: H_2), 5.19 (dc, $J=17.2$ Hz, $J'=1.3$ Hz, 1H: H_3'), 5.16 (dc, $J=10.2$ Hz, $J'=1.3$ Hz, 1H: H_3), 4.09 (dt, $J=5.9$ Hz, $J'=1.3$ Hz, 2H: 2H_1), 2.70 (s, 4H: 2H_3 , 2H_4).

7.4. Obtención de 1-alil-5-etoxi-2-pirrolidinona, **81**^{84e}



En un matraz de dos bocas de 100 ml, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 945 mg (6.79 mmol) de la imida **78** en 18 ml de etanol absoluto. Se enfría a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de etilenglicol/ CO_2 y se adicionan 2.09 g (55.2 mmol) de NaBH_4 en cuatro porciones, a intervalos de 15 min. Tras la última adición, se deja reaccionar durante 30 min a baja temperatura.

A continuación se añade HCl concentrado hasta pH 2. Durante este proceso se forma una pasta blanquinosa no soluble. Se deja 15 min más a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO_3 , con lo que se disuelve la mayor parte del sólido formado.

Se añaden 20 ml de agua y 20 ml de CH_2Cl_2 y se separan las fases. La fase acuosa se lava con diclorometano (4 x 15 ml) y los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida hasta obtener 1.59 g de crudo.

Este crudo se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla hexano/éter 2:5, obteniéndose, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 222 mg de mezcla de substrato de partida, **78**, y **81**, en una proporción aproximada 1:1 (0.72 mmol de **81**, 10.5% de rendimiento; 0.72 mmol de **78**, 10.5% de recuperación).
- 708 mg (4.18 mmol, 61.5% de rendimiento) de un aceite identificado como el etoxiderivado **81**.
- 30 mg de una mezcla de productos no identificados.
- 341 mg de una mezcla que contiene, como producto mayoritario, 1-alil-5-hidroxi-2-pirrolidinona, **82**.

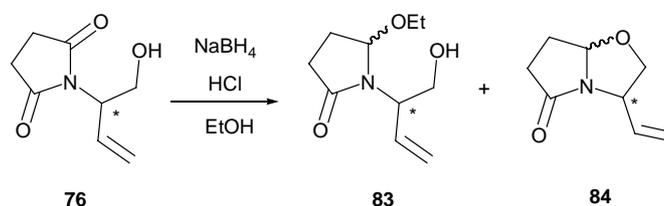
81: $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.72 (dddd, $J=17.4\text{ Hz}$, $J'=9.9\text{ Hz}$, $J''=7.4\text{ Hz}$, $J'''=4.7\text{ Hz}$, 1H: H_2), 5.15 (abs. comp., 2H: 2H_3), 4.90 (dd, $J=6.3\text{ Hz}$, $J'=1.6\text{ Hz}$, 1H: H_5), 4.23 (ddt, $J=15.4\text{ Hz}$, $J'=4.8\text{ Hz}$, $J''=1.7\text{ Hz}$, 1H: H_1), 3.56 (ddc, $J=15.2\text{ Hz}$, $J'=7.3\text{ Hz}$, $J''=1.0\text{ Hz}$, 1H: H_1), 3.43 (c, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H: CH_2), 2.52 (dt, $J=17.0\text{ Hz}$, $J'\approx 9.2\text{ Hz}$, 1H: H_3), 2.29 (ddd, $J=17.0\text{ Hz}$, $J'=9.7\text{ Hz}$, $J''=3.2\text{ Hz}$, 1H: H_3), 2.21-1.88 (abs. comp., 2H: 2H_4), 1.17 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H: CH_3).

De la última fracción aislada se determinaron también los siguientes datos espectroscópicos del aminoril **82**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 5.73 (dddd, J=17.0 Hz, J'=10.2 Hz, J''=7.2 Hz, J'''=4.9 Hz, 1H: H₂), 5.23-5.11 (abs. comp., 3H: 2H₃+H₅), 4.13 (ddt, J=15.4 Hz, J'=4.9 Hz, J''=1.5 Hz, 1H: H₁), 3.68 (ddc, J=15.4 Hz, J'=7.0 Hz, J''=0.9 Hz, 1H: H₁'), 2.55 (m, 1H: H₃), 2.41-2.17 (abs. comp., 2H), 1.90 (m, 1H).

7.5. Intentos de reducción de 1-[1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,5-pirrolidindiona, **76**

a) Utilizando NaBH₄



En un matraz de dos bocas de 25 ml provisto de agitación magnética, se disuelven 251 mg (1.48 mmol) de la imida (\pm)-**76** en 14 ml de etanol. Se enfría a 0 °C y se le añaden 6 gotas de una disolución de verde de bromocresol al 0.04 %. La mezcla de reacción se torna de color amarillento.

A continuación se adicionan, en pequeñas porciones, 574 mg (15.17 mmol) de NaBH₄. Ya en la primera adición, la disolución cambia rápidamente de color desde el amarillo inicial a azul y posteriormente a un color marronoso. Se añaden unas gotas de una disolución etanólica de HCl aproximadamente 2M, para mantener el pH ligeramente ácido, pero la disolución ya no varía de color.

Cuando se ha añadido todo el hidruro, se deja reaccionando a baja temperatura durante 15 min más y a continuación se acidifica hasta pH 2 con la disolución de HCl/EtOH. Aparece un sólido gelatinoso de color blanco.

Se deja subir hasta temperatura ambiente y se neutraliza con 15 ml de disolución saturada de NaHCO₃. Se extrae con fracciones de 15 ml de CHCl₃ y los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a sequedad hasta obtener un crudo que pesa 176 mg y que contiene una mezcla de varios productos de reducción. En esta mezcla no se detecta la presencia de sustrato de partida.

A partir de diversos experimentos y en diferentes procesos de purificación, se consiguió obtener una muestra de uno de los productos de reducción posibles, con la que se determinaron sus datos espectroscópicos:

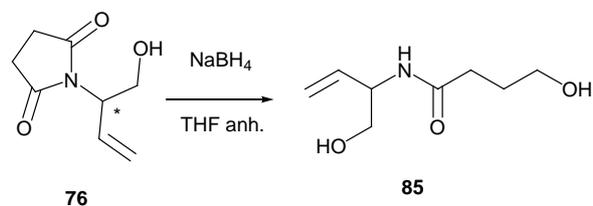
Datos espectroscópicos de un isómero de 83:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.16 (d ancho, J=7.2 Hz, 1H: H₅), 5.80 (ddd, J=17.4 Hz, J'=10.5 Hz, J''=5.2 Hz, 1H: H_{2'}), 5.25 (dt, J=17.4 Hz, J'≈0.8 Hz, 1H: H_{3'}), 5.21 (dt, J=10.5 Hz, J'≈0.8 Hz, 1H: H₃), 4.54 (m, 1H: H_{1'}), 4.12 (c, J=7.2 Hz, 2H: CH₂), 3.71 (dd, J=10.9 Hz, J'=3.6 Hz, 1H: H_{1''}), 3.62 (dd, J=10.9 Hz, J'=5.4 Hz, 1H: H_{1''}), 2.80-2.44 (abs. comp., 5H: 2H₃, 2H₄, OH), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H: CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 171.9 (C₂), 134.9 (C_{2'}), 116.6 (C_{3'}), 92.0 (C₅), 64.7/ 60.8 (C_{1''}/CH₂), 53.6 (C_{1'}), 31.0 (C₃), 29.6 (C₄), 14.1 (CH₃).

DEPT registrado.

b) Con THF como disolvente



En un matraz de dos bocas de 10 ml y provisto de agitación magnética, se disuelven 95 mg (0.56 mmol) de la imida de partida **76** en 2.5 ml de THF anhidro. Se hace atmósfera de nitrógeno.

A continuación se adicionan en cuatro porciones 156 mg (4.12 mmol) de NaBH₄ a intervalos de 15 min. Después de la última adición, se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 1h 15 min, hasta que por cromatografía de capa fina (éter 100 %) se observa la desaparición del substrato de partida.

Se acidifica con HCl concentrado hasta pH 2. Después de 15 min se neutraliza con disolución saturada de NaHCO₃, se añaden 5 ml de diclorometano y se separan las

fases. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida hasta obtener 62 mg de crudo. El espectro de IR de este crudo presenta una señal ancha a 3322 cm⁻¹, característica de grupos OH o NH, lo que nos indica que no se ha obtenido el producto ciclado como se esperaba.

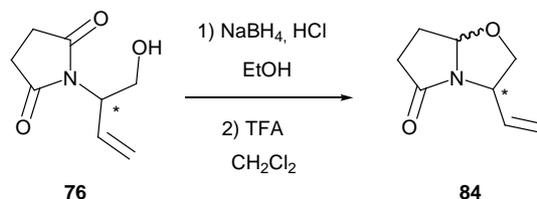
Este crudo se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de hexano/acetato de etilo. Las fracciones que se obtienen, por orden de elución, son:

- 5 mg de una mezcla que contiene mayoritariamente sustrato de partida, **72**.
- 16 mg de una mezcla en la que el producto principal es la 4-hidroxi-*N*-[1-(hidroximetil)-2-propenil]butanamida, **85**.
- 4 mg de productos no identificados.

De la tercera fracción se pudieron determinar algunos datos de **85**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 5.75 (ddd J=17.0 Hz, J=10.6 Hz, J=6.3 Hz, 1H: H₂'), 5.28-5.11 (abs. comp., 3H: 2H₃'), 4.46 (m, 1H: H₁'), 3.75 (m, 2H: 2H_{1''}), 3.38 (m, 2H: 2H₄), 2.42 (t, J=15.6 Hz, 2H: 2H₂), 2.02 (m, 2H: 2H₃).

c) Reducción con NaBH₄ y ciclación



En un matraz de tres bocas de 250 ml, provisto de agitación magnética se disuelven 1.00 g (5.91 mmol) de la imida **76** en 60 ml de etanol. Se añaden 692 mg (18.3 mmol) de NaBH₄ en porciones durante 1 h 15 min. Por cromatografía de capa fina (AcOEt 100 %) se controla la desaparición del sustrato de partida.

A continuación se acidifica hasta pH 2 con HCl diluido, y se deja reaccionar durante 15 min más. Se neutraliza con disolución saturada de NaHCO₃, se añaden 50 ml de agua y se extrae con diclorometano.

Los fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida hasta obtener 431 mg de un crudo que en su espectro de ^1H -RMN presenta señales de diversos productos de reducción.

En un matraz de 100 ml con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disponen 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se añaden 2.2 ml (28.5 mmol) de ácido trifluoroacético (TFA). La disolución se enfría a 0 °C en un baño de agua/hielo y se adiciona gota a gota una disolución del crudo anterior en 1 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se deja 30 min a 0 °C y luego 30 min más a temperatura ambiente. Se controla la desaparición de la mezcla inicial por cromatografía de capa fina, utilizando como eluyente acetato de etilo.

A continuación se añaden 40 ml de disolución saturada de NaHCO_3 , se separan las fases y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 222 mg de un crudo, que contiene como producto mayoritario uno de los estereoisómeros de la 3-viniltetrahidropirrol[2,1-b]oxazol-5(6*H*)-ona, **84**.

Este crudo se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que se obtienen, son, por orden de elución, las siguientes:

- 35 mg del mismo isómero de **84**, impurificado con sustancias no identificadas.
- 36 mg de una mezcla en la que el producto principal es el otro estereoisómero posible de **84**.
- 112 mg de productos no identificados.

Datos espectroscópicos del primer isómero de **84**:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 5.75 (ddd $J=17.0$ Hz, $J'=10.2$ Hz, $J''=5.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$), 5.31 (dt, $J=17.0$ Hz, $J'=1.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 5.17 (dt, $J=10.2$ Hz, $J'=1.3$ Hz, 1H: H_2), 5.14 (dd, $J=6.1$ Hz, $J'=2.5$ Hz, 1H: H_{7a}), 4.54 (m, 1H: H_3), 4.26 (dd, $J=8.6$ Hz, $J'=7.5$ Hz, 1H: H_2), 3.59 (dd, $J=8.6$ Hz, $J'=6.8$ Hz, 1H: H_2), 2.75-2.3 (abs. comp., 3H: 2H_6 , H_7), 2.06 (m, 1H: H_7).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CD_2Cl_2): δ 180.8 (C_5), 137.3 ($\text{C}_{1'}$), 117.6 ($\text{C}_{2'}$), 93.7 (C_{7a}), 74.0 (C_2), 58.5 (C_3), 33.0 (C_6), 25.9 (C_7).

COSY, **HMQC** y **DEPT** registrados.

IR (ATR-Zafiro): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2872 (d), 1710 (i), 1399 (m), 1278 (m), 1235 (d), 1014 (d), 898 (d), 631 (i).

Datos espectroscópicos del segundo isómero **84**:

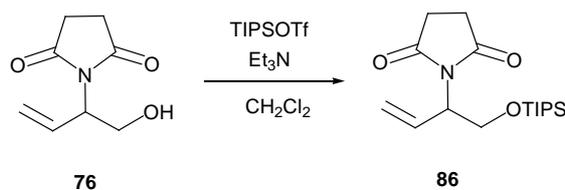
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CD_2Cl_2): δ 5.66 (ddd $J=17.4$ Hz, $J'=10.8$ Hz, $J''=5.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$), 5.33 (d ancho, $J=6.3$ Hz, 1H: H_{7a}), 5.16 (ddd, $J=10.8$ Hz, $J'=1.8$ Hz, $J''=1.1$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 5.06 (ddd, $J=17.4$ Hz, $J'=1.8$ Hz, $J''=1.1$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 4.85 (m, 1H: H_3), 3.67 (dd, $J=11.1$ Hz, $J'=8.4$ Hz, 1H: H_2), 3.40 (dd, $J=8.4$ Hz, $J'=4.1$ Hz, 1H: H_2), 2.42 (dt, $J=17.0$ Hz, $J'=9.4$ Hz, 1H: H_6), 2.31-1.95 (abs. comp., 3H: H_6 , 2H_7).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CD_2Cl_2): δ 175.8 (C_5), 136.2 ($\text{C}_{1'}$), 118.3 ($\text{C}_{2'}$), 86.3 (C_{7a}), 61.8 (C_2), 52.6 (C_3), 29.7 (C_6), 23.6 (C_7).

COSY, **HMQC** y **DEPT** registrados.

IR (ATR-Zafiro): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2964 (d), 2930 (d), 1673 (i), 1439 (m), 1426 (m), 1374 (m), 1286 (m), 2257 (i), 1196 (m), 1172 (m), 1079 (i), 977 (m), 929 (m), 905 (m), 839 (d), 781 (m), 666 (i).

7.6. Obtención de 1-(1-[(triisopropilsililo)metil]-2-propenil)-2,5-pirrolidindiona, **86**



En un matraz de 50 ml provisto de agitación magnética se disuelven 1.00 g (5.92 mmol) de la imida **76** en 12 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se hace atmósfera de nitrógeno y se

enfria la disolución a 0 °C en un baño de agua/hielo. A continuación se añaden 2.5 ml (17.9 mmol) de trietilamina, se agita 30 min y se le adicionan 1.7 ml (6.17 mmol) de trifluorometansulfonato de triisopropilsililo.

Se deja reaccionar durante 16 h a temperatura ambiente. Se puede controlar la desaparición del sustrato de partida mediante cromatografía de capa fina utilizando hexano/acetato de etilo 2:1 como eluyente.

Se reduce al mínimo el disolvente eliminándolo a presión reducida y se añade el aceite resultante sobre 100 ml de una mezcla hexano/éter 1:1. Se filtra la suspensión a través de celite y se evapora a sequedad el filtrado resultante. Se obtienen 1.70 g de un crudo compuesto mayoritariamente por el sililderivado **86**.

Este crudo se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt 8:1. Las fracciones obtenidas, por orden de elución, son:

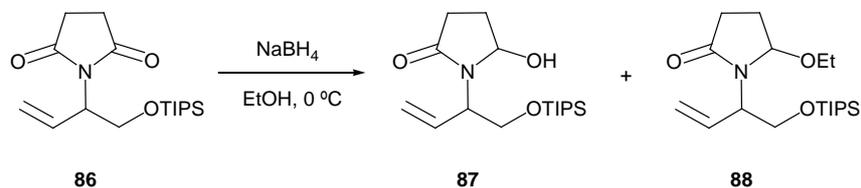
- 1.3 g (4.04 mmol, 68% de rendimiento) de **86**.
- 239 mg del triisopropilsilil derivado del compuesto **77**, que acompañaba como impureza al sustrato de partida.

Datos espectroscópicos de **86**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.08 (ddd, J=17.4 Hz, J'=10.3 Hz, J''=7.7 Hz, 1H: H₂'), 5.25 (dt, J=17.4 Hz, J'=1.3 Hz, 1H: H₃'), 5.21 (dt, J=10.3 Hz, J'=1.2 Hz, 1H: H₃'), 4.78 (m, 1H: H₁''), 4.21 (t, J=9.9 Hz, 1H: H₁'''), 3.79 (dd, J=9.9 Hz, J'=5.9 Hz, 1H: H₁'''), 2.65 (s, 4H: 2H₃, 2H₄), 1.11-0.88 (abs. comp., 21H: 3ⁱPr).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 176.9 (C_{2/5}), 131.5 (C₂'), 119.4 (C₃'), 61.7 (C₁''), 56.6 (C₁'), 28.0 (C_{3/4}), 17.8 (ⁱPr), 11.8 (ⁱPr).

COSY, **HMQC** y **DEPT** registrados.

7.7. Experimentos de reducción de **86**a) Con NaBH₄ como agente reductor

En un matraz de dos bocas de 25 ml, provisto de agitación magnética se disuelven 201 mg (0.62 mmol) de la imida **86** en 6 ml de EtOH. Se hace atmósfera de nitrógeno y se añaden 5 gotas de disolución 0.04 M de verde de bromocresol. La disolución se vuelve amarilla. Se va añadiendo NaBH₄ en pequeñas porciones, procurando mantener el pH entre 3 y 6 con adiciones de una disolución 2 M de HCl en etanol, hasta completar 145 mg (3.83 mmol) de agente reductor. Se puede controlar la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina, utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo 3:2 como eluyente.

A continuación, se acidifica hasta pH 2 con la misma disolución de ácido clorhídrico, se deja reaccionar durante 15 min y se neutraliza con disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 191 mg de crudo.

Una parte de este crudo (88 mg) se purifican por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo 4:1 como mezcla eluyente. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

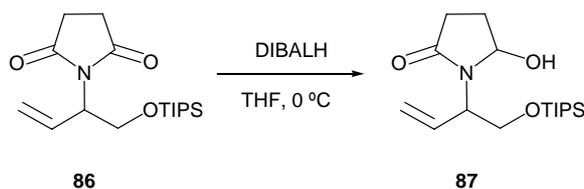
- 27 mg (0.08 mmol, 13% de recuperación) de un compuesto identificado como la imida de partida, **86**.
- 8 mg de una mezcla de **86** y 5-etoxi-1-(1-[(triisopropilsililo)metil]-2-propenil)-2-pirrolidinona, **88**.
- 37 mg (0.11 mmol, 18% de rendimiento) de un isómero de 5-hidroxi-1-(1-[(triisopropilsililo)metil]-2-propenil)-2-pirrolidinona, **87**.
- 16 mg de mezcla de productos no identificados.

A partir de otros experimentos y en diversos procesos de purificación, se pudo obtener una muestra que contenía ambos isómeros (A y B) del compuesto **88**, con la que se determinaron los siguientes datos espectroscópicos:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.05 (m, 1H^A: H₂'), 5.90 (ddd, J=17.6 Hz, J'=10.2 Hz, J''=7.7 Hz, 1H^B: H₂'), 5.32-5.09 (abs. comp., 2H^A+3H^B: 2H₃', 2H₃'', H₅), 4.97 (dd, J=6.3 Hz, J'=1.6 Hz, 1H^A: H₅), 4.51 (c ancho, J≈7.0 Hz, 1H^B: H₁'), 4.35 (c ancho, J≈7.1 Hz, 1H^A: H₁'), 4.02 (dd, J=9.7 Hz, J'=7.0 Hz, 1H^A: H₁''), 3.90 (m, 2H^B: 2H₁''), 3.73 (dd, J=9.7 Hz, J'=7.7 Hz, 1H^A: H₁''), 3.51-3.31 (abs. comp., 2H^A+2H^B: 2CH₂), 2.62-2.45 (abs. comp., 1H^A+1H^B: 2H₃), 2.33-2.19 (abs. comp., 1H^A+1H^B), 2.19-1.87 (abs. comp., 2H^A+2H^B), 1.17 (t, J=7.0 Hz, 3H^A+3H^B: 2CH₃ [Et]), 1.1-0.9 (abs. comp., 21H: 3ⁱPr).

87 (un isómero): **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): δ 5.99 (ddd, J=17.4 Hz, J'=10.7 Hz, J''=7.0 Hz, 1H: H₂'), 5.31-5.18 (abs. comp., 3H: 2H₃+H₅), 4.94 (s ancho, 1H: OH), 4.78 (m, 1H: H₁'), 3.94 (dd, J=10.7 Hz, J'=2.5 Hz, 1H: H₁''), 3.86 (dd, J=10.7 Hz, J'=3.7 Hz, 1H: H₁''), 2.68 (dt, J=16.9 Hz, J'=9.3 Hz, 1H: H₃), 2.30 (ddd, J=16.9 Hz, J'=8.5 Hz, J''=2.7 Hz, 1H: H₃), 2.18-1.91 (abs. comp., 2H: 2H₄), 1.2-0.9 (abs. comp., 21H: 3ⁱPr).

b) Con DIBAL-H como agente reductor

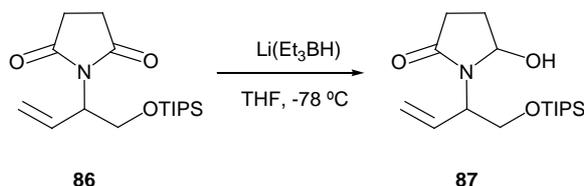


En un matraz de 10 ml provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 149 mg (0.46 mmol) de la imida de partida **86** en 4 ml de THF anhidro. Se enfría a 0 °C y se añaden 460 μl (0.46 mmol) de DIBALH 1.0 M en THF. Se sigue la desaparición del compuesto de partida por cromatografía de capa fina (hexano/AcOEt 4:1). Después de 1 h de reacción, no se aprecia ninguna evolución. Se adicionan 460 μl

(0.46 mmol) más de reactivo reductor y, pasados 45 min, se observa la desaparición del sustrato.

Se añade 1 ml de agua, se deja unos min y se extrae exhaustivamente con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida hasta obtener 130 mg de un crudo que contiene el producto **87**, impurificado con sustancias no identificadas.

c) Con trietil(hidruro)borato de litio como agente reductor



En un matraz de 100 ml, con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 1.06 g (3.26 mmol) de la imida **86** en 125 ml de THF anhidro. Se enfría la disolución a -78 °C y se adicionan 5.2 ml (5.2 mmol) de una disolución 1.0 M de superhidruro en THF. Transcurridos 30 min se realiza una cromatografía de capa fina (hexano/AcOEt 4:1) y se observa la completa desaparición del compuesto inicial.

Se añaden 25 ml de disolución saturada de NaHCO₃ y 6 ml de H₂O₂ (30%). Se deja subir a temperatura ambiente y se reduce el disolvente al mínimo volumen. Se traspasa a un embudo de decantación, se añaden 80 ml de agua y se extrae con CH₂Cl₂ (4 x 150 ml). A continuación se lava la fase orgánica con 250 ml de disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 1.04 g (3.16 mmol, 97% de rendimiento) de una mezcla 1:3.5 de los dos posibles estereoisómeros de **87**.

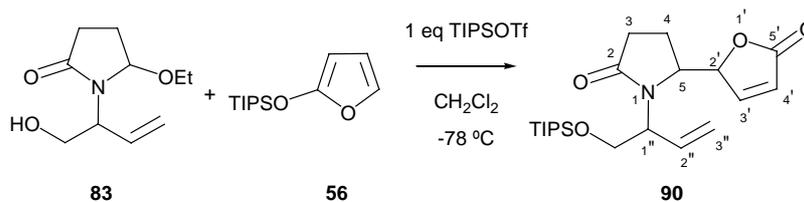
Para determinar algunos datos espectroscópicos del nuevo isómero, se realizaron espectros de ¹H-RMN y COSY de la mezcla.

87 (isómero 2; señales observables): ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.09 (ddd, J=17.3 Hz, J'=10.3 Hz, J''=7.0 Hz, 1H: H₂'), 4.19 (m, 1H: H₁'), 4.13 (dd, J=10.0 Hz, J'=8.2 Hz, 1H: H₁"), 3.76 (dd, J=10.0 Hz, J'=3.5 Hz, 1H: H₁'').

COSY de la mezcla registrado.

7.8. Ensayos de la reacción de Mannich vinílica

a) Obtención de 5-(5-oxo-2,5-dihidro-2-furil)-1-(1-[(triisopropilsililo)metil]-2-propenil)-2-pirrolidinona, **90**, a partir de la pirrolidinona **83**



En un matraz de 10 ml provisto de agitación magnética se disponen 86 mg (0.43 mmol) de una mezcla de isómeros del compuesto **83** y 116 mg (0.48 mmol) del sililderivado **56** y se deja bajo corriente de nitrógeno durante una hora.

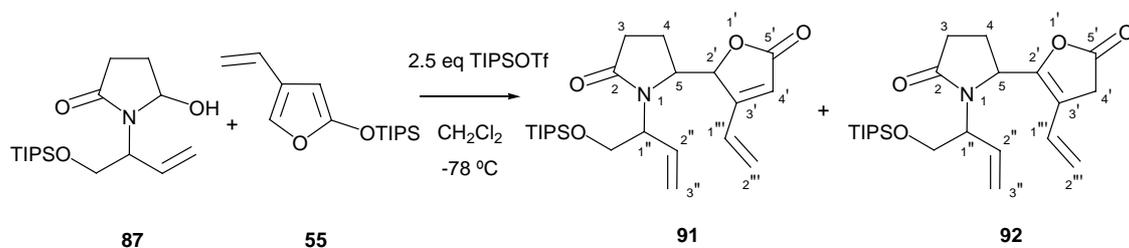
A continuación se añaden 3 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionan gota a gota, 120 μl (0.45 mmol) de TIPSOTf. Al cabo de 30 min se observa, por cromatografía de capa fina (hexano/AcOEt 3:2), la desaparición de la pirrolidinona de partida.

Se añaden 3 ml de disolución saturada de NaHCO_3 y se deja subir a temperatura ambiente. Se extrae con diclorometano y los extractos orgánicos se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se evaporan a sequedad. Se obtienen 196 mg de crudo, que se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 4:1. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 46 mg de productos derivados del reactivo de silicio.
- 40 mg (0.11 mmol, 26%) de una mezcla de isómeros del compuesto **88**, que proviene de la sililación del hidroxilo del substrato de partida.
- 40 mg (0.12 mmol, 28%) del compuesto **87**. Este producto procedería de la reacción del catión formado con agua del medio y sililación del hidroxilo primario.
- 10 mg (0.03 mmol, 6% de rendimiento) de un producto que se identifica como uno de los posibles isómeros de **90**. Esta fracción aparece impurificada con

Estos compuestos presentaban mínimas diferencias en sus espectros de ^1H -RMN (Figura 14, pág. 78).

c) Obtención de 5-(5-oxo-3-vinil-2,5-dihidro-2-furil)-1-(1-[(trisisopropilsililoxi)metil]-2-propenil)-2-pirrolidinona, **91**



En un matraz de 50 ml provisto de agitación magnética, se disponen 502 mg (1.53 mmol) del aminal **87** y 617 mg (2.32 mmol) de siliderivado **55**. Se hace atmósfera de argón, se añaden 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se enfría la disolución a $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

A continuación se adicionan, gota a gota, 1.00 ml (3.72 mmol) de TIPSOTf y se deja reaccionar durante 30 min a baja temperatura. Se le añaden 12 ml de disolución saturada de NaHCO_3 y se deja calentar hasta temperatura ambiente.

Se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad, hasta obtener 1.69 g de un crudo que contiene mayoritariamente compuestos de silicio.

Una primera purificación de este crudo, se realiza filtrándolo a través de una pequeña cantidad de sílica, con una mezcla hexano/AcOEt 9:1 hasta eluir las impurezas de silicio, la butenolida **8** en exceso y los restos de pirrolidinona **87** que no han reaccionado. Cuando estos compuestos han sido obtenidos, se utiliza AcOEt puro para eluir 486 mg de una mezcla que contiene principalmente el producto **91**, como mezcla de diversos isómeros.

Posteriormente, 200 mg de esta mezcla se purifican cromatografiándolos de nuevo con hexano/AcOEt 2:1 como eluyente. De esta segunda purificación, se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 6 mg de una mezcla de dos isómeros (A/B) de un producto identificado como 5-(5-oxo-3-vinil-4,5-dihidro-2-furil)-1-(1-[(trisisopropilsililoxi)metil]-2-propenil)-2-pirrolidinona, **92**, en una proporción 3:1.

- 9 mg de mezcla de los isómeros A/B de **92** en proporción 1:5.
- 50 mg de una mezcla que contiene un isómero (A) de **91** y aminoral de partida **87** en proporción 1.5:1.
- 26 mg de una mezcla del isómero A, aminoral **87** y un segundo isómero, B, entre otros productos.
- 32 mg de productos no identificados, que podrían corresponder con una mezcla compleja de varios isómeros de **91**.
- 32 mg de compuestos no identificados.

De estas fracciones se pudieron determinar los siguientes datos espectroscópicos (ver Figura 16, pág. 82):

92 (isómero A): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.48 (dd, $J=17.0$ Hz, $J'=10.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 5.69 (ddd, $J=17.3$ Hz, $J'=10.6$ Hz, $J''=6.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 5.20 (d ancho, $J=10.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 5.13 (dt, $J=17.3$ Hz, $J'=1.3$ Hz, 1H: $\text{H}_{3''}$), 5.09 (d ancho, $J=17.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 5.07 (dt, $J=10.6$ Hz, $J'=1.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{3''}$), 4.88 (dd, $J=8.5$ Hz, $J=3.8$ Hz, 1H: H_5), 4.59 (m, 1H: $\text{H}_{1''}$), 3.97 (dd, $J=10.6$ Hz, $J'=5.3$ Hz, 1H: CH_2O), 3.82 (dd, $J=10.6$ Hz, $J'=8.2$ Hz, 1H: CH_2O), 3.26 (m, $J=12.6$ Hz, 2H: $2\text{H}_4'$), 2.64 (m, 1H: H_3), 2.4-2.0 (abs. comp., 3H: H_3 , 2H_4), 1.0-0.9 (abs. comp., 21H: 3^iPr).

92 (isómero B): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (dd, $J=17.3$ Hz, $J'=10.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 5.99 (ddd, $J=17.3$ Hz, $J'=10.6$ Hz, $J''=6.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 5.22 (d ancho, $J=10.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 5.18 (dt, $J=10.6$ Hz, $J'\approx 1.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{3''}$), 5.12 (d ancho, $J\approx 17.3$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 5.08 (dt, $J=17.3$ Hz, $J'\approx 1.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{3''}$), 4.74 (dd, $J=8.8$ Hz, $J'=4.1$ Hz, 1H: H_5), 4.13 (dd, $J=9.4$ Hz, $J'=8.2$ Hz, 1H: CH_2O), 4.05 (m, 1H: $\text{H}_{1''}$), 3.65 (dd, $J=9.4$ Hz, $J'=6.2$ Hz, 1H: CH_2O), 3.32 (m, 2H: $2\text{H}_4'$), 2.64 (m, 1H: H_3), 2.4-2.0 (abs. comp., 3H: H_3 , 2H_4), 1.0-0.9 (abs. comp., 21H: 3^iPr).

Datos espectroscópicos del isómero A de **91**:

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.60 (dd, $J=17.9$ Hz, $J'=11.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 6.13 (ddd, $J=17.6$ Hz, $J'=10.6$ Hz, $J''=7.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{2''}$), 6.02 (s ancho, 1H: H_4'), 5.77 (d,

$J=17.9$ Hz, 1H: $H_{2''}$), 5.66 (d, $J=11.2$ Hz, 1H: $H_{2''}$), 5.30-5.20 (abs. comp., 2H: $H_{2'}$, $H_{1''}$), 5.12 (dt, $J=10.6$ Hz, $J'=1.2$ Hz, 1H: $H_{3''}$), 5.00 (dt, $J=17.6$ Hz, $J'=1.3$ Hz, 1H: $H_{3''}$), 4.24 (t, $J=9.5$ Hz, 1H: CH_2O), 3.64 (m, 1H: H_5), 3.59 (dd, $J=9.5$ Hz, $J=4.4$ Hz, 1H: CH_2O), 2.62 (m, 1H: H_3), 2.4-1.9 (abs. comp., 3H: H_3 , $2H_4$), 1.0-0.9 (abs. comp., 21H: 3^iPr).

^{13}C -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 133.5 ($C_{2''}$), 127.5 ($C_{1''}$), 124.3 ($C_{2''}$), 118.8 ($C_{4'}$), 117.6 ($C_{3''}$), 63.3 (CH_2O), 62.6 ($C_{1''}$), 62.2 (C_5).

COSY, **NOESY**, **HMQC** y **DEPT** registrados.

Datos espectroscópicos del isómero B de 91:

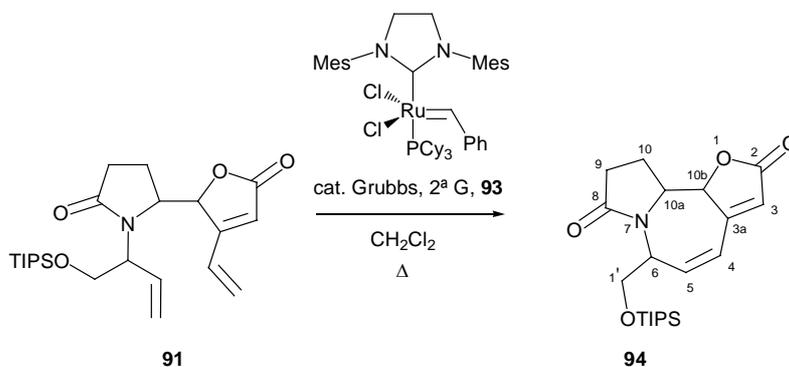
1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.57 (dd, $J=17.6$ Hz, $J'=11.2$ Hz, 1H: $H_{1''}$), 6.06 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, $H_{4'}$), 6.01 (ddd, $J=17.5$ Hz, $J'=10.6$ Hz, $J''=5.9$ Hz, 1H: $H_{2''}$), 5.66 (d, $J=10.9$ Hz, 1H: $H_{2''}$), 5.64 (d, $J=18.2$ Hz, 1H: $H_{2''}$), 5.56 (s ancho., 1H: $H_{2'}$), 4.70 (m, 1H: $H_{1''}$), 4.09 (dd, $J=10.6$ Hz, $J'=4.7$ Hz, 1H: CH_2O), 3.98 (dd, $J=10.9$ Hz, $J'=7.9$ Hz, 1H: CH_2O).

En otro experimento se aisló una fracción en la que se pudieron determinar, además, los siguientes datos:

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.35 (ddd, $J=17.6$ Hz, $J=1.8$ Hz, $J=1.1$ Hz, 1H: $H_{3''}$), 5.25 (ddd, $J=10.6$ Hz, $J=1.6$ Hz, $J=1.1$ Hz, 1H: $H_{3''}$), 4.27 (dt, $J=8.8$ Hz, $J\approx 2.0$ Hz, 1H: H_5).

7.9. Estudios sobre la reacción de metátesis. Obtención de 6-[(triisopropilsililo)metil]-9,10,10a,10b-tetrahidro-6H-furo[2,3-c]pirrolo[1,2-a]azepin-2,8-diona, **94**

a) A partir de la mezcla resultante en la adición Mannich viníloga



En un matraz de 25 ml de dos bocas, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disponen 75 mg (0.18 mmol) de la mezcla obtenida en la reacción anterior tras la primera filtración. Se hacen ciclos de vacío y atmósfera de argón, hasta asegurar una atmósfera totalmente inerte y se añaden 9 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se calienta hasta temperatura de reflujo.

En un schlenk de 10 ml, se prepara una disolución de 213 mg (0.25 mmol, 0.17 mM) de catalizador en 1.5 ml de CH_2Cl_2 anhidro.

Se realizan adiciones de 20 μl (0.003 mmol, 1.9% molar respecto al sustrato) de disolución de catalizador aproximadamente cada hora. Cuando se han completado 7 adiciones, se calienta una hora más a temperatura de reflujo. A continuación se deja enfriar y se elimina el disolvente a presión reducida, hasta obtener 118 mg de crudo.

Este crudo se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo 2:1. Se obtienen, por orden de elución, las siguientes fracciones:

- 23 mg de productos derivados del reactivo de silicio no identificados.
- 13 mg de otros productos no identificados.
- 22 mg (0.03 mmol, 15% de rendimiento) de una mezcla 1:1 de un isómero (A) del producto **94**, (A) y el aminorado **87**, que debía estar presente en la mezcla de partida.
- 7 mg (0.018 mmol, 10% de rendimiento) de una mezcla en la que se

identifican 3 isómeros diferentes (B, C, D) del producto **94**.

- 8 mg (0.020 mmol, 11% de rendimiento) de un mezcla de dos isómeros (C,D) del compuesto **94**.
- 9 mg (0.023 mmol, 13% de rendimiento) del isómero D del compuesto **94**.
- 14 mg de productos no identificados.

b) A partir de una mezcla enriquecida en el isómero A del compuesto **91**

En un matraz de 10 ml, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disponen 50 mg (0.12 mmol) de la mezcla inicial que contiene principalmente el primer isómero eluido en la purificación de la reacción anterior.

Se hacen series sucesivas de vacío y rellenado con argón hasta asegurar una atmósfera perfectamente inerte, se añaden 5.5 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se calienta a temperatura de reflujo.

Se prepara una disolución de 35.4 mg (0.042 mmol) de catalizador en 1.4 ml de CH_2Cl_2 anhidro (0.030 mM) y se realizan adiciones de 100 μl (0.003 mmol, 2.5% molar respecto al sustrato) de esta disolución sobre la mezcla de reacción a intervalos de una hora hasta completar 6 adiciones.

Tras la última adición, se mantiene a temperatura de reflujo durante 2 h más, se deja enfriar y se elimina el disolvente a presión reducida, hasta obtener 82 mg de crudo.

Este crudo se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones obtenidas son, por orden de elución:

- 19 mg (0.049 mmol, 40% de rendimiento) de un producto identificado como el isómero A del compuesto **94**. En esta fracción aparecen también residuos de compuestos de silicio.

c) A partir de una mezcla enriquecida en el resto de isómeros del compuesto **91**

En un matraz de 10 ml, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disponen 38 mg (0.090 mmol) de una mezcla inicial que contiene varios isómeros (B, C, D) del compuesto **94**.

Se crea una atmósfera inerte haciendo sucesivamente vacío y atmósfera de argón. Se adicionan 4.5 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se calienta hasta temperatura de reflujo.

Se prepara una disolución de 35.4 mg (0.042 mmol) de catalizador en 1.4 ml de CH₂Cl₂ anhidro (0.030 mM) y se realizan adiciones de 75 µl (0.002 mmol, 2.5% molar respecto al sustrato) de esta disolución sobre la mezcla de reacción a intervalos de una hora hasta completar 6 adiciones.

Tras la última adición, se mantiene a temperatura de reflujo durante 2h más, se enfría y se elimina el disolvente a presión reducida, hasta obtener 53 mg de crudo.

Este crudo se purifica por cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones obtenidas son, por orden de elución:

- 12 mg de productos no identificados.
- 1 mg de una mezcla de los isómeros B y C, contaminada con un producto no identificado.
- 28 mg (0.072, 79% de rendimiento) de una mezcla de los isómeros B/C/D del compuesto **94** en proporción 1:1.1:3.3
- 6 mg (0.015 mmol, 17% de rendimiento) del compuesto identificado como isómero D del producto **94**.

De las diferentes fracciones se pudieron determinar los siguientes datos espectroscópicos:

Datos espectroscópicos del isómero A de **94** (señales observables):

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.63 (dd, J=10.5 Hz, J'=3.4 Hz, 1H: H₅), 6.49 (dd, J=10.5 Hz, J'=2.5 Hz, 1H: H₄), 6.00 (s ancho, 1H: H₃), 5.57 (d ancho, J≈7.5 Hz, 1H: H_{10b}), 4.62 (c, J≈7.5 Hz, 1H: H_{10a}), 4.54 (dd, J=9.5 Hz, J'=8.6 Hz, 1H: H_{1'}), 4.19 (dd, J=9.5 Hz, J=5.7 Hz, 1H: H_{1'}).

¹³C-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 175.2 (C₈), 172.3 (C₂), 161.1 (C_{3a}), 145.7 (C₅), 122.8 (C₄), 118.0 (C₃), 81.9 (C_{10b}), 62.8 (C_{1'}), 59.0 (H_{10a}), 56.8 (C₆).

COSY, NOESY, HMQC, DEPT, NOEs de mezclas registrados. De estos espectros se puede deducir la señal de ¹H-RMN de H₆: δ 3.88 ppm (m, 1H: H₆).

Datos espectroscópicos del isómero B de **94** (señales observables):

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (d, J=11.1 Hz, 1H: H₄), 6.30 (dd, J=11.1 Hz, J'=6.1 Hz, 1H: H₅), 5.99 (s ancho, 1H: H₃), 5.82 (dd, J=7.5 Hz, J'=1.8 Hz, 1H: H_{10b}), 5.23 (m, 1H: H₆), 4.62 (m, 1H: H_{10a}), 3.95 (m., 2H: 2H_{1'}).

¹³C-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 174.2 (C₈), 172.4 (C₂), 161.0 (C_{3a}), 141.2 (C₅), 122.2 (C₄), 118.5 (C₃), 81.4 (C_{10b}), 63.3 (C_{1'}), 58.2 (C_{10a}), 54.1 (C₆), 29.6 (C₉), 19.6 (C₁₀), 17.9 y 11.8 (TIPS).

COSY, NOESY, HMQC, DEPT, NOEs de mezclas registrados.

Datos espectroscópicos del isómero C de **94** (señales observables):

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.53 (dd ancho, J=12.4 Hz, J'=1.6 Hz, 1H: H₄), 6.10 (dd, J=12.4 Hz, J'=5.2 Hz, 1H: H₅), 5.90 (d, J=1.8 Hz, 1H: H₃), 5.19 (m, 1H: H₆), 4.65 (dd, J=10.2 Hz, J'=1.7 Hz, 1H: H_{10b}), 4.08 (m, 1H: H_{10a}), 3.84 (dd, J=10.2 Hz, J'=4.3 Hz, 1H: H_{1'}), 3.77 (dd, J=10.2 Hz, J'=5.0 Hz, 1H: H_{1'}).

¹³C-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 137.8 (C₅), 120.2 (C₄), 117.3 (C₃), 82.6 (C_{10b}).

COSY, NOESY, HMQC, DEPT, NOEs de mezclas registrados.

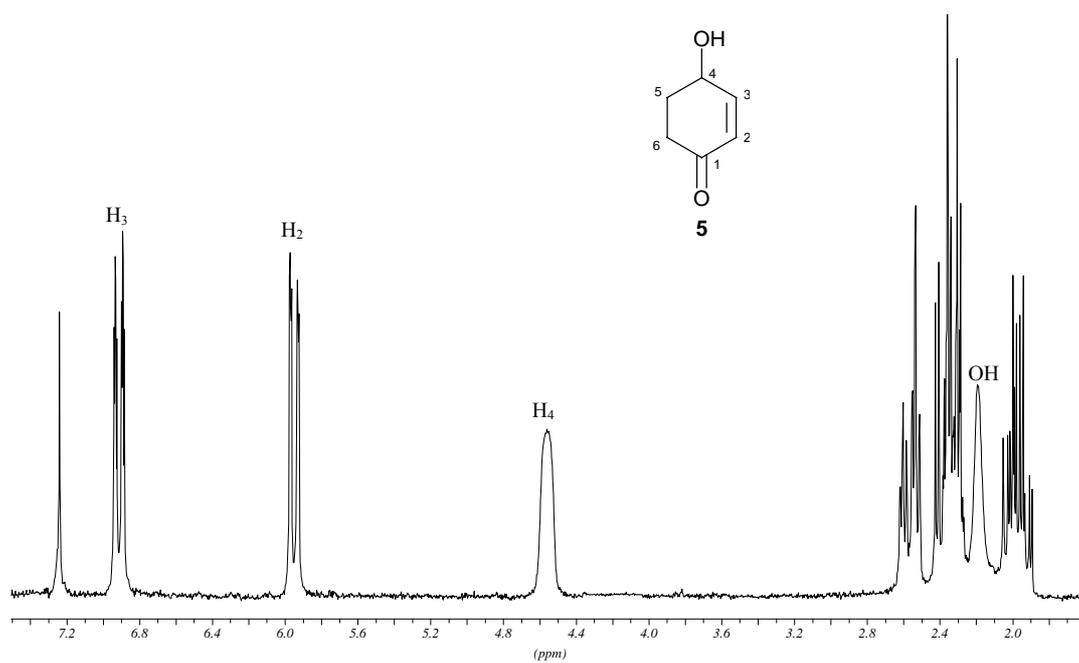
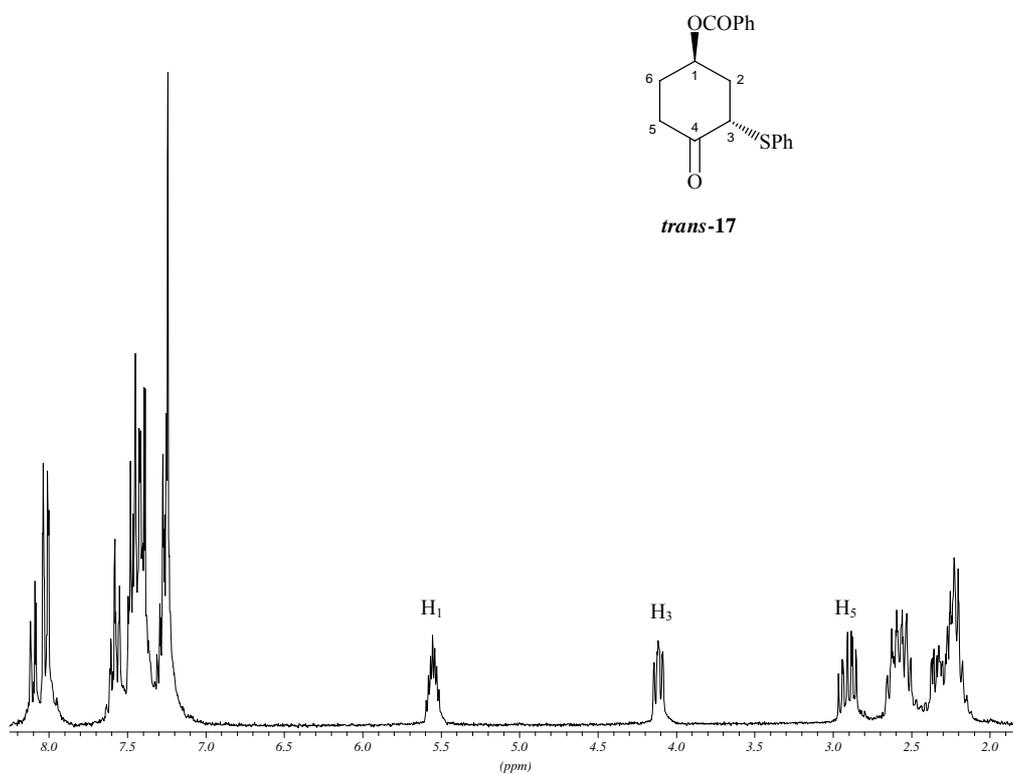
Datos espectroscópicos del isómero D de **94**:

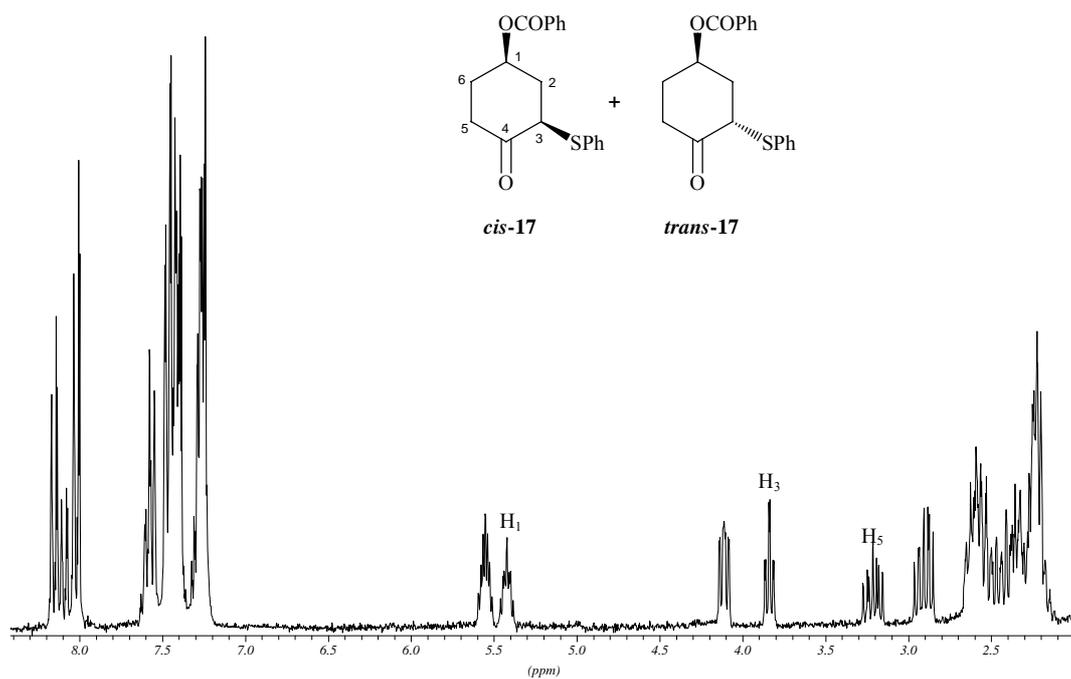
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6.62 (d, J=12.0 Hz, 1H: H₄), 6.08 (dd, J=12.0 Hz, J'=7.3 Hz, 1H: H₅), 5.89 (d, J=1.6 Hz, 1H: H₃), 5.41 (dd, J=9.7 Hz, J'=1.4 Hz, 1H: H_{10b}), 4.79 (m, 1H: H₆), 4.13 (dd, J=10.2 Hz, J'=3.8 Hz, 1H: H_{1'}), 3.70 (dd, J=10.2 Hz, J'=2.3 Hz, 1H: H_{1'}), 3.62 (m, 1H: H_{10a}), 2.54-2.18 (abs. comp., 3H: 2H₉, H₁₀), 2.04 (m, 1H: H₁₀), 1.03 (abs. comp., 21H: 3ⁱPr).

¹³C-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 175.0 (C₈), 172.4 (C₂), 163.9 (C_{3a}), 134.5 (C₅), 121.9 (C₄), 115.6 (C₃), 82.3 (C_{10b}), 63.7 (C_{1'}), 60.3 (C_{10a}), 56.4 (C₆), 30.3 (C₉), 24.4 (C₁₀), 17.8 y 11.8 (TIPS).

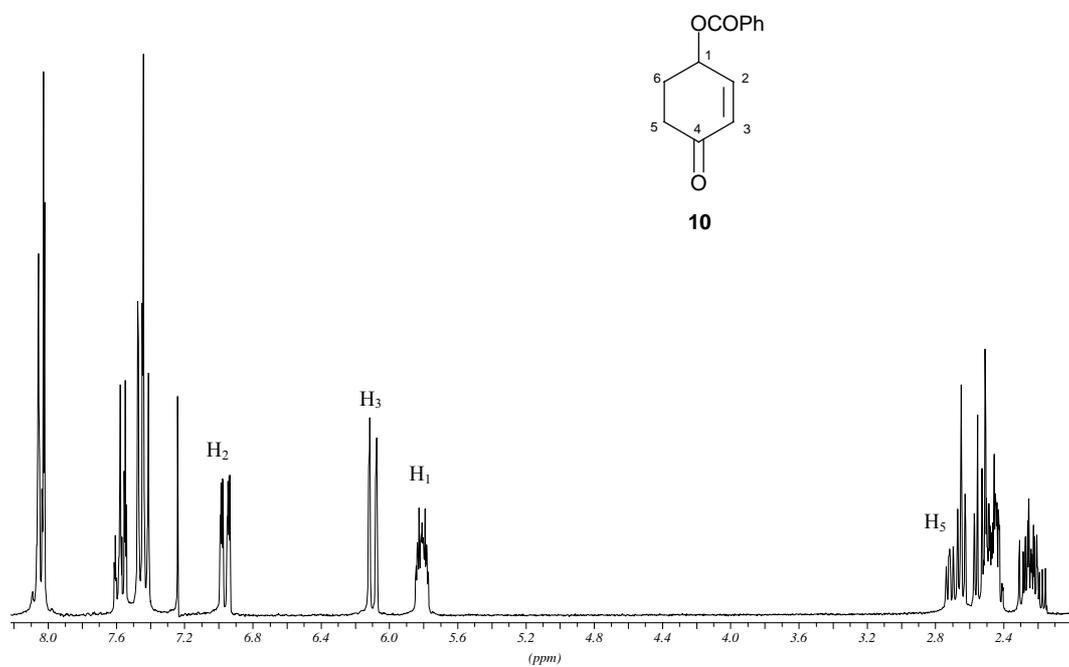
COSY, NOESY, HMQC, DEPT, NOEs registrados.

APÉNDICE DE ESPECTROS

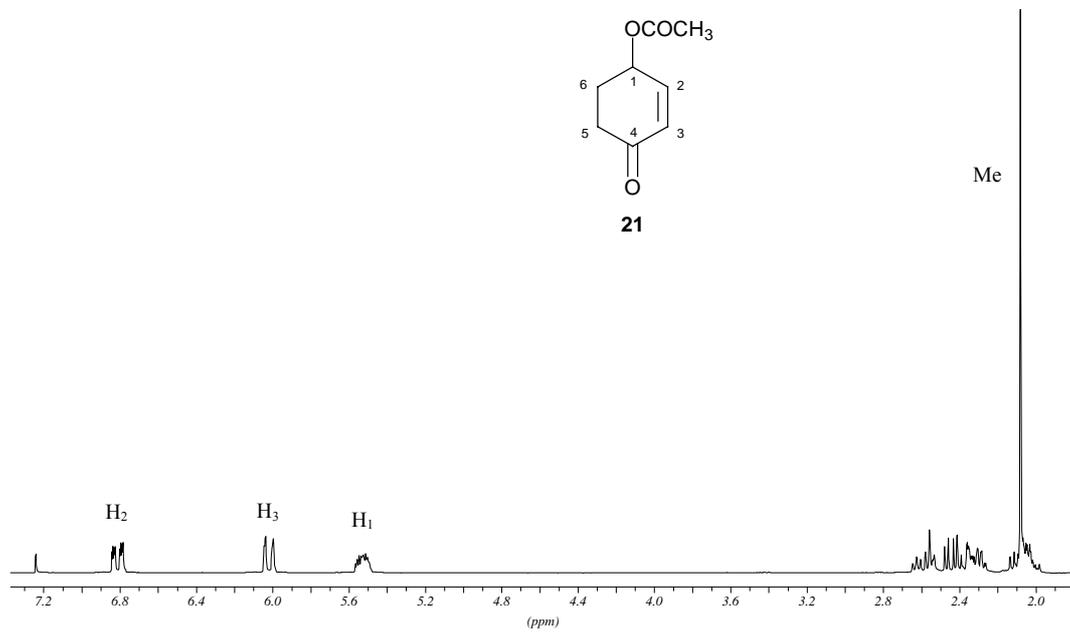
 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)



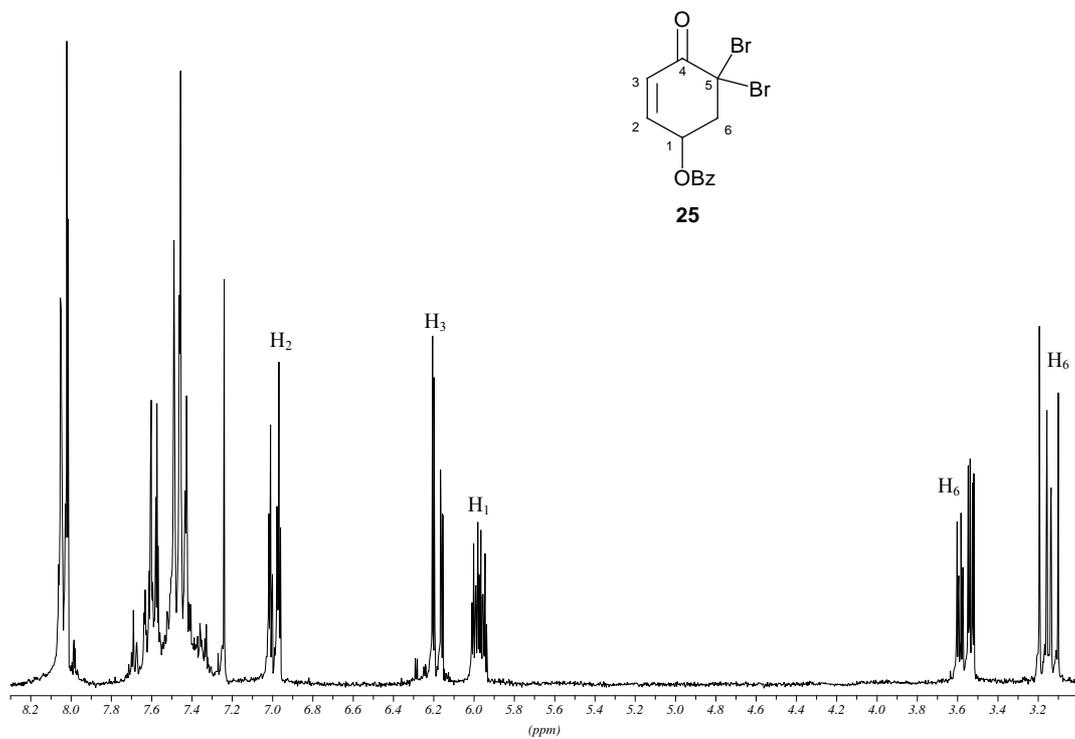
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)



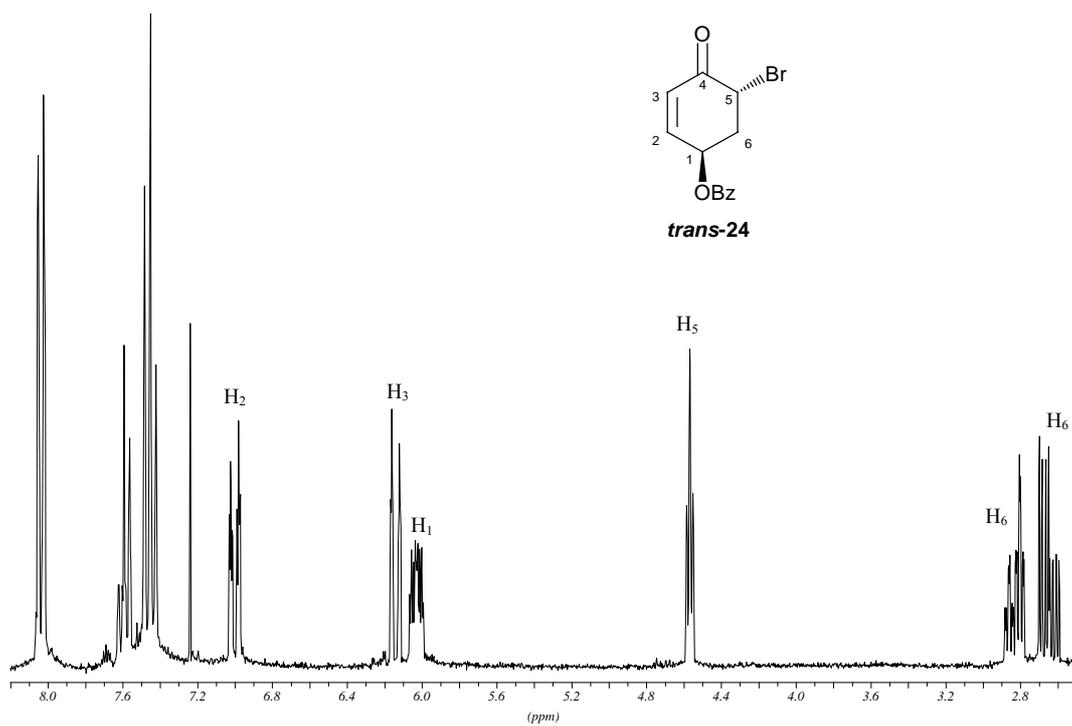
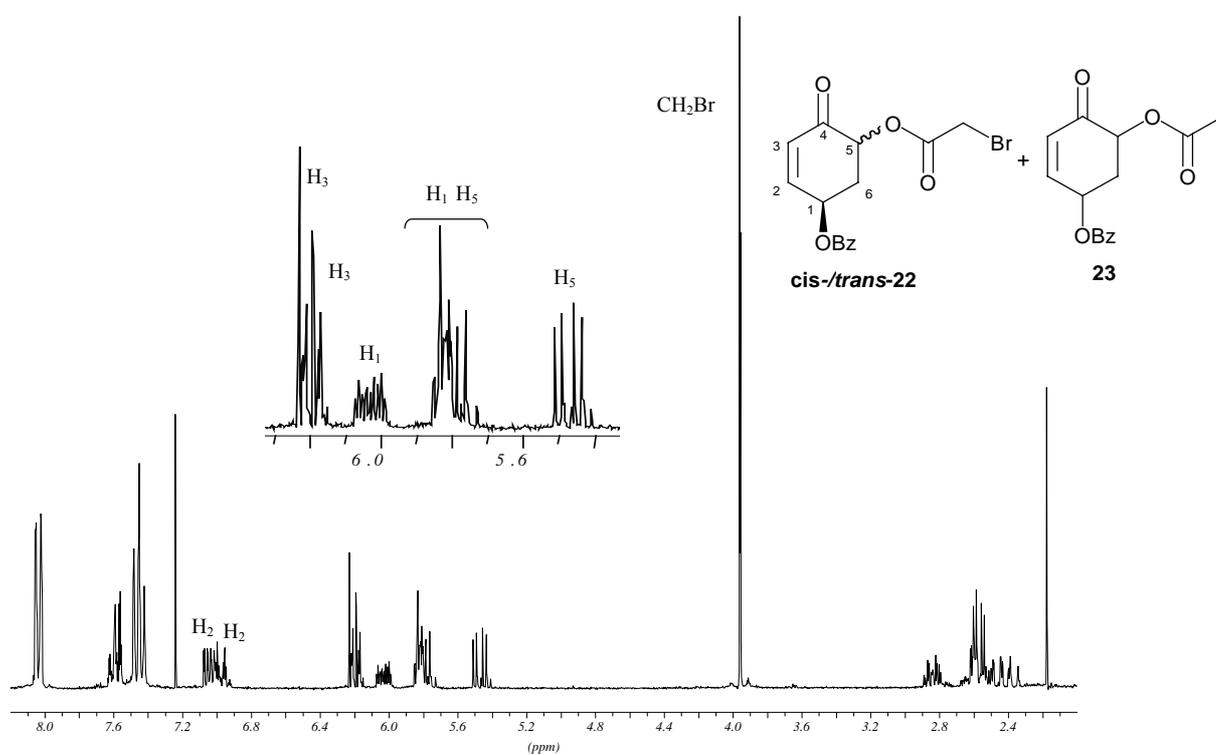
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

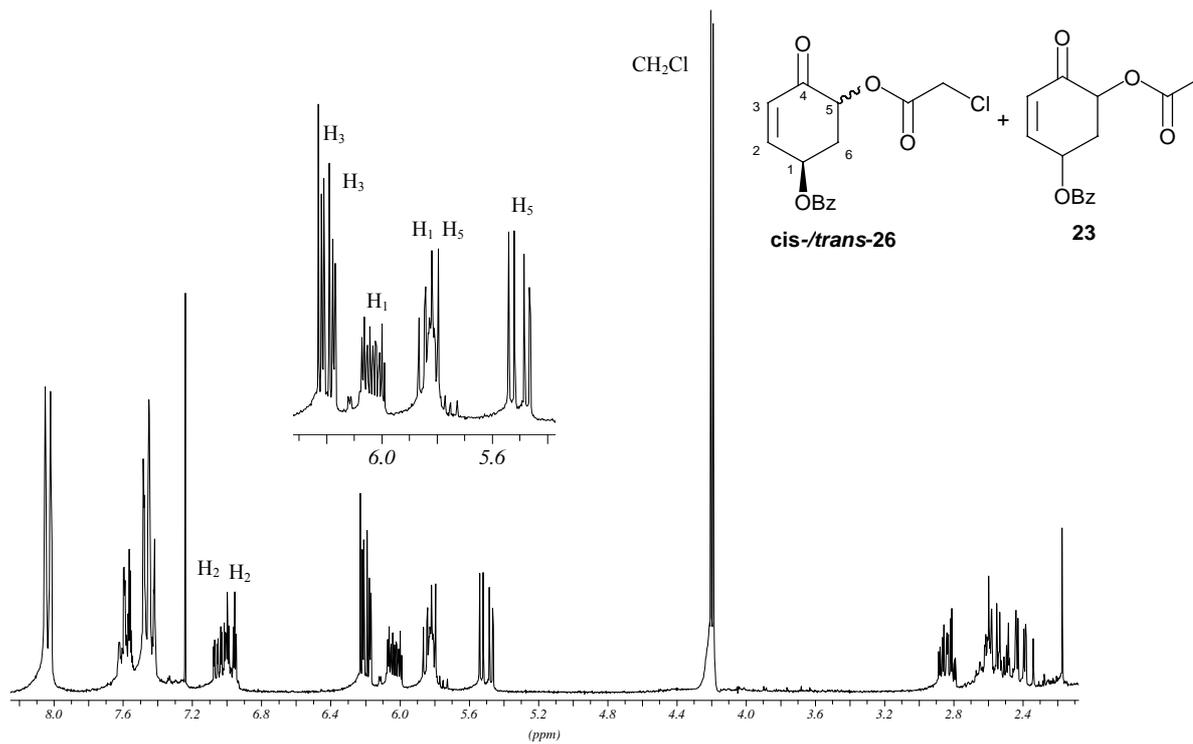


¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

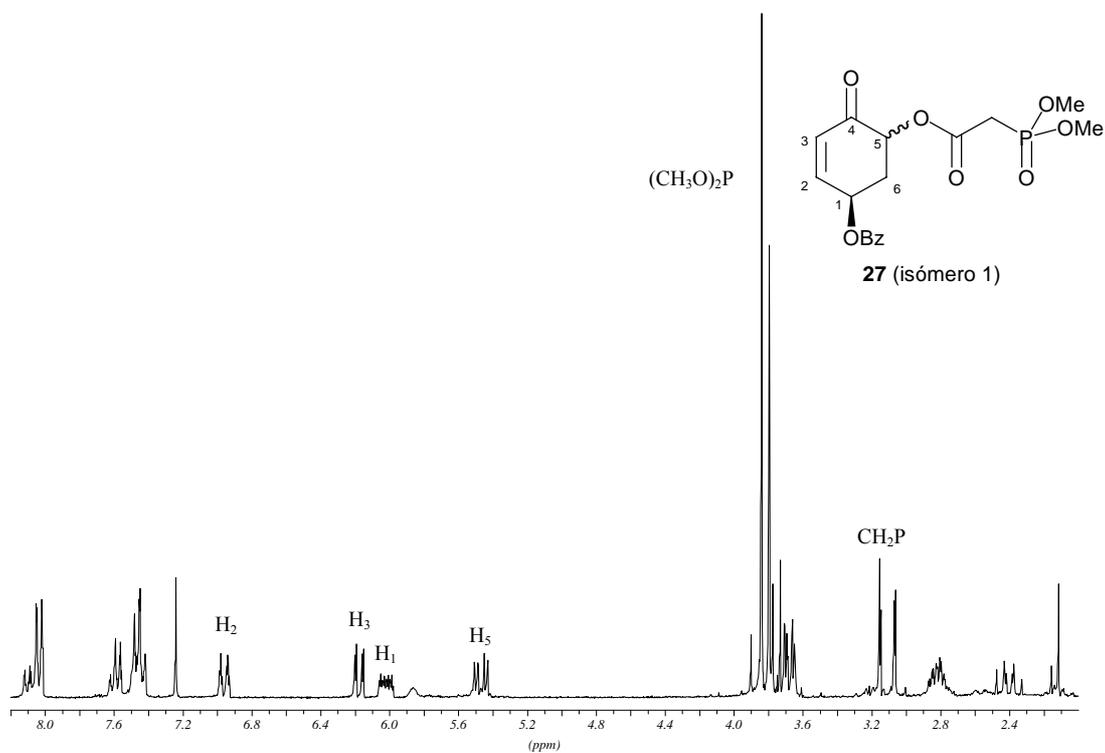


¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

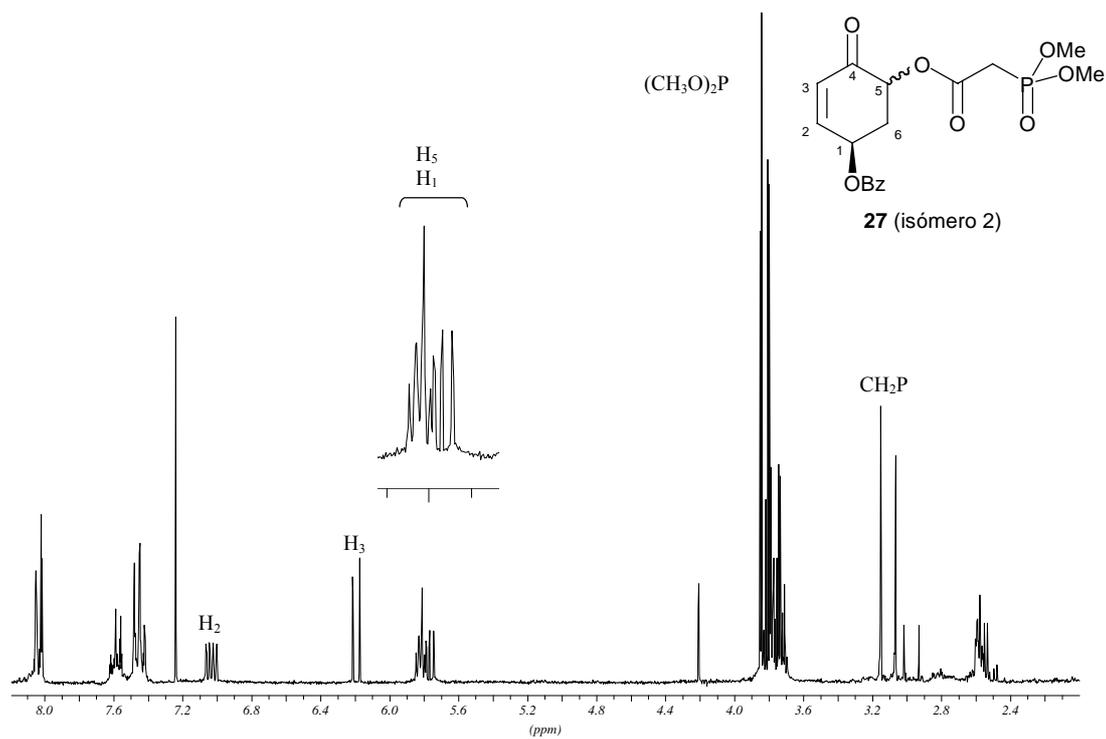
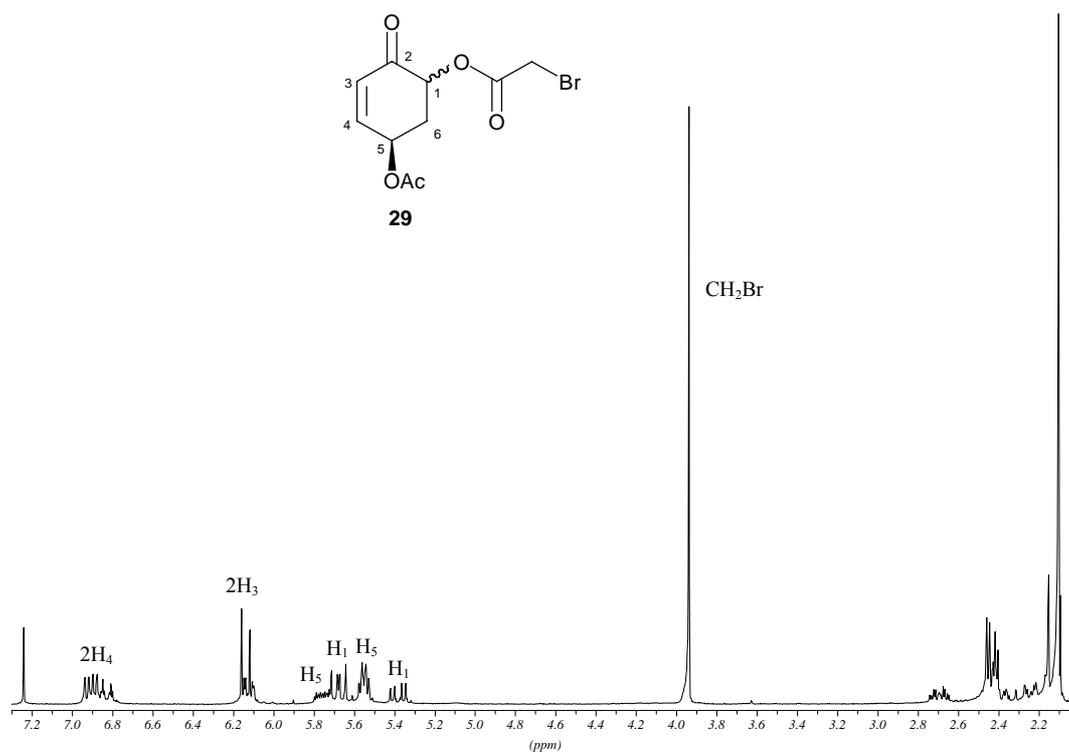
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3)

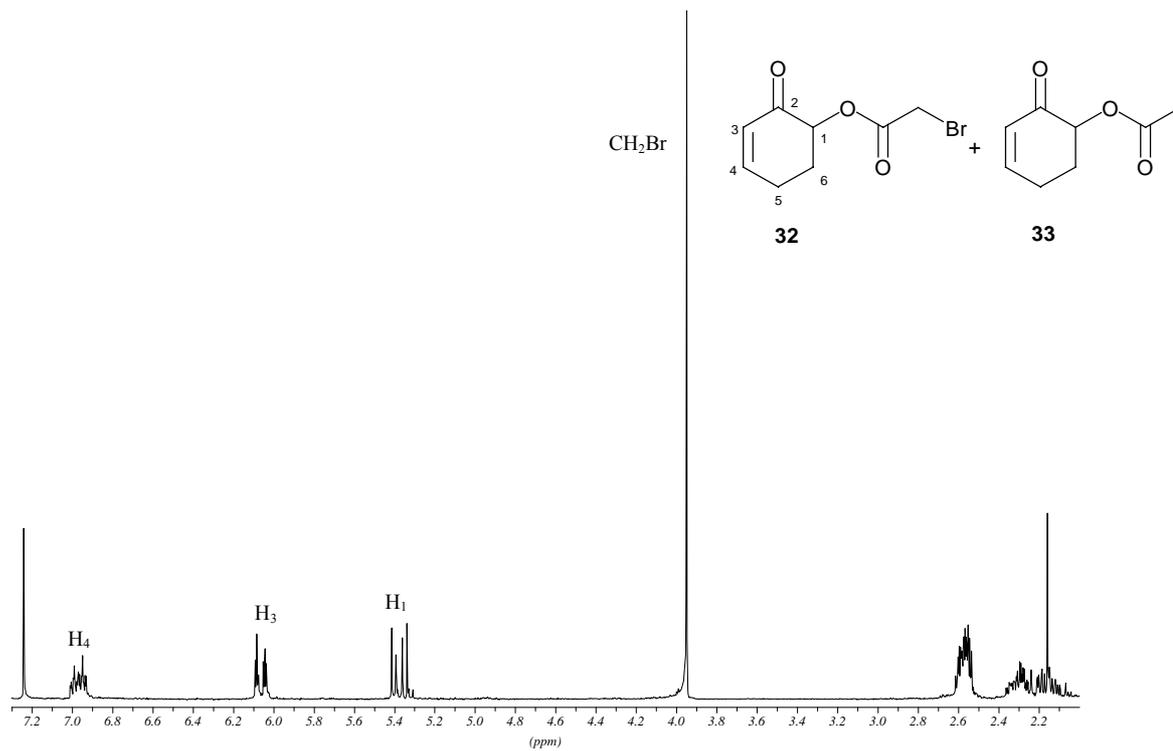
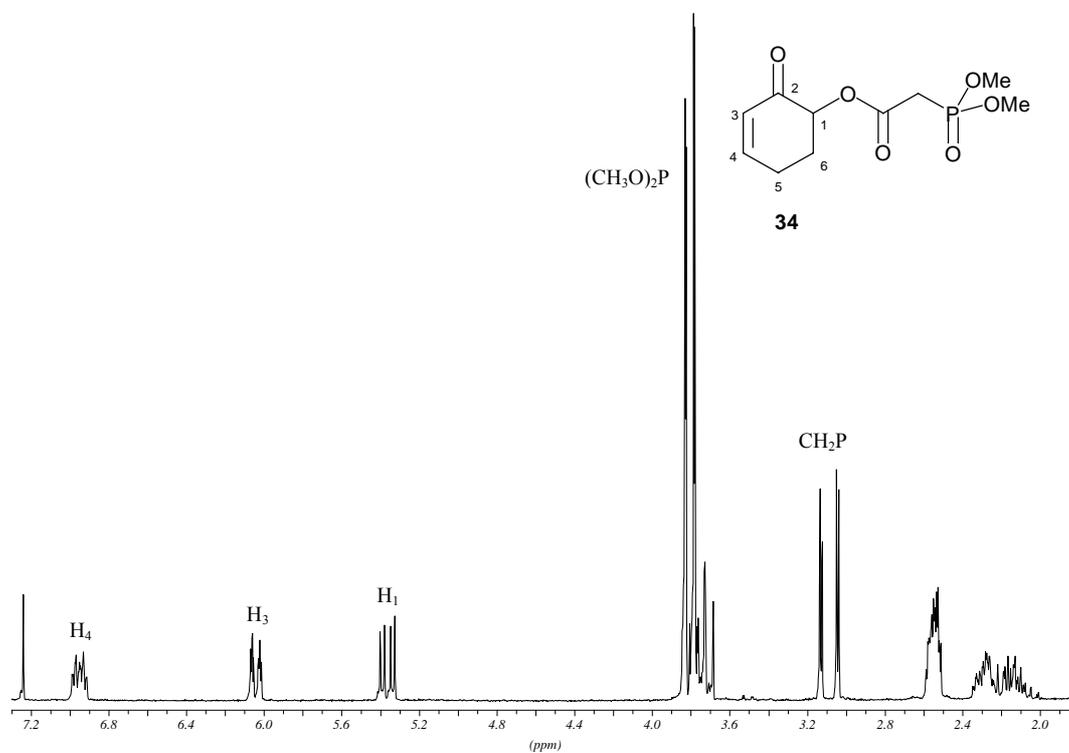


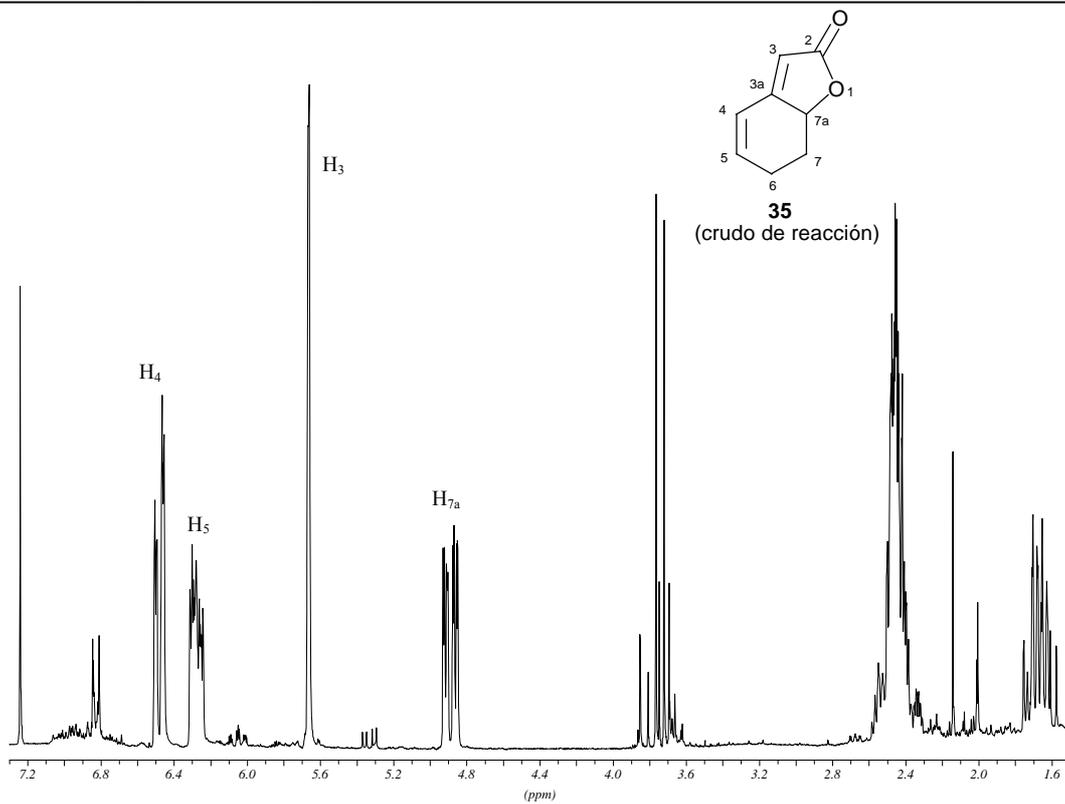
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3)

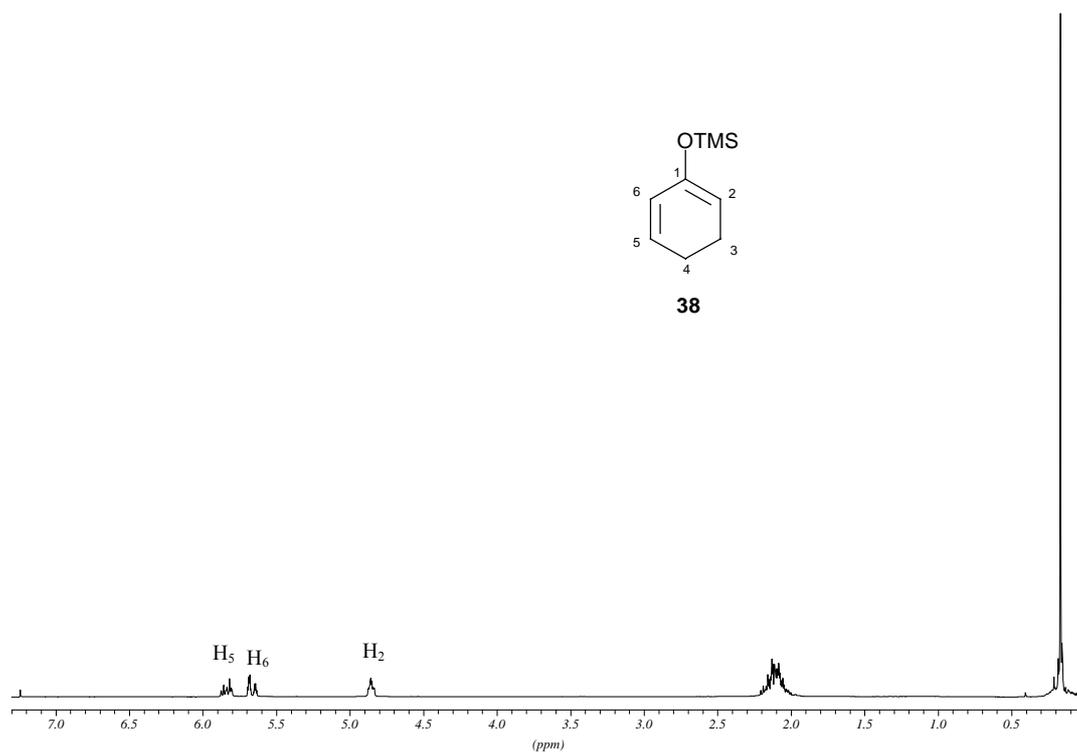
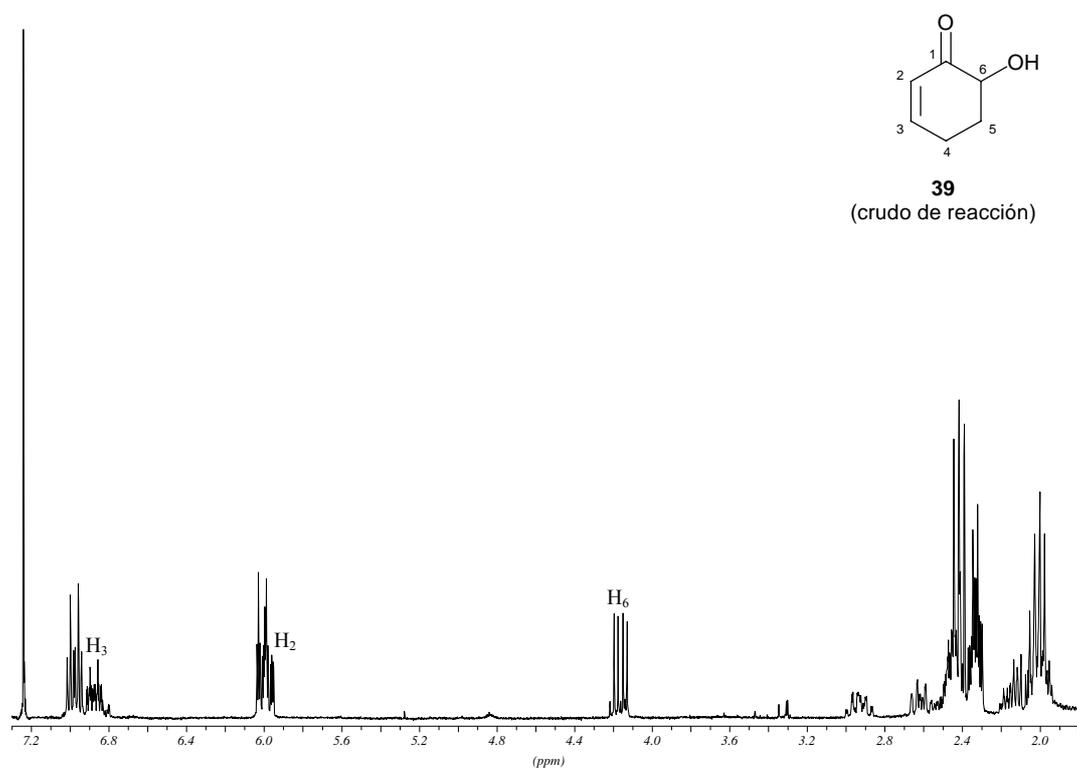


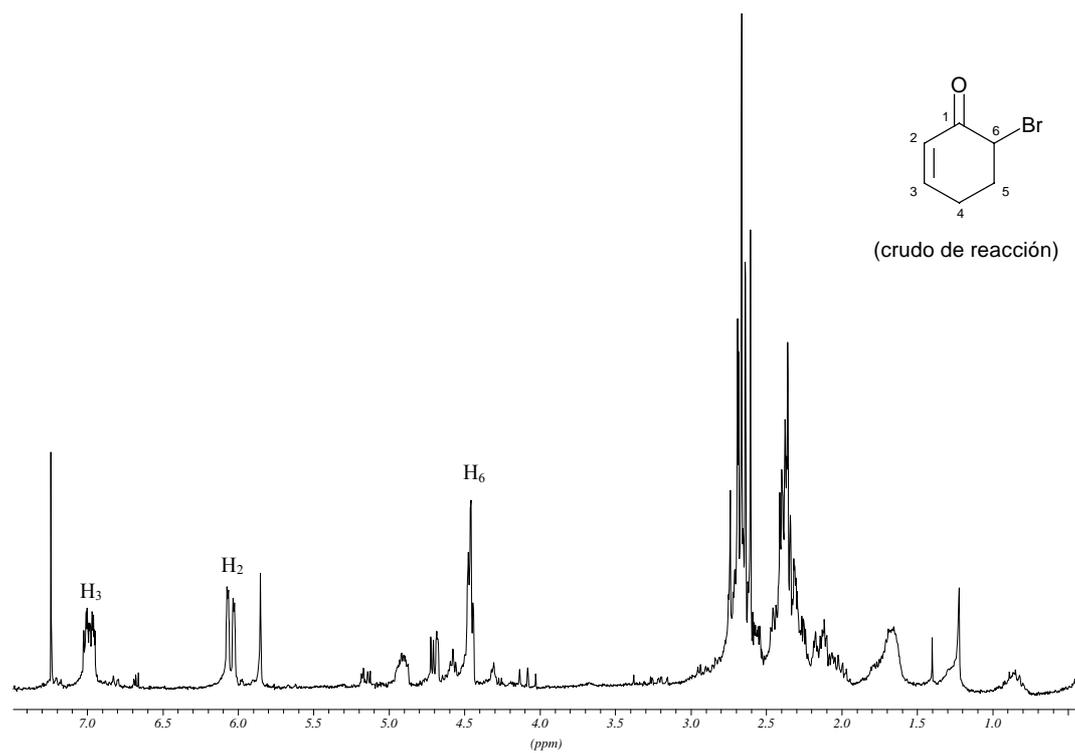
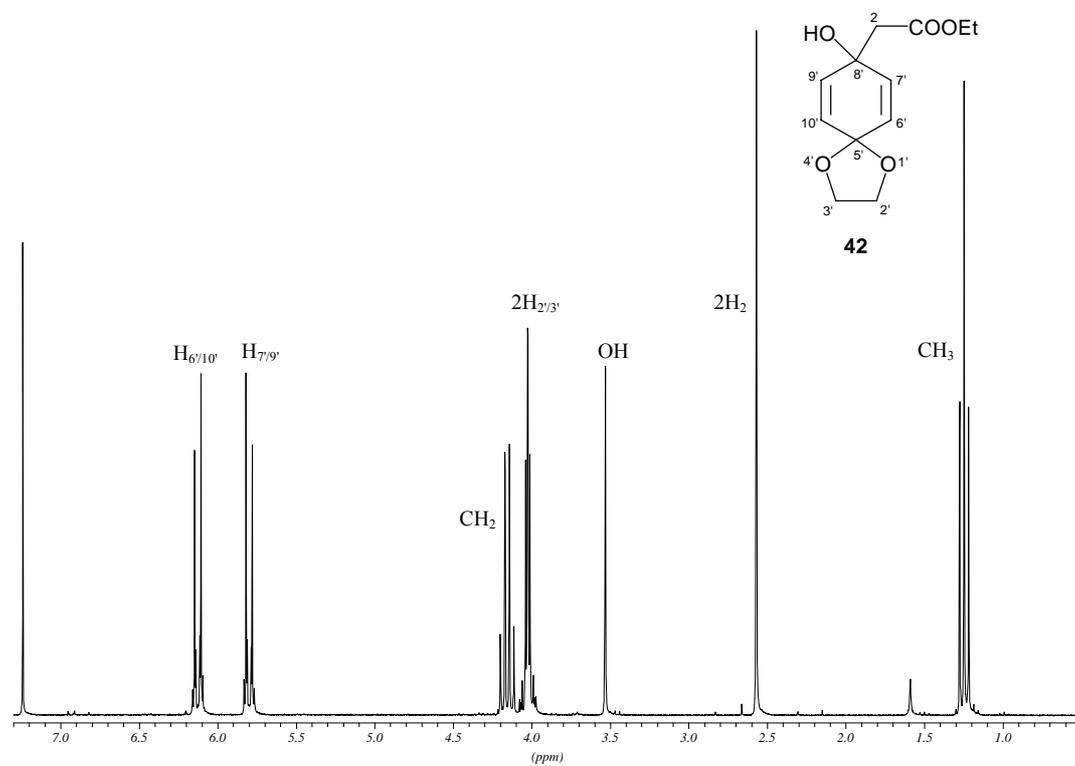
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3)

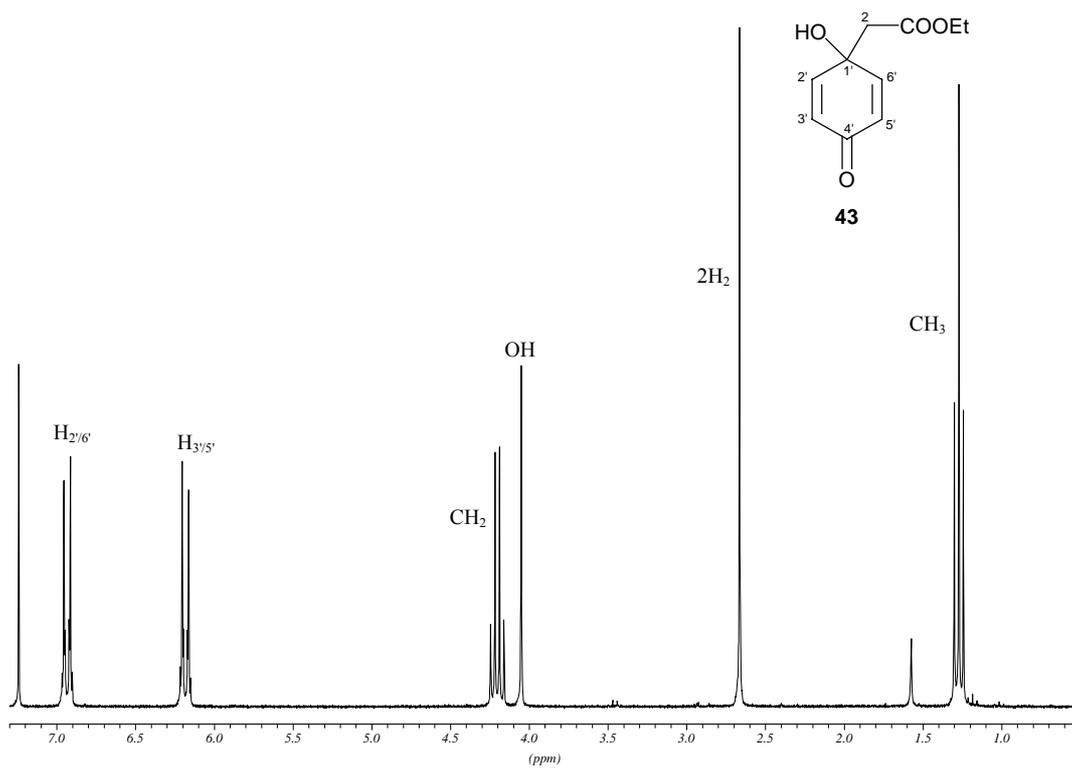
 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3)

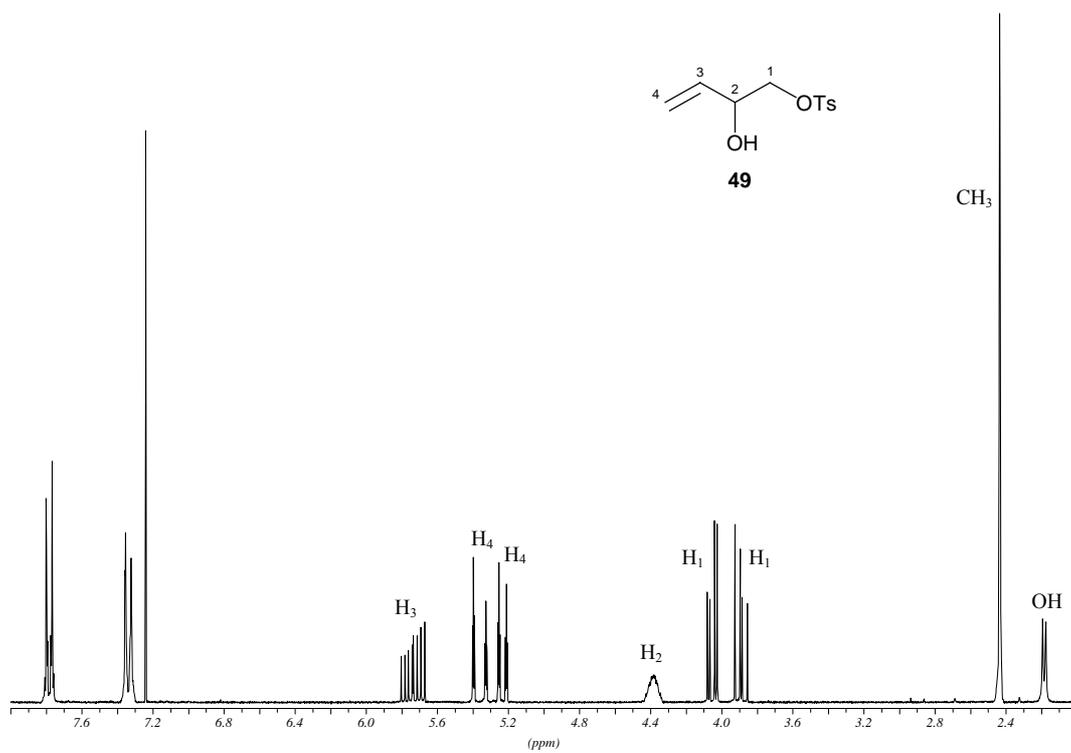


 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

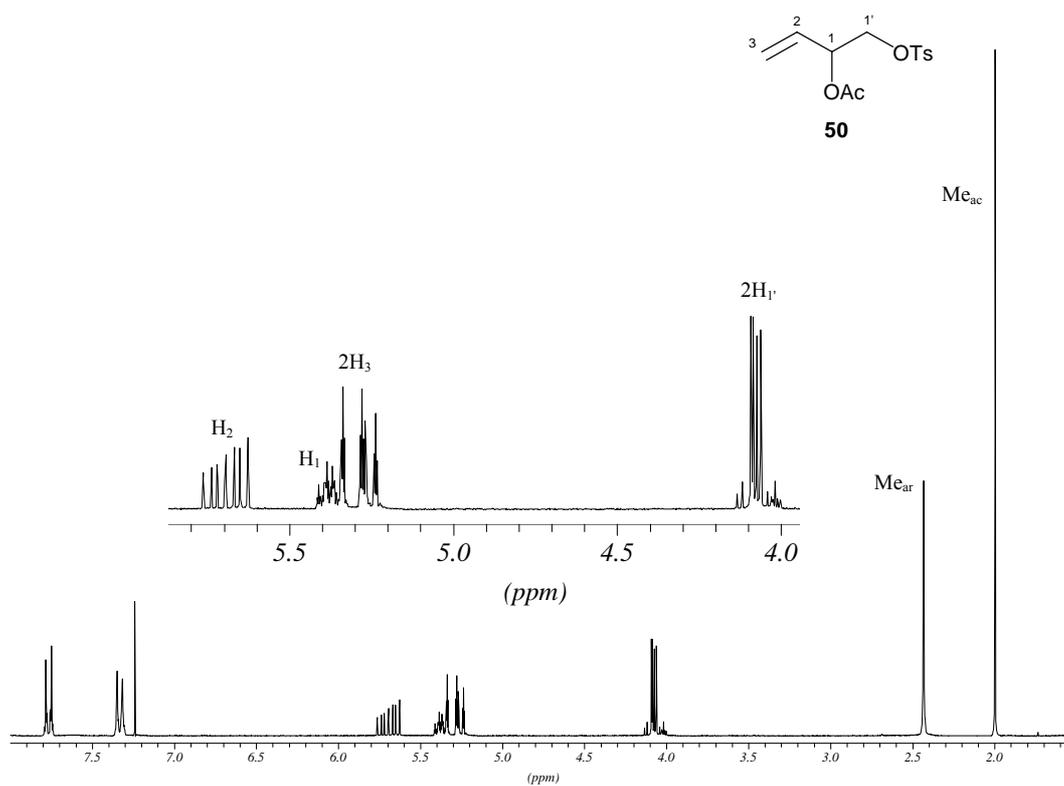
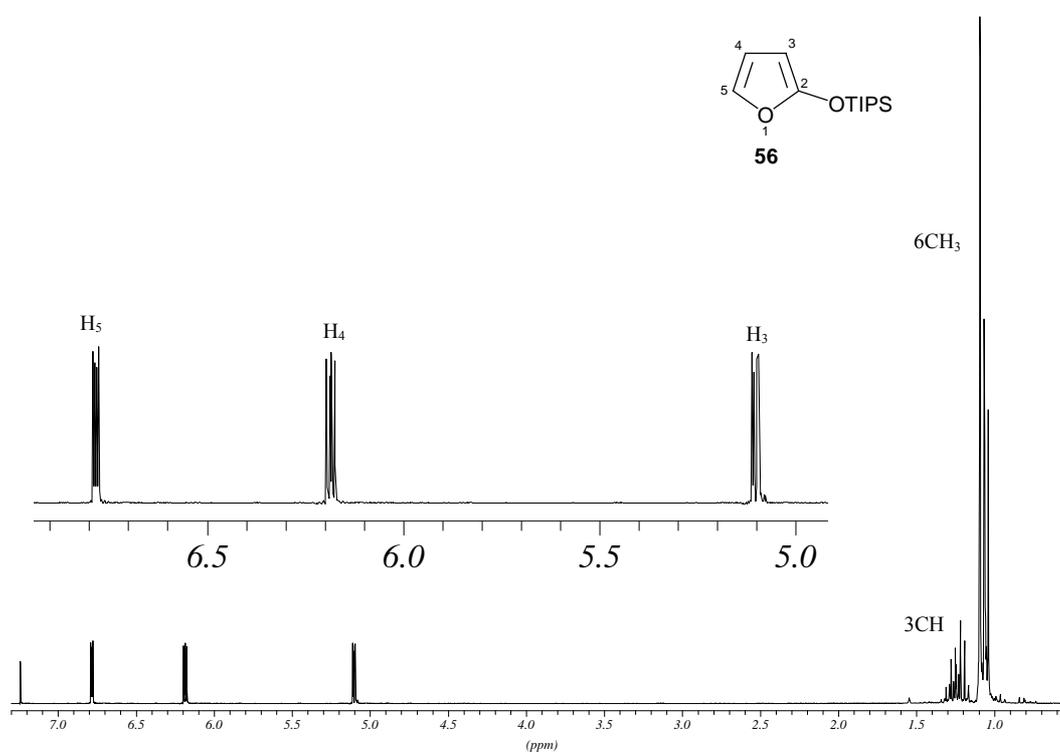
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3)

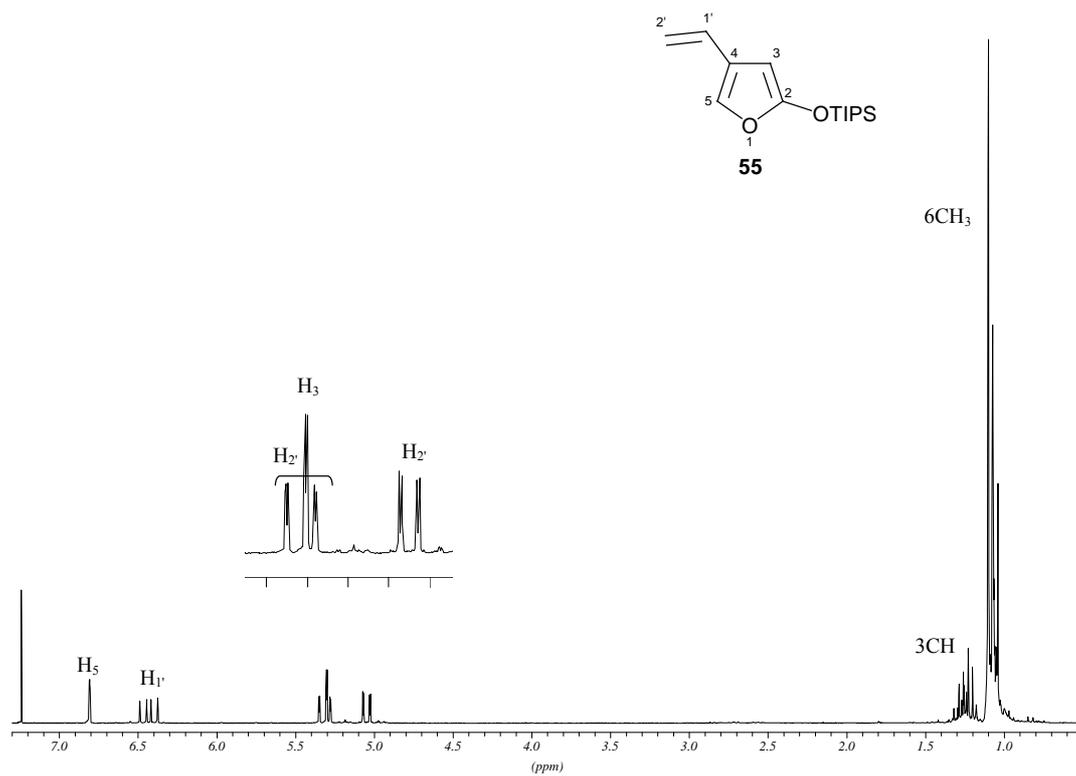


¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

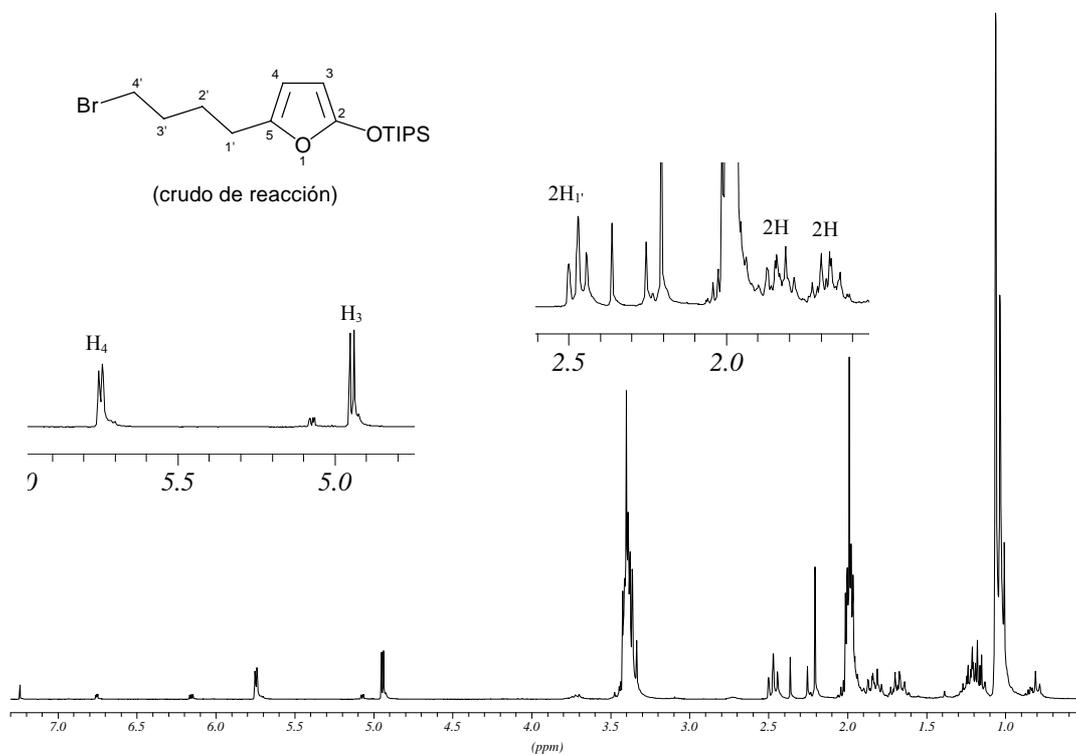


¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

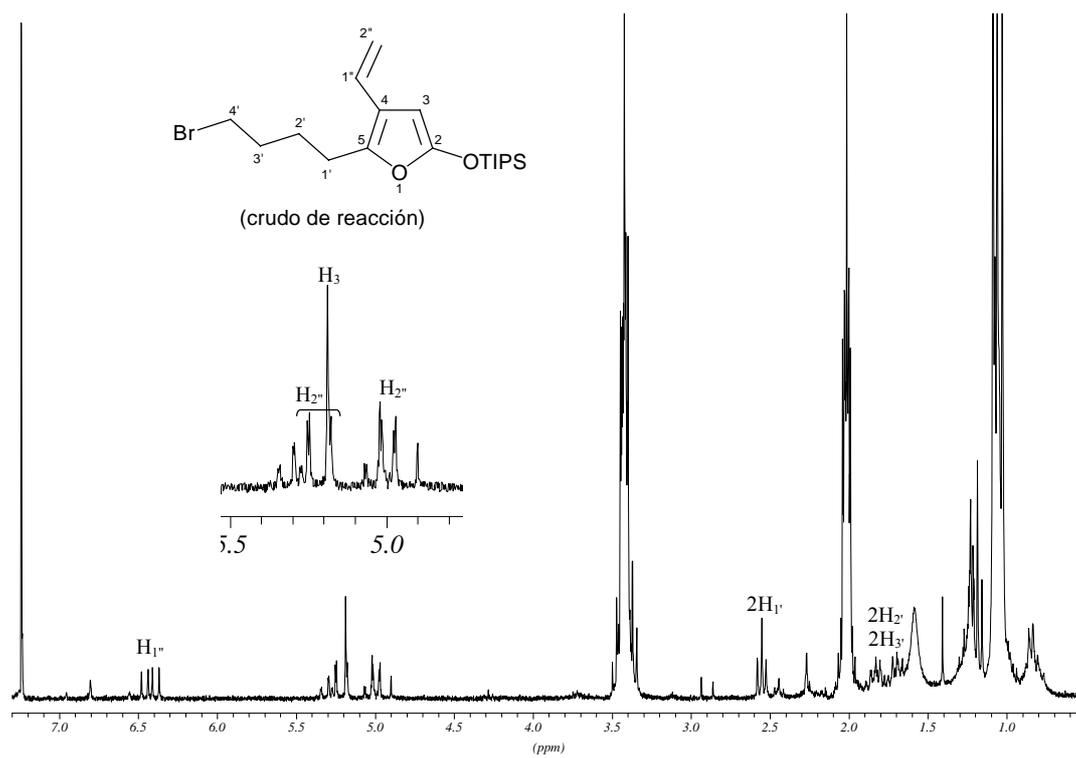
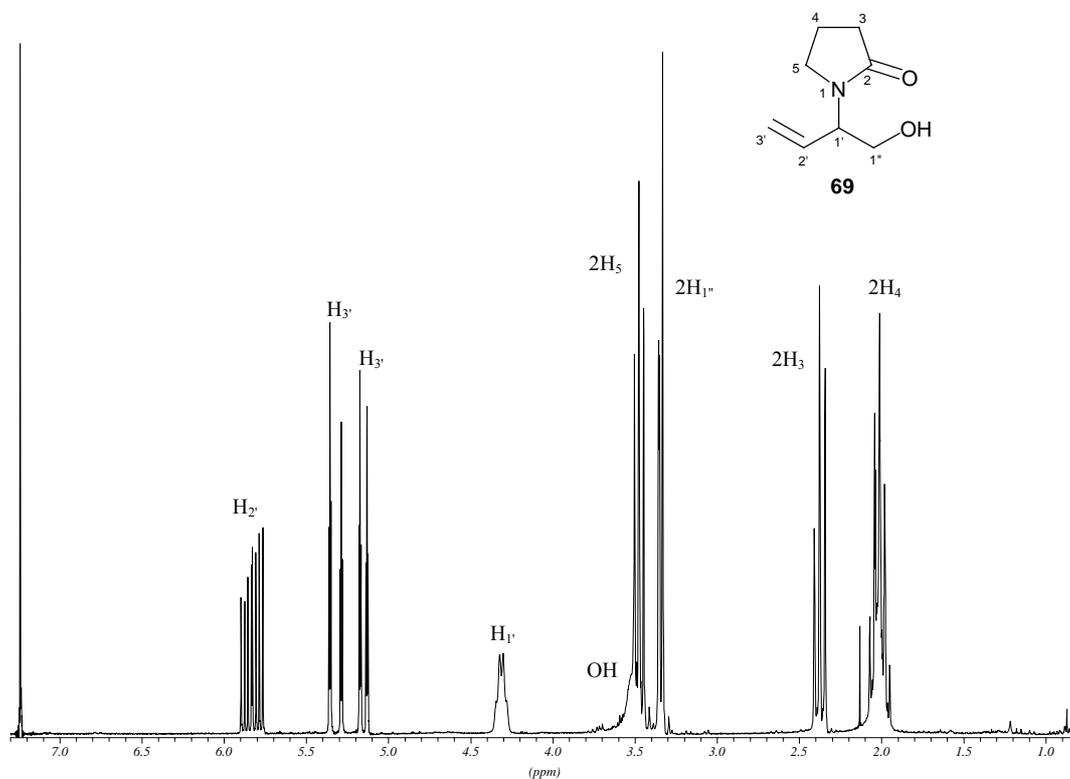
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3)

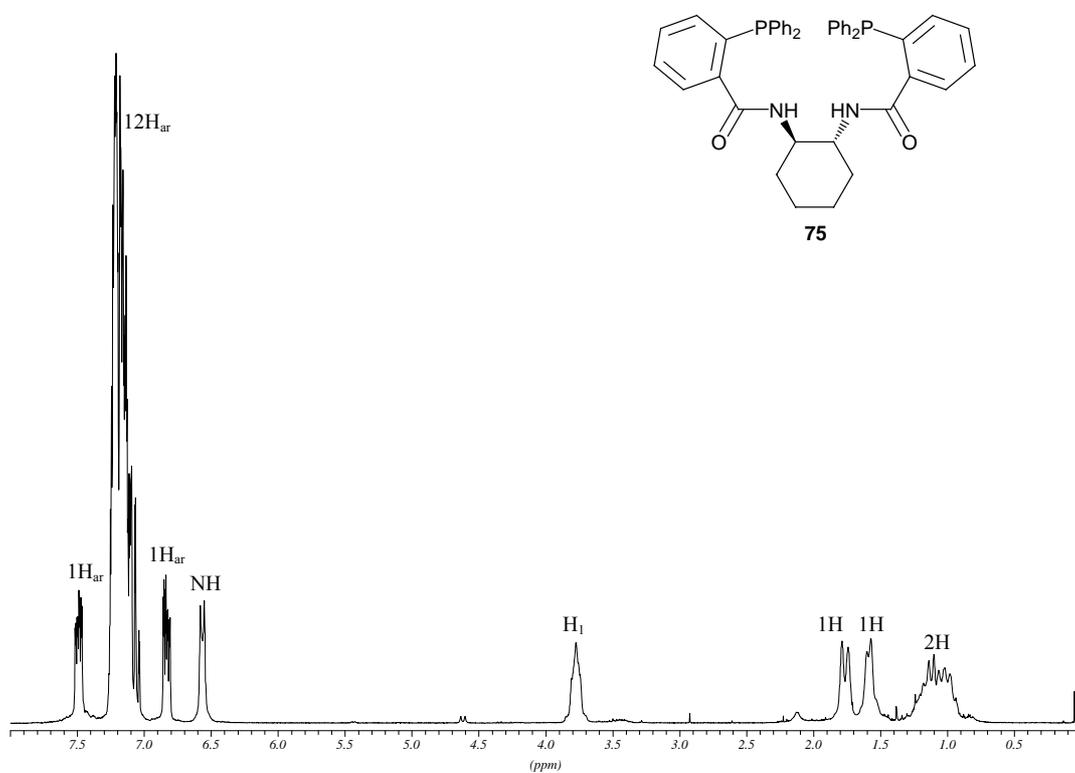
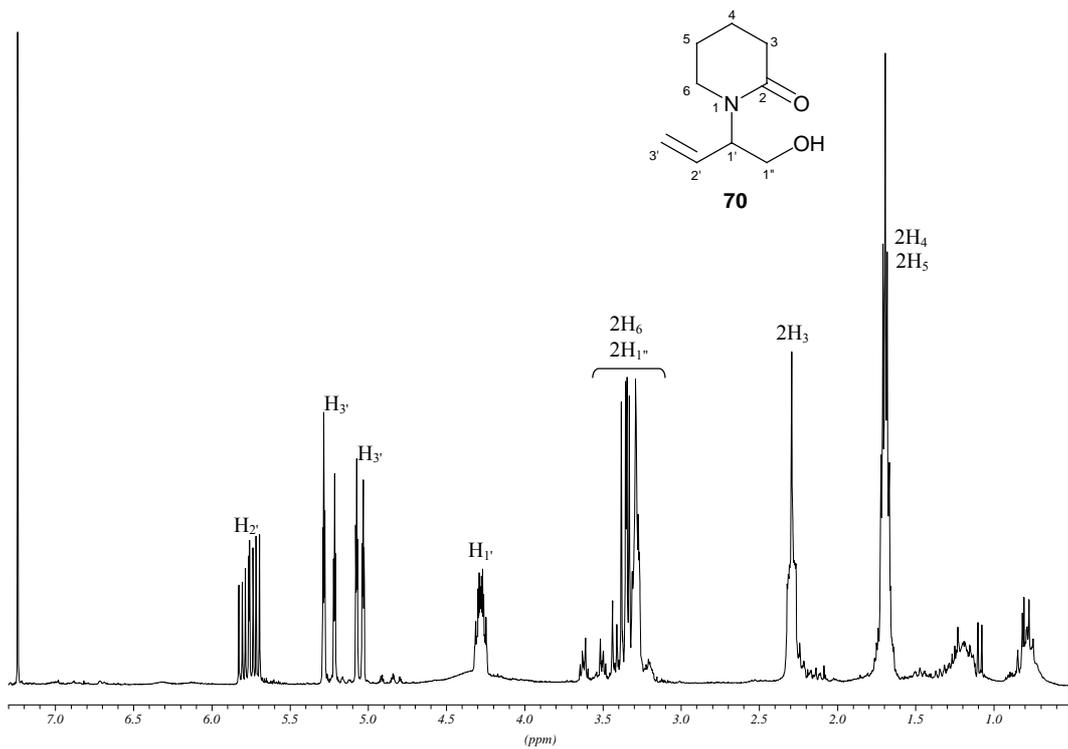


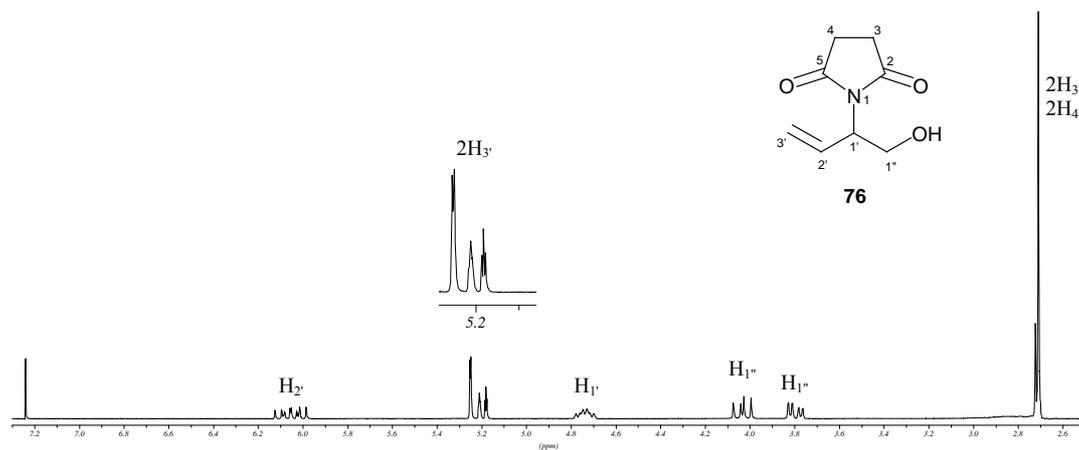
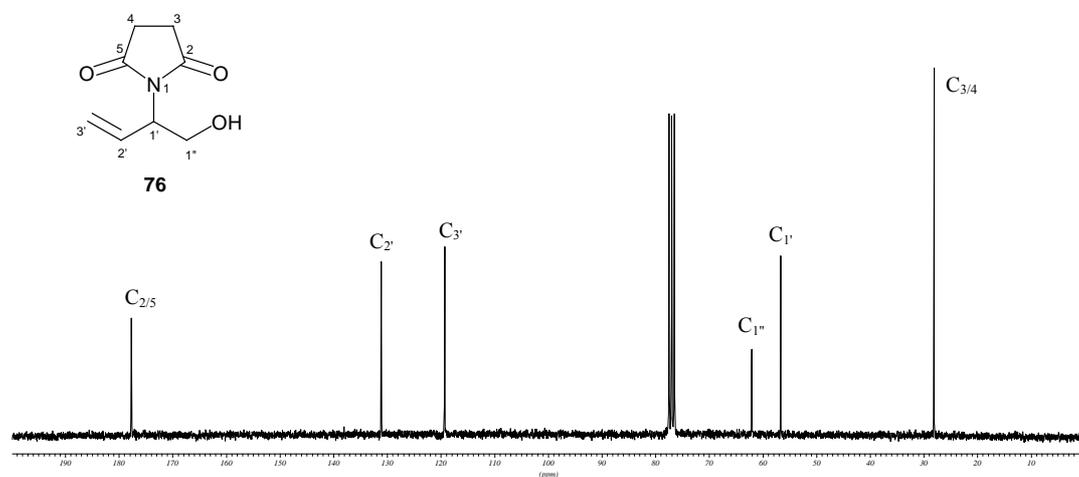
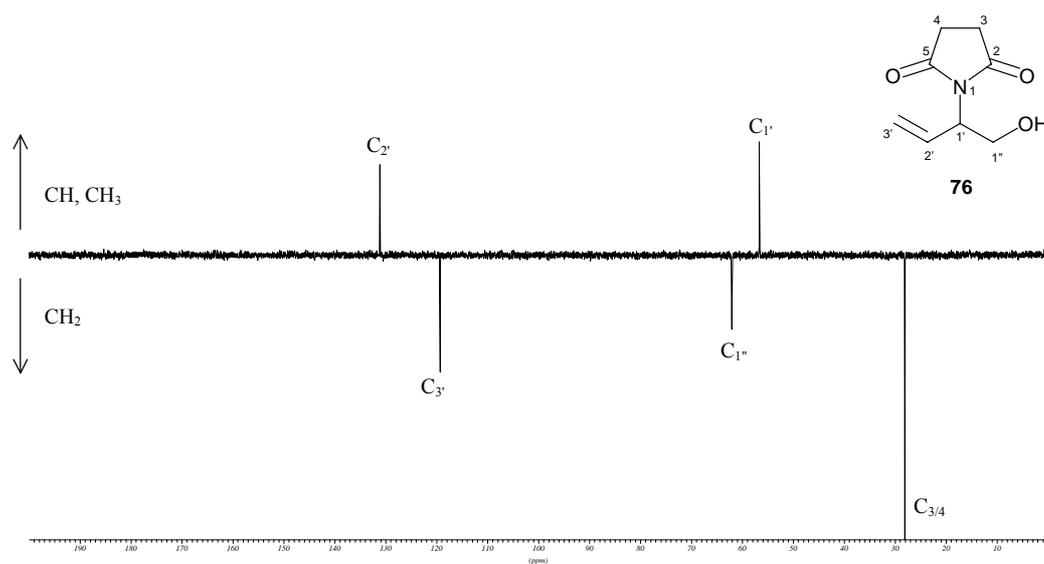
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

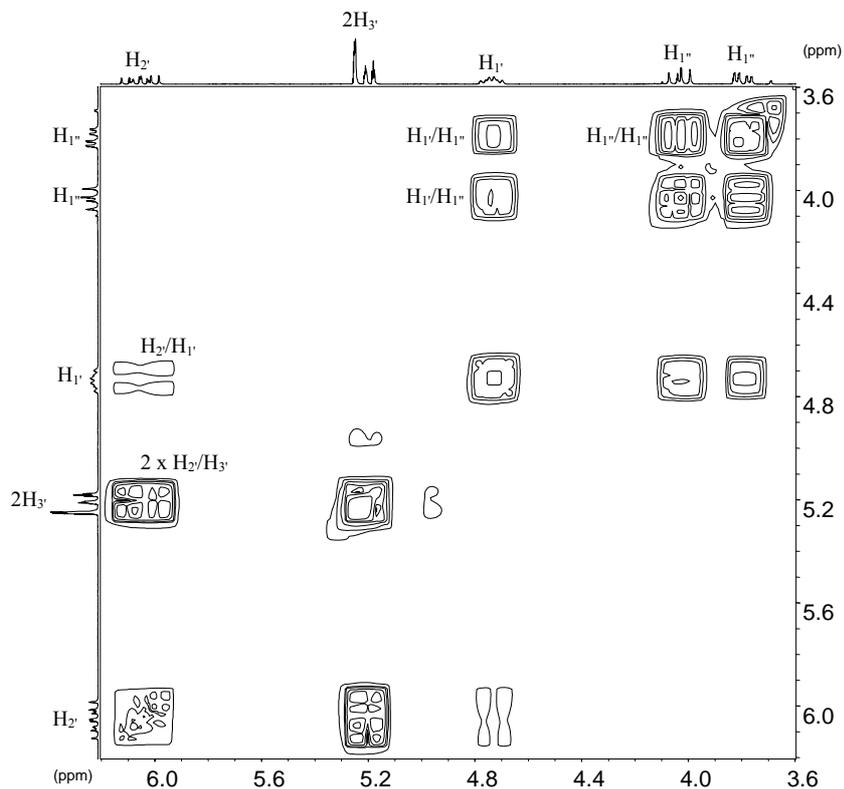
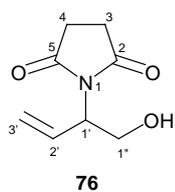
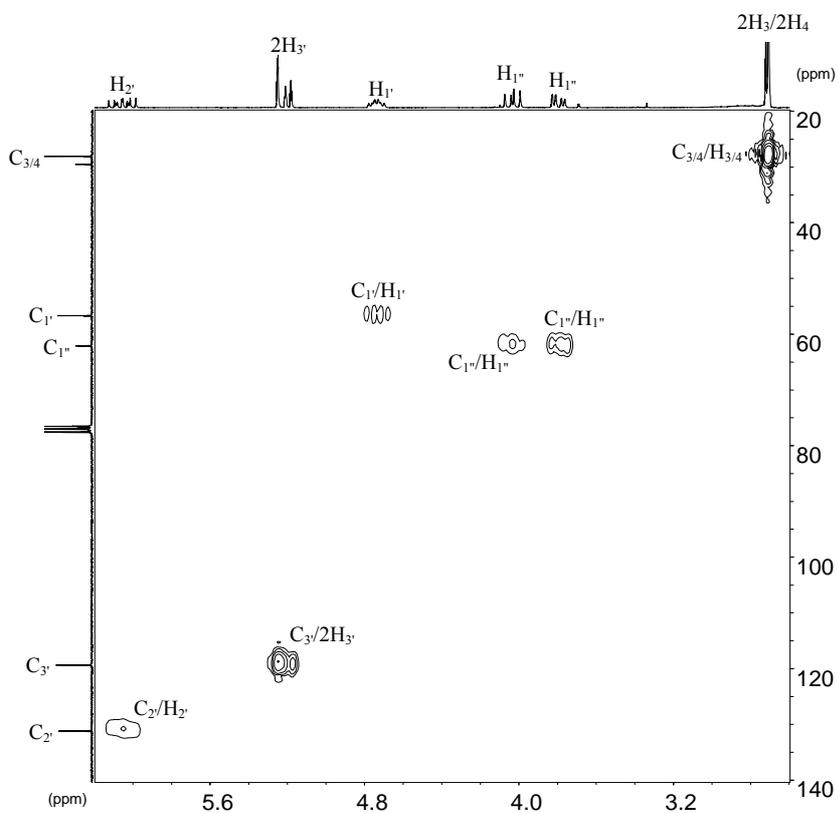
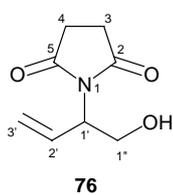


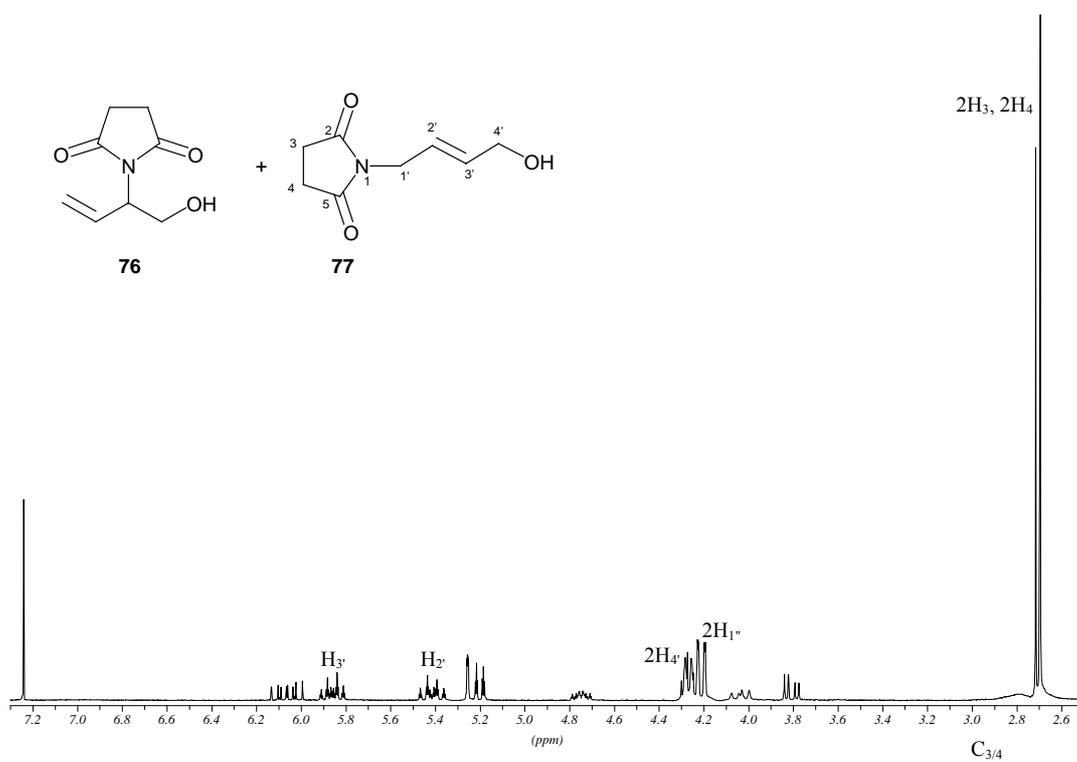
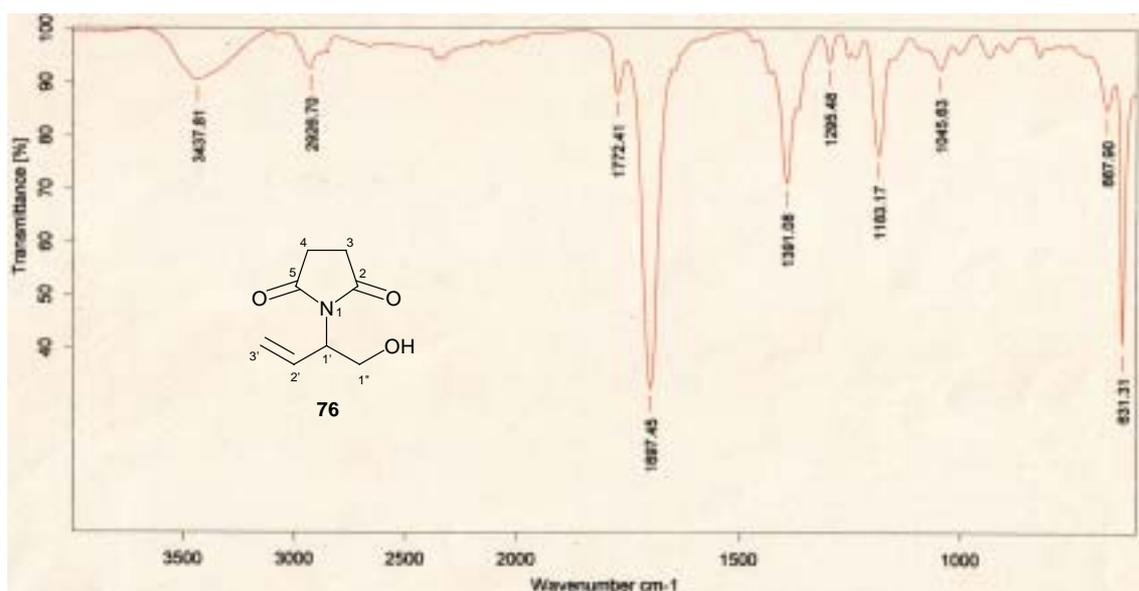
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

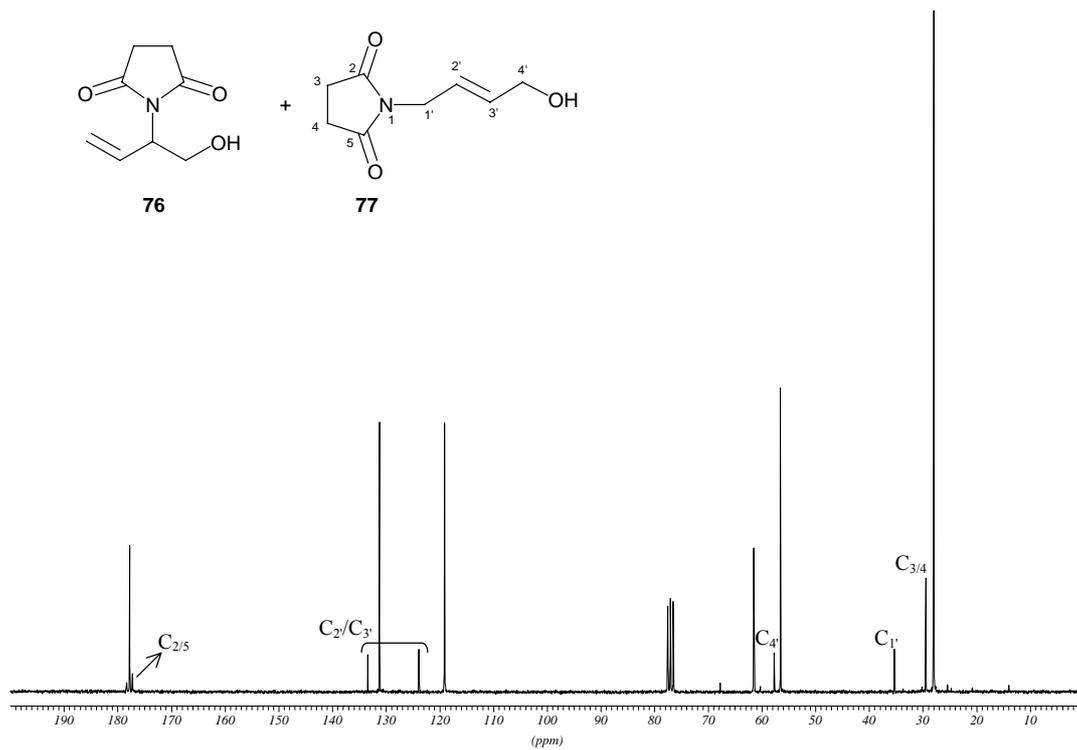
 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)



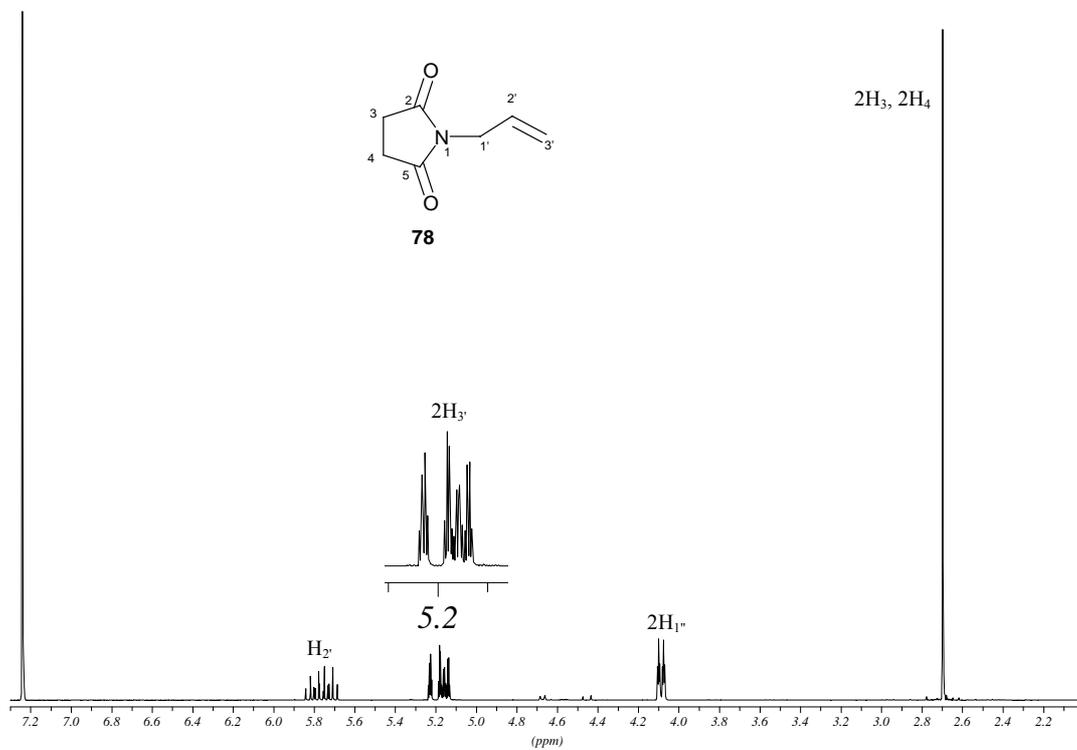
**¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)****DEPT (62.5 MHz, CDCl₃)**

COSY (250 MHz, CDCl_3)HMQC (250 MHz ^1H ; 62.5 MHz ^{13}C ; CDCl_3)

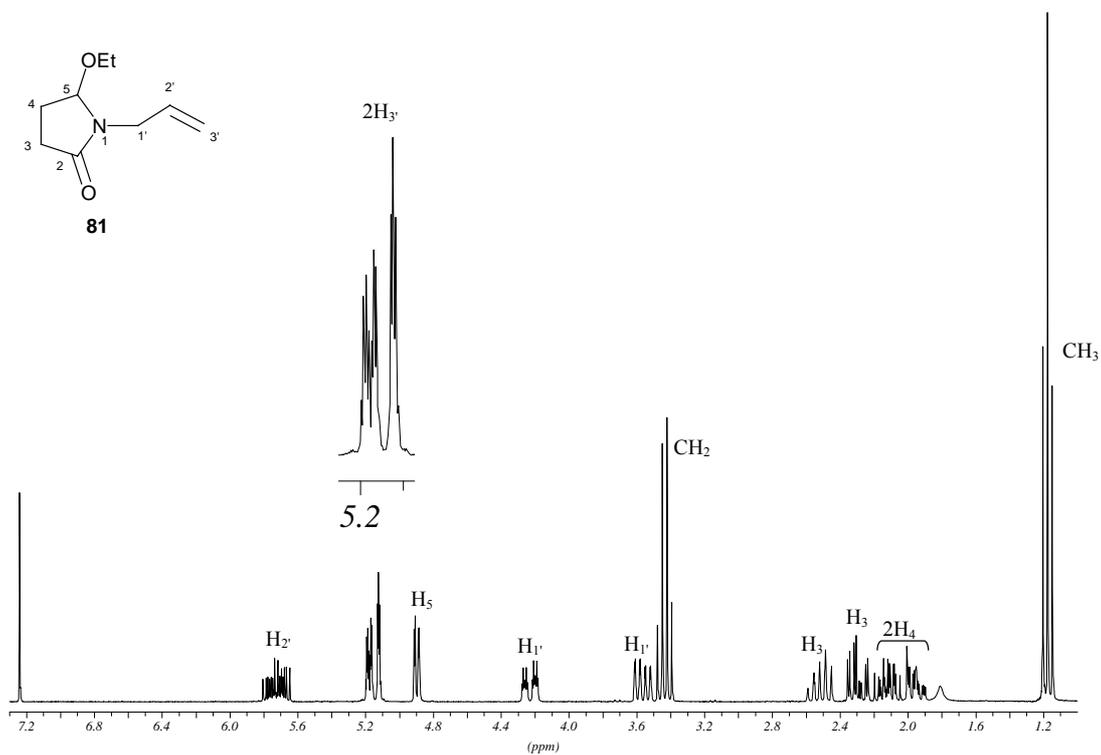
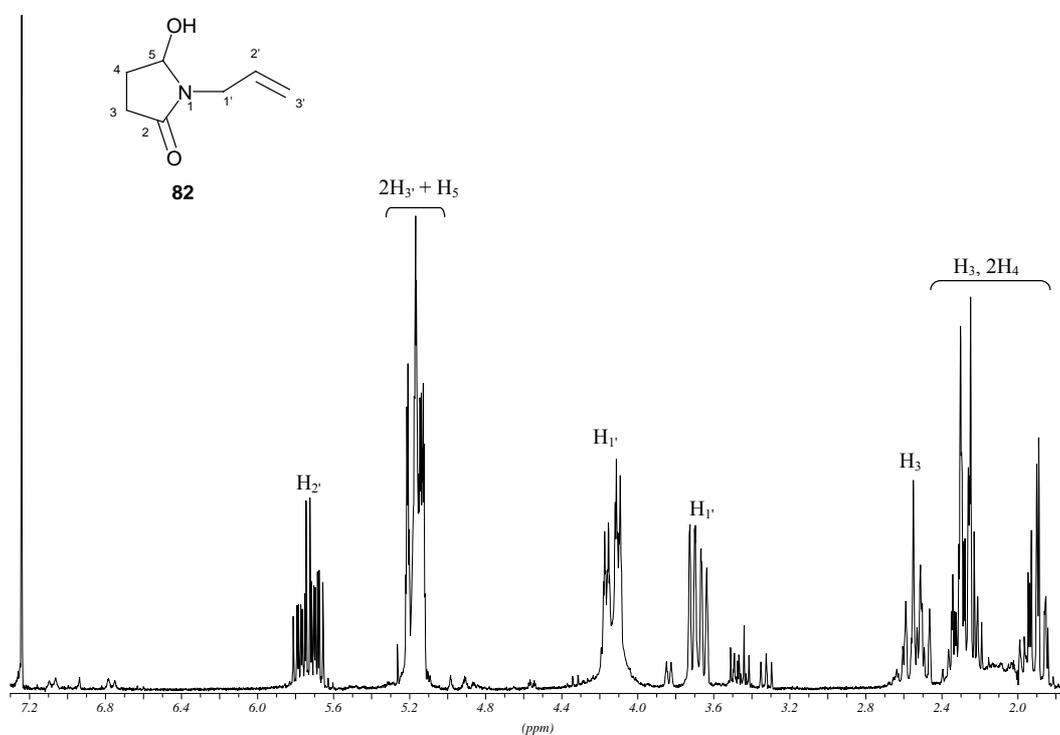


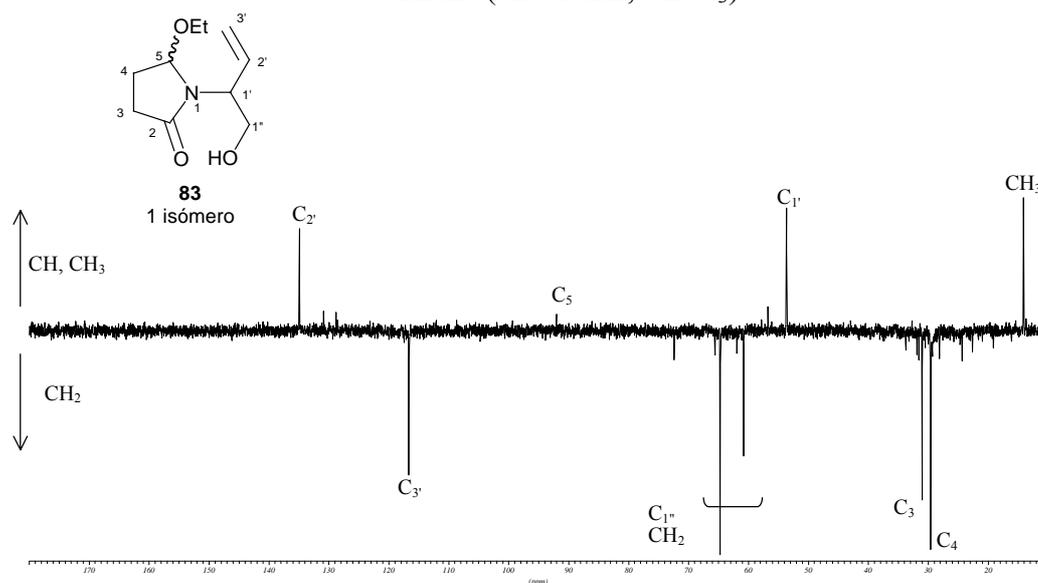
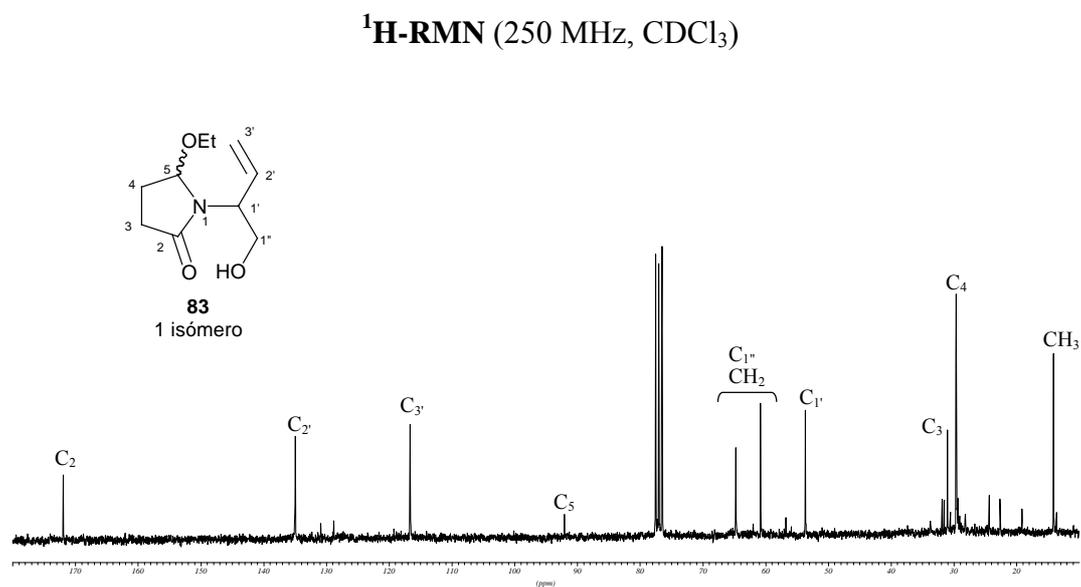
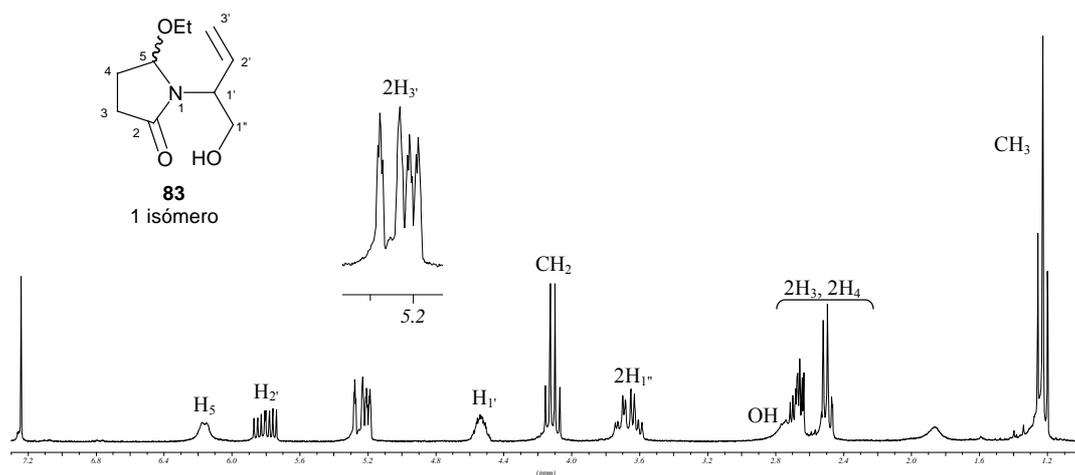


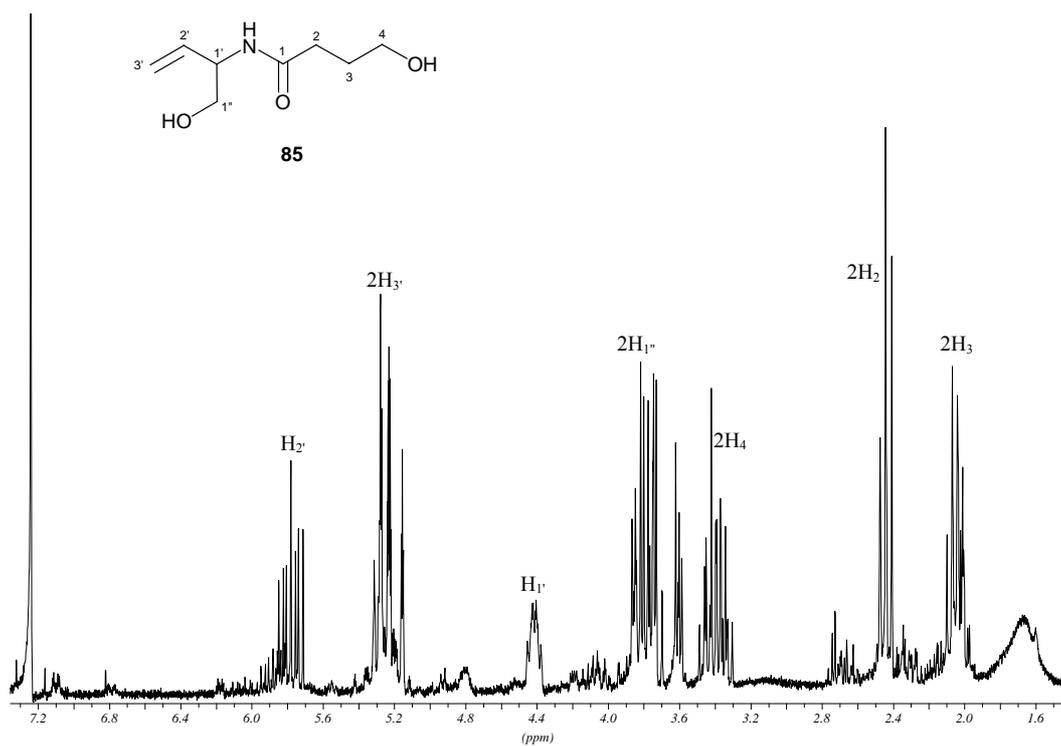
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3)



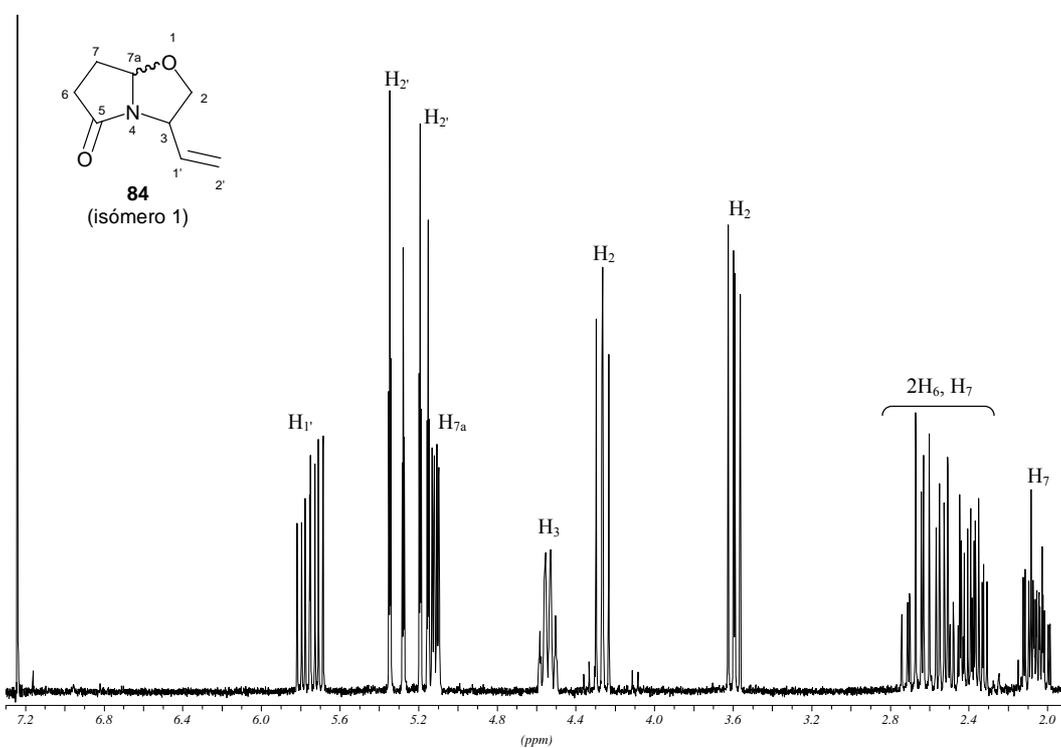
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)

 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3)

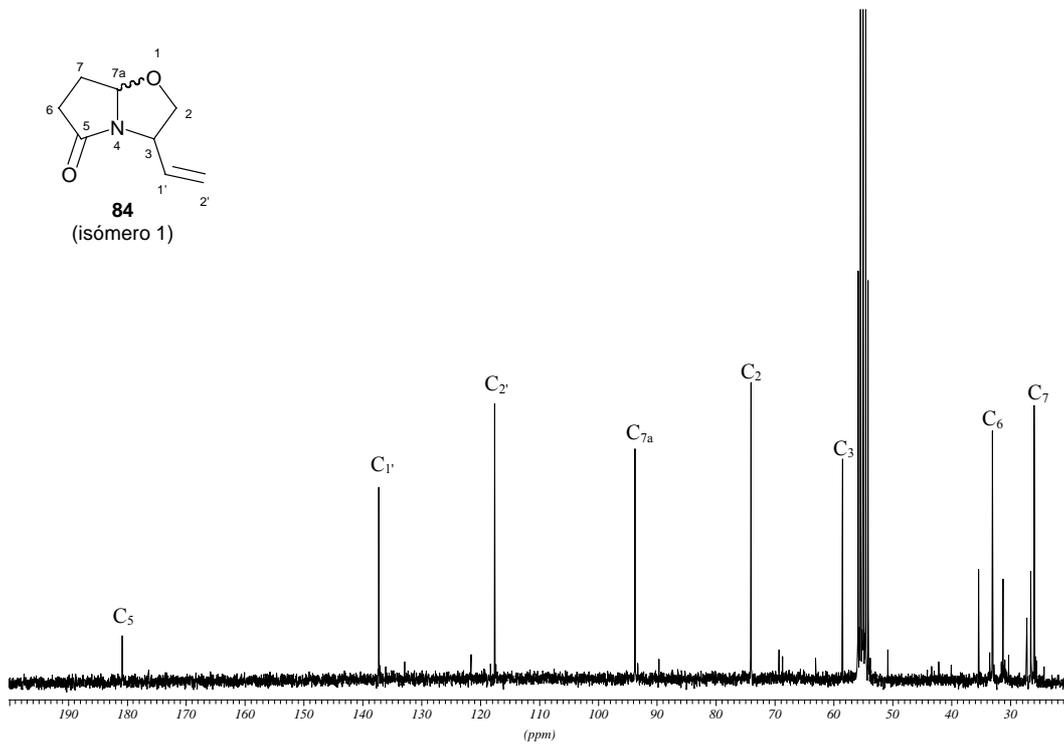
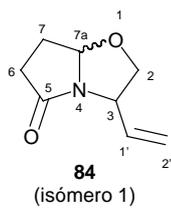




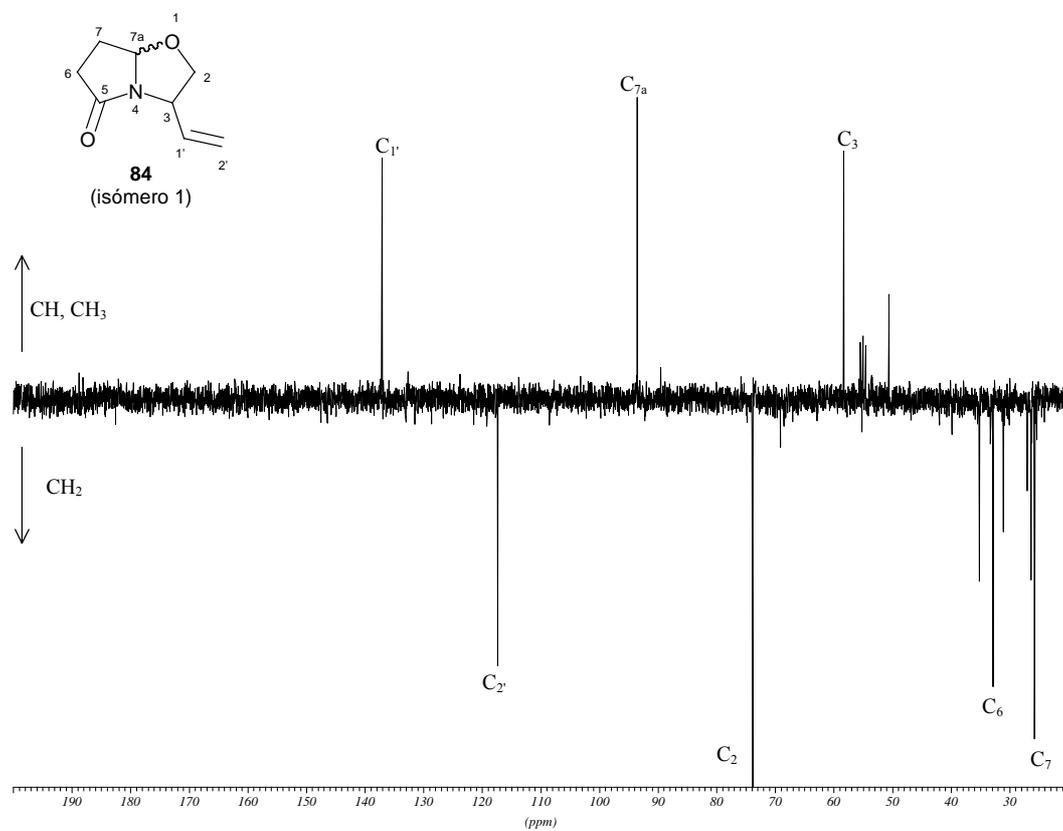
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



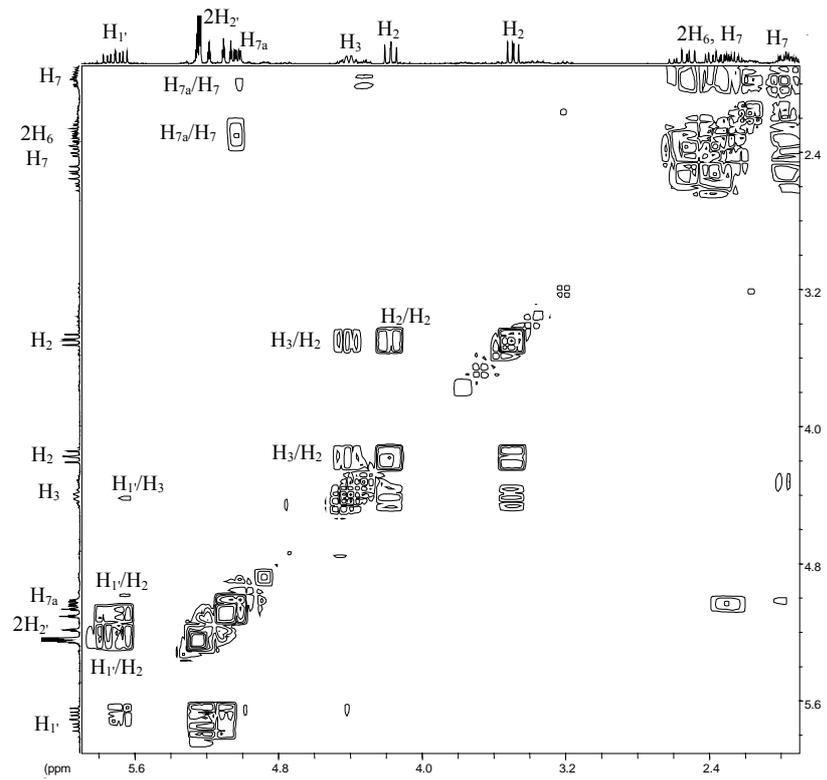
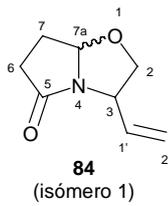
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



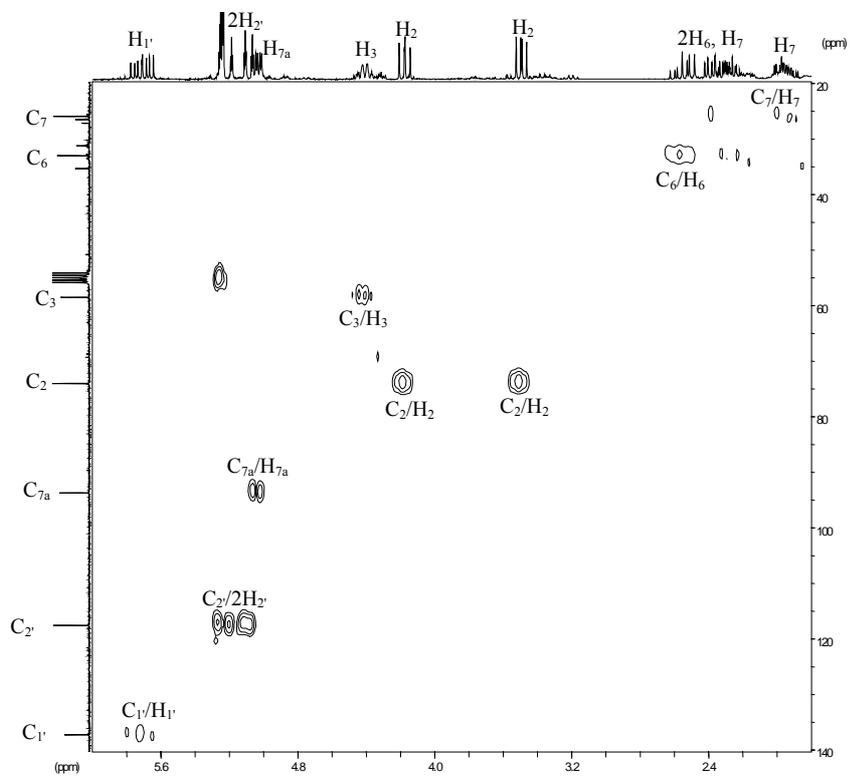
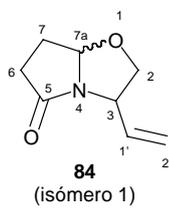
¹³C-RMN (62.5 MHz, CD₂Cl₂)



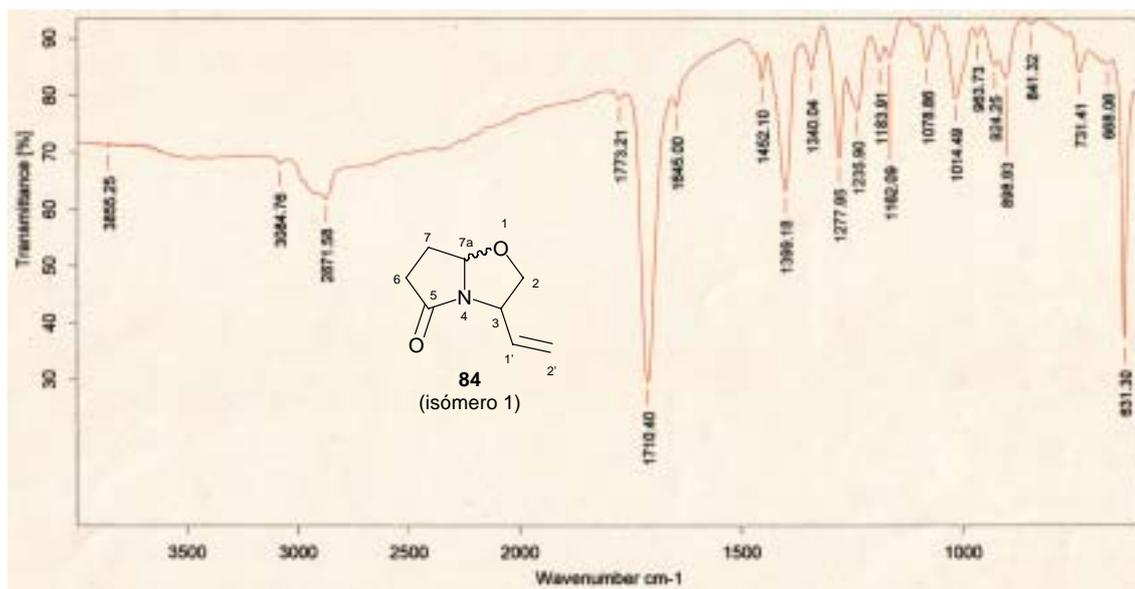
DEPT (62.5 MHz, CD₂Cl₂)



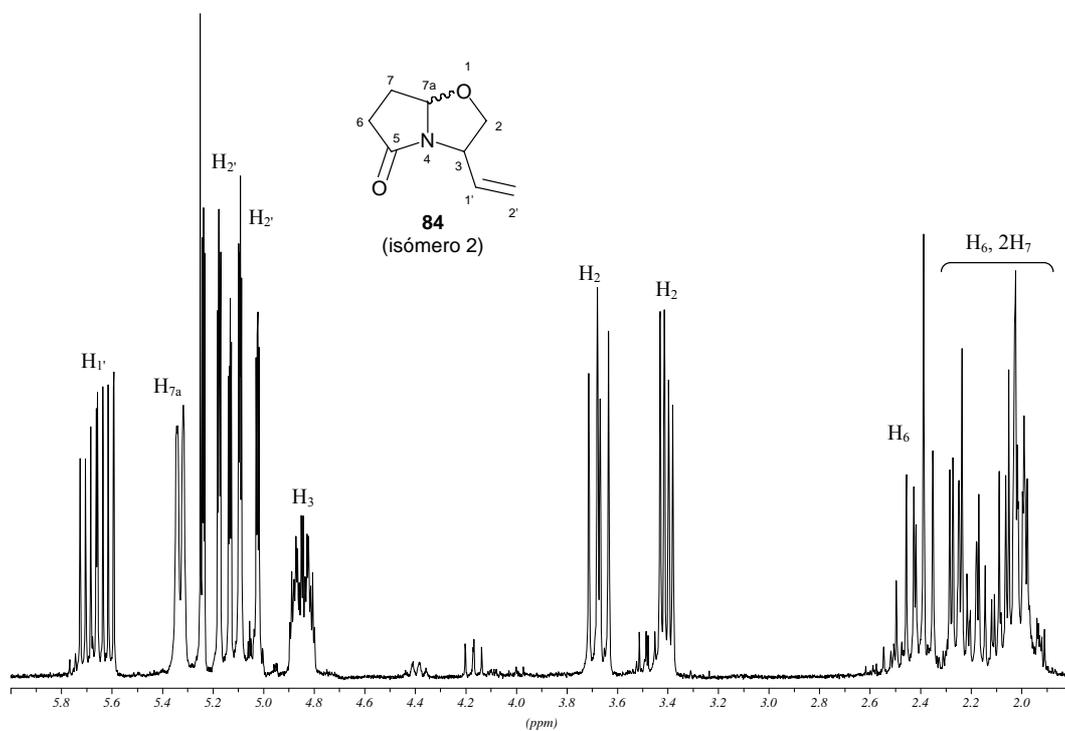
COSY (250 MHz, CD₂Cl₂)

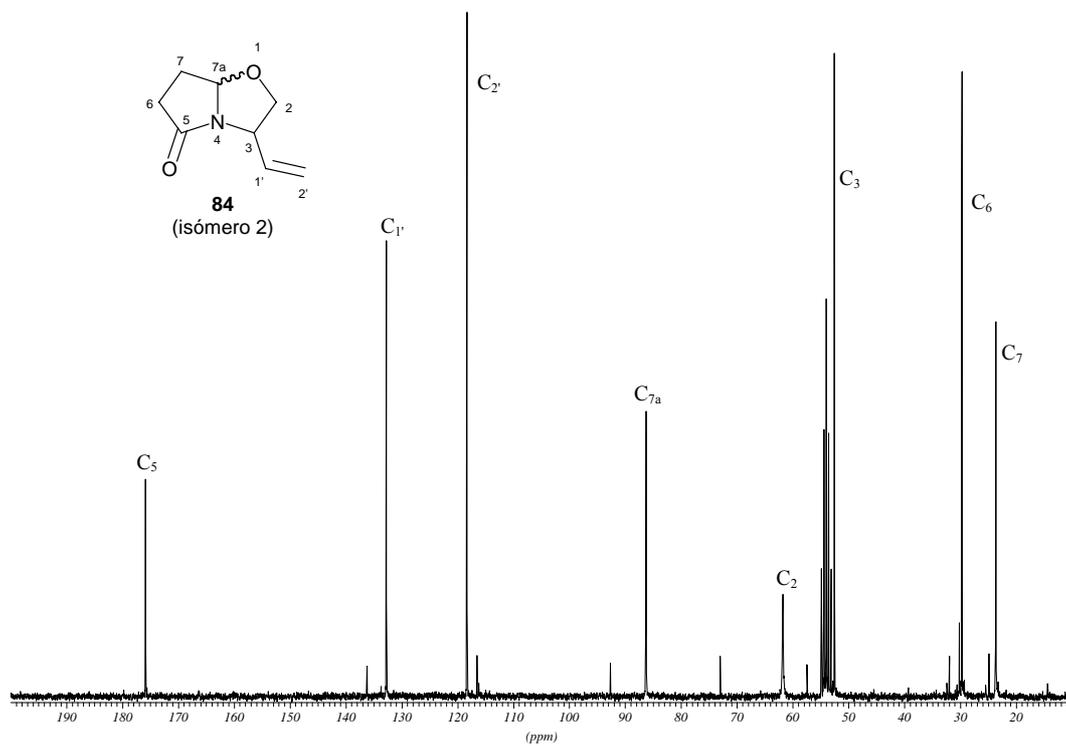


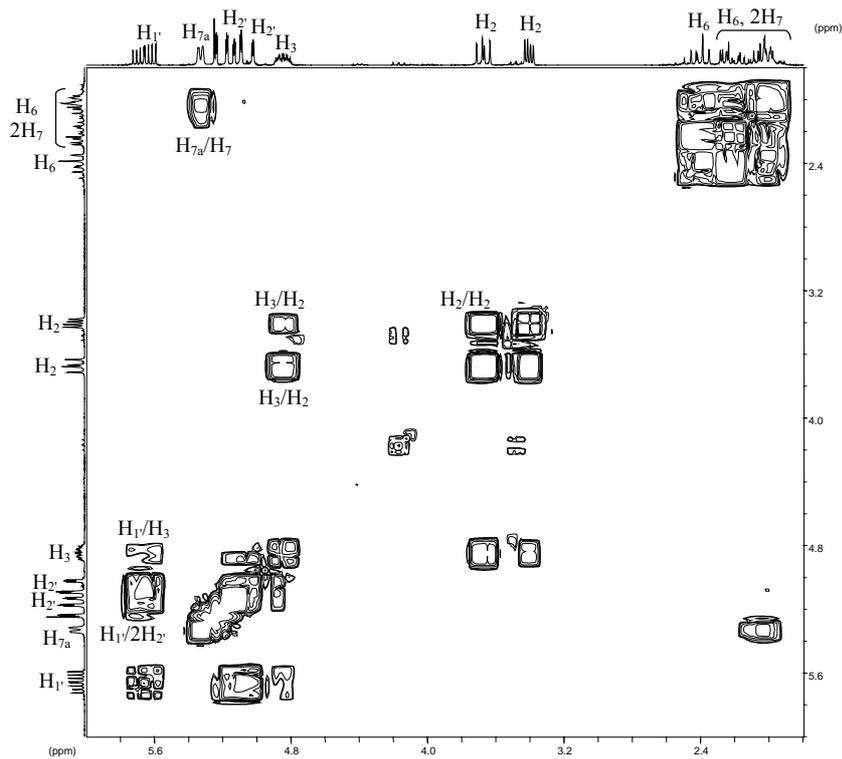
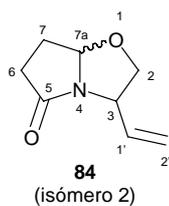
HMOC (250 MHz: ¹H; 62.5 MHz: ¹³C; CD₂Cl₂)



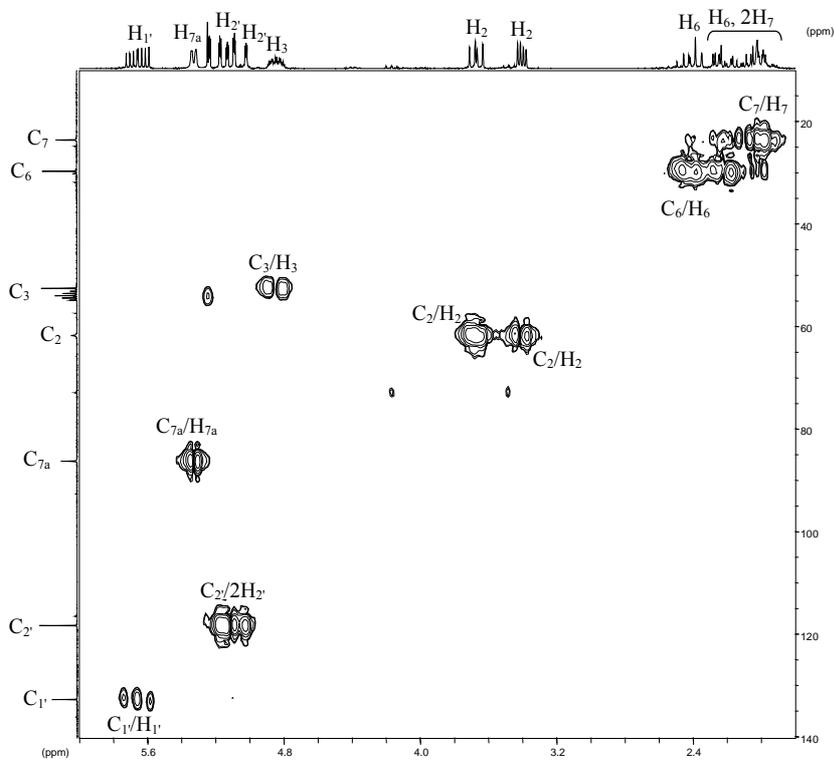
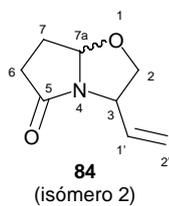
IR (ATR-Zafiro)

 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CD_2Cl_2)

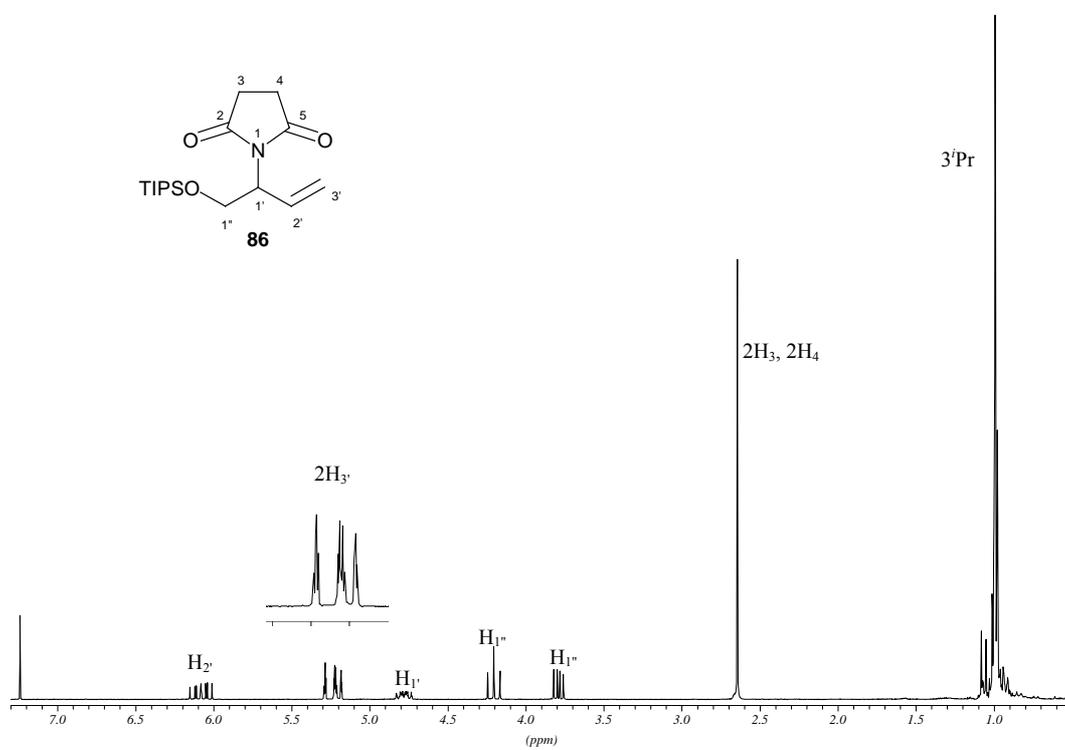
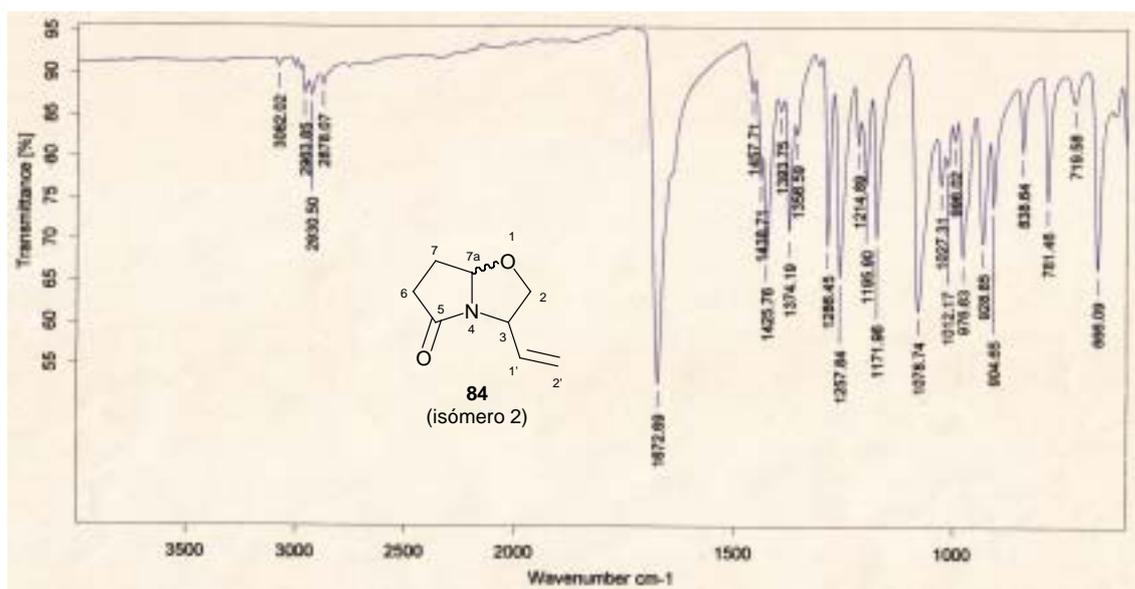


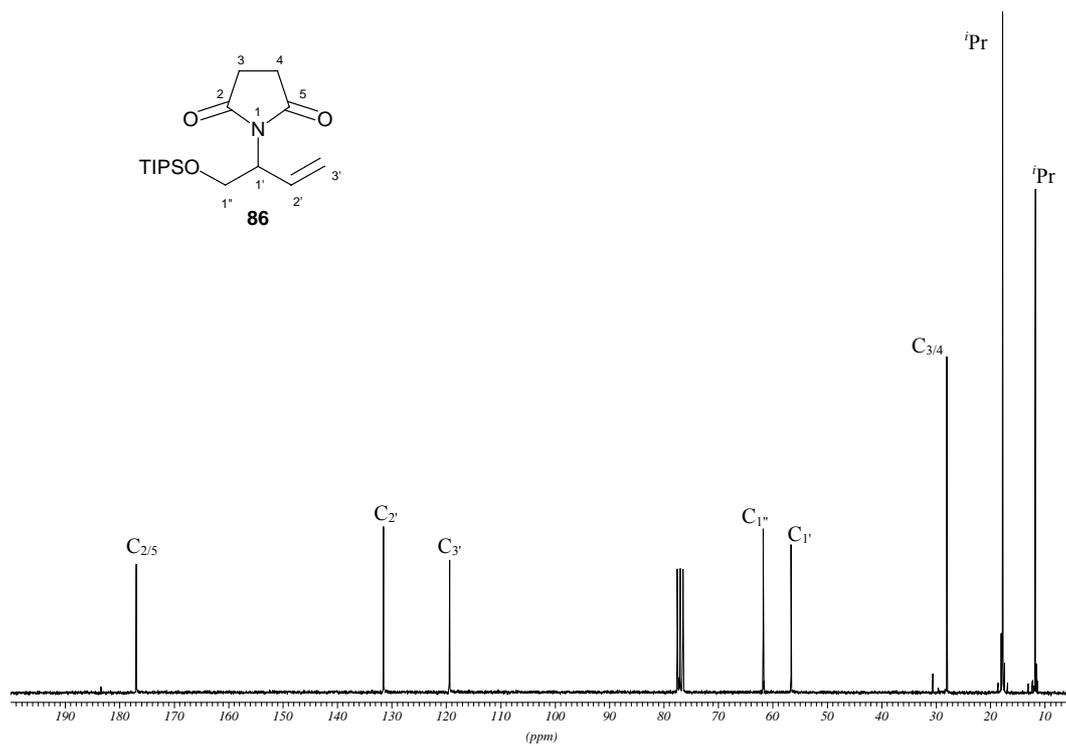
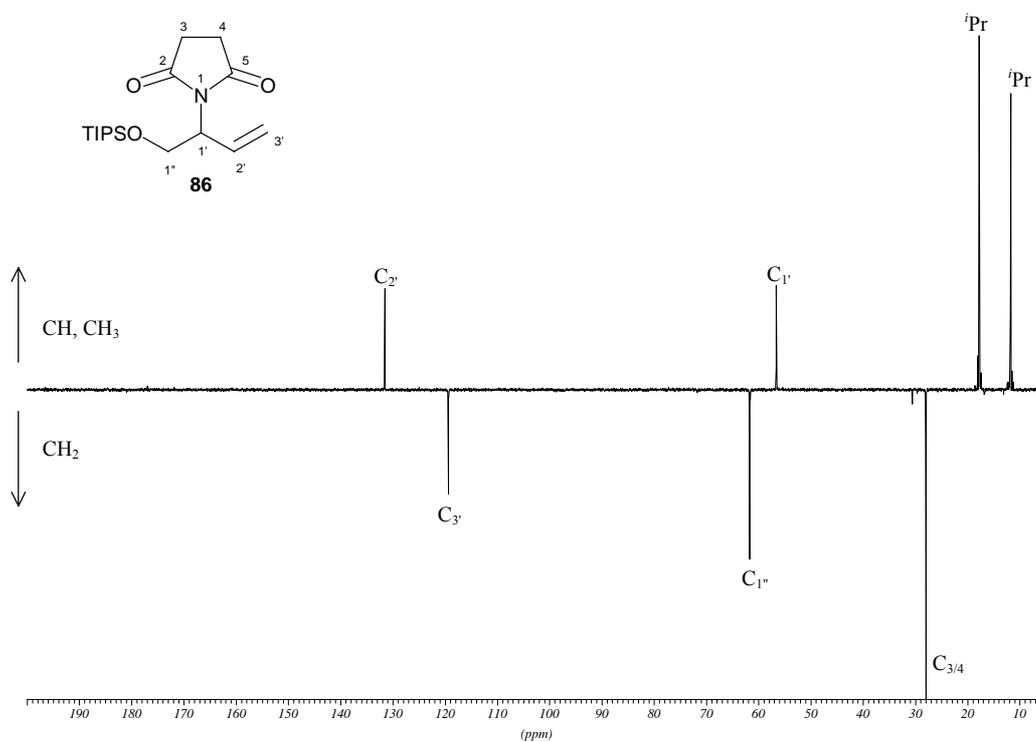


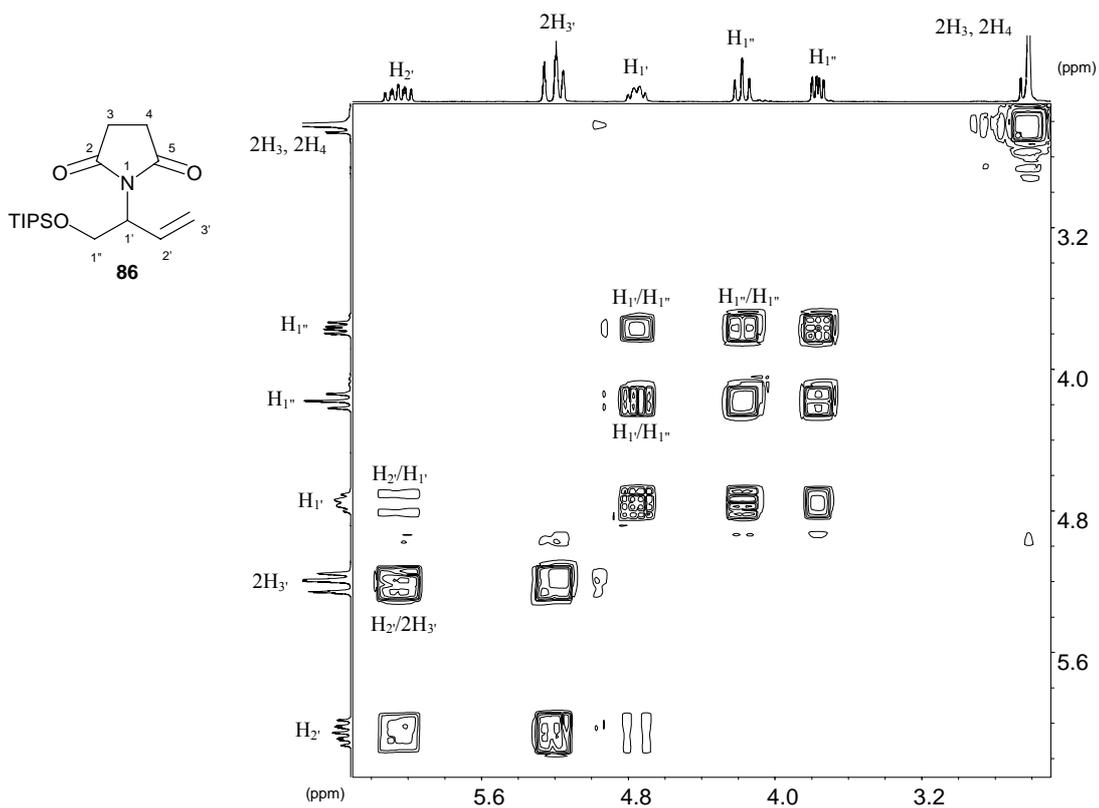
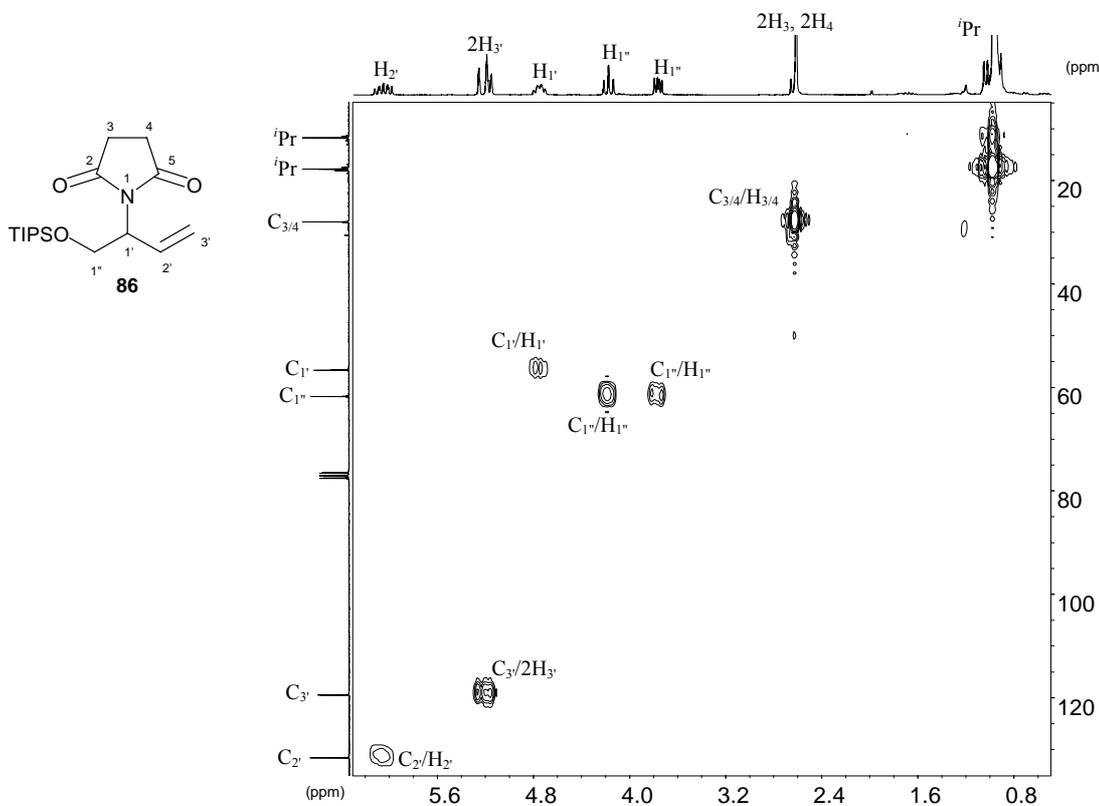
COSY (250 MHz, CD₂Cl₂)

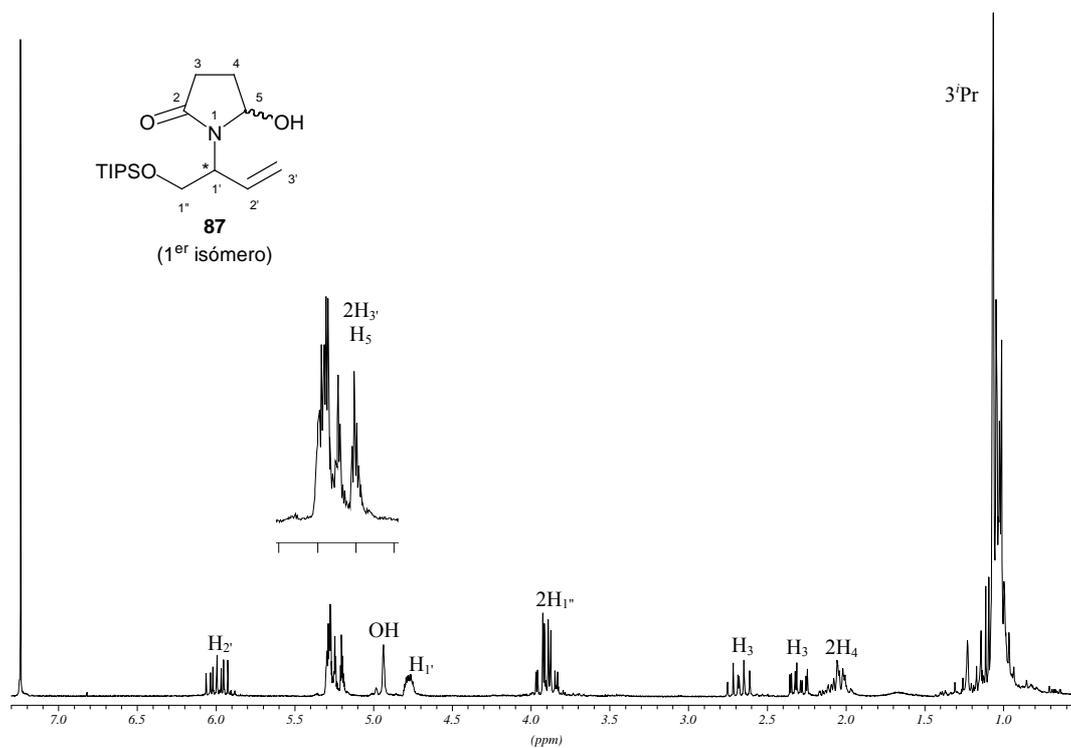
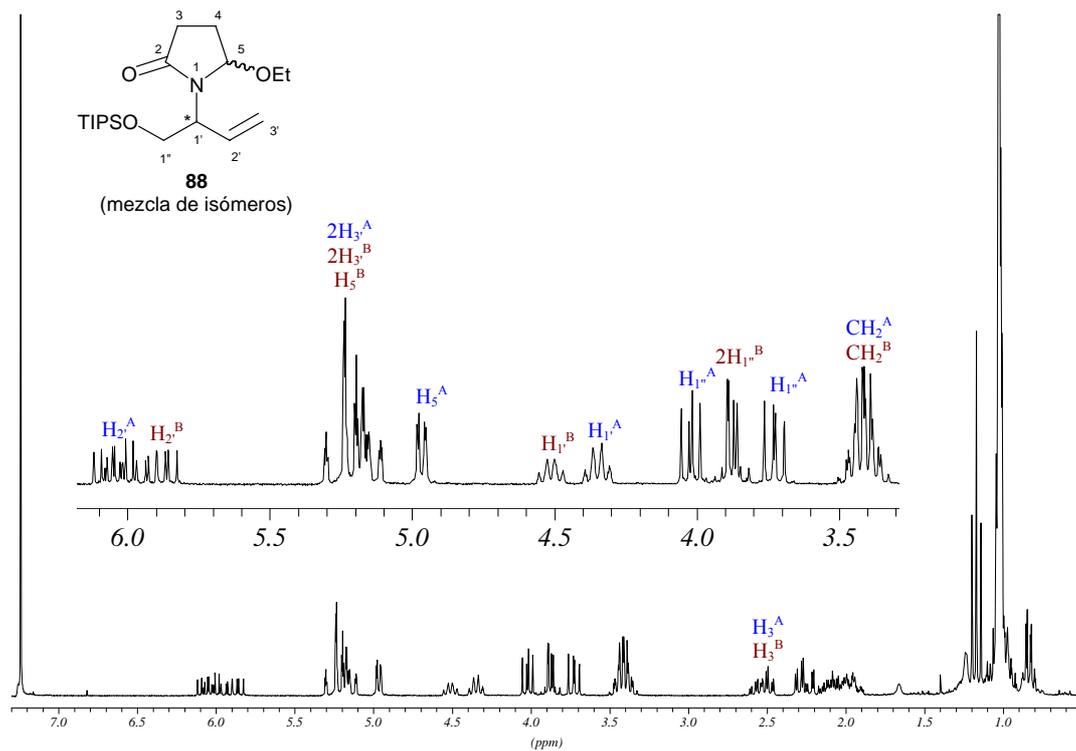


HMQC (250 MHz: ¹H; 62.5 MHz: ¹³C; CD₂Cl₂)

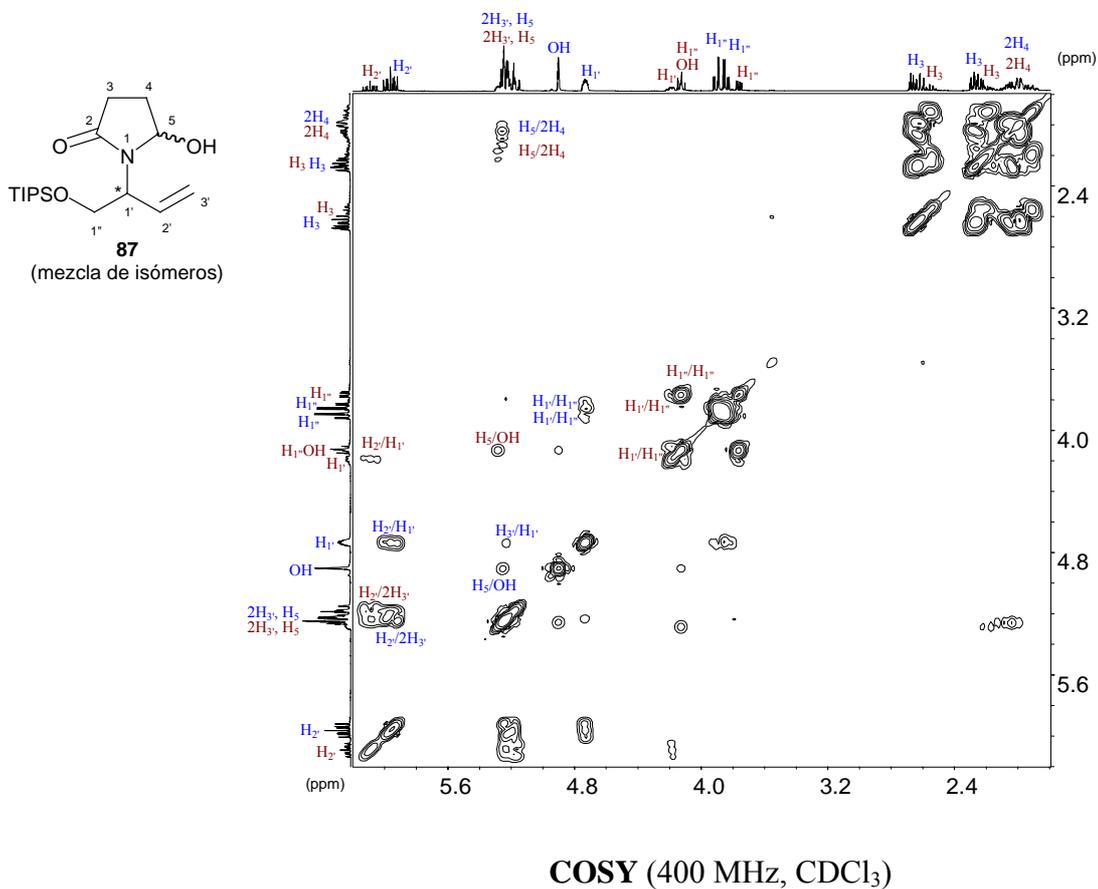
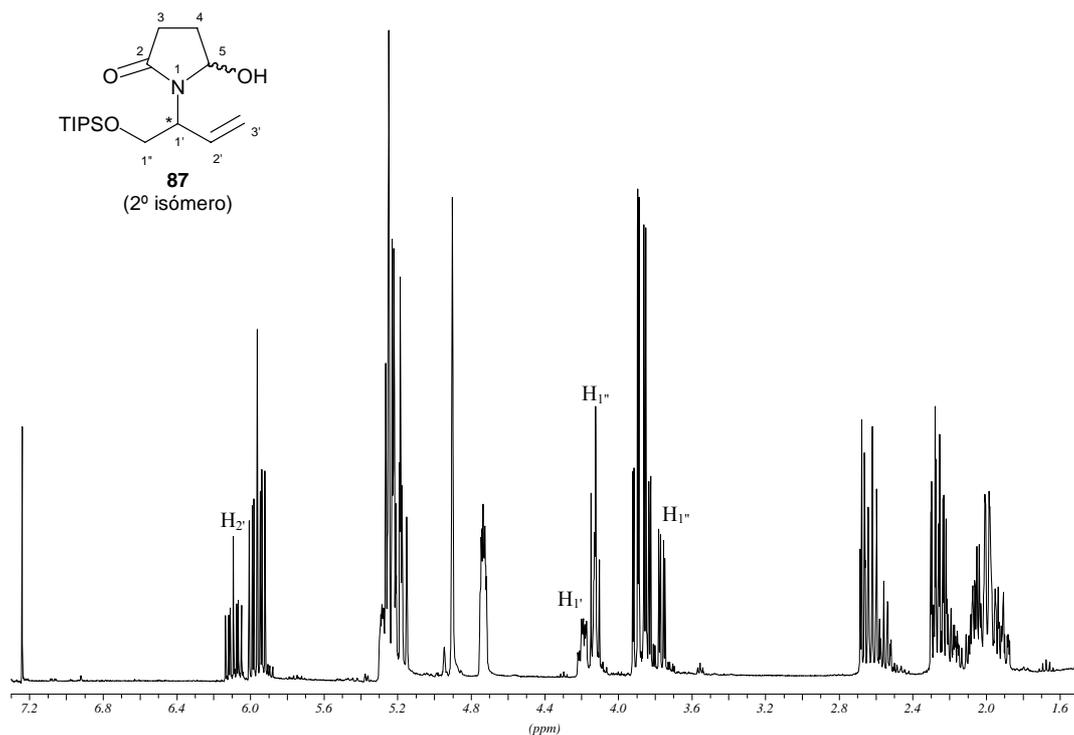


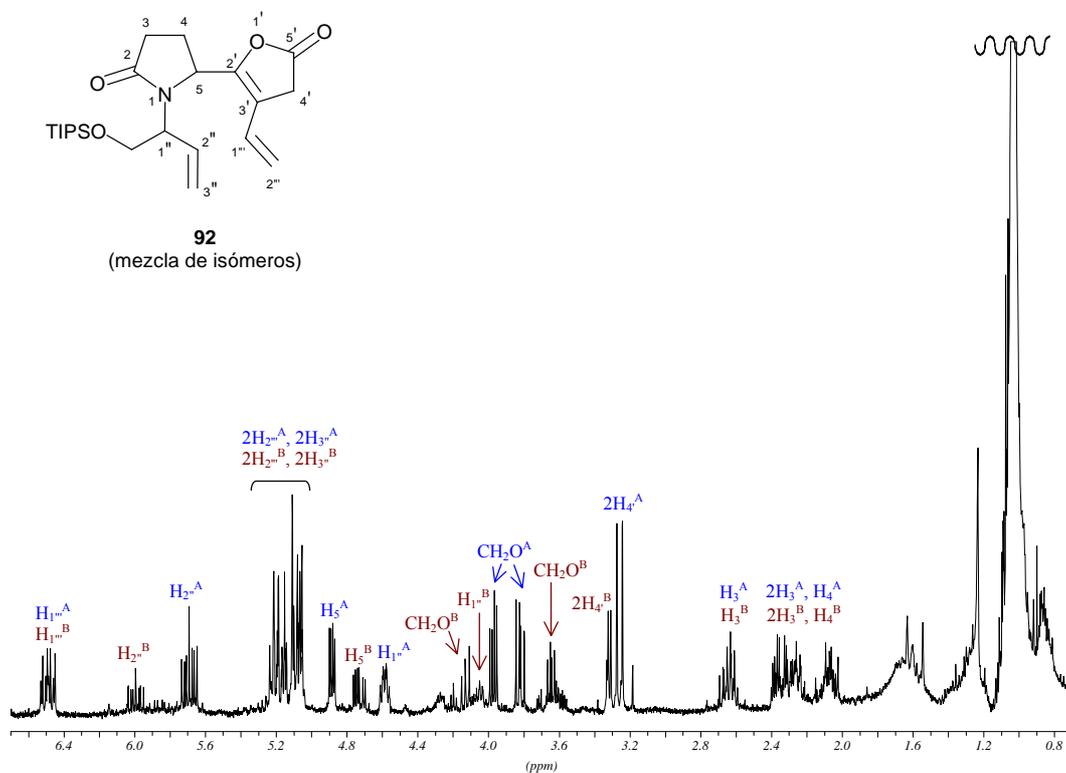
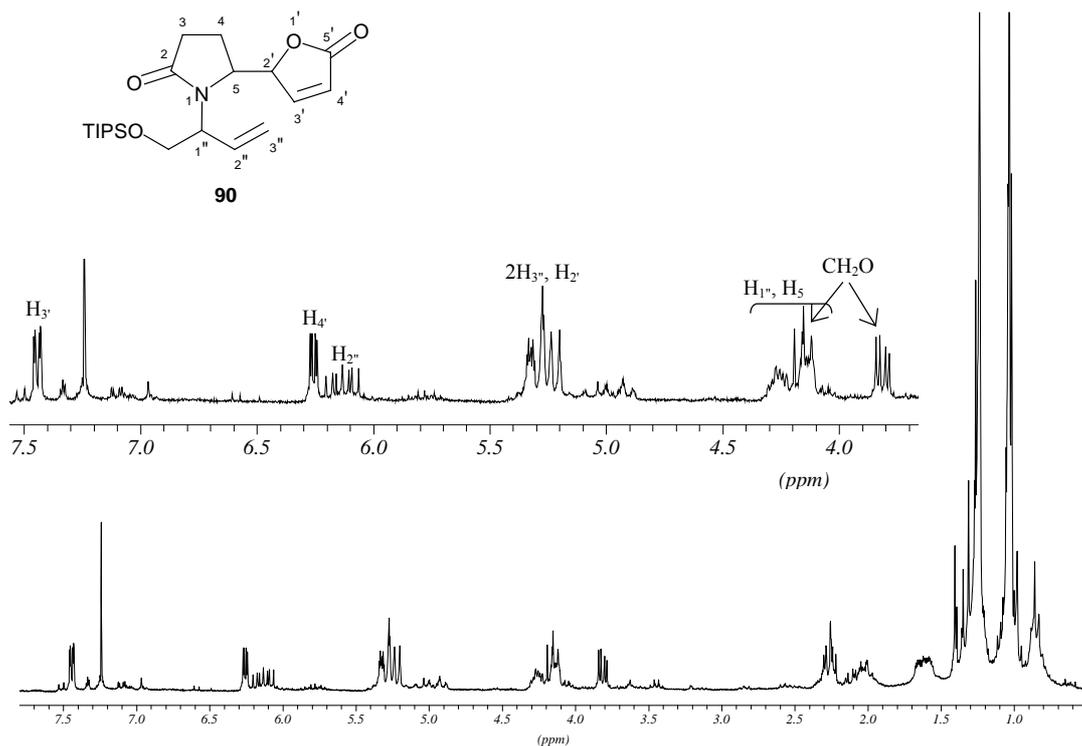
 ^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3)DEPT (62.5 MHz, CDCl_3)

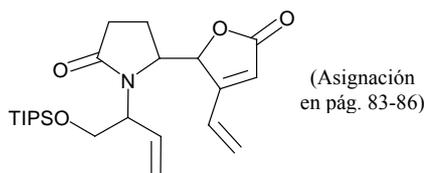
COSY (250 MHz, CDCl_3)HMQC (250 MHz: ^1H ; 62.5 MHz: ^{13}C ; CDCl_3)



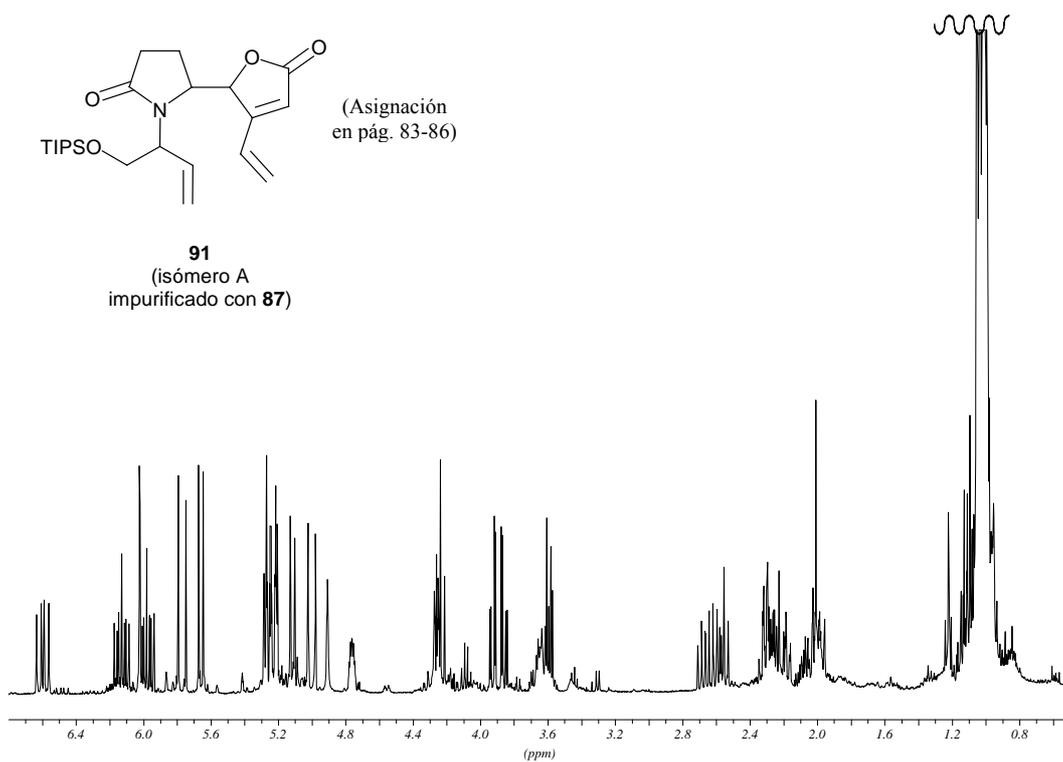
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)



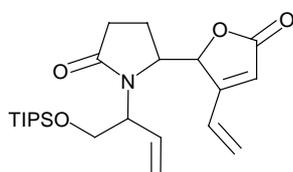




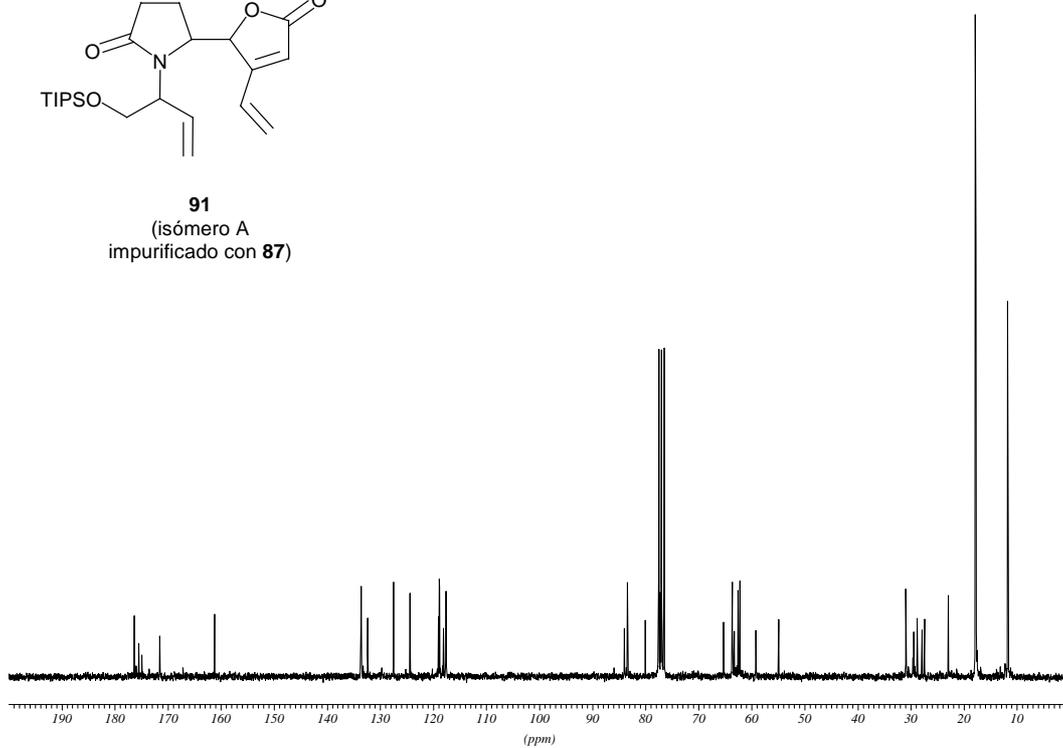
91
(isómero A
impurificado con **87**)



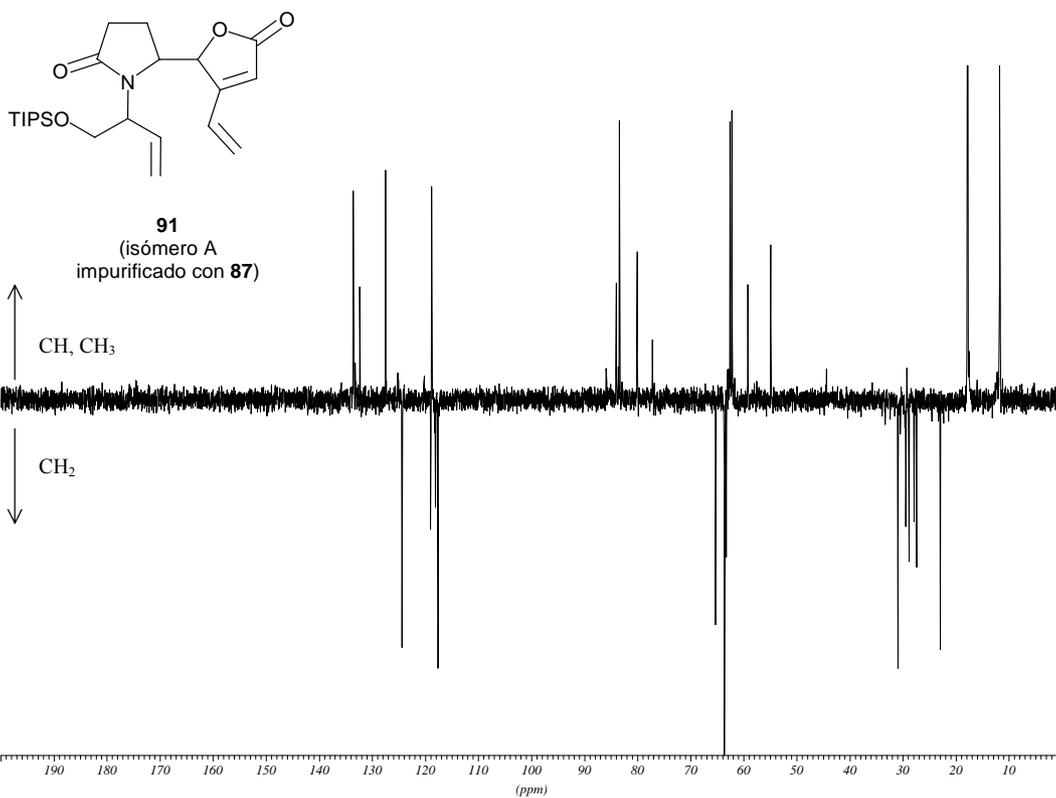
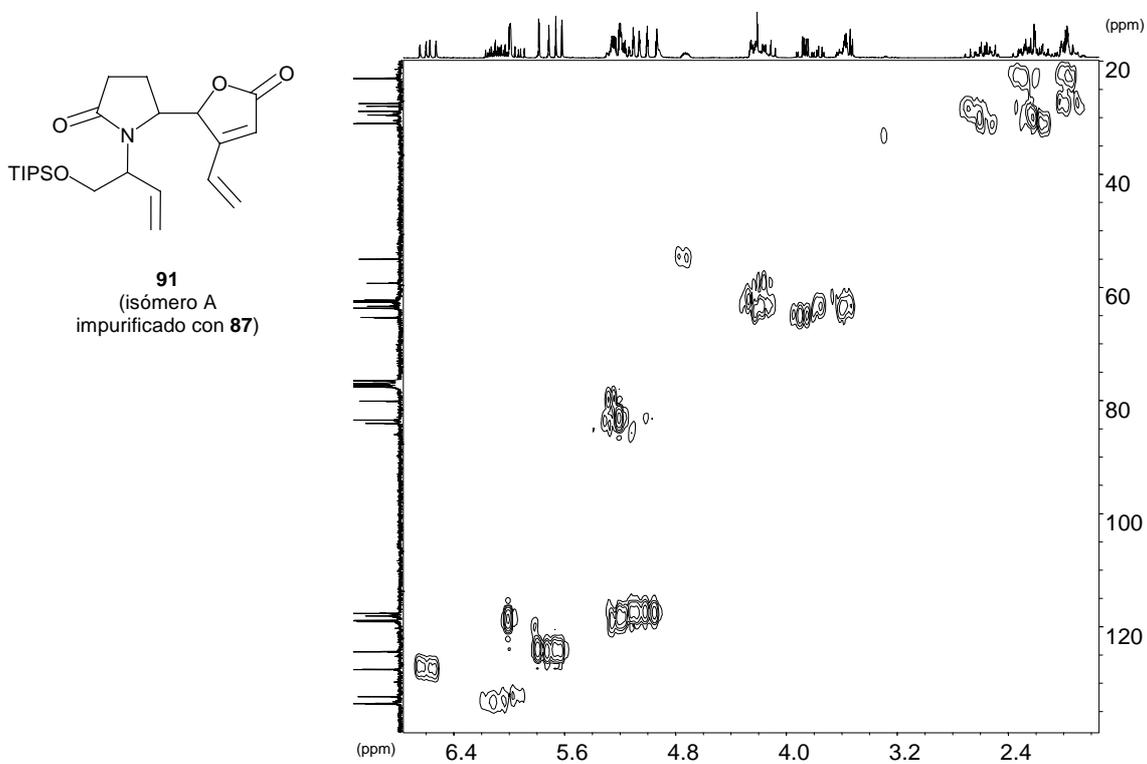
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

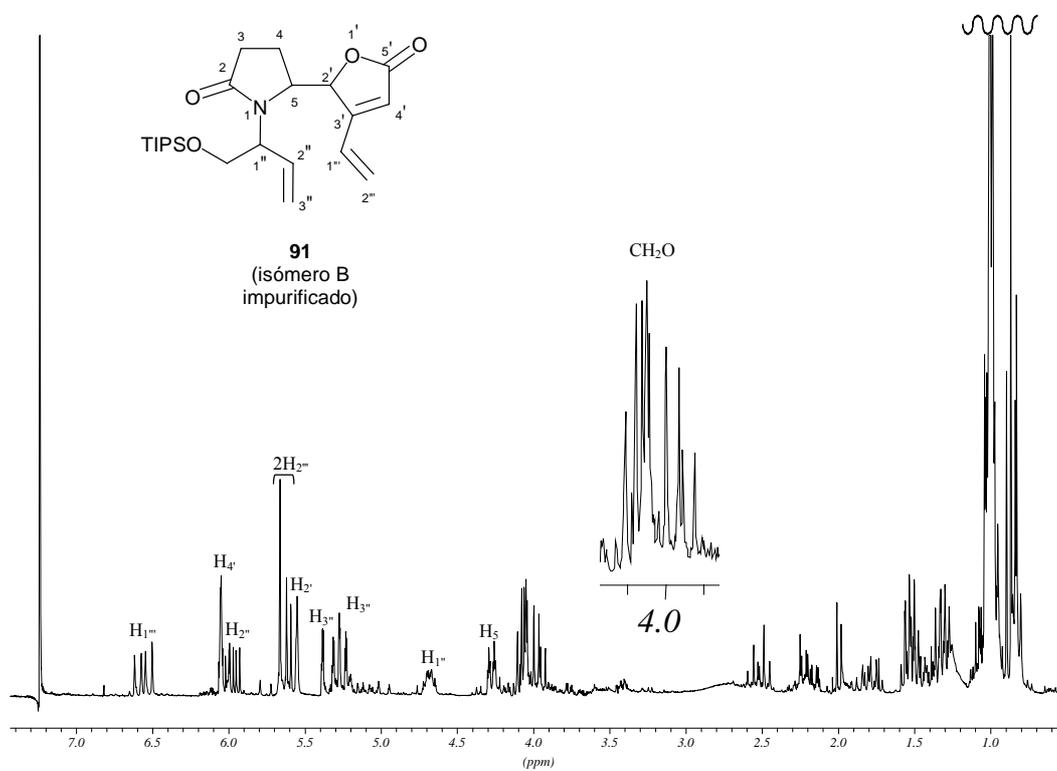
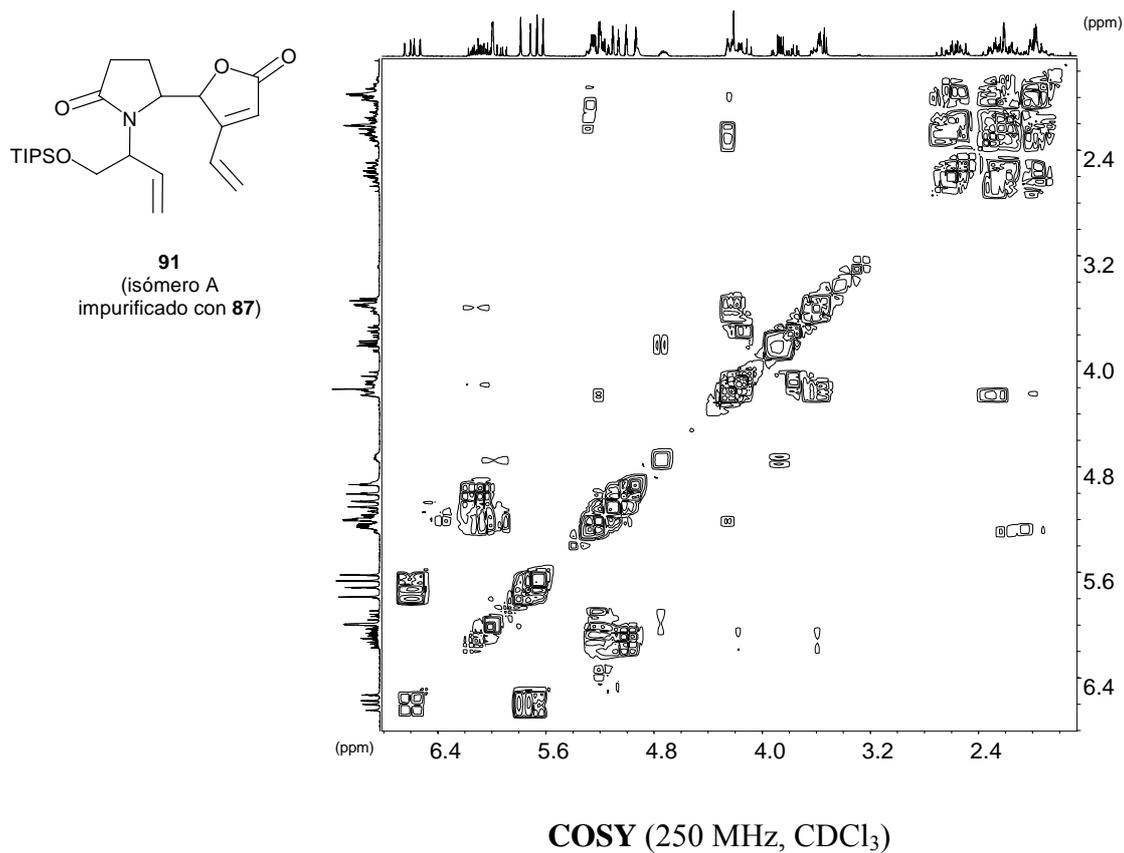


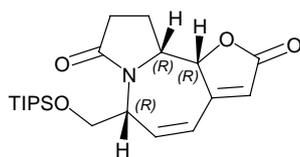
91
(isómero A
impurificado con **87**)



¹³C-RMN (250 MHz, CDCl₃)

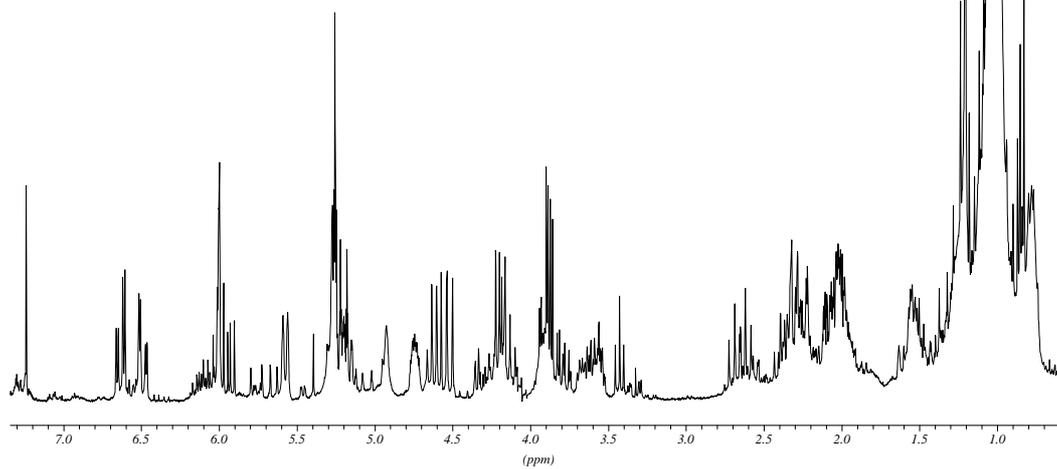
DEPT (250 MHz, CDCl₃)HMQC (250 MHz: ^1H ; 62.5 MHz: ^{13}C , CDCl₃)

**¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)**

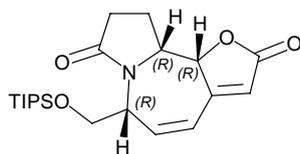


(Asignación
en pág. 89-96)

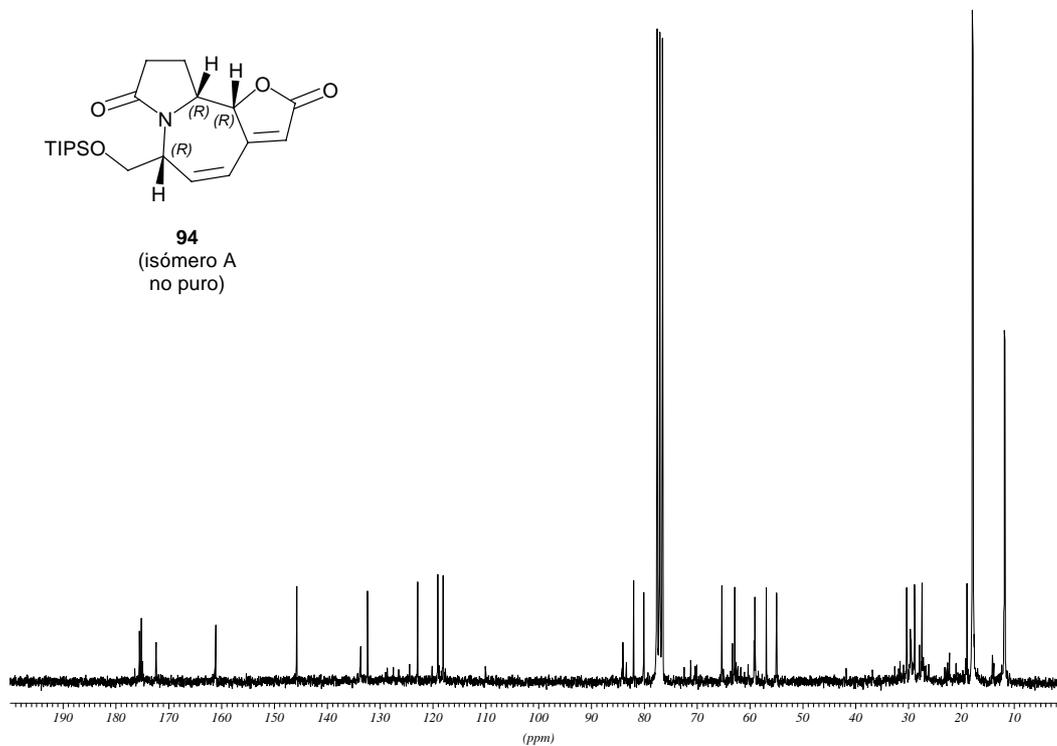
94
(isómero A
no puro)



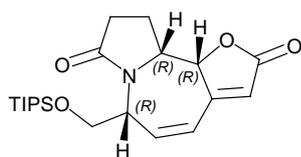
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)



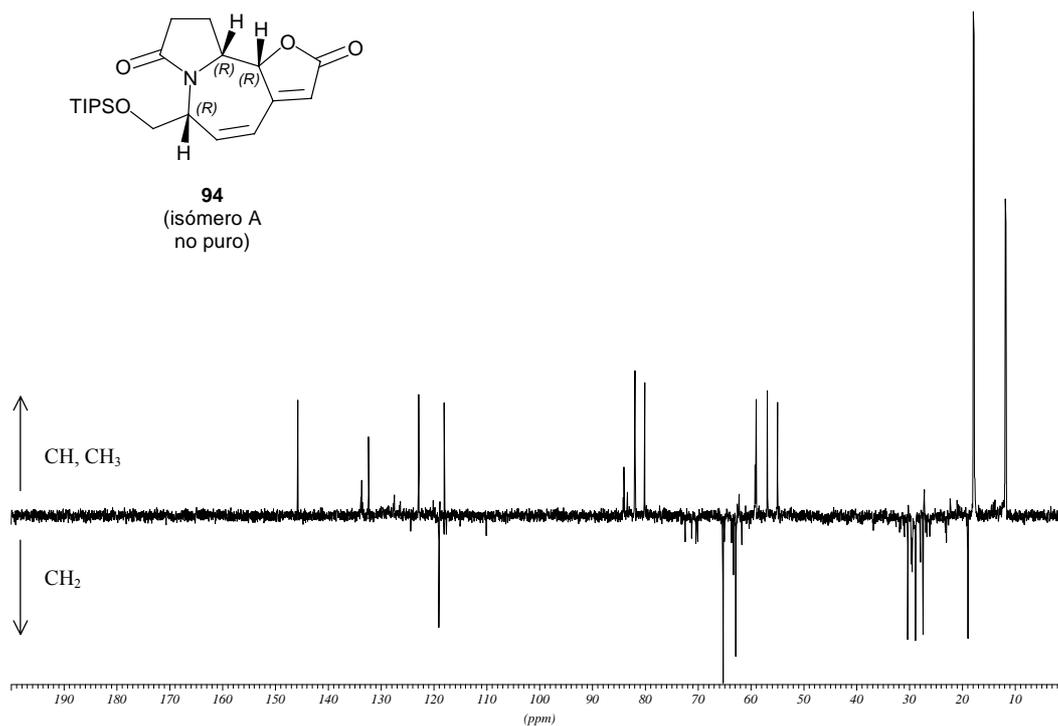
94
(isómero A
no puro)



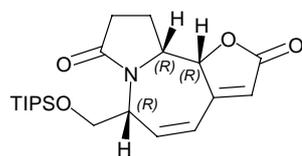
$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3)



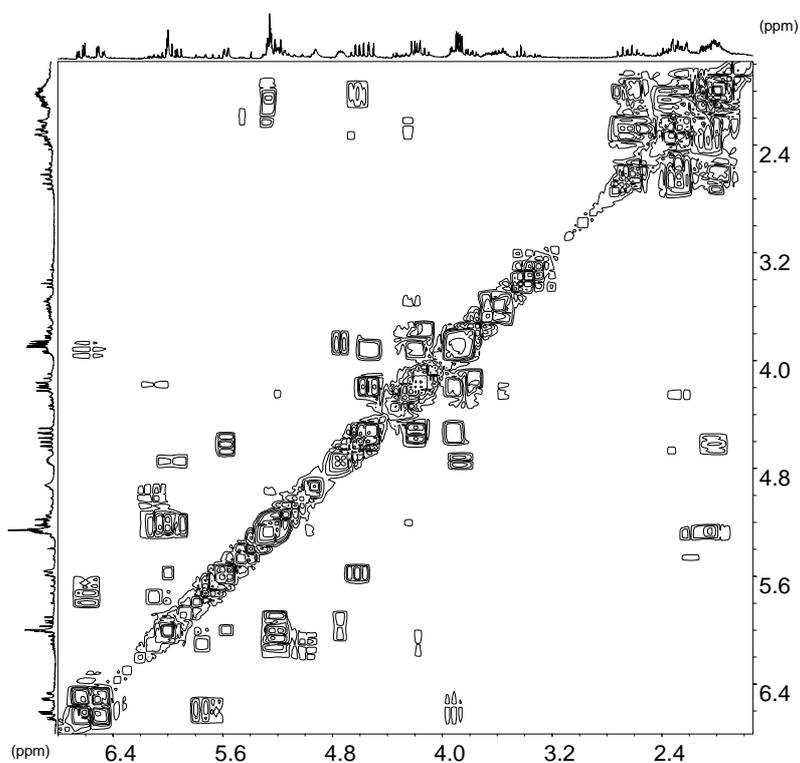
94
(isómero A
no puro)



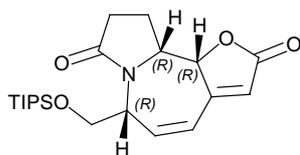
DEPT (62.5 MHz, CDCl₃)



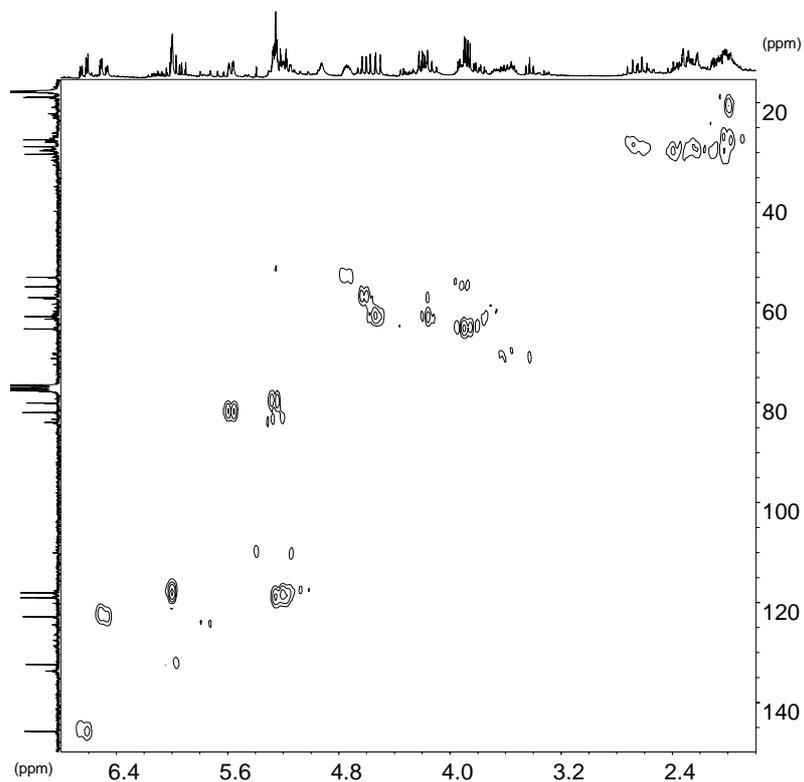
94
(isómero A
no puro)



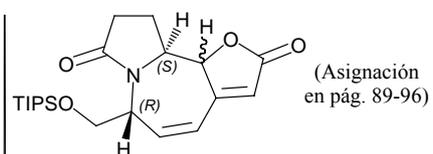
COSY (250 MHz, CDCl₃)



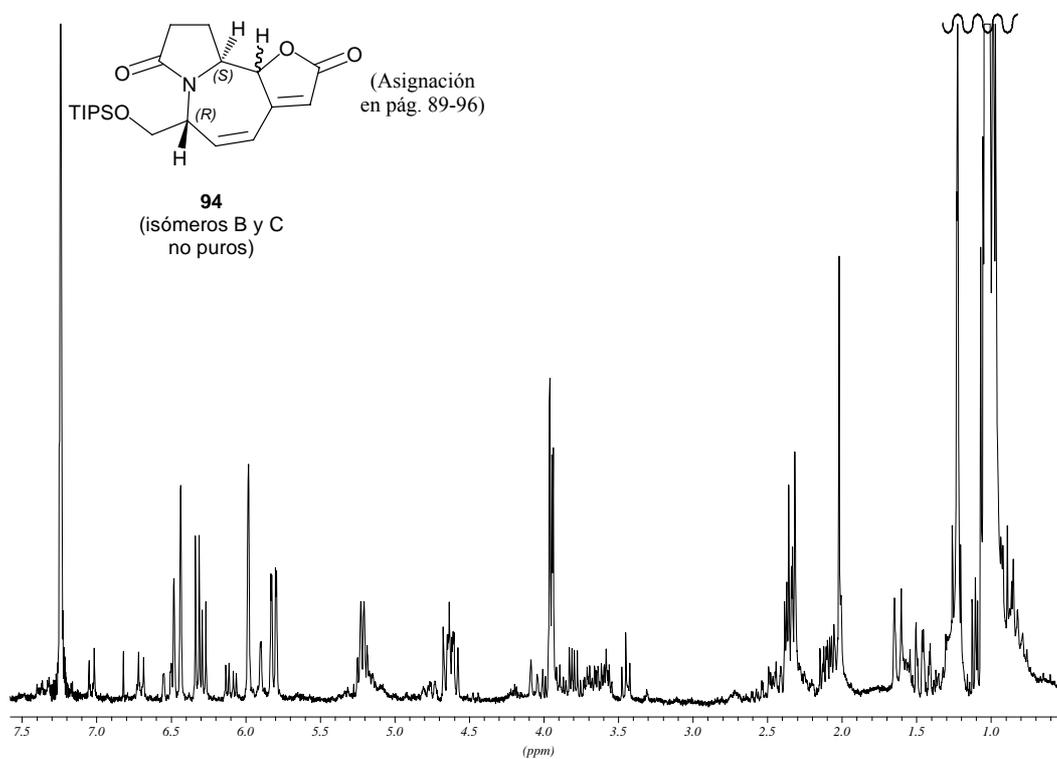
94
(isómero A
no puro)



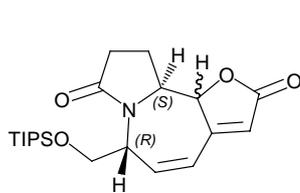
HMQC (250 MHz: ^1H ; 62.5 MHz: ^{13}C , CDCl_3)



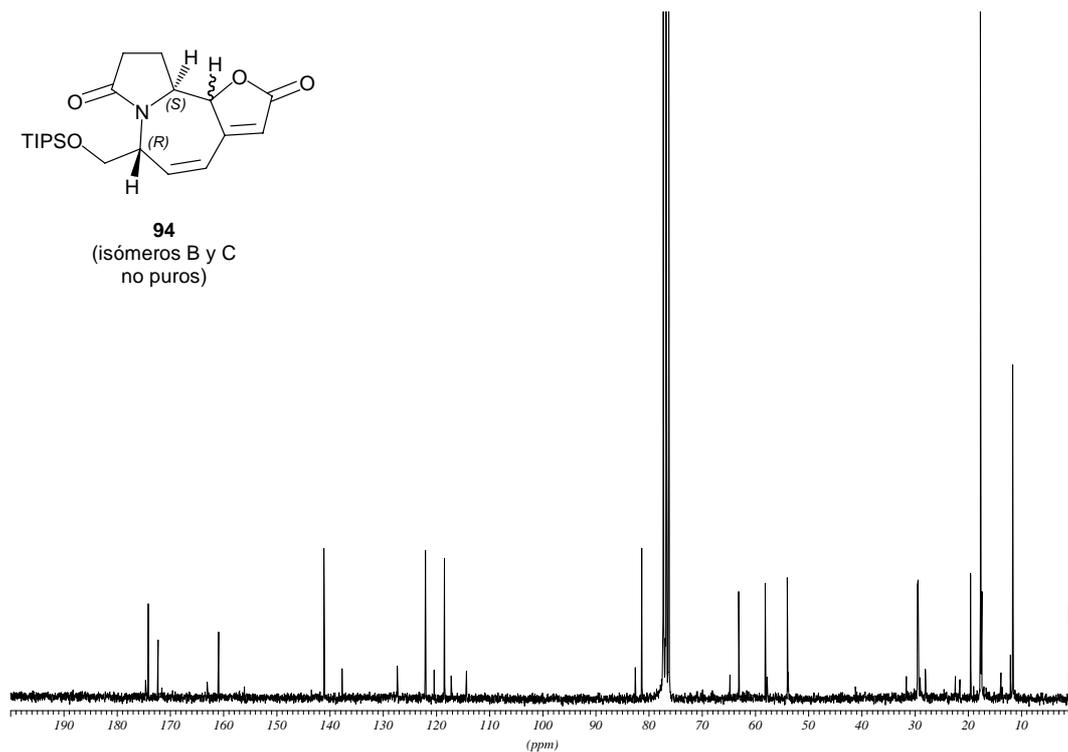
94
(isómeros B y C
no puros)



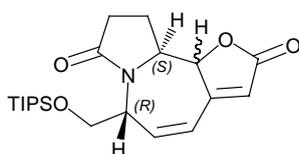
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)



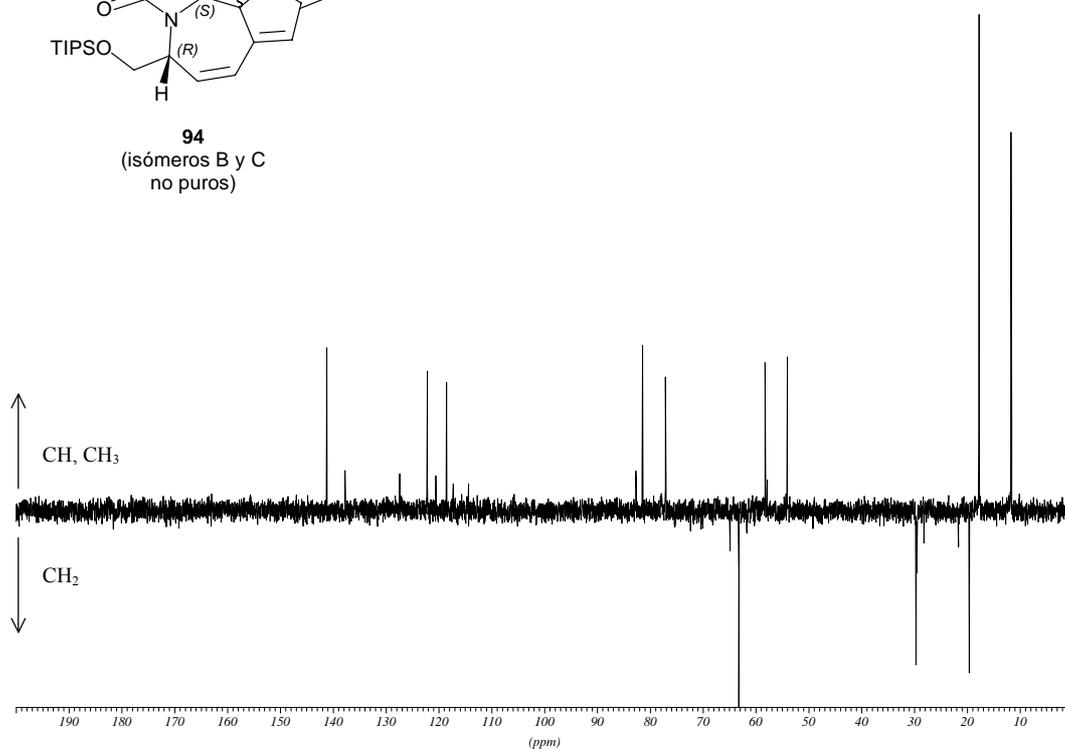
94
(isómeros B y C
no puros)



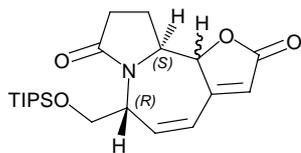
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3)



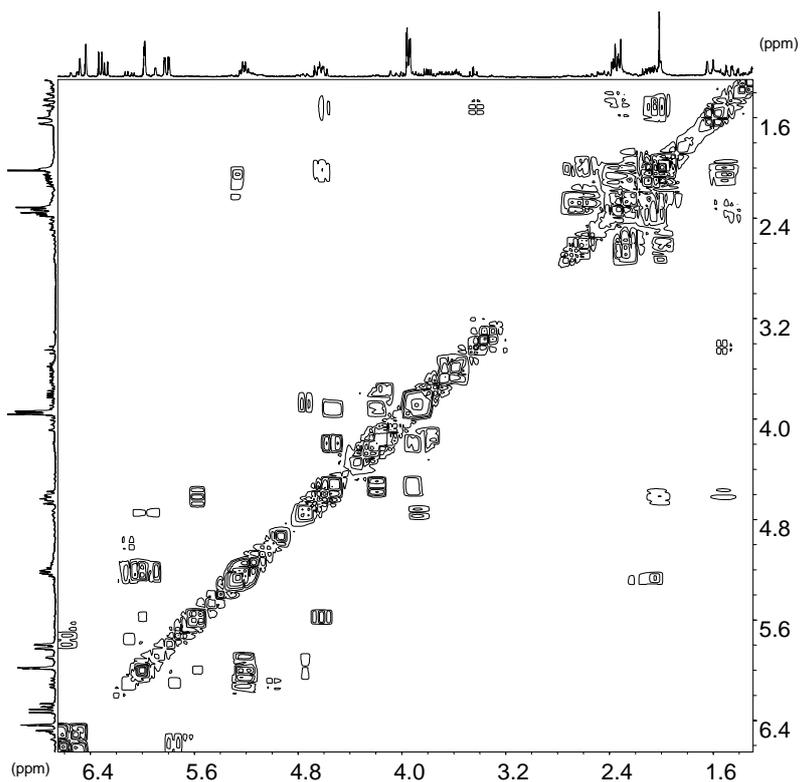
94
(isómeros B y C
no puros)



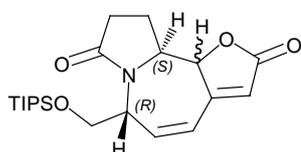
DEPT (62.5 MHz, CDCl_3)



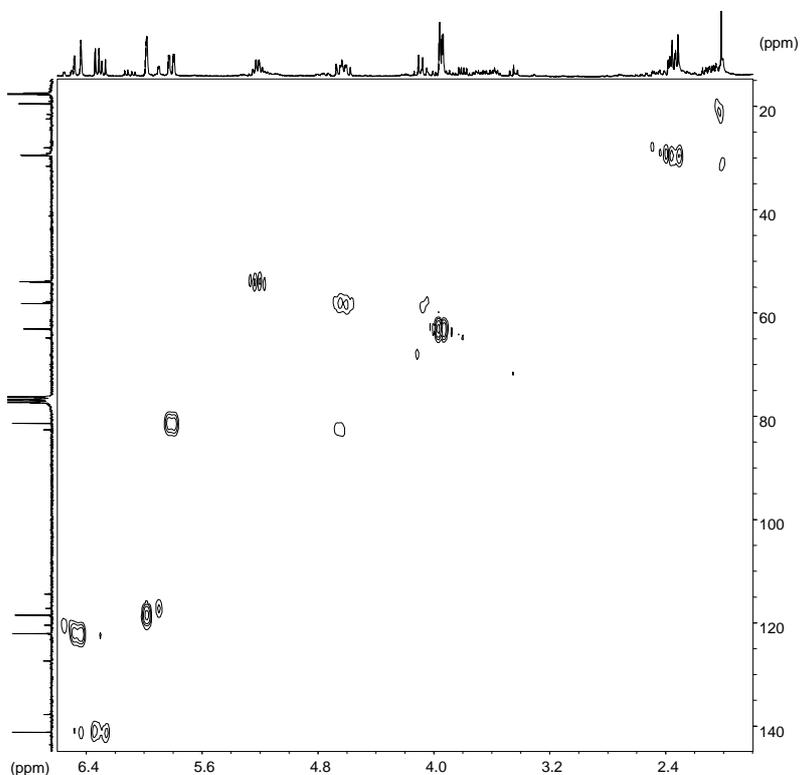
94
(isómeros B y C
no puros)



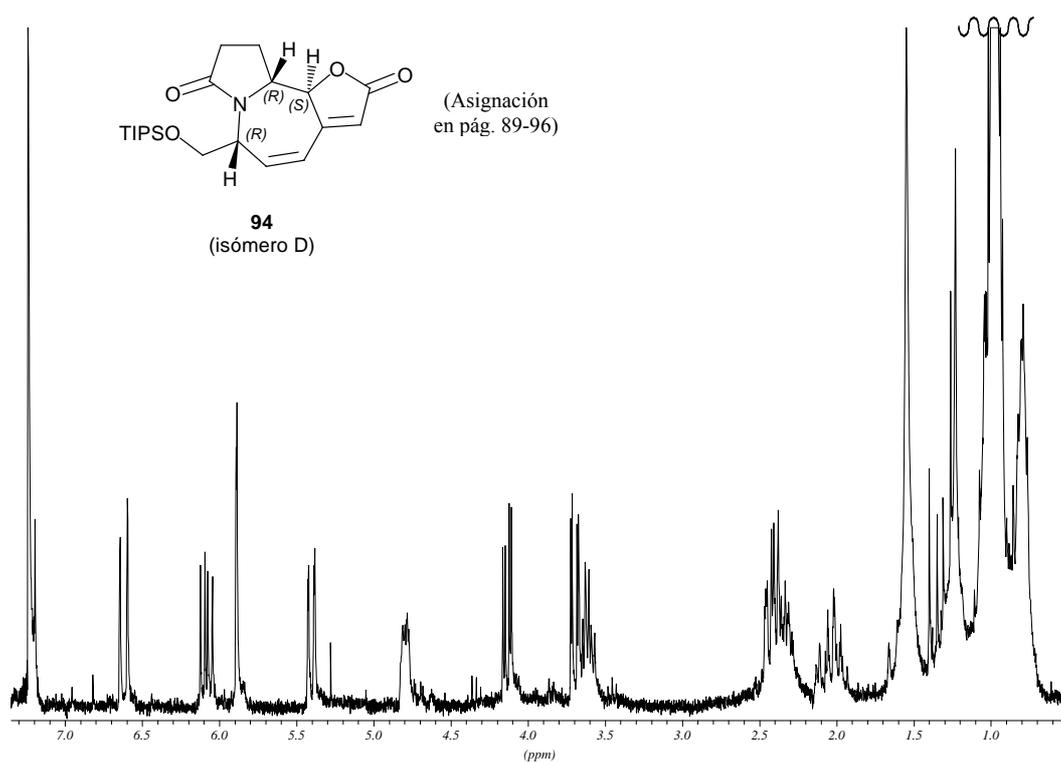
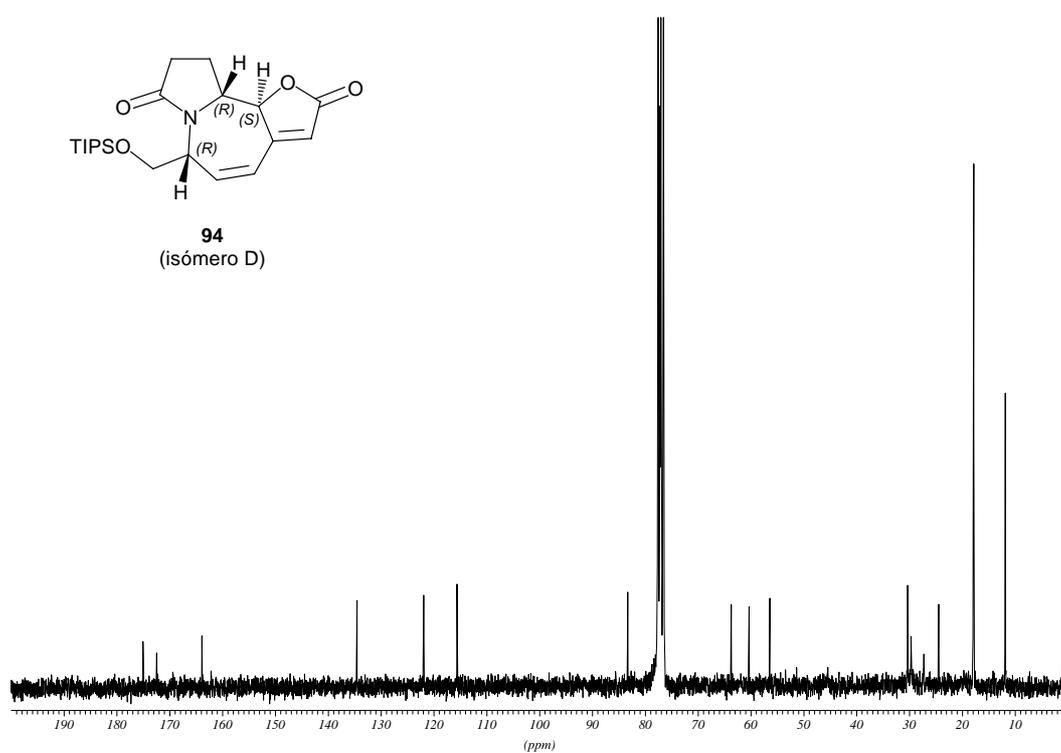
COSY (250 MHz, CDCl₃)

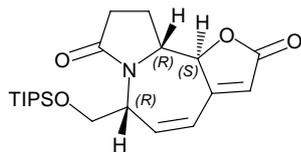


94
(isómeros B y C
no puros)

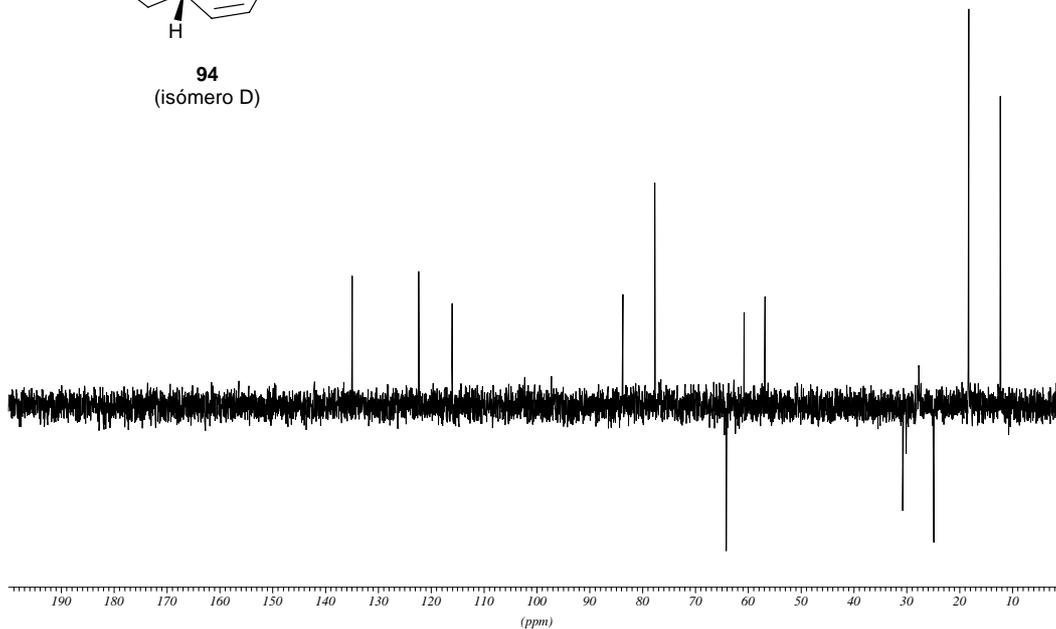


HMQC (250 MHz: ¹H; 62.5 MHz: ¹³C, CDCl₃)

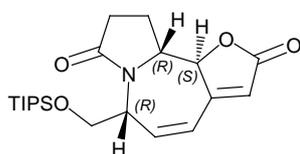
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 Mhz, CDCl_3)



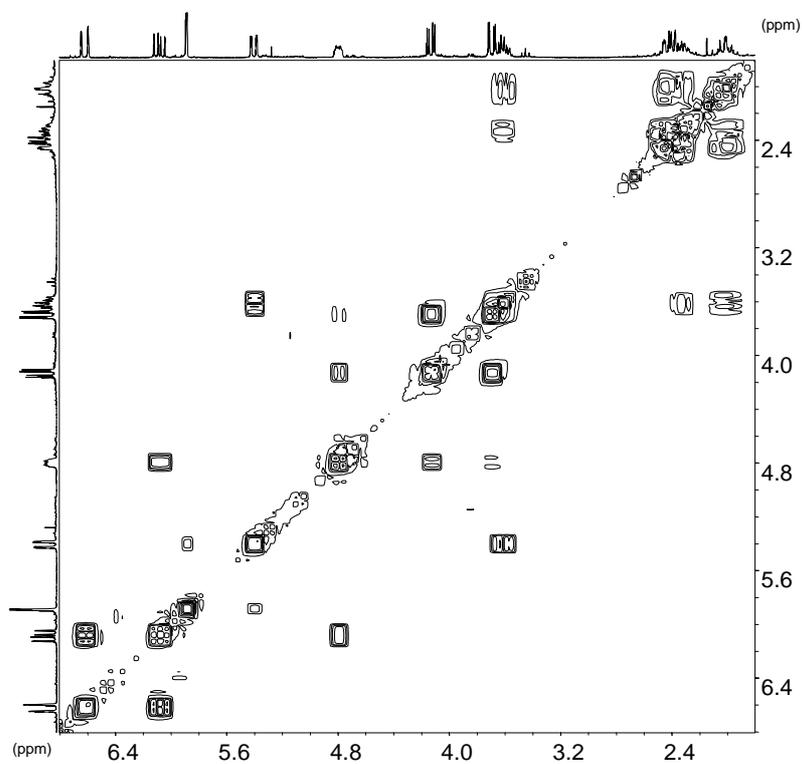
94
(isómero D)



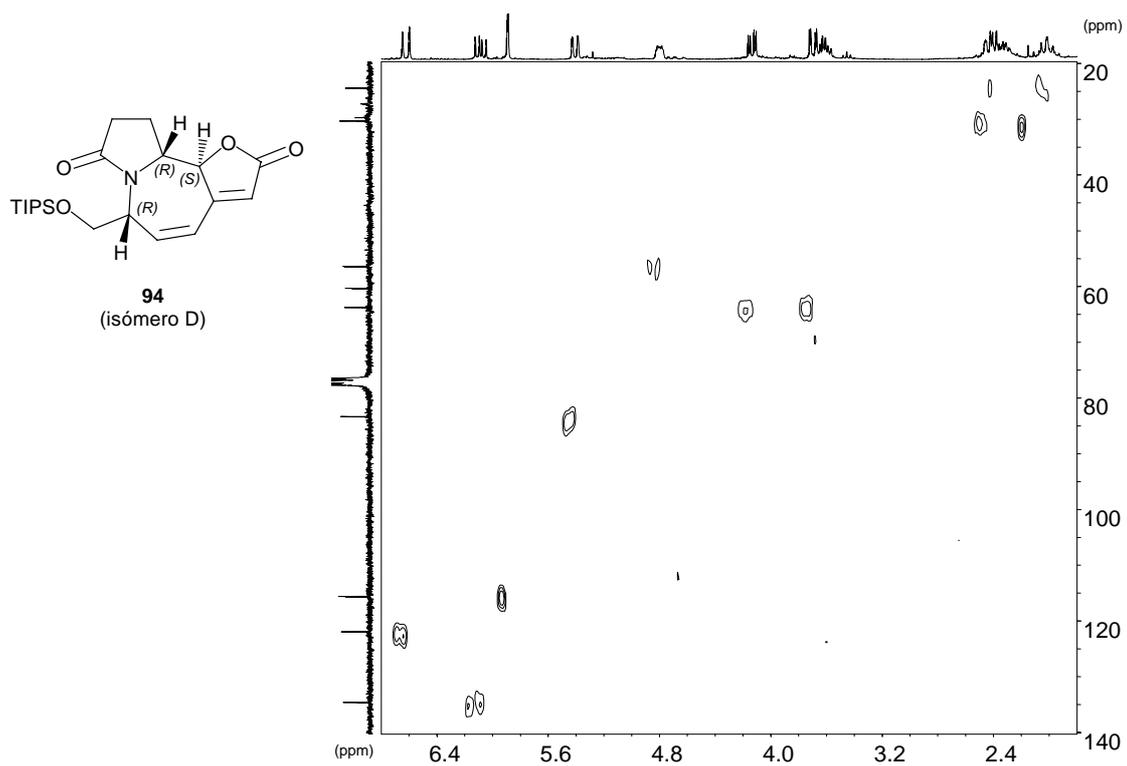
DEPT (62.5 MHz, CDCl₃)



94
(isómero D)

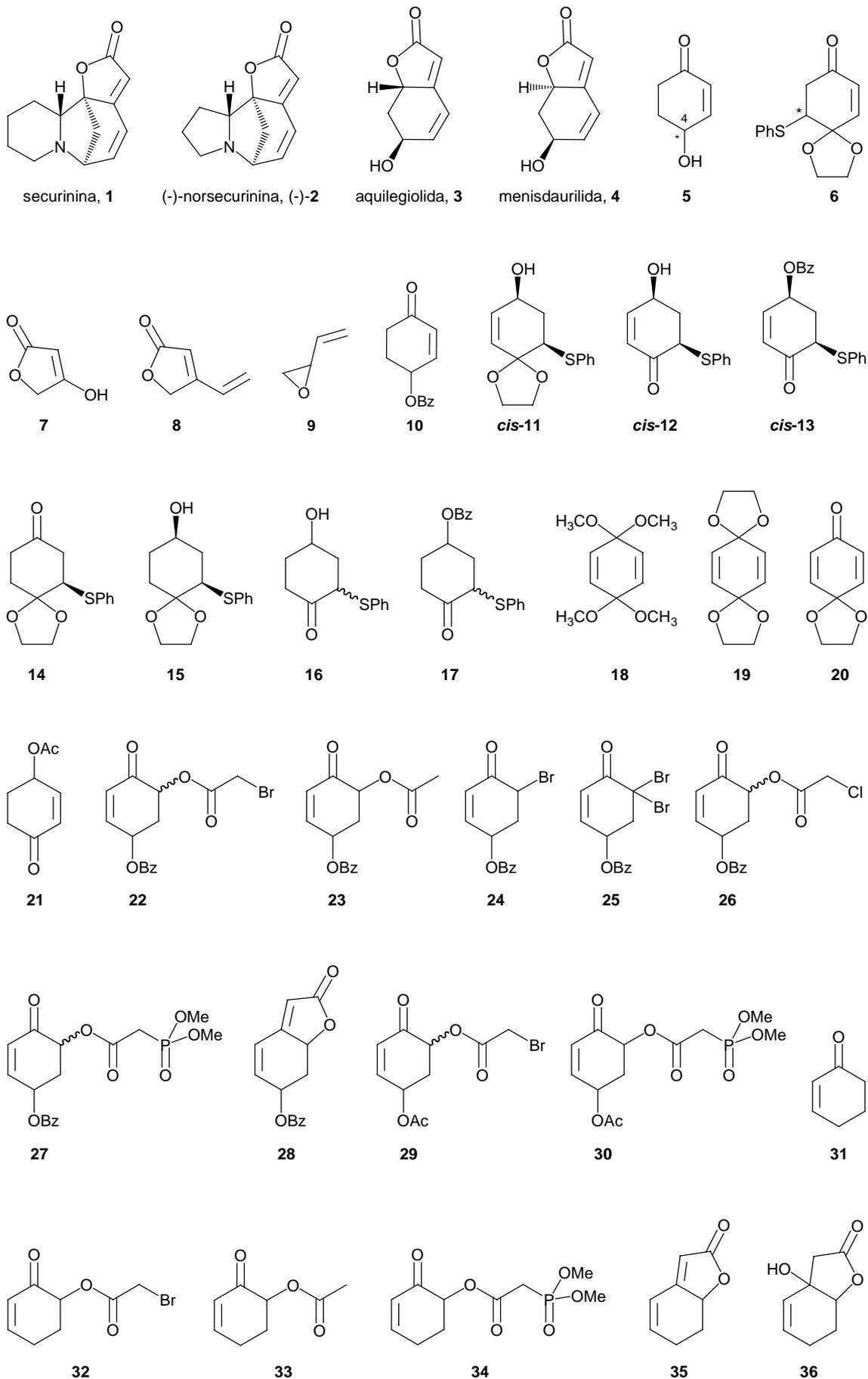


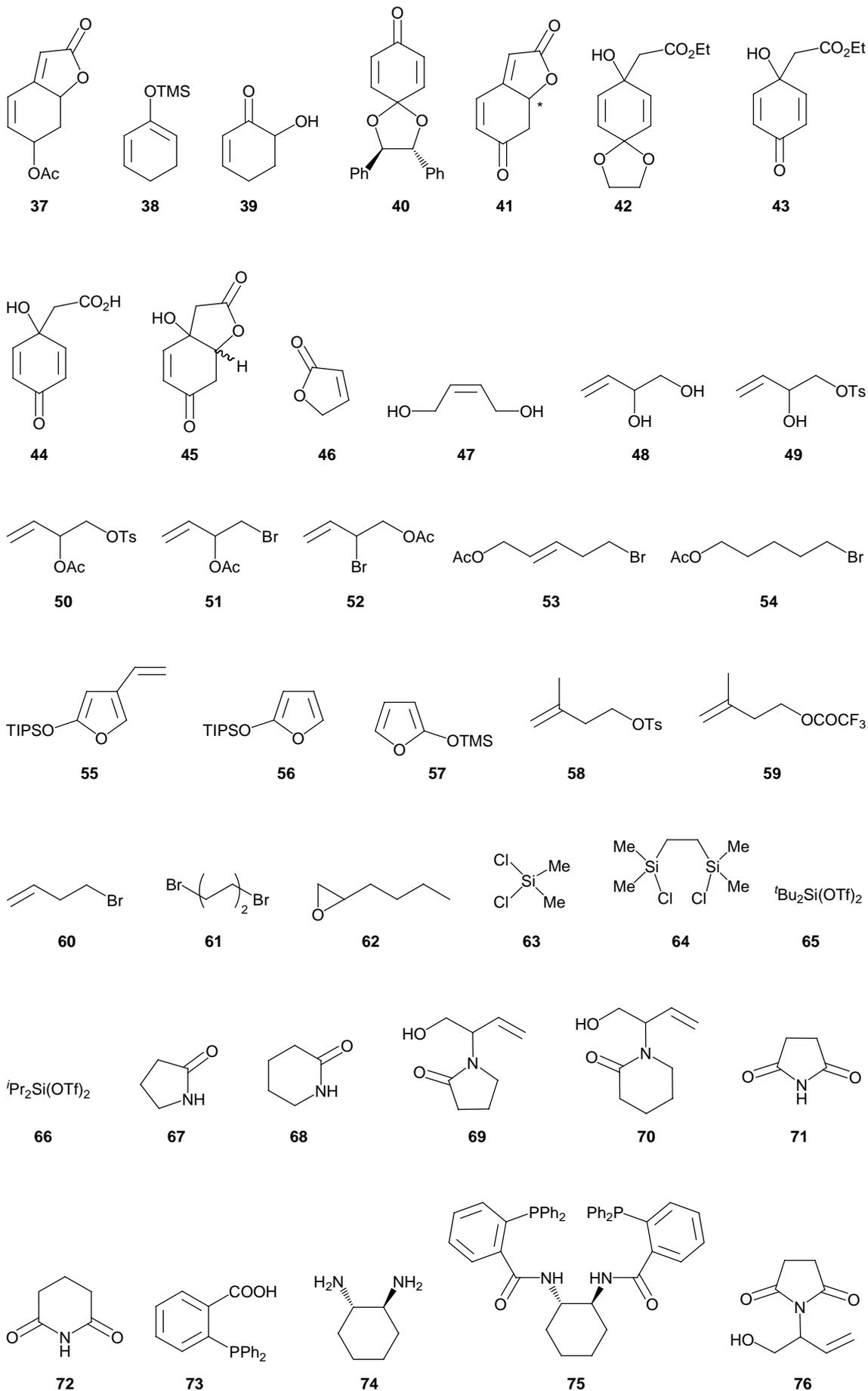
COSY (250 MHz, CDCl₃)

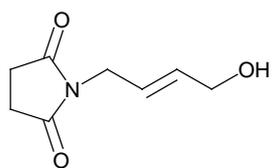


HMQC (250 MHz: ^1H ; 62.5 MHz: ^{13}C , CDCl_3)

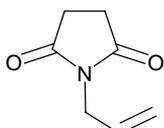
ÍNDICE DE FÓRMULAS



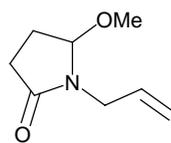




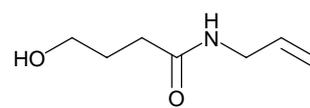
77



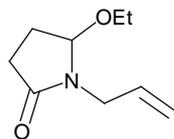
78



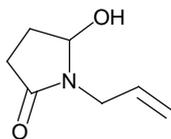
79



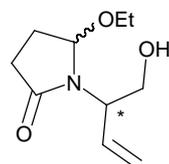
80



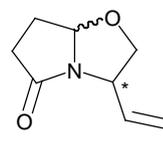
81



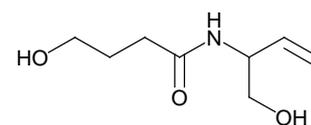
82



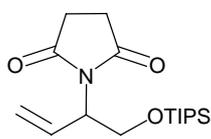
83



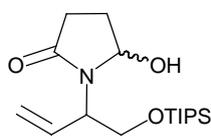
84



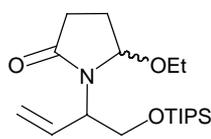
85



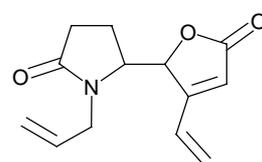
86



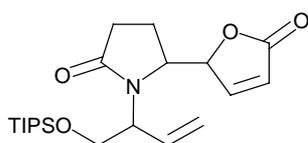
87



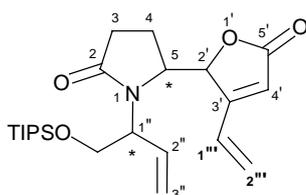
88



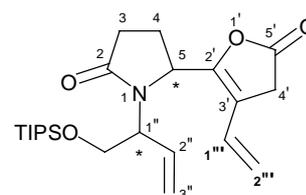
89



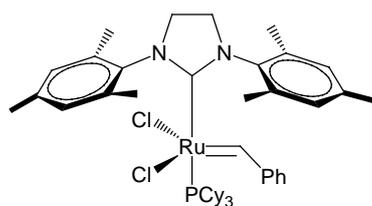
90



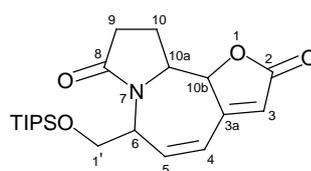
91



92



93



94