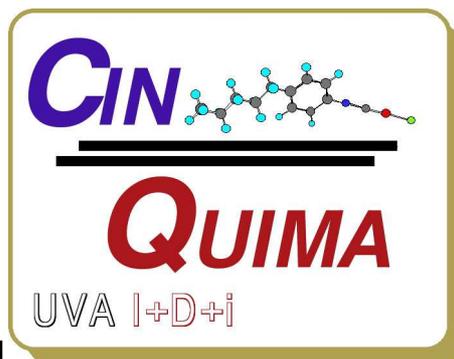




Universidad de Valladolid



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

MÁSTER EN QUÍMICA SINTÉTICA E INDUSTRIAL

**CICLACIONES DE POLIENOS ORGANOCATALIZADAS POR
DERIVADOS DE (R)-BINOL**

SERGIO SOPEÑA DE FRUTOS

ÍNDICE

<u>Introducción</u>	3
<u>Resultados y discusión</u>	13
1- Síntesis de Polienos	15
a. Síntesis Alternativa de Polienos	22
2- Síntesis de ácidos fosfóricos quirales derivados del (R)-BINOL	26
a. Ruta A	27
b. Ruta B	31
3- Ciclación de Polienos	36
<u>Experimental</u>	39

Introducción

Los productos naturales son compuestos orgánicos ampliamente extendidos y utilizados en la actualidad. Su papel clave en la elaboración de fármacos les convierte en elementos muy demandados cuya obtención por medio de fuentes naturales no satisface las necesidades industriales actuales.

La síntesis total de productos naturales policíclicos como por ejemplo, esteroides y triterpenoides policíclicos se ha llevado a cabo tradicionalmente paso a paso, es decir, mediante la formación individual de cada uno de los anillos que constituyen el sistema policíclico. La denominada “aproximación biomimética” permite la formación estereoespecífica de un número determinado de anillos (1-5) en un único paso mediante la ciclación intramolecular de una cadena acíclica que contiene dobles enlaces *trans*.¹

Esta metodología sintética no es nueva; uno de los primeros ejemplos de ciclación de polienos que aparecen en la bibliografía se remonta a mediados del siglo pasado y consistió en la formación de un anillo de seis miembros mediante la ciclación de un 1,5-dieno gracias a la intervención de un catalizador ácido.² (**Figura 1**)

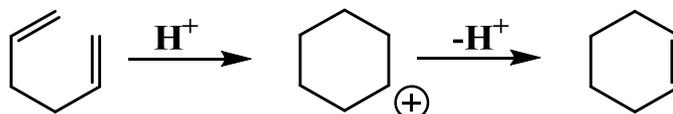


Figura 1

En 1955 Stork y Eschenmoser demostraron que la estereoquímica de la ciclación natural de *escualeno* se podía deducir conforme a razones estereoelectrónicas. Esta hipótesis estimuló numerosos estudios biomiméticos que pueden ser ilustrados considerando la ciclación del óxido de escualeno. En este proceso tienen lugar una serie de adiciones electrófilas a los enlaces olefínicos (**Figura 2**) las cuales dan lugar a un sistema de anillos fusionados en *trans*.^{1,2}

¹ W. S. Johnson *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 51-98.

² (a) G. Stork, A. W. Burgstahler *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068-5077. (b) A. Eschenmoser, D. Arigoni *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3011-3050.

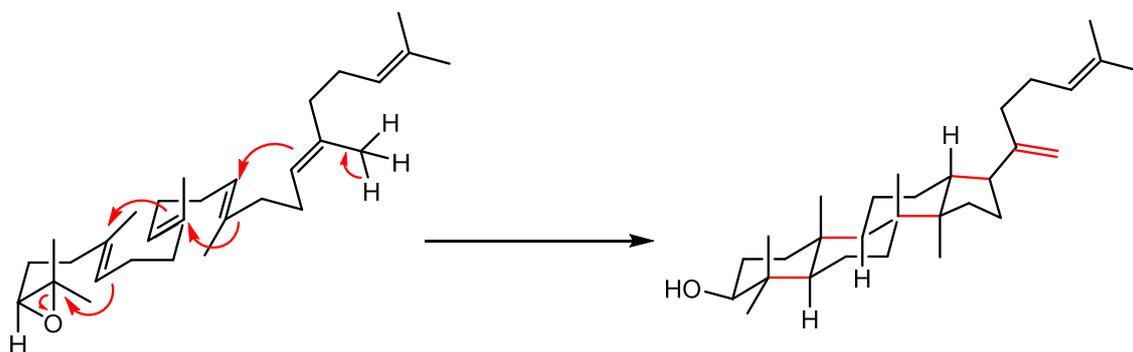


Figura 2

Los primeros estudios que trataron de abordar las ciclaciones biomiméticas no enzimáticas de polienos iniciaban la ciclación mediante la protonación de la olefina terminal de la cadena poliénica. Los resultados no fueron muy alentadores puesto que la protonación del sustrato solía ocurrir de manera indiscriminada iniciando así, además de la reacción deseada, una gran variedad de ciclaciones diferentes. En estos primeros ensayos se detectó además que las condiciones de acidez que habitualmente se empleaban, no solo conducían a la desprotonación sino también a adiciones e isomerizaciones del enlace olefínico.¹

Hacia la década de los sesenta, los grupos de investigación que trabajaban en el tema comenzaron a utilizar sustratos olefínicos que contenían grupos funcionales adecuadamente situados (**Figura 3**) y que podían ser usados para generar un centro catiónico ciclable, como los ésteres sulfónicos,¹ acetales, aldehídos, alcoholes alílicos y epóxidos, entre otros.^{1,3,4,56} A día de hoy, aún se siguen buscando iniciadores que permitan conseguir estas ciclaciones catiónicas. Tal es el caso de los iones halonio⁷ formados por reacción del halógeno correspondiente con dietilsulfuro

³ W. S. Johnson, R. B. Kinnel *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3861-3862.

⁴ (a) M. B. Gravestock, W. S. Johnson, B. E. McCarry, R. J. Parry, B. E. Ratcliffe *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274-4282.

(b) W. S. Johnson, L. R. Hughes, J. A. Kloek, T. Niem, A. Shenvi *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1279-1281.

⁵ P. V. Fish, W. S. Johnson *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1469-1472.

⁶ D. Guay, W. S. Johnson, U. Schubert *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4731-4732.

⁷ (a) S. A. Snyder, D. S. Treitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7899-7903. (b) S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14303-14314.

y pentacloruro de antimonio en 1,2-dicloroetano o de métodos algo más limitados en cuanto a aplicación como las zeolitas de NaY.⁸

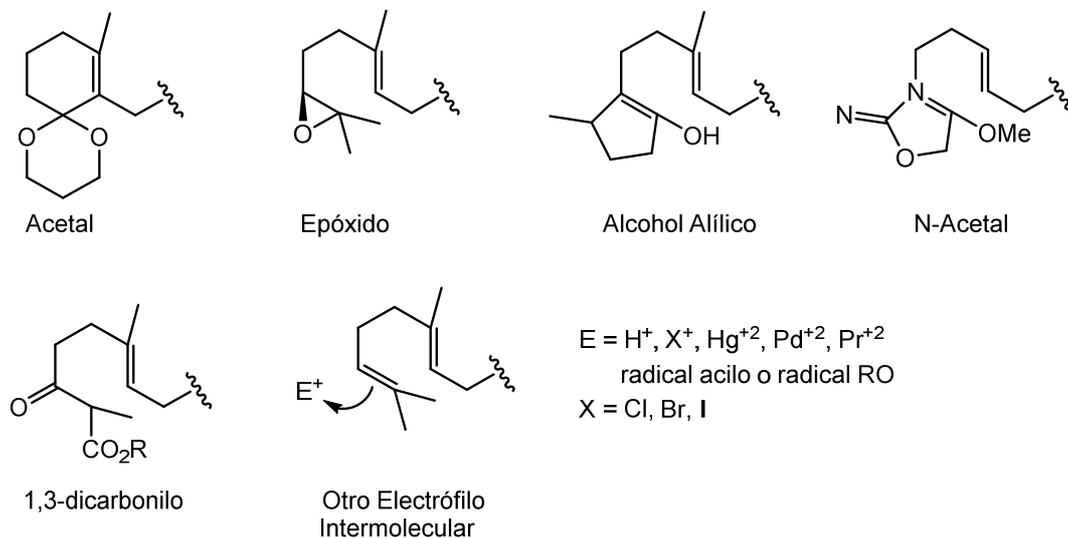


Figura 3

Los sustratos poliénicos empleados en un principio daban lugar a la formación de ciclos de seis miembros, por lo que la búsqueda de estructuras poliénicas que condujesen a la formación de ciclos de cinco miembros dio como resultado la incorporación a las cadenas poliénicas de enlaces acetilénicos con diferentes sustituciones, como por ejemplo, restos metálicos,^{4a} bencílicos,^{4b} propargilsilanos^{9,10} o vinil fluoruros.¹¹ (**Figura 4**)

⁸ C. Tsangarakis, M. Stratakis *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1280-1284.

⁹ R. Schmid, P. L. Huesmann, W. S. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5122-5123.

¹⁰ W. S. Johnson, Y. Q. Chen, M. S. Kellogg *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6653-6656.

¹¹ W. S. Johnson, T. A. Lyle, G. W. Daub *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 161-163.

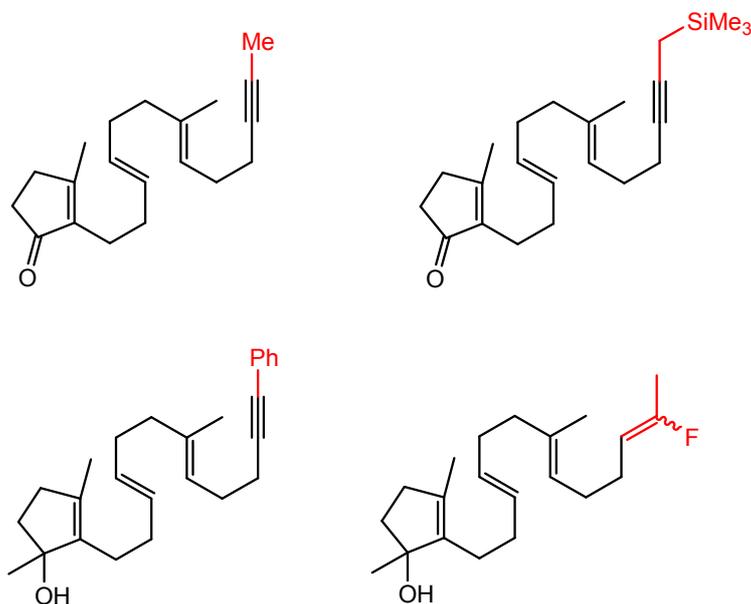


Figura 4

Así mismo, la búsqueda de una estrategia para promover y controlar la ciclación llevó a incorporar en la estructura de los polienos ciertos fragmentos clave, como fluoruros o enlaces olefínicos con una determinada configuración, que actuaban como auxiliares estabilizantes de cationes intermedios^{6,12,13} (**Figura 5**) controlando la regioquímica o y la estereoquímica en el cierre de los anillos, según el principio de Stork-Eschenmoser. Al mismo tiempo se comenzaron a emplear otro tipo de ácidos de Lewis derivados de aluminio en vez de los que típicamente se venían utilizando, como el tetracloruro de estaño o titanio.¹⁴

¹² P. V. Fish, W. S. Johnson *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2324-2335.

¹³ W. S. Johnson, W. R. Bartlett, B. A. Czeskis, A. Gautier, C. H. Lee, R. Lemoine, E. J. Leopold, G. R. Luedtke, K. J. Bancroft, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9587-9595.

¹⁴ E. J. Corey, M. Sodeoka *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7005-7008.

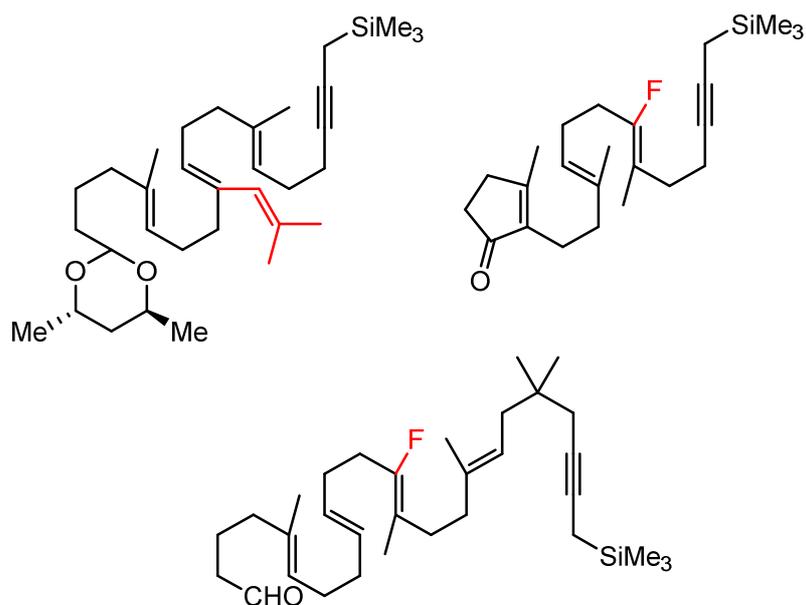


Figura 5

De forma paralela fueron aparecieron los primeros trabajos que describían ciclaciones de polienos de forma enantioselectiva. Una de las estrategias sintéticas empleadas consistió en la introducción de elementos quirales en la estructura poliénica, principalmente en los grupos iniciadores, tales como acetales^{15,16} (**Figura 6**) aunque también se emplearon epóxidos^{12,14} y alcoholes alílicos (alcohol tetrametilalílico ó TMA),^{12,17} entre otros.

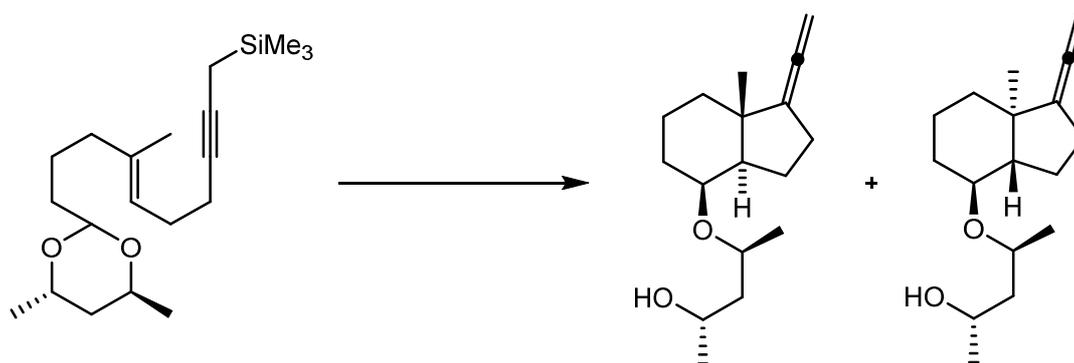


Figura 6

¹⁵ W. S. Johnson, J. D. Elliott, G. Hanson *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1138-1139.

¹⁶ L. Zhu, R. Hong *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 111-118.

¹⁷ P. V. Fish, W. S. Johnson *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1469-1472.

Otra alternativa desarrollada poco después, empleaba un polieno no quiral e introducía en el medio de reacción un componente quiral. Para ello se utilizaban iniciadores quirales ajenos al polieno buscando así la ciclación intramolecular¹⁸ o se hacía uso de sistemas combinados, formados por un ácido de Brønsted quiral y un ácido de Lewis (sistemas LBA), de manera que la coordinación del ácido de Lewis al ácido de Brønsted genera una restricción al acceso del protón al polieno.^{16,19}

(Figura 7)

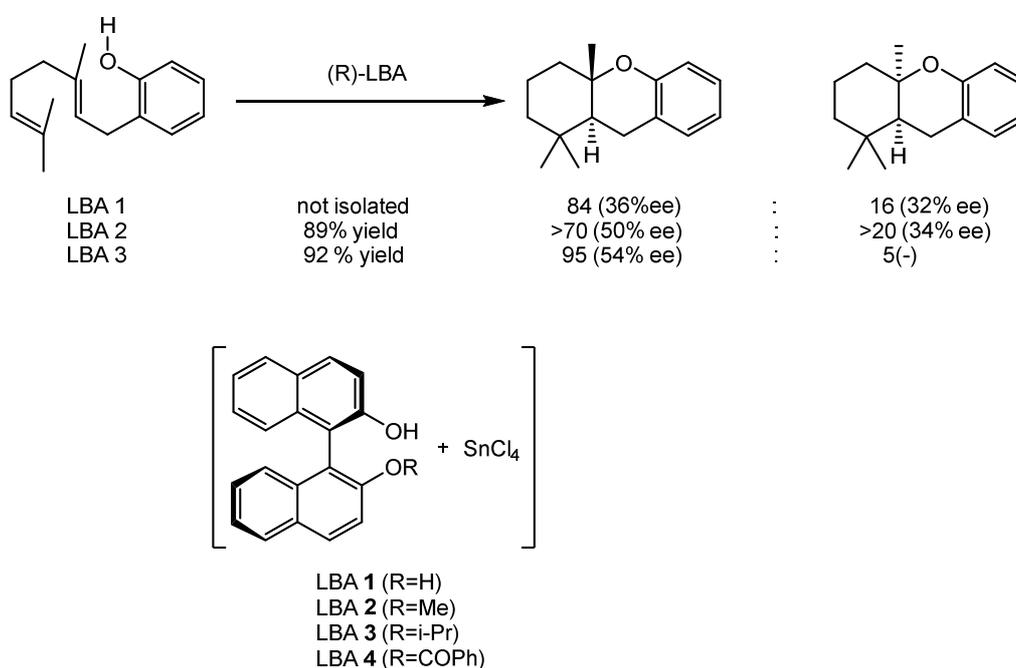


Figura 7

A día de hoy, se han desarrollado métodos de síntesis que se basan en electrociclaciones y cicloadiciones²⁰ que no requieren la presencia de catalizadores. La necesidad de sintetizar

¹⁸ (a) Y. -J. Zhao, S. -S. Chang, T. -P. Loh *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *129*, 492-493. (b) Y. -J. Zhao, T. -P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10024-10029.

¹⁹ (a) K. Ishihara, S. Nakamura, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906-4907. (b) K. Ishihara, H. Ishibashi, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1505-1506. (c) H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122-11123.

²⁰ E. A. Anderson *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3997-4006.

esqueletos de productos naturales que contienen heteroátomos también ha permitido aplicar esta metodología sintética en otro tipo de sustratos como los poliepóxidos.^{19,21} **(Figura 8)**

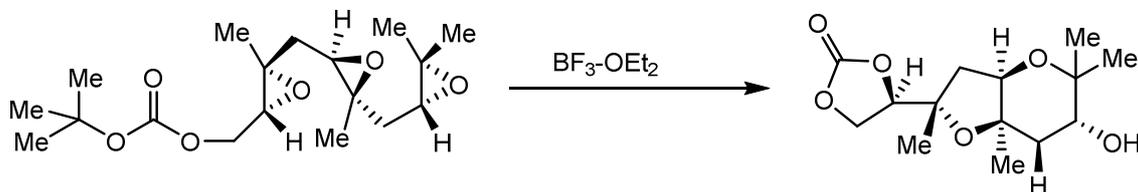


Figura 8

En la actualidad, el auge de la denominada *química verde*, que busca procesos “amigables” con el medio ambiente, ha tenido como resultado una reducción de la presencia de metales en los mismos y un impulso para métodos alternativos como la organocatálisis. Sin embargo, el uso de pequeñas moléculas quirales en procesos de ciclación enantioselectiva de polienos es muy limitado hasta el punto que sólo se ha podido encontrar un ejemplo en la bibliografía y en el que se describe la ciclación de aldehídos poliénicos vía catálisis SOMO empleando la imidazolidinona de MacMillan y un oxidante metálico adecuado.²² **(Figura 9)**

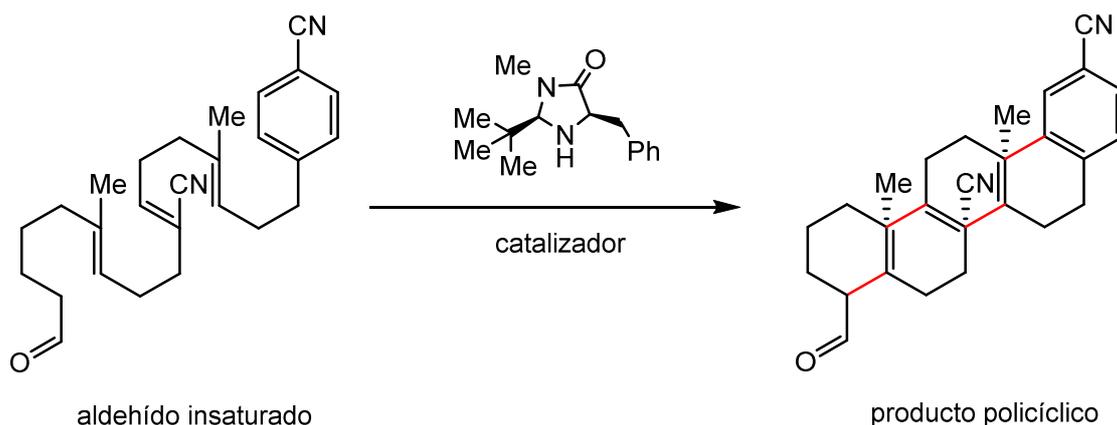


Figura 9

²¹ F. E. McDonald, R. Tong, J. C. Valentine, F. Bravo *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 281-291.

²² S. Rendler, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027-5029.

Dadas las propiedades estereoquímicas únicas que presentan, el BINOL y sus derivados están entre los agentes quirales más utilizados en síntesis asimétrica, bien como auxiliares quirales o bien como catalizadores ácidos de Brønsted quirales.²³

De entre todos ellos, los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL (**Figura 10**) han captado una atención especial debido a sus características especiales de modo que se han empleado en gran cantidad de reacciones enantioselectivas²⁴.

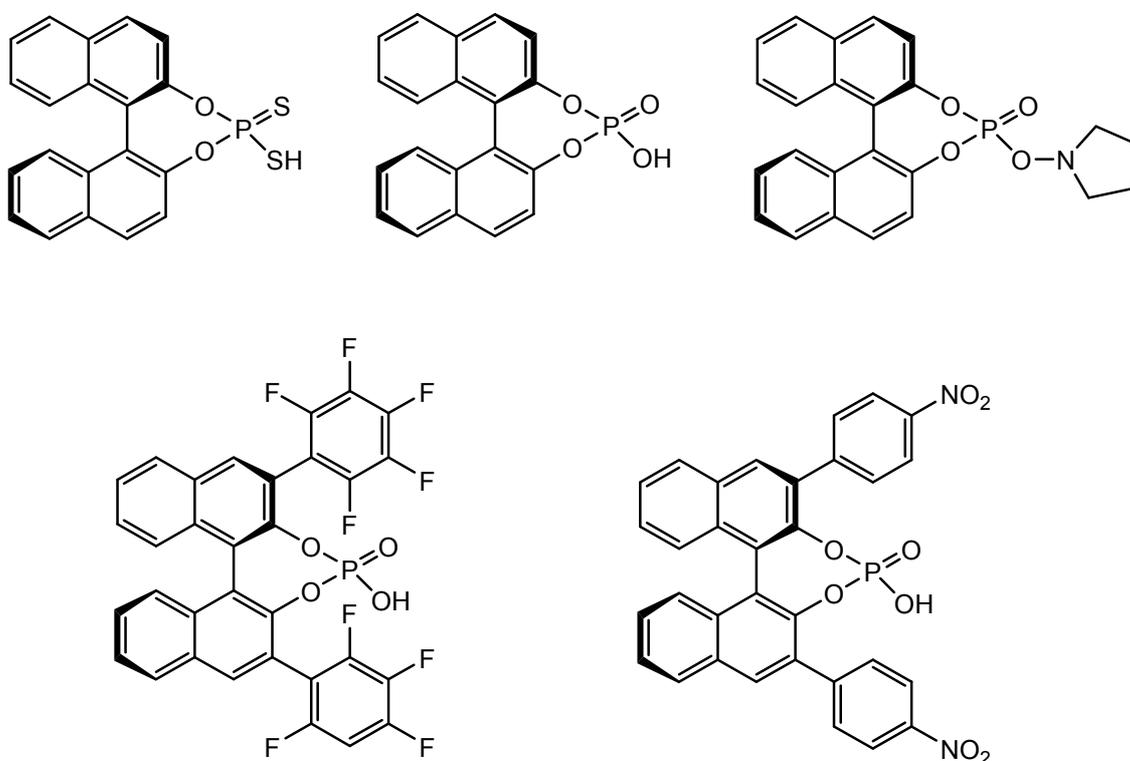


Figura 10

Los ácidos fosfóricos actúan normalmente como catalizadores bifuncionales. Cuando tienen la acidez apropiada²⁵ pueden coordinarse al electrófilo mediante puentes de hidrógeno mientras

²³ W. Wang, Y. Long, Z. Zou, D. Yang *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1092-1096.

²⁴ Reviews: (a) S. J. Connon *Angew. Chem. Int Ed.* **2006**, *45*, 3909-3912 (b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe *Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010 (c) M. Terada *Chem. Commun.* **2008**, 4097-.... (d) M. Terada *Synthesis* **2010**, 1929-1982 (e) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva *Org. Biomol. Chem* **2010**, *8*, 5262-5276

que el átomo de oxígeno del grupo fosforilo captura al otro sustrato gracias a sus características de base de Lewis. Los grupos voluminosos en las posiciones 3 y 3' del esqueleto de BINOL proporcionan al proceso el entorno quiral requerido.

Teniendo presente el hecho ya comentado de que son muy escasos los trabajos publicados que describan ciclaciones de polienos enantioselectivas organocatalizadas se planteó el estudio en este máster pensando que este tipo de ácidos de Brønsted quirales pudiera llevarlo a cabo. Para ello se preparó un sustrato poliénico adecuado (**Figura 11**) y se llevó a cabo la ciclación con varios ácidos fosfóricos derivados de BINOL. Como posible alternativa se pensó asimismo en introducir un grupo *N*-trifluorometanosulfonilo (NTf) en el ácido fosfórico²⁶ con objeto de aumentar la acidez del organocatalizador o incluso en combinar el ácido fosfórico quiral con un ácido clásico de Lewis²⁷ con el fin de conseguir un efecto de sinergia en la catálisis.

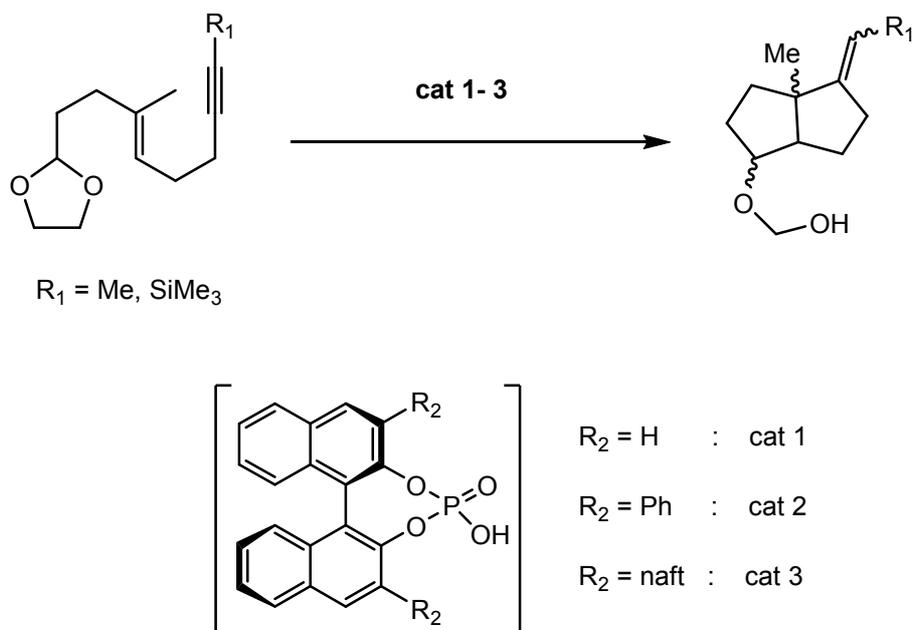


Figura 11

²⁵ C. Yang, X.-S. Xue, J.-L. Jin, X. Li, J.-P. Cheng *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7076-7085.

²⁶ (a) C. H. Cheon, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246-9247. (b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Leawsuwan *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116-13126. (c) V. N. Wakchaure, B. List *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4136-4139.

²⁷ J. Lv, X. Li, L. Zhong, S. Luo, J.-P. Cheng *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096-1099.

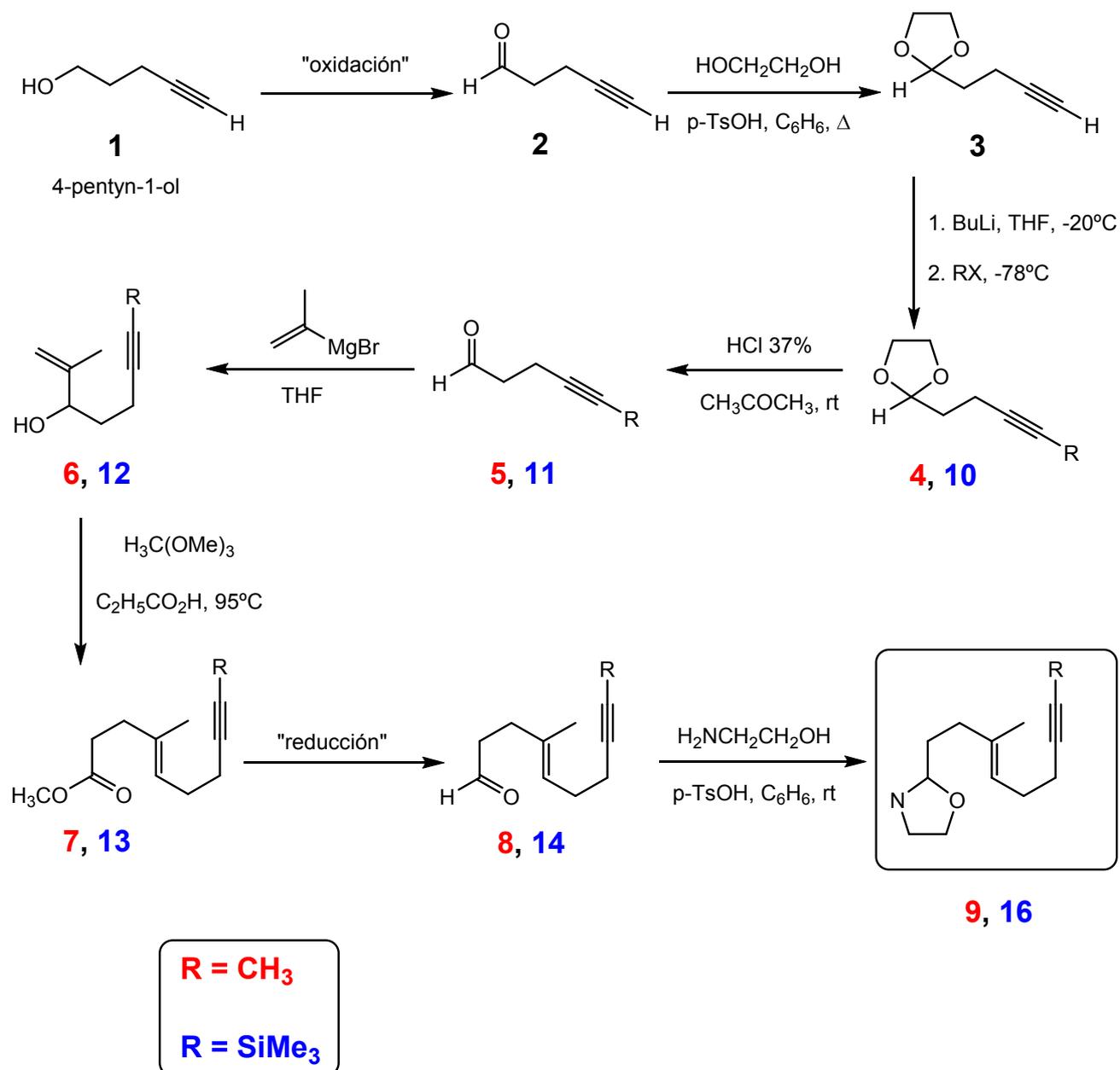
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo inicial de este trabajo era la ciclación enantioselectiva por vía catiónica de un polieno con un grupo iniciador N-acetal, mediante el uso exclusivamente, de ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL.

El presente trabajo, por tanto, se puede dividir en **tres** partes claramente diferenciadas: la síntesis del polieno/s a ciclar, la síntesis de los diferentes organocatalizadores quirales derivados del BINOL y el proceso de ciclación enantioselectiva.

1- Síntesis de polienos

La síntesis de los polienos propuestos se llevó a cabo en un primer momento, siguiendo la ruta sintética que viene recogida a continuación (**Esquema 1**), que parte del 4-pentyn-1-ol (**Compuesto 1**) y que consta de ocho etapas sintéticas.

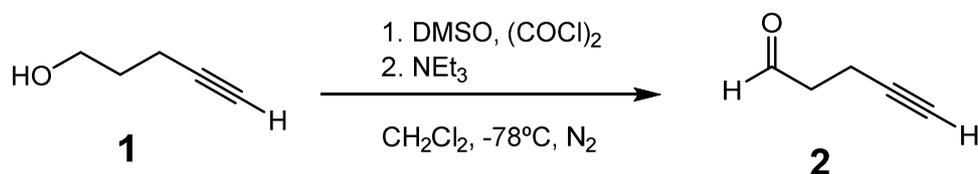


Esquema 1

• **Oxidación de 4-pentyn-1-ol a 4-pentynal, 2.**

La oxidación del compuesto comercial 4-pentyn-1-ol, **1** se llevó a cabo en primer lugar con clorocromato de piridinio. Durante el transcurso de la reacción, se formó una pasta difícil de manipular que se trató de eliminar mediante la adición de una disolución de hidróxido de sodio concentrada. Este tratamiento básico llevado a cabo degradó el producto de la reacción y provocó la disminución brusca de su rendimiento.

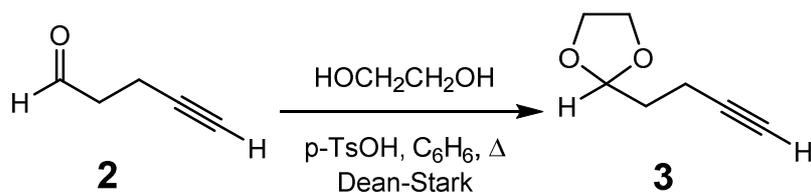
Teniendo en cuenta los problemas anteriores, se decidió buscar una vía alternativa con la que obtener el **aldehído 2**, eligiendo finalmente la oxidación de Swern.



Esta oxidación, demostró ser una elección acertada puesto que permitió obtener el compuesto deseado con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

• **Formación del acetal 3.**

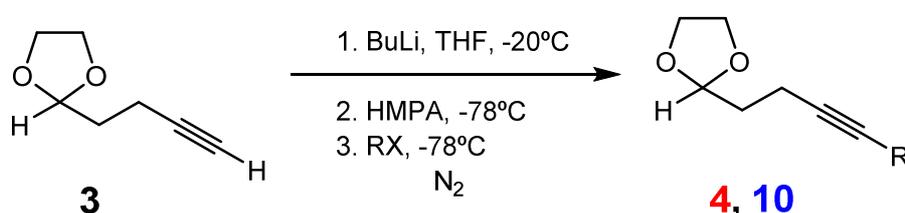
La formación del **acetal 3** se llevó a cabo mediante la reacción del **aldehído 2** y etilenglicol disueltos en acetona, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico, calentando a reflujo y en un Dean-Stark



Inicialmente, la formación del acetal se llevó a cabo a en presencia de trietilortoacetato y a temperatura ambiente. El rendimiento moderado obtenido (40%) nos llevó a realizar de nuevo la etapa sintética introduciendo variaciones en las condiciones de reacción. La eliminación del trietilortoacetato, así como el empleo de un sistema Dean-Stark y la calefacción a reflujo de la mezcla de reacción dio como resultado la obtención del **compuesto 3** con rendimientos similares al caso anterior, pero con una reducción considerable en el tiempo de reacción.

- **Alquilación/sililación del acetiluro 3**

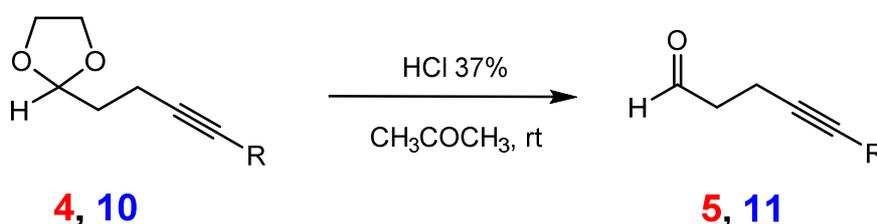
El siguiente paso de la secuencia sintética planificada consistió en la introducción de un resto metilo o trimetilsililo en el **acetal 3** previamente sintetizado. Para ello se llevó a cabo la reacción de este compuesto con *n*-butillitio en tetrahidrofurano a -20°C de temperatura y bajo atmósfera de nitrógeno.



La adición posterior de yoduro de metilo o cloruro de trimetilsililo permitió obtener los productos deseados, **compuestos 4 y 10** respectivamente. Esta es una reacción que se ~~ha repetido~~ repitió varias veces con el fin de mejorar su rendimiento. Sin embargo, en todas las ocasiones el derivado de trimetilsililo siempre se obtuvo mejor que el correspondiente análogo metilado. Los mejores rendimientos obtenidos han sido de 44 y 70%, respectivamente.

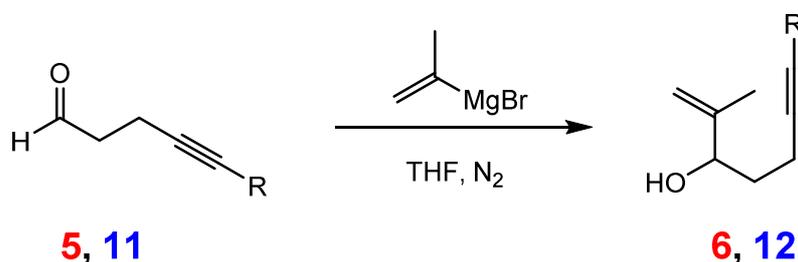
• **Obtención de los aldehídos 5 y 11.**

La hidrólisis de los **acetales 4 y 10** se realizó disolviéndolos en una mezcla de acetona y disolución de ácido clorhídrico al 37%, manteniendo la agitación durante siete días a temperatura ambiente. Finalmente se obtuvieron los correspondientes aldehídos con un rendimiento del 67% para el derivado metilado y de manera cuantitativa para el derivado trimetilsililado. El **aldehído 5** es un aceite incoloro del que se ha observado un cambio de color a amarillo a medida que se degrada. Quizás la labilidad del aldehído final sea la razón del rendimiento obtenido en el proceso.



• **Formación de los alcoholes alílicos 6 y 12.**

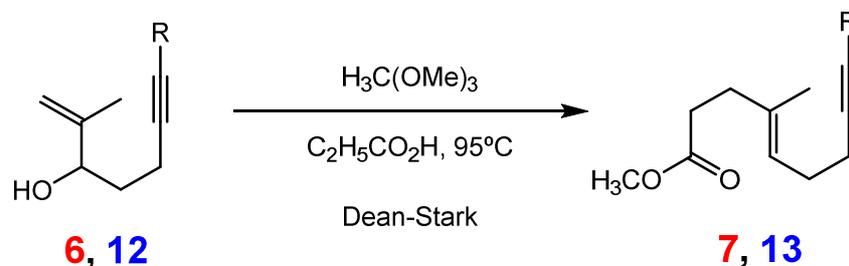
La formación de los **alcoholes alílicos 6 y 12** se realizó por medio de la adición nucleófila de bromuro de 2-propenilmagnesio al aldehído correspondiente, compuestos **5 y 11** a -15°C de temperatura. Este a su vez se preparó en el medio de reacción mediante la adición de 2-bromopropeno a una suspensión de magnesio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.



Después de dos horas de agitación y de la posterior hidrólisis y purificación de la masa de reacción según se detalla en la parte experimental de esta memoria se obtuvieron los alcoholes deseados con un buen rendimiento del 89% para el derivado metilado, **6** y de 43% para el derivado de trimetilsililo, **12**.

• **Transposición y formación del los ésteres metílicos, 7 y 13.**

La transposición de Johnson-Claisen de los **alcoholes alílicos 6 y 12** se llevó a cabo por reacción con trimetil ortoacetato en presencia de ácido propiónico en un Dean-Stark, bajo atmósfera de nitrógeno y agitando durante ocho horas a reflujo.

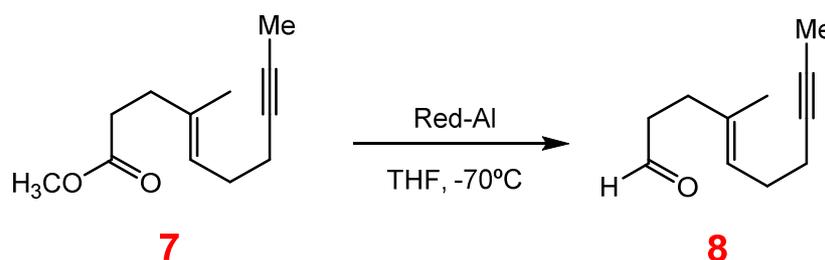


Los mejores rendimientos obtenidos para los **ésteres 7 y 13** fueron del 46% y 40% respectivamente.

• **Reducción de los ésteres 7 y 13.**

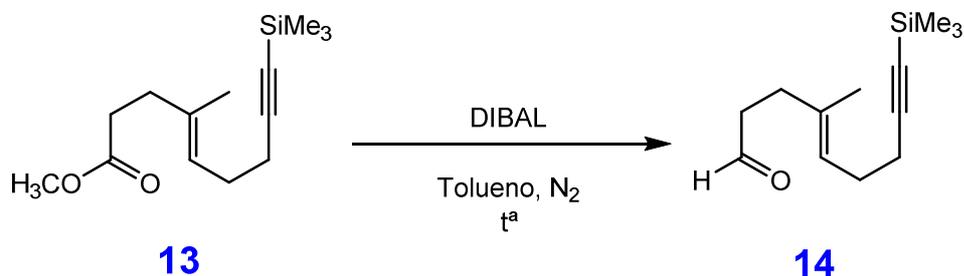
El penúltimo paso de la síntesis fue la obtención de los **aldehídos 8 y 14** por reducción de los **ésteres 7 y 13**.

Inicialmente, se llevó a cabo la reducción del **éster 7** utilizando como agente reductor una disolución de Red-Al a una temperatura de -70°C .



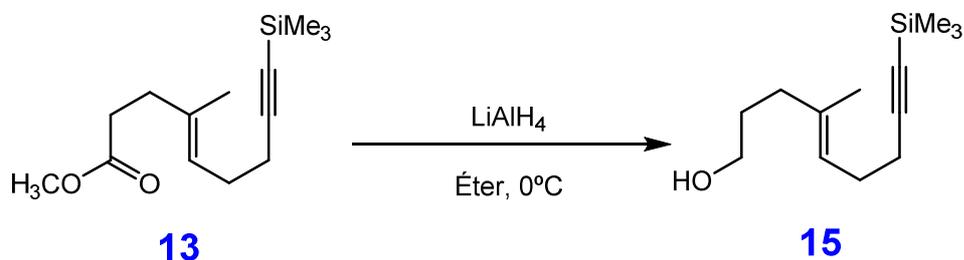
Tras 24 horas en agitación tan solo pudo obtenerse un rendimiento del 16%. El análisis de la masa de reacción por resonancia magnética nuclear de protón reveló las presencia del producto de reducción completa, del aldehído deseado **8** y de una cantidad muy elevada del éster inicial inalterado **7**.

A continuación y teniendo en cuenta lo ocurrido en la reacción anterior, se llevó a cabo la reducción utilizando una disolución de DIBAL como nuevo agente reductor. En esta ocasión se partió del éster sililado **13**.



Con el objetivo de conocer la temperatura más adecuada para obtener el producto de reducción **14**, se llevó a cabo la reacción a diferentes temperaturas. En las pruebas realizadas a -90°C y a -70°C se observó la reducción parcial del éster inicial pero con cantidades importantes de producto inicial que no había reaccionado. Sin embargo, a temperaturas más elevadas, -40°C, la mezcla de productos resultante era aún más compleja puesto que aparecía también el producto de reducción completa.

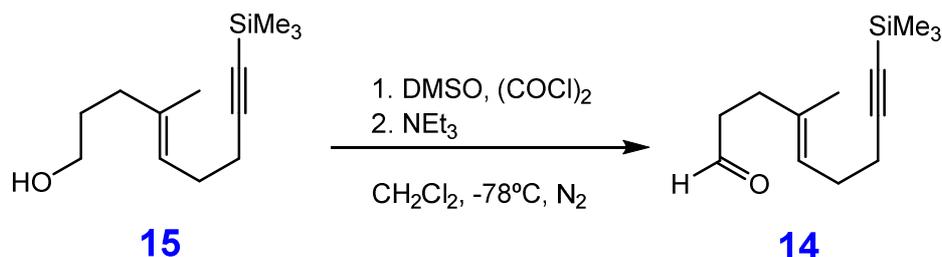
Dada la difícil separación de la mezcla de compuestos obtenida en las pruebas realizadas con DIBAL y la consiguiente disminución del rendimiento que ésta conllevaba, se decidió finalmente reducir el **éster 13** utilizando hidruro de litio y aluminio para luego proceder a la oxidación de Swern del alcohol resultante.



En estas condiciones, la reacción con hidruro de litio y aluminio dio como resultado el alcohol **15** de forma cuantitativa.

• **Oxidación de Swern del alcohol 15.**

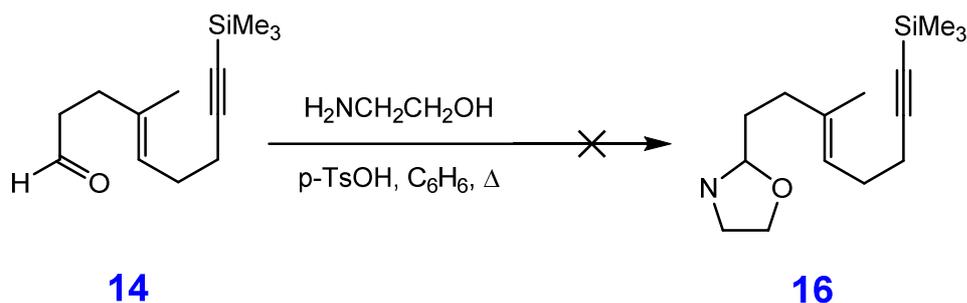
La oxidación del **alcohol 15** se realizó por medio de una reacción de Swern. El agente oxidante se preparó en el medio de reacción a partir de dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo recién destilado a -78°C .



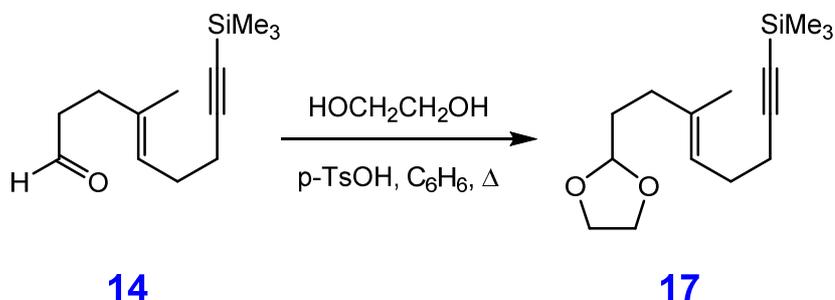
Una vez añadida la trietilamina y tras cuatro horas en agitación se obtuvo el **aldehído** deseado **14** con un rendimiento del 98%.

• **Protección del aldehído 14.**

Una vez preparado el aldehído sililado **14**, se procedió a su transformación en el N,O-acetal derivado correspondiente. Para ello se hizo reaccionar con etanolamina en tolueno y con la presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. Después de ocho horas de agitación a reflujo el análisis espectroscópico de la masa de reacción mediante resonancia magnética nuclear de protón permitió confirmar la ausencia del producto buscado.



Ante esta situación inesperada se decidió formar el acetal correspondiente según se indica en el esquema que aparece a continuación. En esta ocasión y después de 24 horas a reflujo se obtuvo el acetal **17** con un rendimiento del 68%.

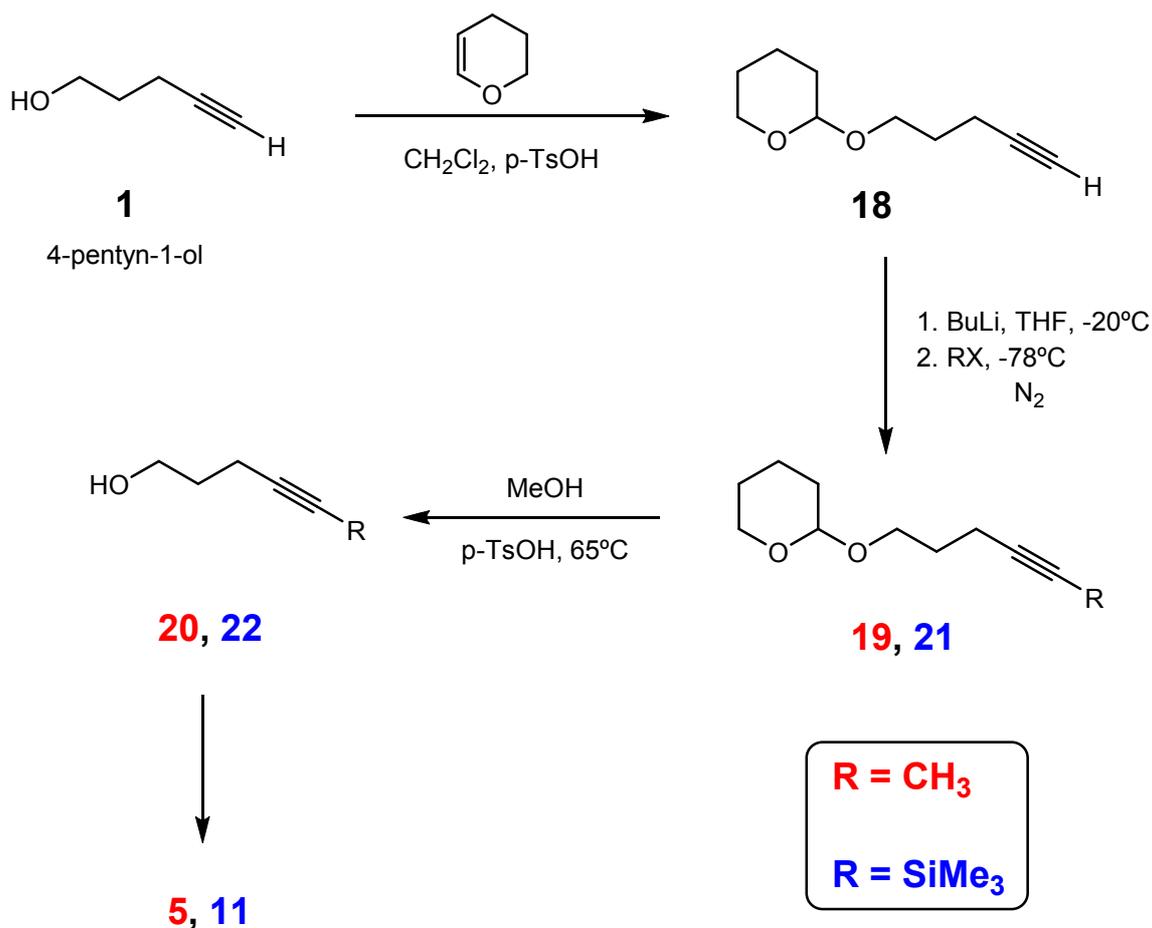


1.1- Síntesis alternativa de los polienos

La síntesis anterior (**Esquema 1**) pese a haber mejorado su rendimiento global por medio de la introducción de variaciones en las condiciones de reacción originales, presentaba dos etapas que transcurrían con rendimientos moderados: la protección/desprotección del aldehído inicial y la transposición de Johnson-Claisen.

Así mismo se observó en repetidas ocasiones, que los compuestos anteriormente citados se degradaban acusadamente después de proceder a su correspondiente purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice.

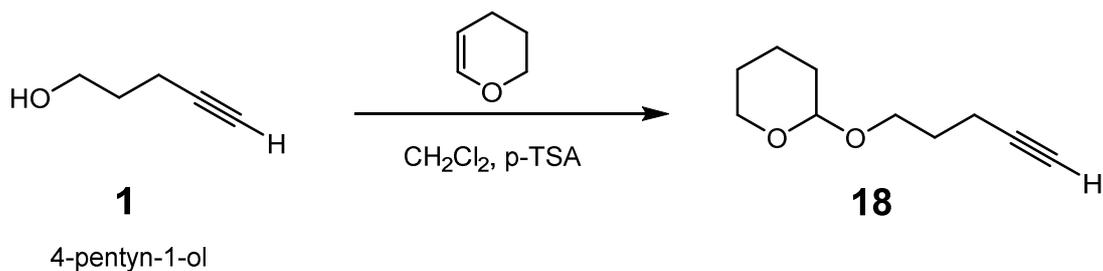
Por ello se planteó cambiar la protección de los aldehídos iniciales ya que uno de los pasos que más hacían disminuir el rendimiento global de la secuencia sintética era precisamente la formación/hidrólisis de los aldehídos iniciales. Se optó por preparar los éteres tetrahidropiranílicos correspondientes tal y como se indica en el **esquema 2**.



Esquema 2

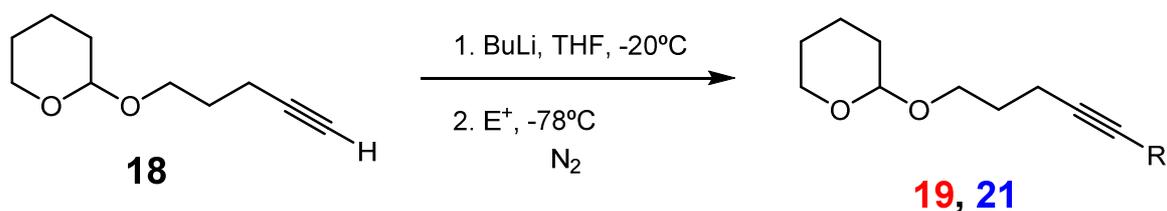
• **Formación del tetrahidropiraniéter 18.**

La formación del éter **18** a partir del compuesto 4-pentyn-1-ol comercial se realizó añadiendo a una disolución del alcohol **1** en diclorometano y en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, la cantidad apropiada de 3,4-dihidro-2H-pirano, tal y como se recoge en la parte experimental de esta memoria.



• **Alquilación/sililación del acetilén éter 18.**

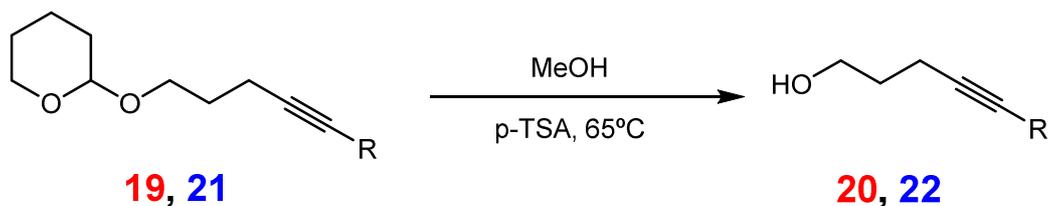
El siguiente paso de la secuencia sintética alternativa consistió en la introducción de un resto metilo o trimetilsililo en el derivado **18** previamente sintetizado. Para ello se llevó a cabo la reacción de este compuesto con *n*-butillitio en tetrahidrofurano a -20°C de temperatura y bajo atmósfera de nitrógeno seguida de la adición posterior de yoduro de metilo o cloruro de trimetilsililo obteniendo los productos deseados **19** y **21**.



En este caso y al contrario que en la síntesis anterior, los rendimientos obtenidos tanto para el derivado de metilo como para el trimetilsililado son mucho mejores, alcanzándose un 96% y un 82% respectivamente.

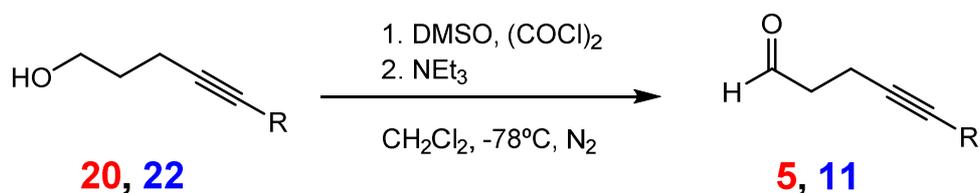
• **Obtención de los alcoholes 20 y 22.**

La calefacción a reflujo de los éteres tetrahidropiranílicos **19** y **21** en metanol y en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico permitió disponer de los alcoholes **20** y **22** de manera cuantitativa.



- **Obtención de los aldehídos 5 y 11.**

La oxidación de Swern de los **alcoholes 20 y 22** en las condiciones de reacción habituales condujo a los productos 5 y 11 de forma cuantitativa.



A la vista de los rendimientos obtenidos en las reacciones comentadas se comprobó que la alternativa propuesta era claramente ventajosa frente a la que se había planteado inicialmente.

2- Síntesis de ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL

A lo largo del trabajo desarrollado en este máster se han utilizado tres ácidos fosfóricos derivados del (*R*)-BINOL (**Figura 13**): (*R*)-**24** compuesto comercial, (*R*)-**25** y (*R*)-**26**.

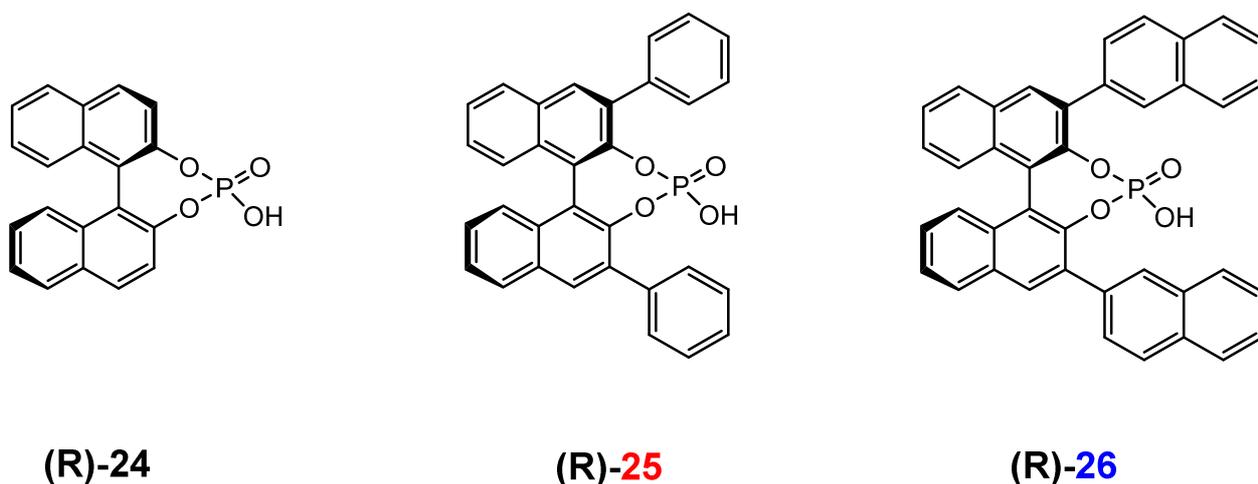
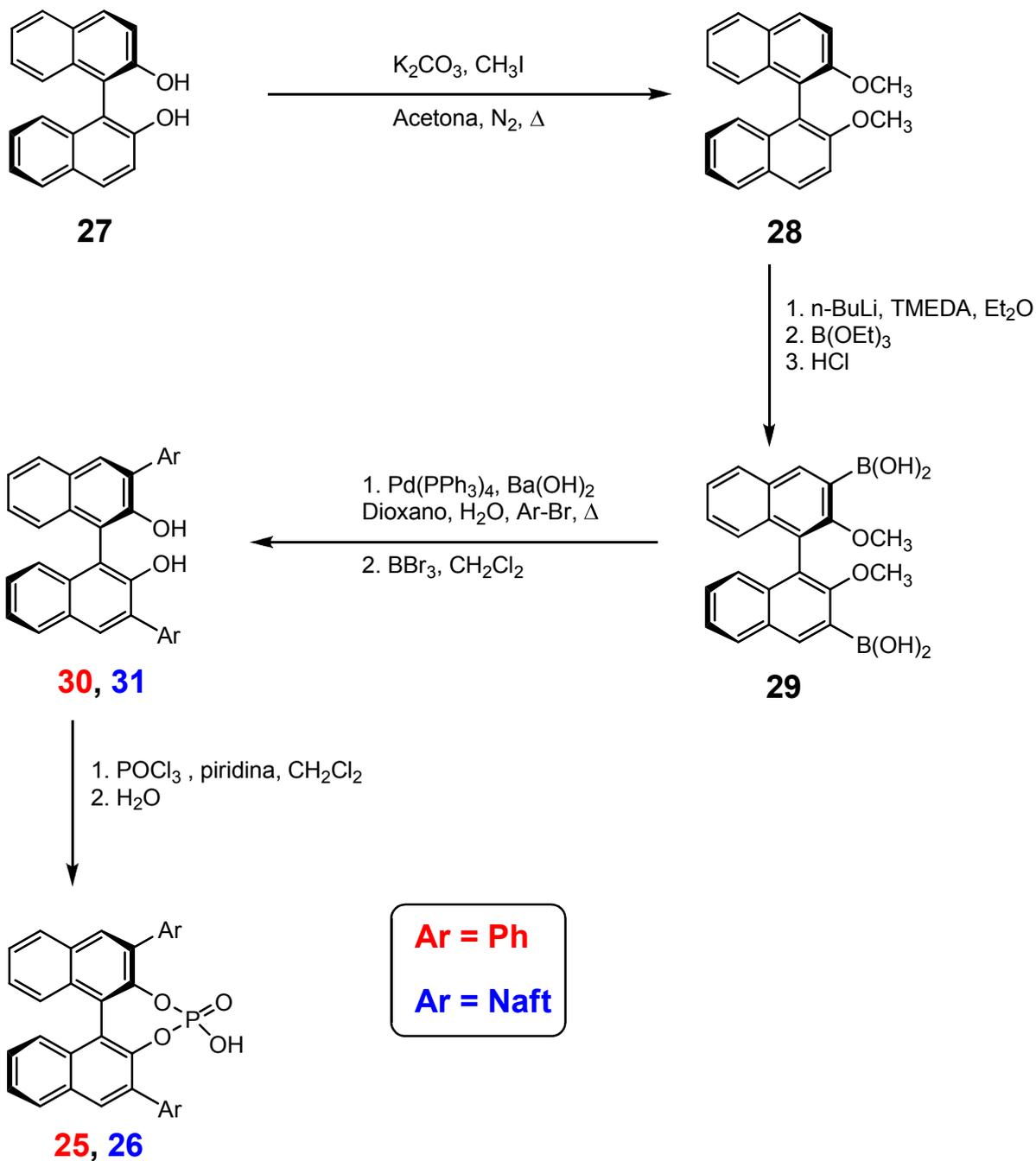


Figura 13

A pesar de disponer en la bibliografía de un método general para preparar estos ácidos fosfóricos derivados del BINOL 3,3'-aril sustituidos se prefirió optar por una síntesis individualizada para cada uno de ellos con el fin de conseguir los mejores resultados posibles tal y como se va a describir a continuación.

La síntesis de los ácidos fosfóricos, (*R*)-**25** y (*R*)-**26** se realizó siguiendo las rutas sintéticas recogidas a continuación en los esquemas 3 y 4 (pág. 32).

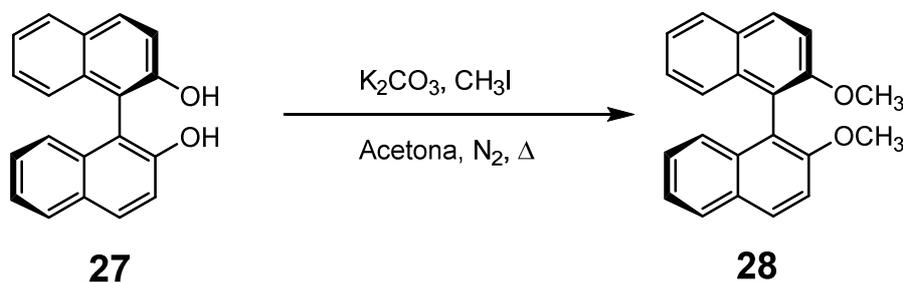
2.1- Ruta A



Esquema 3

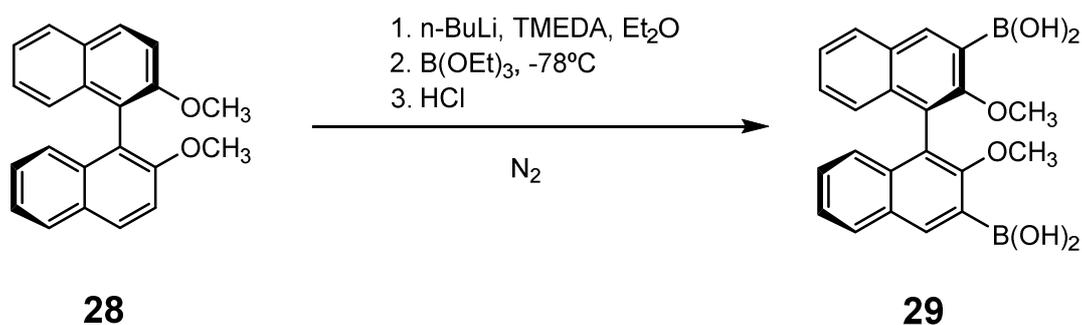
a) Protección del (*R*)-BINOL

La obtención del dimetoxi binaftol **28** se llevó a cabo por reacción de (*R*)-BINOL **27**, compuesto comercial con yoduro de metilo y carbonato potásico en acetona. La adición tanto del carbonato potásico como del yoduro de metilo se realizó secuencialmente a lo largo de la reacción. Después de 45 horas a reflujo y bajo atmósfera inerte de nitrógeno se obtuvo el producto **28** deseado de manera cuantitativa.



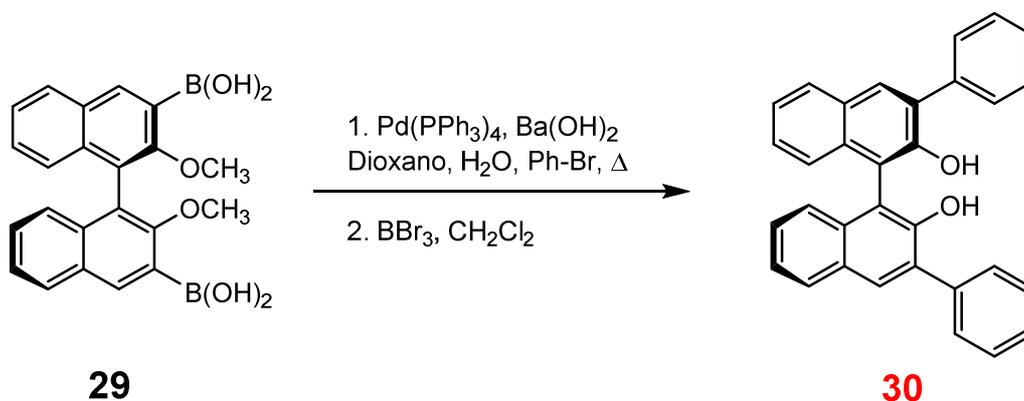
b) Obtención del ácido borónico **29**.

A continuación el compuesto **28** se hizo reaccionar con tres equivalentes de *n*-butillitio en éter dietílico bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Después de tres horas bajo permanente agitación, la mezcla de reacción se enfrió a $-78^\circ C$ y se procedió a la adición de trietilborato recién destilado. La adición de una disolución de ácido clorhídrico 1M doce horas después y su posterior agitación durante las tres horas siguientes dio lugar al ácido borónico **29** con un rendimiento del 60%.



c) Acoplamiento de Suzuki. Obtención del compuesto **30**.

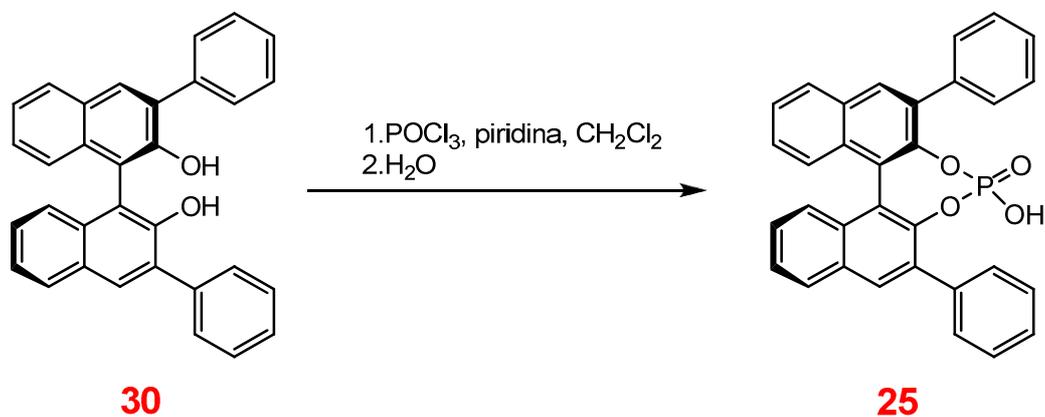
Una vez preparado el derivado de boro **29** se procedió a realizar un acoplamiento de Suzuki con bromobenceno para obtener así el 3,3'-difenildiól **30**. Para ello se utilizó un catalizador de Pd⁰, y una mezcla de dioxano-agua como disolvente. La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno hasta la completa desaparición del compuesto de partida, aproximadamente 24 horas.



Transcurrido este tiempo se obtuvo un aceite amarillo que se disolvió en diclorometano y al que se adicionó tribromuro de boro a una temperatura de 0°C. Finalmente, tras 18 horas en agitación a temperatura ambiente, se obtuvo el diól **30** con un rendimiento global del 76%. Después de realizar varias pruebas se pudo comprobar que en esta reacción tiene especial relevancia el empleo de disolventes desoxigenados puesto que si no se procede cuidadosamente se produce acusada disminución del rendimiento de reacción.

d) Formación del derivado de ácido fosfónico 25.

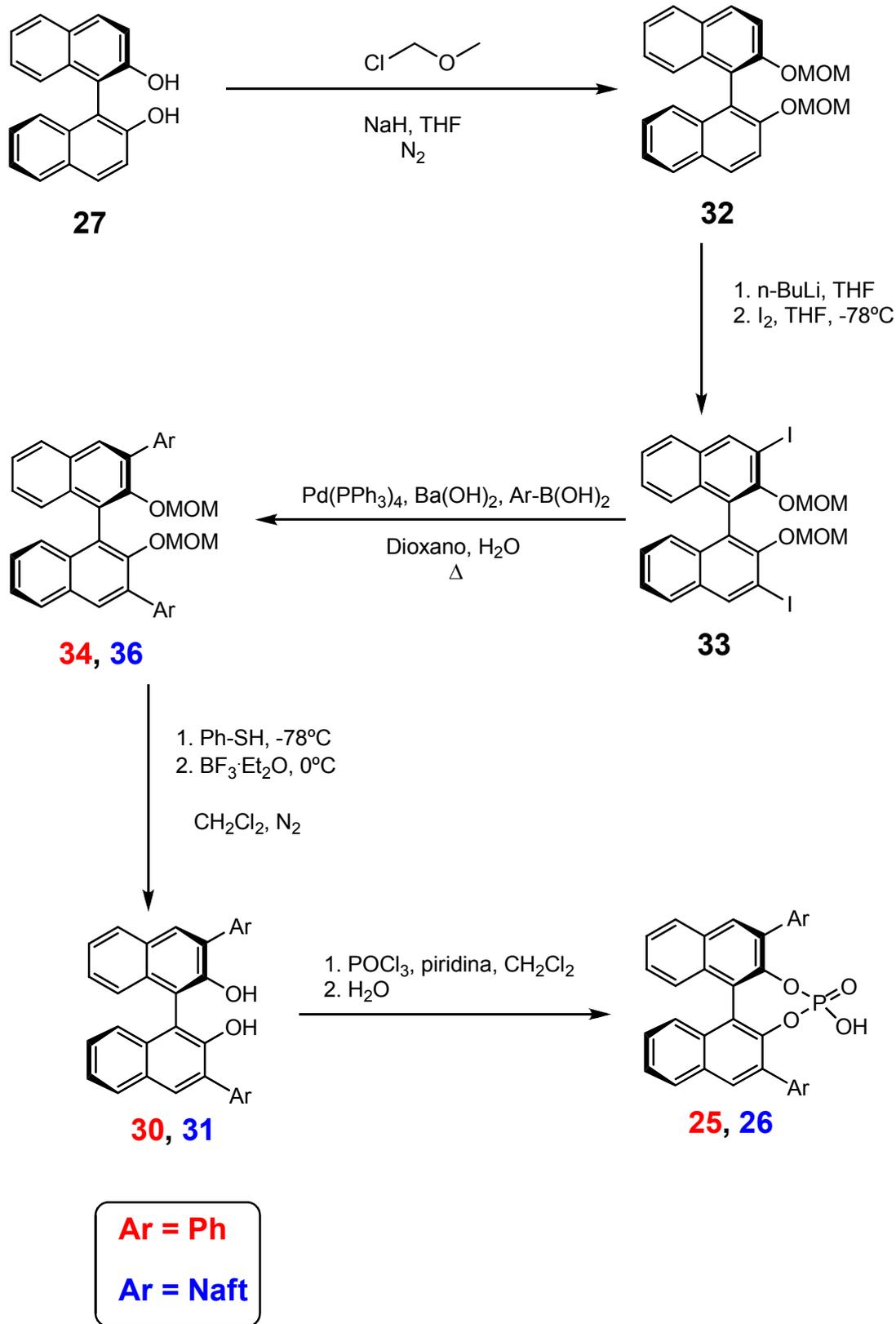
Por último, la reacción del alcohol **30** con oxicloriguro de fósforo en diclorometano y tras siete horas de agitación a temperatura ambiente permitió obtener el ácido fosfónico deseado **25** con un rendimiento del 60%.



2.2- Ruta B

Con el fin de comprobar si se podían mejorar los rendimientos obtenidos con la secuencia de síntesis anterior, se optó por preparar el ácido fosfórico (*R*)-**26** de forma ligeramente diferente. Para ello se preparó inicialmente otro derivado de binaftol distinto al dimetoxilado **25** utilizado previamente.

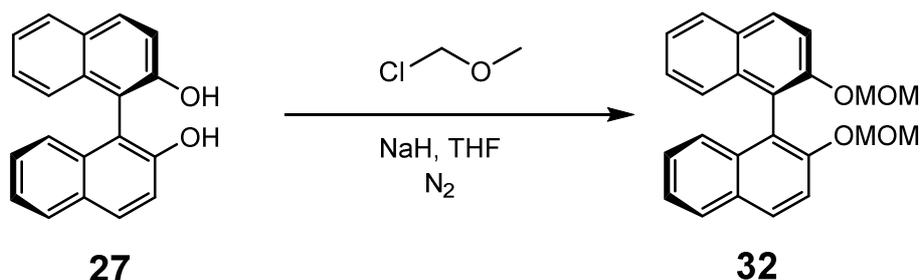
Para esta síntesis se ha comprobado la importancia del grupo protector MOM. Pruebas realizadas empleando un grupo protector alternativo MEM mostraron que pese a transcurrir la protección con el mismo rendimiento, la introducción del electrófilo en la formación del derivado halogenado presentaba un mayor número de problemas y no daba lugar al producto deseado.



Esquema 4

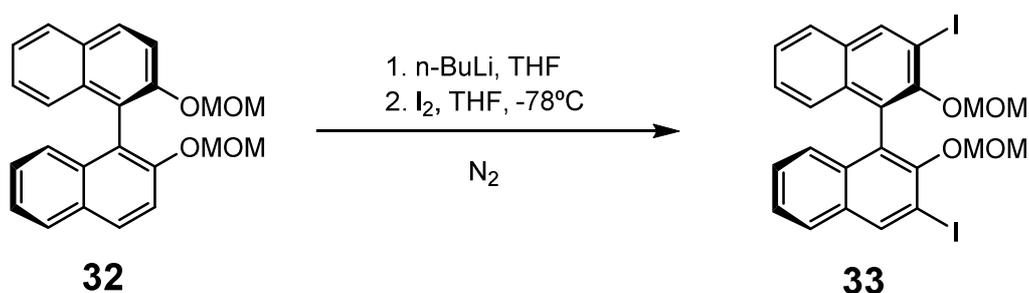
a) Protección del (*R*)-BINOL y formación del compuesto **32**.

La adición de (*R*)-BINOL sobre una suspensión de hidruro de sodio en tetrahidrofurano seguida de la de clorometil metil éter proporcionó después una hora de agitación y de la hidrólisis correspondiente el producto deseado **32** cuantitativamente.

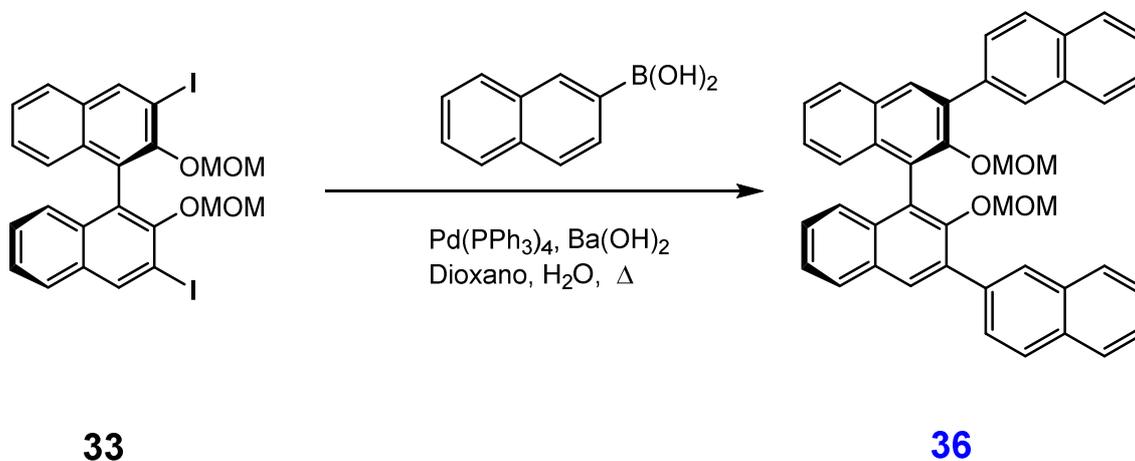


b) Obtención del compuesto **33**

En esta ocasión y a diferencia de la síntesis del organocatalizador descrita previamente, el acoplamiento de Suzuki se realizó con ácido 2-naftalenborónico y el derivado halogenado **33**. Este último se preparó por reacción del MOM-derivado **32** preparado previamente con *n*-butillitio en tetrahidrofurano seguida de la adición de yodo a -78°C. Esta etapa de halogenación transcurrió con un rendimiento del 24%, más bajo de lo esperado. A pesar de ello se continuó adelante con el diyodo derivado **33** procediendo a su reacción con el ácido borónico correspondiente en unas condiciones análogas a las ya comentadas para esta transformación. En esta ocasión se obtuvo el producto de acoplamiento con un 74% de rendimiento.

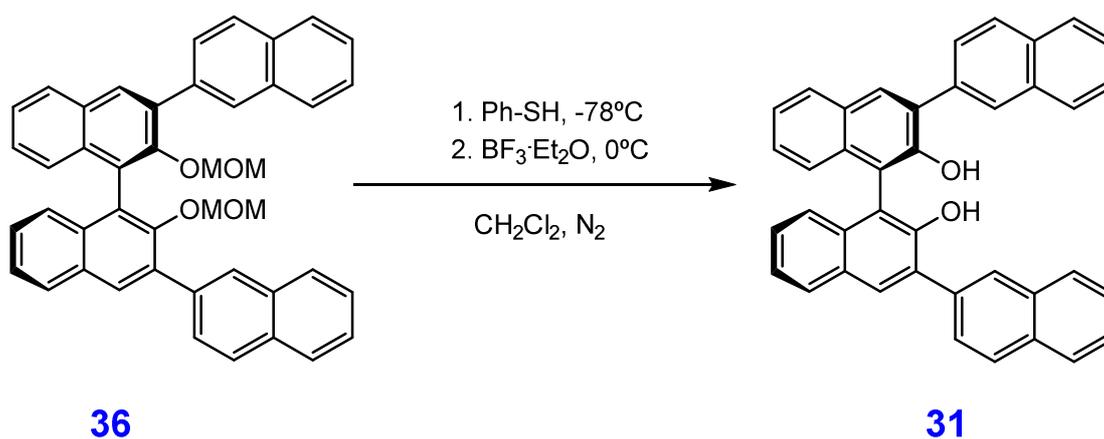


La adición del catalizador de paladio se ha realizado secuencialmente con el objetivo de maximizar su eficacia, evitando así el deterioro sufrido durante su exposición al oxígeno presente en la mezcla de reacción a través de su oxidación.



d) Desprotección del derivado de (*R*)-BINOL 36.

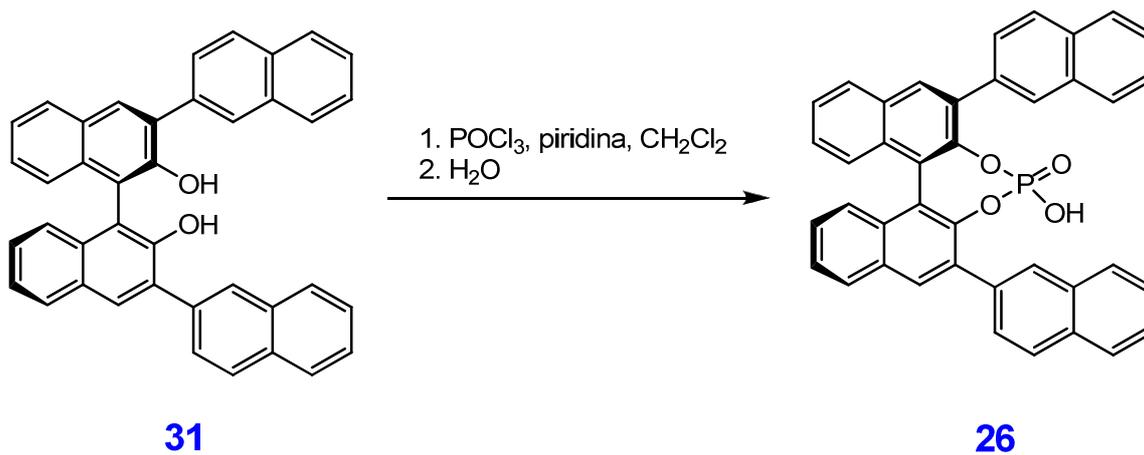
La desprotección del grupo protector MOM presente en el derivado de BINOL **36** se realizó disolviendo dicho compuesto en diclorometano y añadiendo secuencialmente a la disolución tiofenol a una temperatura de -78°C y trifluoruro de boro a 0°C .



Tras seis horas en agitación y bajo atmósfera de nitrógeno se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 65%.

d) Formación del derivado de ácido fosfónico 26.

Para completar la síntesis se llevó a cabo la reacción del diol **31** con oxiclورو de fósforo seguida de la adición de agua. Tras siete horas en agitación se obtuvo el catalizador quiral **26** con un rendimiento del 67%.

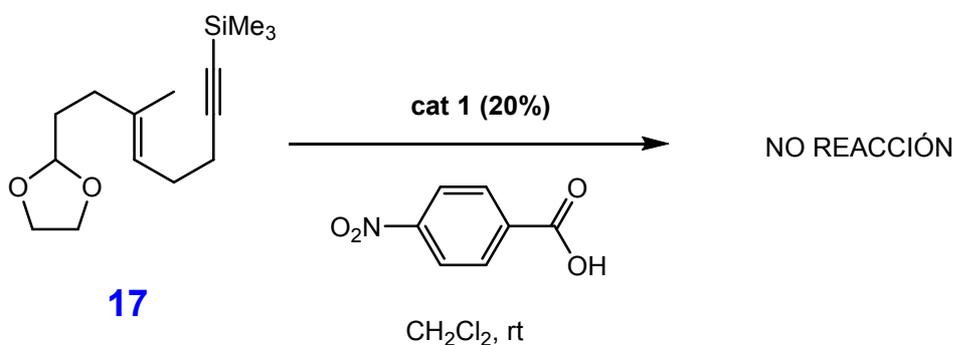


3- Ciclación

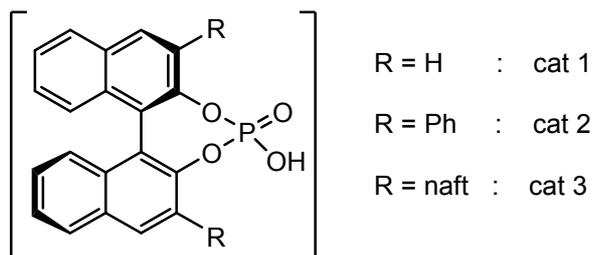
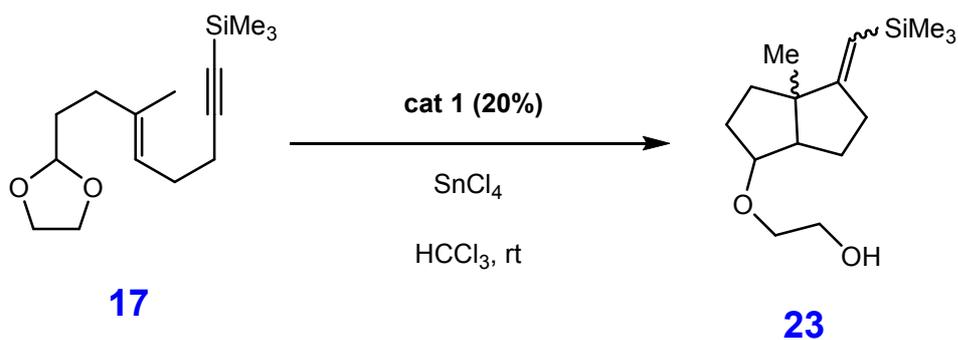
La ciclación del polieno buscada y catalizada por el ácido fosfórico quiral derivado del BINOL sólo se pudo realizar sobre el **polieno 17** en el que están presentes un grupo trimetilsililo terminal y un acetal iniciador.

Las diferentes pruebas realizadas (**Esquema 5**) se llevaron a cabo a temperatura ambiente, empleando como catalizador el ácido fosfórico derivado del BINOL, adquirido de manera comercial (**catalizador 1**) y en diferentes disolventes.

Prueba 1



Prueba 2



La experiencia adquirida hasta la fecha a cerca del comportamiento del **catalizador 1** en las diferentes ciclaciones probadas nos indica que la acidez de dicho catalizador generalmente no es suficiente y son necesarios aditivos que lo potencien.

Teniendo en cuenta lo anterior y con el objetivo de aumentar la acidez derivada del **catalizador 1**, la **prueba 1** se realizó con la presencia de ácido p-nitrobenzoico. Tras diez días en agitación no se observó reacción. Quizás debido, nuevamente, a la baja acidez del catalizador o quizás también debido a que el polieno empleado no fuese el sustrato adecuado y por lo tanto no fuese susceptible de ciclarse.

La segunda prueba se planteó como medio para conocer la viabilidad de nuestro sustrato para participar en la ciclación. Por ello se llevó a cabo la ciclación en presencia de tetracloruro de estaño y del **catalizador 1**. Tras tres días en agitación se observó reacción.

Para esta segunda prueba, el producto de la ciclación planteado inicialmente no concuerda con los datos experimentales en los que se observa la ausencia del resto de trimetilsililo.

A modo de conclusión, decir que las variaciones en las condiciones de reacción introducidas en la síntesis del polieno aumentaron el rendimiento en un 10% respecto a los resultados obtenidos la primera vez que se llevó a cabo la síntesis. Así mismo, la nueva ruta sintética empleada que pasa por la formación de un piranil éter ha elevado a su vez el rendimiento global de las primeras cuatro etapas desde un 12% hasta un 87%.

La formación del catalizador de ácido fosfórico quirral derivado del BINOL se obtiene con mejores resultados siguiendo la ruta A, que pasa por la formación del derivado de ácido fosfórico previo acoplamiento de Suzuki y que transcurre con rendimientos moderados. La halogenación de estos derivados ha demostrado ser una vía de síntesis con escasos resultados.

La ciclación del polieno que contiene un resto trimetilsililo se ha llevado a cabo mediante un sistema constituido por el tetracloruro de estaño como ácido de Lewis y el catalizador derivado del BINOL como ácido de Brønsted. Las pruebas han demostrado que el sustrato poliénico empleado es susceptible de participar en reacciones de este tipo. También han demostrado que la acidez del

catalizador empleado no es suficiente para promover una reacción de policiclación iniciada por un acetal.

El trabajo que se desarrollará a continuación irá encaminado a la obtención de catalizadores quirales derivados de (*R*)-BINOL de un grado de acidez mayor y su uso individual o combinado con ácidos de Lewis tradicionales en reacciones referibles a las recogidas en el presente trabajo.

ESPERIMENTAL

Aspectos generales:

Todas las reacciones se han llevado a cabo con material de vidrio totalmente seco. Los disolventes secos empleados se han tratado sobre tamices moleculares 4Å, previamente activados en microondas.

La caracterización de todos los compuestos se ha realizado por determinación física y espectroscópica.

Los espectros de IR se han llevado a cabo en un espectrómetro PerkinElmer FT-IR C89439.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en un espectrómetro Varian AV-400, a una frecuencia de 500 MHz en protón y 125 MHz para ^{13}C (registrados mediante técnica DEPT). El disolvente empleado fue cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento se dan en Hertzios.

La cromatografía en capa fina se ha realizado en placas sobre soporte de vidrio con silica gel 60 con indicador F254 y los cromatogramas visualizados bajo luz UV, vapores de I_2 o solución de ácido fosfomolibdico y de anisaldehído.

La cromatografía de flash se ha llevado a cabo con silicagel (230-240 mesh).

1- Polienos

• Método general. Oxidación de Swern.²⁸

A una disolución agitada de cloruro de oxalilo (1.2 eq) recién destilado en diclorometano (112 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y a 78°C se le añade DMSO (3.6 eq) disuelto a en diclorometano (22 mL) gota a gota y durante 15 minutos. Finalizada la adición, la mezcla se mantiene en agitación durante 30 minutos. A continuación, se añade la mezcla de reacción una disolución del alcohol correspondiente en diclorometano (40 mL) durante 30 minutos. Tras 1 hora en agitación se procede a la adición de trietilamina (40 mL) y se mantiene la agitación durante 1.5 horas a -78°C en primer lugar y posteriormente hasta alcanzar temperatura ambiente. Se añade agua (100 mL) y se extrae con diclorometano (5x40 mL) y NaCl. Finalmente se elimina el disolvente a vacío, obteniendo así el producto correspondiente.

Compuesto 1:

4-pentyn-1-ol

Aceite

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (t, *J*= 6.2 Hz, 2H), 2.30 (dt, *J*₁= 7 Hz, *J*₂= 2.7Hz, 2H) 1.95 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 83.81, 68.76, 61.49, 30.98, 14.95

Compuesto 2:

pent-4-ynal

Aceite, rendimiento 98%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (t, *J*= 1.1 Hz, 1H), 2.67 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H), 2.48 (td, *J*₁= 7.4 Hz, *J*₂= 3 Hz 2H), 1.97 (t, *J*= 3 Hz, 1H)

²⁸ M. Rubinshtein, C.R. James, J. L. Young, Y. J. Ma, Y. Kobayashi, N. C. Gianneschi, J. Yang, *Org. Lett.* **2010**, *12*(15); 3560-3563

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 200.02, 82.22, 69.25, 42.25, 11.11.61.

IR (cm^{-1}): 3292.94, 2100, 1724

Compuesto 14:

(E)-4-methyl-9-(trimethylsilyl)non-4-en-8-ynal

Aceite, rendimiento 98%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.51 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.2 (s, 4H), 1.63 (s, 3H), 0.12 (s, 9H)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 202.27, 134.41, 123.68, 106.99, 84.44, 42.04, 31.52, 26.98, 20.24, 16.20, 0.

Compuesto 5:

hex-4-ynal

Aceite, rendimiento >99%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.6 (s, 1H), 2.45 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.32-2.23 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 200.79, 76.89, 76.40, 42.67, 11.81, 3.06.

Compuesto 11:

5-(trimethylsilyl)pent-4-ynal

Aceite, rendimiento 90%

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 2.67 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.14 (s, 9H)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 200.31, 104.49, 85.51, 42.58, 12.88, 0.

IR(cm^{-1}): 2962, 2173, 1700, 1254, 839.

• **Método general. Formación de O-acetal.**²⁹

A una disolución del aldehído correspondiente en benceno (67 mL) se le añade etilenglicol (1.1 eq), ácido p-toluensulfónico (0.1 eq) y se calienta a reflujo durante 23 horas en un Dean-Stark. Transcurrido ese tiempo, se elimina el disolvente a vacío obteniendo así el producto buscado.

Compuesto 3:

2-(but-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolane

Aceite, rendimiento 37%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (t, *J*= 4.7 Hz, 1H), 3.9-3.6 (m, 4H), 2.21 (td, *J*₁=7.4 Hz, *J*₂= 2.7 Hz, 2H), 1.88 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H), 1.8-1.7 (m, 2H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 102.88, 83.42, 64.82, 53.47, 32.61, 13.06.

Compuesto 17:

(E)-(8-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-methyloct-5-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane

Aceite, rendimiento 68%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.2 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.22 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 2.11 (t, *J*= 7.9 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 0.14 (s, 9H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 122.80, 104.14, 84.29, 68.00, 64.88, 33.86, 32.29, 27.32, 20.25, 16.02, 0.06.

²⁹ T.W. Greene, P. G. A. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition; WILEY INTERSCIENCE

• **Método general. Inserción del electrófilo.**³⁰

Se disuelve el acetiluro adecuado en THF anhidro (26 mL). Se enfría la disolución a una temperatura de -25°C y se lleva a cabo la adición de *n*-BuLi (1 eq; 1.6M en hexano) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 30 minutos en agitación se enfría la mezcla de reacción a -78°C y se procede a la adición del electrófilo (1 eq) disuelto en la mínima cantidad de THF. Transcurridas 16 horas se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se extrae con éter (4x30 mL), agua y NaCl. El disolvente de la fase orgánica se elimina dando lugar al producto deseado.

Compuesto 4:

2-(pent-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolane

Aceite, rendimiento 44%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.92 (t, *J*= 4.9 Hz, 1H), 3.96-2.16 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 103.11, 77.80, 75.40, 64.69, 33.13, 13.45, 3.12.

Compuesto 10:

(4-(1,3-dioxolan-2-yl)but-1-yn-1-yl)trimethylsilane

Aceite, rendimiento 70%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (t, *J*= 4.7 Hz, 1H), 3.90-3.66 (m, 4H), 2.22 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 106.11, 102.83, 84.29, 64.73, 32.81, 14.47, 0.

³⁰ B. A. Kulkarni, A. Sharma, S. Gamre, S. Chattopadhyay, *Synthesis*, **2004**, 4, 595-599

Compuesto 19:

2-(hex-4-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran

Aceite, rendimiento 96%

$^1\text{H NMR (500 MHz, CDCl}_3)$ δ 4.59 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.80 (dt, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.87-1.66 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.62-1.48 (m, 4H)

$^{13}\text{C NMR (126 MHz, CDCl}_3)$ δ 98.65, 78.47, 75.44, 66.00, 62.02, 30.62, 29.15, 25.45, 19.44, 15.54, 3.39.

Compuesto 21:

trimethyl(5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pent-1-yn-1-yl)silane

Aceite, rendimiento 82%

$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3)$ δ 4.58 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.79 (dt, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.62-1.44 (m, 4H), 0.12 (s, 9H)

$^{13}\text{C NMR (126 MHz, CDCl}_3)$ δ 106.83, 98.63, 84.70, 65.73, 61.99, 30.52, 28.66, 25.35, 19.45, 16.73, 0.22.

$\text{IR}(\text{cm}^{-1})$: 2950, 2178, 1238, 1124, 834.

• **Método general. Desprotección del O-acetal.**²⁹

Se disuelve el correspondiente acetal en acetona (55 mL). A continuación se añade HCl comercial (9 eq; 37%). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 72 horas. Finalizado ese tiempo se neutraliza la disolución mediante la adición de una disolución de NaOH al 10%. La fase acuosa se extrae con diclorometano (6x20 mL) dando lugar al producto buscado.

• **Método general. Formación del alcohol alílico.**³¹

Una mezcla de magnesio (3 eq) y 1-2 dibromoetano (unas gotas) en THF seco (2.3 mL) se agitan bajo atmósfera de nitrógeno. Iniciada la reacción, se procede a la adición de 2-bromopropeno (1.5 eq) gota a gota disuelto en 1 mL de THF. Finalizada la adición del halogenuro se mantiene la agitación hasta temperatura ambiente. A continuación se enfría la mezcla de reacción a -15°C y se añade el aldehído correspondiente disuelto en THF durante un período de 15 minutos. Tras 2 horas en agitación se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl y se extrae con éter dietílico (9x5 mL). La eliminación de los disolventes de la fase orgánica da lugar a la obtención del producto correspondiente.

Compuesto 6:

2-methyloct-1-en-6-yn-3-ol

Aceite, rendimiento 89%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.96 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.17 (t, *J*= 5.5 Hz, 1H), 2.3-2.1 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 2H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.98, 110.94, 78.61, 75.91, 74.57, 34.05, 17.58, 15.10, 3.30.

Compuesto 12:

2-methyl-7-(trimethylsilyl)hept-1-en-6-yn-3-ol

Aceite, rendimiento 40%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.97 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 2.29 (dt, *J*₁= 6.8 Hz, *J*₂= 4.4 Hz, 2H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 0.13 (s, 9H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 146.64, 110.98, 106.76, 84.97, 74.77, 33.49, 17.66, 16.25, 0.18.

³¹ M. B. Gravestock, W. S. Johnson, B. E. McCarry, R. J. Parry, B. E. Ratcliffe, *J. Amer. Chem. Soc.* **1978**, *100*:13, 4274-4282

• **Método general. Obtención del éster. Transposición Johnson-Claisen.**³¹

Una mezcla del alcohol alílico correspondiente (4.73 mmol), trimetil ortoacetato (6 eq) y ácido propiónico (0.1 eq) se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 48 horas en un Dean-Stark. Transcurrido dicho tiempo se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 80 horas. A continuación, se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con diclorometano (5x10 mL). La fase orgánica se lava con una disolución de HCl 1M. La fase orgánica obtenida da lugar al producto correspondiente.

Compuesto 7:

methyl (E)-4-methyldec-4-en-8-ynoate

Aceite, rendimiento 46%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (t, *J*= 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.45-2.10 (m, 6H), 1.76 (t, *J*= 2.5 Hz, 3H), 1.64 (s, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.68, 133.18, 126.55, 78.78, 78.41, 75.59, 57.28, 27.41, 18.86, 13.77, 3.41.

Compuesto 13:

methyl (E)-4-methyl-9-(trimethylsilyl)non-4-en-8-ynoate

Aceite, rendimiento 91%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.19 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.48-2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 4H), 1.64 (s, 3H), 0.15 (s, 9H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.42, 134.65, 123.35, 106.96, 84.09, 51.42, 34.63, 32.87, 27.15, 20.05, 15.90, 0.

IR(cm⁻¹): 2957, 2174, 1738, 1200, 838.

- **Obtención del alcohol 15 por reducción del éster 13.**

Una suspensión de LiAlH_4 (0.46 g, 12.12 mmol, 3 eq) en éter anhidro (5.0 mL) y bajo atmósfera de nitrógeno se enfría a 0°C . A continuación se lleva a cabo la adición del éster **13** (1.02 g, 4.04 mmol) disuelto en éter (3 mL). Finalizada la adición del éster se mantiene la agitación durante 4 horas hasta alcanzar temperatura ambiente. A continuación se enfría nuevamente a 0°C y se lleva a cabo la hidrólisis añadiendo agua (0.5 mL), una disolución de NaOH al 10% (0.3 mL) y agua (1.4 mL). El sólido obtenido se lava cuidadosamente con dietil éter. Eliminado el disolvente en el rotavapor se obtuvo un aceite marrón (1.42 g) del producto buscado con un rendimiento superior al 99%.

Compuesto 15:

(E)-4-methyl-9-(trimethylsilyl)non-4-en-8-yn-1-ol

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.17 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.20 (s, 4H), 2.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 0.11 (s, 9H)

- **Protección del alcohol 1 por formación del piranil éster 18.**³²

Se disuelve el 4-pentin-1-ol (5.1 mL, 54.81 mmol) en diclorometano (15 mL). Sobre la disolución se añade 3,4-dihidro-2H-pirano (5 mL, 54.81 mmol, 1 eq) y p-TsOH (58 mg, 0.3 mmol, 0.01 eq). Tras 23 horas en agitación se lava la fase orgánica con agua (3x15 mL) y NaCl (1x15 mL). Una vez concentrado a vacío se obtuvo un aceite incoloro (8.5g) del producto **18** buscado que no requiere purificación. Rendimiento del 92%.

³² T. C. Adams, A. C. Dupont, J. P. Carter, J. F. Kachur, M. E. Guzewska, W. J. Rzeszotarski, S. G. Farmer, L. Noronha-Blob, C. Kaiser, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1585-1593

Compuesto 18:

2-(pent-4-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran

Aceite.

$^1\text{H NMR (500 MHz, CDCl}_3)$ δ 4.54 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.64 (tt, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 3.7 Hz, 1H), 1.57-1.41 (m, 4H)

$^{13}\text{C NMR (101 MHz, CDCl}_3)$ δ 98.66, 83.98, 68.38, 65.63, 62.12, 30.62, 28.60, 25.43, 19.54, 15.16.

• **Método general. Desprotección del piranil éter.**²⁹

Una mezcla de piranil éter correspondiente y p-TsOH (0.1 eq) disueltos en metanol (20 mL) se calientan a reflujo durante 24 horas. Finalizado ese tiempo se elimina el metanol y se lleva a cabo la adición de diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. La eliminación de los disolventes a vacío da lugar al producto correspondiente.

Compuesto 20:

hex-4-yn-1-ol

Aceite, rendimiento >99%

$^1\text{H NMR (500 MHz, CDCl}_3)$ δ 3.81-3.72 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.84-1.69 (3H), 1.59-1.47 (m, 2H)

Compuesto 22:

5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol

Aceite, rendimiento 43%

$^1\text{H NMR (500 MHz, CDCl}_3)$ δ 3.76 (c, J = 4.9 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.76 (q, 7 Hz, 2H), 1.70 (bs, 1H), 0.14 (s, 9H)

$^{13}\text{C NMR (101 MHz, CDCl}_3)$ δ 106.62, 85.25, 61.90, 31.13, 16.35, 0.04.

$\text{IR}(\text{cm}^{-1})$: 3335, 2956, 2178, 1249, 839.

- **Ciclación del polieno 17 (Prueba 2).**

Se disuelve el acetal **17** (62.5 mg, 0.24 mmol) en cloroformo (3 mL). A continuación se añade un 20% en moles del catalizador (R)-**29** (16.34 mg, 0.05 mmol) y un 5% mol de tetracloruro de estaño (12 μ L, 0.012 mmol). La masa de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días hasta que se comprueba por TLC la desaparición del producto inicial. Después de eliminar el disolvente a vacío se analiza la masa de reacción por resonancia magnética nuclear.

2- BINOL

• Protección del (R)-BINOL y formación de (R)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene.³³

Se disuelve (R)-BINOL (2.090 g, 7.3 mmol) en acetona (67 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade a la disolución K₂CO₃ (3.317 g, 24 mmol, 3.3 eq) y CH₃I (2.179 mL, 35 mmol, 4.8 eq) y se calienta a reflujo. Tras 24 horas en agitación se añade CH₃I (0.747 mL, 12 mmol, 1.6 eq) y se calienta a reflujo durante 12 horas más. Finalizadas las 12 horas, se deja calentar hasta temperatura ambiente. Se añade H₂O (75 mL) y se mantiene la agitación durante 8 horas más. Tras un lavado con agua se obtiene el compuesto **28** como un sólido blanco con un rendimiento superior al 99%.

Compuesto 27:

(R)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol

Sólido.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.4 Hz, 2H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.74, 133.39, 131.38, 129.42, 128.38, 127.46, 124.18, 124.02, 117.73, 110.80.

Compuesto 28:

(R)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene

P_{fusión} = 96.8 – 98.1 °C

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.99 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, J= 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 134.0, 129.38, 129.2, 127.9, 126.3, 125.3, 123.5, 119.6, 114.3, 56.9.

IR(cm⁻¹): 2960, 1254.

³³ D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Org. Chem*, **1981**, 46, 2, 393-406

• **Protección del (R)-BINOL y formación del (R)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene.**³⁴

A una suspensión de hidruro de sodio (0.9 g, 14 mmol, 4eq; en parafina) en THF seco (10 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C se le añade (R)-BINOL (1g, 3.5 mmol). Tras 15 minutos en agitación se lleva a cabo la adición del clorometilmetil éter (0.67 mL, 8.8 mmol, 2.3 eq). A continuación se deja calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente sin retirar el baño de hielo. Tras una hora en agitación se hidroliza la reacción con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano (10x10 mL) en primer lugar y posteriormente se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica obtenida se concentra a vacío obteniendo un sólido blanco (1.5 g) del compuesto buscado. Rendimiento >99%.

Compuesto 32:

(R)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene

P_{fusión} = 94.9 – 96.8 °C

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.93 (d, J= 9 Hz, 2H), 7.86 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J= 9 Hz, 2H), 7.33 (t, J= 7 Hz, 2H), 7.20 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 5.06 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 4.96 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 3.13 (s, 6H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 152.7, 134.2, 130.0, 129.4, 128.0, 126.4, 125.7, 124.1, 121.3, 117.4, 95.1, 55.6.

IR(cm⁻¹): 2919, 1233.

³⁴ R. M. B. Carrilho, A. R. Abreu, M. M. Pereira, V. H. Rodrigues, *Acta Cryst*, **2011**, E67, o2370

- **Obtención del derivado borónico 29 a partir del (R)-BINOL protegido 28.**³⁵

Se disuelve el compuesto **28** (2.3 g, 7.44 mmol) en éter seco (117 mL), bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añade TMEDA (3.2 mL, 21.14 mmol, 3 eq) se enfría la disolución a 0°C y se añade *n*-BuLi (13.7 mL, 21.93 mmol; 1.6 M en hexano, 3 eq), gota a gota. Tras 3 horas en agitación a temperatura ambiente, la mezcla se enfría a -78°C y se procede a la adición de B(OEt)₃ (7.8 mL, 45.8 mmol, 6.2 eq) recién destilado sobre la mezcla de reacción, gota a gota, durante 10 minutos. Se mantiene la agitación durante toda la noche hasta que alcance la temperatura ambiente. A continuación se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se añade una disolución de HCl 1M (60 mL). Tras 2 horas en agitación se lava la fase orgánica con una disolución de HCl 1M (2x40 mL) y NaCl (40 mL). Al concentrar a vacío se obtiene un sólido blanco del compuesto buscado **29** con un rendimiento del 80%.

Compuesto 29:

(*R*)-(2,2'-dimethoxy-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-diyl)diboronic acid

Sólido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.62 (s, 2H), 7.99 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.18-7.17 (m, 2H), 6.00 (s, 4H), 3.31 (s, 6H)

- **Formación del derivado dihalogenado 33 a partir del (R)-BINOL protegido 32.**³⁶

A una disolución agitada del compuesto **32** (1.3105 g, 3.5 mmol) en THF seco (29 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de -78°C se le añade una disolución de *n*-BuLi (10.24 mL, 16.34 mmol, 4.67 eq; 1.6 M en hexano). Tras una hora en agitación a esa temperatura, la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante cuatro horas.

³⁵ Simonsen, Gothelf, Jorgensen. *J. Org. Chem*, **1998**, *63*, 7536-7538

³⁶ C. Recsei, C. S. P. McErlean, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 464-80

Transcurrido ese tiempo, se enfría la reacción hasta alcanzar una temperatura de -78°C . A continuación se añade una disolución de iodo (3.5 g, 13.71 mmol, 3.9 eq) disuelto en THF seco (5.0 mL). Finalizada la adición del electrófilo, se mantiene la agitación durante una hora a -78°C y posteriormente se deja calentar lentamente la reacción hasta temperatura ambiente. Se hidroliza la reacción con una disolución saturada de NH_4Cl (66 mL) y agua (32 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (6x20 mL) y se lava con Na_2SO_3 (100 mL; 10% w/v) y NaCl . Las fases orgánicas se juntan y se elimina el disolvente a vacío dando lugar a una espuma que se somete a un proceso de purificación por cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato/hexano 1:15. Sólido blanco. Rendimiento 24%

Compuesto 33:

(R)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): 8.38 (s, 2H), 7.78 (d, $J= 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.18 (d, $J= 8.5$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J= 5.6$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J= 5.6$ Hz, 2H), 2.60 (s, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): 152.16, 140.00, 133.83, 132.20, 127.09, 126.72, 126.51, 126.21, 125.82, 99.39, 92.45, 56.50.

• **Método general. Acoplamiento de Suzuki.**³⁵

A una mezcla del borónico correspondiente (3.158 eq), hidróxido de bario monohidratado (2.89 eq) y tetrakis trifenilfosfina Pd^0 (0.05 eq), bajo atmósfera de nitrógeno se le añade una mezcla de dioxano-agua desoxigenada (5.31 mL dioxano + 1.77 mL agua). Tras 10 minutos en agitación se añade el compuesto halogenado correspondiente disuelto en dioxano. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante dos días. Una vez eliminada la mezcla de dioxano-agua, se añade CH_2Cl_2 y se lava con HCl 1M y NaCl . El sólido resultante correspondiente al compuesto **36** se purifica mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice en (acetato/hexano 1:60) dando lugar a un rendimiento del 74%. El sólido derivado del compuesto **29** se disuelve en CH_2Cl_2 seco. A continuación se enfría la disolución a 0°C y se procede a la adición de BBr_3 (5.5 eq), gota a gota. Tras 22 horas en agitación se añade agua (60 mL). La fase orgánica se lava con agua (2x40 mL), y NaCl (2x40 mL). Eliminado el disolvente a vacío se obtuvo un aceite del compuesto **30** con un rendimiento del 76%

Compuesto 30:

(R)-3,3'-diphenyl-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.02 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.74-7.72 (m, 4H), 7.51-7.48 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 5.35 (s, 2H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): 150.1, 137.4, 132.8, 131.4, 130.6, 129.5, 129.4, 128.5, 127.7, 127.2, 124.3, 112.3.

Compuesto 36:

(R)-2'',3'-bis(methoxymethoxy)-2,2':4',1'':3'',2'''-quaternaphthalene

Sólido, rendimiento 74%

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.26 (s, 2H), 8.10 (s, 2H), 7.99-7.91 (m, 10H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 4H), 4.46 (br, 4H), 2.35 (s, 6H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 151.68, 136.83, 135.46, 133.85, 133.63, 132.67, 131.04, 128.31, 128.26, 128.12, 128.00, 127.84, 127.77, 126.75, 126.61, 126.50, 126.26, 126.15, 125.35, 98.73, 55.99.

• **Desprotección del derivado de (R)-BINOL 36 y obtención del diol 31.**

A -78°C y bajo atmósfera de nitrógeno se disuelve el compuesto **36** (387 mg, 0.6175 mmol) en diclorometano (6.2 mL). A continuación, se añade tiofenol (0.0697 mL) y BF₃-Et₂O (0.155 mL). La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. Finalizado ese tiempo, se enfría la disolución a 0°C y se mantiene la agitación 6 horas más a esa temperatura. Finalmente, se hidroliza con NH₄Cl saturado (6 mL) y se extrae con AcOEt (3x6 mL). Eliminados los disolventes a vacío, se obtuvo un sólido que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando como eluyentes una mezcla de acetato/hexano 1:8 dando lugar al producto deseado **31** con un rendimiento del 65%.

Compuesto 31:

(R)-[2,2':4',1'':3'',2'''-quaternaphthalene]-2'',3'-diol

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.22-8.15 (m, 2H), 7.98-7.88 (m, 5H), 7.53 (d, *J*= 5.1 Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 3H), 5.48 (s, 2H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): 150.3, 135.0, 133.5, 133.0, 132.8, 131.7, 130.6, 129.5, 128.5, 128.5, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 126.3, 126.2, 124.4, 124.3, 112.4.

• **Método general. Síntesis del derivado fosfónico.**³⁷

Sobre el diol correspondiente, bajo atmósfera de nitrógeno se añade piridina (1 mL) y POCl₃ (2 eq), gota a gota. Tras 6 horas en agitación a temperatura ambiente se procede a la adición de agua (1 mL) y se mantiene la agitación durante 30 minutos más. Finalmente se añade CH₂Cl₂ (3 mL) y una disolución del HCl 1 N. Se lava la fase orgánica con agua (2x2 mL) y la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x2 mL). Juntadas las fases orgánicas y eliminados los disolventes a vacío se obtuvieron los compuestos buscados.

Compuesto 25:

(11bR)-4-hydroxy-2,6-di(naphthalen-2-yl)dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide

Sólido, rendimiento 60%

$[\alpha]_{27}^D = -280.3$ (c 1.00, CHCl₃)

P_{fusión} = 189 – 192 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.91-7.82 (m, 4H), 7.64 (brs, 1H), 7.59 (d, 4H, *J*=7.5 Hz), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 4H), 7.03-6.96 (m, 2H).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃): 1.99.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 144.4, 144.3, 136.5, 133.8, 131.6, 130.9, 129.5, 128.0, 127.9, 127.3, 126.7, 126.0, 125.5, 122.2.

IR (CHCl₃): 3059, 3011, 1499, 1412, 1269, 1246, 1213, 1182, 1151, 1024, 995, 962, 895 cm⁻¹.

³⁷ M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew Chem.* **2010**, *49*, 323-3826

Compuesto 26:

(11bR)-4-hydroxy-2,6-diphenyldinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepine 4-oxide

Sólido, rendimiento 67%

$[\alpha]_{27}^D = -354.67$ (c 0.6, CHCl₃)

$P_{\text{fusión}} = 169.1 - 171.0$ °C

¹H-RMN (500 MHz, Tolueno-D₈): 8.25 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.94 (s, 4H), 7.91(s, 2H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H).

³¹P-RMN (500 MHz, Tolueno-D₈): 9.5.

¹³C-RMN (125 MHz, Tolueno-D₈): 150.3, 143.6, 141.8, 141.1, 139.8, 138.5, 137.6, 137.2, 136.3, 136.1, 133.8, 133.7, 132.7, 132.18, 131.6, 131.1, 130.6, 130.5, 130.1, 130.0, 128.9.