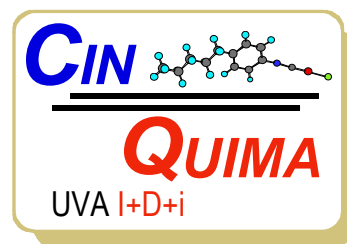




**UNIVERSIDAD
DE
VALLADOLID**



Centro de Innovación en Química y Materiales Avanzados (CINQUIMA)

Máster Interuniversitario en Química Sintética e Industrial

SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE α -HIDROXI- α -
ALQUINILCETONAS EN PRESENCIA DE LIGANDOS QUIRALES
DERIVADOS DE PERHIDRO-1,3-BENZOXAZINA

MEMORIA PRESENTADA POR

ANA MARÍA HERREZUELO ANTOLÍN

Tutores:

Celia Andrés Juan y Javier Nieto Román

Valladolid, Septiembre de 2013

ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN.....	6
2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	11
2.1.- Preparación de α -hidroxicetonas quirales.....	12
2.2.- Alquilaciones enantioselectivas de compuestos carbonílicos empleando organozíncicos.....	15
2.2.1- Alquilaciones enantioselectivas de aldehídos.....	15
2.2.2.- Alquilaciones enantioselectivas de cetonas.....	20
2.3.-Adiciones enantioselectivas de reactivos organozíncicos a α -cetoésteres.....	25
3.- OBJETIVOS Y METODOLOGÍA.....	32
3.1.- Objetivos.....	33
3.2.- Metodología.....	34
4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	36
4.1.- Preparación de ligandos quirales.....	37
4.2.- Preparación de las dicetonas de partida.....	40
4.3.-Preparación de los racematos de las α -alquil- α -hidroxicetonas finales.....	40
4.4.- Adición enantioselectiva de derivados de alquilzinc a α -dicetonas.....	42
5.- MÉTODOS EXPERIMENTALES Y CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS..	48
5.1.- Síntesis de los ligandos 1a-f	49
5.2.- Síntesis de las 1,2-dicetonas de partida	49
5.2.1.- <i>1,2-Bis(4-clorofenil)-2-hidroxietanona</i>	49
5.2.2.- <i>1,2-Bis(4-clorofenil)etano-1,2-diona (11f)</i>	50
5.2.3.- <i>2-Hidroxi-1,2-di(naftalen-2-il)etanona</i>	50
5.2.4.- <i>1,2-Di(naftalen-2-il)etano-1,2-diona (11i)</i>	51
5.3.- Preparación de los racematos de las α -hidroxicetonas finales usando fenilacetiluro de litio.....	51
5.4.- Preparación de los racematos de las α -hidroxicetonas finales usando yoduro de fenil(etinil)magnesio.....	52

5.5.- Preparación del racemato de la 2-hidroxi 1,2-di(furan-2-il)-4-fenil-3-butinil-1-ona.....	52
5.6. Adición enantioselectiva de derivados de alquilzinc a α -dicetonas.....	53
5.6.1.- 2-Hidroxi-1,2,4-trifeni-3-butinil-1-ona (12a).....	53
5.6.2.- 2-Hidroxi-4-fenil-1,2-di(p-tolil)-3-butinil-1-ona (12b).....	53
5.6.3.- 2-Hidroxi-1,2-di(m-metoxifenil)-4-fenil-3-butinil-1-ona (12c).....	54
5.6.4.- 2-Hidroxi-1,2-di(p-metoxifenil)-4-fenil-3-butinil-1-ona (12d).....	54
5.6.5.- 2-Hidroxi 1,2-di(o-clorofenil)-4-fenil-3-butinil-1-ona (12e).....	55
5.6.6.- 1,2-Bis(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona (12f).....	55
5.6.7.- 1,2-Bis(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona (12g).....	56
5.6.8.- 2-Hidroxi 1,2-di(furan-2-il)-4-fenil-3-butinil-1-ona (12h).....	56
5.6.9.- 2-Hidroxi-1,2-di(naftalen-2-il)-4-fenilbut-3-in-1-ona (12i).....	56
5.6.10.- 4-Etil-4-hidroxi-6-fenil-5-hexinil-3-ona (12j).....	57
5.6.11.- 3-Hidroxi-3-metil-5-fenilpent-4-in-2-ona (12k).....	57
6.- CONCLUSIONES.....	58
7.- ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	60

1.- Introducción

La síntesis asimétrica es hoy en día un campo de investigación muy activo debido, en gran medida, a la creciente demanda de compuestos enantioméricamente enriquecidos necesarios para llevar a cabo ensayos biológicos y para el desarrollo de nuevos materiales.¹

La mayor parte de los esfuerzos realizados para conseguir estos objetivos se invierten en desarrollar nuevos métodos de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo con generación de nuevos estereocentros controlados de forma catalítica.²

La experiencia demuestra que la mejora de la eficacia catalítica, tanto química como estereoquímica, es a menudo, una ardua tarea que conlleva un desarrollo minucioso de la estructura quiral del catalizador (tanto del ligado quiral para la catálisis metálica, como para la organocatálisis)³, así como de las condiciones de reacción y, en ocasiones, la identificación de aditivos apropiados o co-catalizadores. La eficacia del catalizador está altamente vinculada a la naturaleza química del sustrato que se quiera transformar. En consecuencia, alteraciones cerca del lugar de reacción del sustrato pueden influir tanto en la reactividad como en la estereoselectividad de la

¹ *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, ed. M. Chritmann, S. Bräse, , Wiley, **2007**, New York.

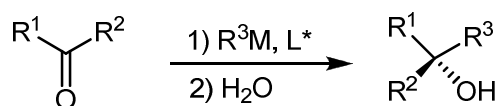
² *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, ed. E.N.Jacobsen, A.Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, Heidelberg, **1999**, vol. I-III.

³ J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.

transformación catalizada. Estas observaciones conducen al desarrollo de algunas estructuras que mejoran la actuación del catalizador.

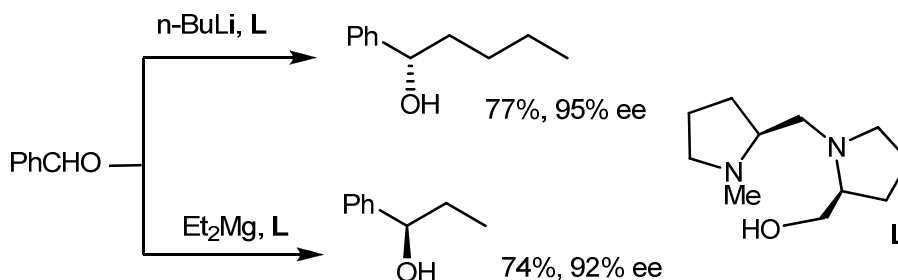
Entre las transformaciones catalíticas enantioselectivas que implican la formación de enlaces carbono-carbono, las adiciones de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos, constituyen un método muy valioso para la obtención de alcoholes secundarios ó terciarios ópticamente activos.⁴

Para llevar a cabo la adición enantioselectiva de reactivos organometálicos sobre aldehídos y cetonas es necesario introducir un ambiente o entorno quiral en la especie organometálica (esquema 1), lo cual se puede realizar mediante la coordinación de un ligando quiral aprótico al centro metálico o por modificación del organometálico mediante un auxiliar quiral prótico tal como un aminoalcohol o una amina ópticamente activa.³



Esquema 1

Uno de los primeros ejemplos de síntesis altamente enantioselectiva de alcoholes secundarios se debe a Mukaiyama,⁵ que describe la adición de n-butillitio y de dietilmagnesio a benzaldehído en presencia de la sal de litio del diaminoalcohol quiral **L** derivado de la (s)-prolina (Esquema 2).



Esquema 2

⁴ M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 1998; pp 467.

⁵ T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1455.

Desde entonces y como consecuencia de su interés sintético, se han descrito un gran número de reacciones enantioselectivas basadas en la modificación quiral de organometálicos de litio, magnesio, titanio y otros reactivos organometálicos por sustancias orgánicas óptimamente activas apróticas y próticas. En muchos casos estos ligandos quirales pueden ser recuperados y usados repetidamente. Sin embargo, estos métodos requieren al menos el uso de cantidades estequiométricas e incluso exceso de ligando y muy bajas temperaturas para conseguir buenas enantioselectividades debido a que estos reactivos organometálicos reaccionan también sin la presencia del ligando para dar la mezcla racémica de alcoholes.

Los compuestos organozíncicos como dietilzinc, dimetilzinc o los alquilzíncicos son organometálicos mucho menos reactivos aunque en presencia de un ligando quiral se comporten como excelentes nucleófilos. Esto permite utilizar el ligando quiral en cantidades catalíticas y no estequiométricas y realizar la reacción a mayor temperatura, muchas veces a temperatura ambiente. Además, los reactivos organozíncicos presentan muy buena tolerancia a un gran número de otras funciones como son por ejemplo ésteres, amidas, nitrilos o al grupo nitro, lo que incrementa la versatilidad de estos compuestos. Consecuentemente, se han utilizado una gran cantidad de ligandos en las reacciones de adición de reactivos de zinc, especialmente dialquilzinc a aldehídos⁶ y esta reacción se ha convertido en una reacción típica para comprobar la eficacia de los diferentes tipos de ligandos. Desde el año 1986, cuando Noyori introdujo el (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol (DAIB),⁷ el número de (dialquilamino)alcoholes diferentes utilizados ha crecido enormemente, y ahora no solamente se utilizan (dialquilamino)alcoholes, sino también dioles, aminotioles, oxazolinas, etc.

Durante los últimos años, en el grupo de investigación al que me he incorporado se ha estado trabajando con perhidro-1,3-benzoxazinas derivadas del (-)-8-aminomentol

⁶ (a) R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamune, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 19. (b) R. Noyori, M. Kitamune, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49. (c) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833. (d) L. Pu, H-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757. (e) R. Noyori, en *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley, New York, **1994**, Capítulo 5.

⁷ (a) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071 (b) K. Soai, T. Shibata, *In Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds. Springer: Berlin, **1999**, Vol II, pp 911, chapter 26.

como auxiliares quirales en síntesis asimétrica. Recientemente se ha encontrado que las perhidro-1,3-benzoxazinas conformacionalmente restringidas que se muestran en la figura 1 se comportan como excelentes ligandos quirales en la adición de dietilzinc,^{8,9} dimetilzinc^{10,11}, derivados de arilzinc¹² y de alquinilzinc¹³ a aldehídos y a α -cetoésteres.

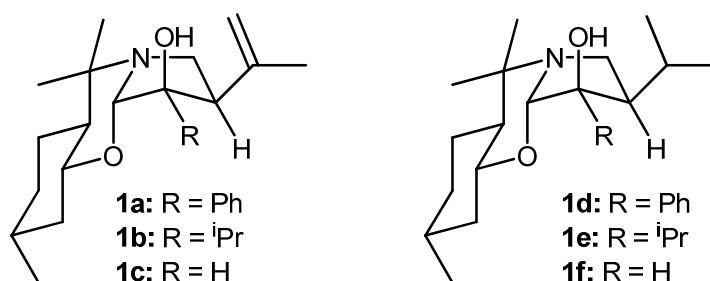


Figura 1

En vista de los buenos resultados obtenidos en la preparación de α -hidroxiésteres quirales por alquinilación y metilación enantioselectivas de α -cetoésteres,^{11,13} hemos querido ampliar nuestro estudio a la monoalquinilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas con derivados de alquinilzinc en presencia de las perhidro-1,3-benzoxazinas **1a-f**, con el propósito de obtener α -hidroxi- α -alquinilcetonas quirales.

Previo a la exposición de los resultados experimentales obtenidos en este trabajo es conveniente realizar una breve revisión sobre los antecedentes bibliográficos que aparecen en la literatura científica relacionados con nuestro trabajo.

⁸ C. Andrés, R. Infante, J. Nieto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2230.

⁹ R. Infante, Y. Hernández, J. Nieto, C. Andrés, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4863.

¹⁰ C. Andrés, R. Infante, J. Nieto, *Synthesis* **2012**, *44*, 1343.

¹¹ R. Infante, J. Nieto, C. Andrés, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4375.

¹² R. Infante, J. Nieto, C. Andrés, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 6691.

¹³ R. Infante, A. Gago, J. Nieto, C. Andrés, *Advanced Synthesis and Catalysis* **2012**, *354*, 2797.

2.- Antecedentes bibliográficos

2.1.-Preparación de α -hidroxicetonas quirales.

Las α -hidroxicetonas (también denominadas aciloínas) ópticamente activas son importantes *building blocks* para muchas aplicaciones en el sector de la química fina y de los productos farmacéuticos. Su estructura está presente en numerosos fármacos como antidepresivos, inhibidores selectivos de la proteína β -amiloide, antibióticos antitumorales, agentes antifúngicos y medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades como el Alzheimer.^{14,15} Así mismo, son utilizadas como intermedios en la preparación de una gran variedad de productos naturales y también se han empleado como auxiliares quirales y como ligandos en síntesis asimétrica.¹⁶

¹⁴ (a) T. Tanaka, M. Kawase, S. Tani, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 501. (b) O. B. Wallace., D. W. Smith, M. S. Deshpande., C. K. M. Polson., Felsenstein., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1206. (c) Q. K. Fang, Z. Han, P. Grover, D. Kessler, C. H. Senanayake, S. A. Wald, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3659. (d) V. M. Girijavallabhan, A. K. Ganguly, P. A. Pinto, O. Z. Sarre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 349-352.

¹⁵ (a) W. Adam, M. Lazarus, C. R. Saha-Möller, P. Schreier *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 837. (b) P. Hoyos, J.-V. Sinisterra, F. Molinari, A. Alcántara, P. Domínguez de María, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 288.

¹⁶ (a) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4150 (a) D. Gala, D. J. DiBenedetto, J. E. Clark, B. L. Murphy, D. P. Schumacher, M. Steinman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 611b) T. Konishi, T. Miyaoka, Y. Tajima, S. Oida. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2241.

Por lo tanto, debido a su enorme utilidad, se han desarrollado numerosos métodos catalíticos de construcción de compuestos carbonílicos α -heterofuncionalizados¹⁷ y en particular de α -hidroxicetonas.

Entre las diferentes vías sintéticas que se han desarrollado para la preparación de α -hidroxicetonas quirales destacan las mostradas en el esquema 3: (1) la α -hidroxilación enantioselectiva de cetonas,¹⁸ (2) la cetohidroxilación de olefinas,¹⁹ (3) la mono-oxidación asimétrica de 1,2-dioles enantioenriquecidos y de *meso*-1,2-dioles,²⁰ (4) la monoación nucleófila o la reducción enantioselectiva de compuestos 1,2-dicarbonílicos;²¹ (5) la resolución cinética oxidativa de racematos de α -hidroxicetonas,²² (6) el acoplamiento redox de dos restos carbonilos²³, (7) la oxidación enantioselectiva de enolatos y la dihidroxilación asimétrica de Sharpless de éteres enólicos²⁴ y (8) la condensación benzoínica en presencia de catalizadores quirales.²⁵

¹⁷ (a) A.M.R.Smith, K.K. Hii, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1637. (b) J.M.Janey, *Angew. Chem.Int.Ed.*, **2005**, *44*, 4292. (c) B.Plietker, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2005**, *16*, 3453.

¹⁸ (a) F. A. Davis, B. C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919–934. (b) B. Plietker *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3453. (c) J. Streuff, *Synlett* **2013**, *24*, 276 y referencias en el mismo.

¹⁹ (a) B. Plietker *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1919. (b) B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8287. (c) B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2403. (d) B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7123.

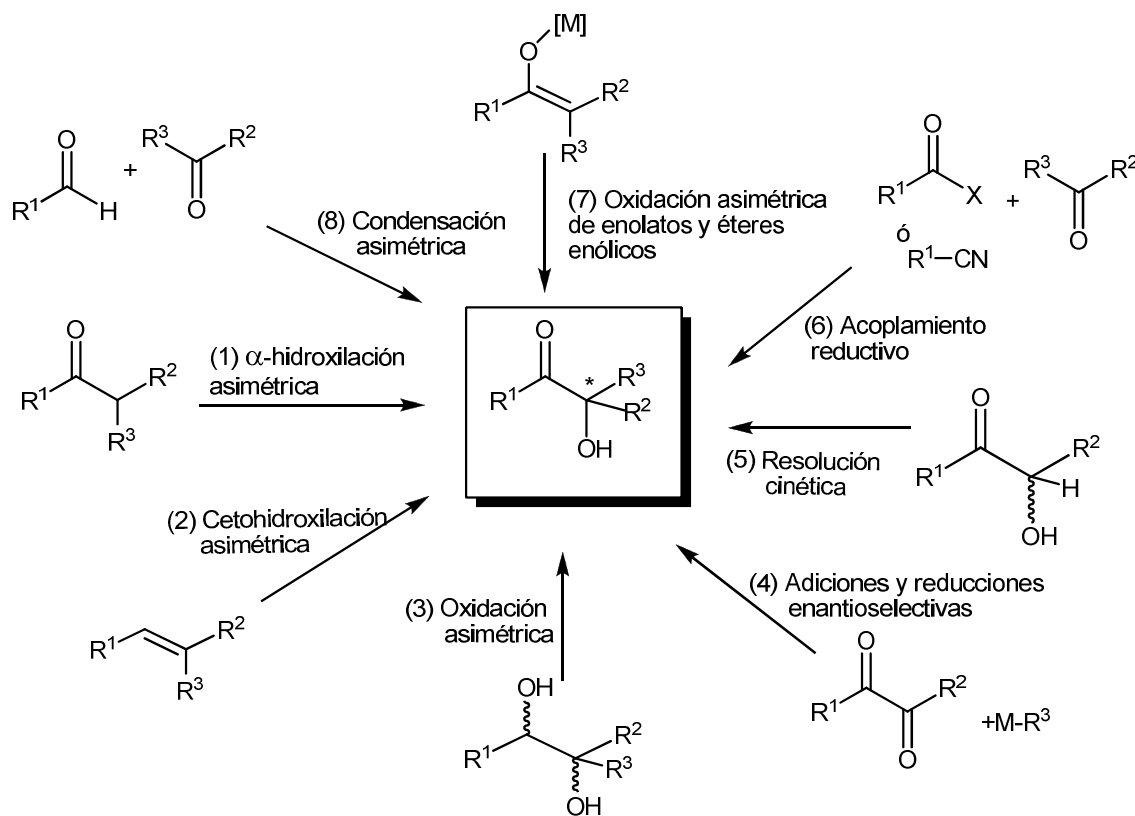
²⁰ (a) O. Onomura, H. Arimoto, Y. Matsumura, Y. Demizu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8668. (b) D. Minato, H. Arimoto, Y. Nagasue, Y. Demizu, O. Onomura, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6675. (c) O. Onomura, H. Arimoto, Y. Matsumura, Y. Demizu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8668. (d) C. E. Müller, R. Hrdina, R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6309. (e) C. E. Müller, D. Zell, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9647.

²¹ (a) T. Koike, K. Murata, T. Ikariya, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3833. (b) Y. Lu, S. K. Woo, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13876. (c) C-W. Cho, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 891. (d) R. R. Huddleston, H-Y. Jang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11488. (e) X. Feng, Y. Nie, J. Yang, H. Du, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 624. (f) P. K. Dhondi, P. Carberry, L. B. Choi, J. D. Chisholm, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9590.

²² (a) P. Muthupandi, S. K. Alamsetti, G. Sekar *Chem. Commun.* **2009**, 328. (b) S. K. Alamsetti, P. Muthupandi, G. Sekar. *Chem.Eur. J.* **2009**, *15*, 5424.

²³ (a) J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8661. (b) A. Fernández-Mateos, P. H. Teijón, L. M. Burón, R. R. Clemente, R. R. González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973.

²⁴ (a) F. A Davis, B. C. Chen, *Formation of C-O bonds by oxygenation of enolates*. In *Stereoselective synthesis*; G. Helmchen, R. W. Hoffman, E. Mulzer, E. Schaumann, Eds.; Thieme: Stuttgart-New York,



Esquema 3

De todas estas vías, la monoadición enantioselectiva de reactivos nucleófilos a 1,2-dicetonas en presencia de catalizadores quirales apenas ha sido explorada debido a la dificultad de conseguir un buen enantiocontrol ya que se trata de compuestos bastante reactivos y la reacción no catalizada compite fácilmente con la catalizada. Además hay que añadir la dificultad que implica detener la reacción en la monoadición con buen rendimiento. Los compuestos organozíncicos como dietilzinc, dimetilzinc ó los alquilzincos, son nucleófilos mucho menos reactivos que otros organometálicos habituales como organomagnesianos y organolíticos que en presencia de un ligando quiral se comportan como excelentes nucleófilos,⁶ lo que permite solucionar ambos problemas.

1996; Vol. 8, p 4497.(b) P. C. Zhou, F. A. Davis. In *Asymmetric oxidation reactions*; T. Katsuki, Ed.; Oxford University Press: Oxford, 2001; p 128. Ver también la referencia 18.

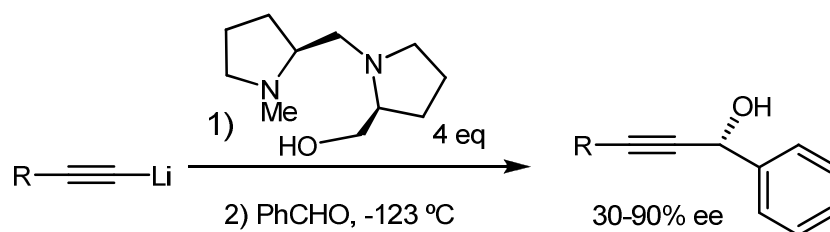
²⁵ (a) D. Enders, U. Kallfass *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743..(b) X. Linghu, J. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2534. (c) D. Enders, A. Grossmann, J. Fronert, G. Raabe, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6282. (d) N. Marion, S. Diez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988. (e) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3492. (f) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463. (g) P. Lehwald, M. Richter, C. Röhr, H-W. Liu, M. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2389.

2.2- Alquinilaciones enantioselectivas de compuestos carbonílicos empleando organozíncicos.

Como ya se ha comentado, en este trabajo nos propusimos estudiar la monoalquinilación enantioselectiva de compuestos 1,2-dicarbonílicos con derivados de alquinilzinc en presencia de perhidro-1,3-benzoxazinas quirales, con el propósito de obtener α -hidroxi- α -alquinilcetonas quirales. Por lo tanto, es conveniente realizar una rápida revisión bibliográfica sobre los antecedentes que aparecen en la bibliografía sobre la alquinilación enantioselectiva de compuestos carbonílicos empleando derivados de alquinilzinc.²⁶

2.2.1- Alquinilaciones enantioselectivas de aldehídos.

La primera adición asimétrica de un alquino a un grupo carbonilo fue descrita por Mukaiyama en 1979,²⁷ quien estudió la adición de derivados de alquinillitio a benzaldehído. A $-123\text{ }^{\circ}\text{C}$ la reacción transcurre con buena enantioselectividad pero necesita la presencia de hasta 4 equivalentes de la bispirrolidina quiral del esquema 4.



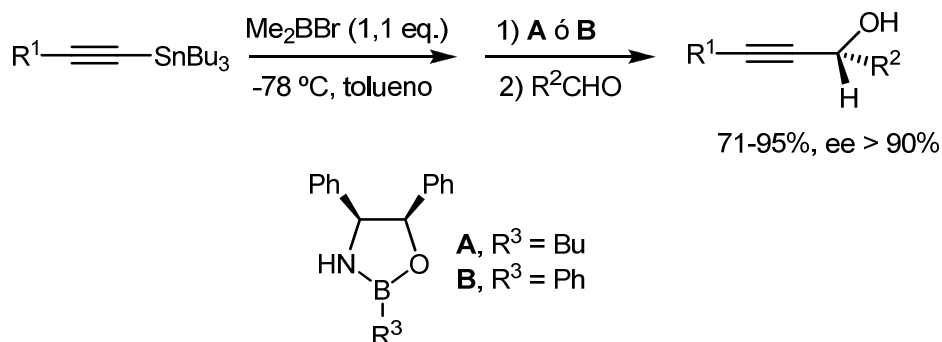
Esquema 4

Corey y colaboradores describen la primera reacción de alquinilación enantioselectiva empleando cantidades subestequiométricas de una oxazaborodina quiral como ligando y utilizando alquinilboranos como reactivos nucleófilos,²⁸ los cuales se prepararon *in situ* vía transmetalación de alquinilestannanos con bromodimetilborano.(Esquema 5).

²⁶ Reviews sobre alquinilación asimétrica de compuestos carbonílicos catalizada por complejos metálicos. (a) L. Pu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9873. (b) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095. (c) G. Lu, Y. M. Li, X. S. Li, A. S. C. Chan, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1736. (d) B. M. Trost, A. H. Weissb. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963.

²⁷ T. Mukaiyama, K. Suzuki, K. Soai, T. Sato, *Chem. Lett.* **1979**, 447.

²⁸ E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3151.



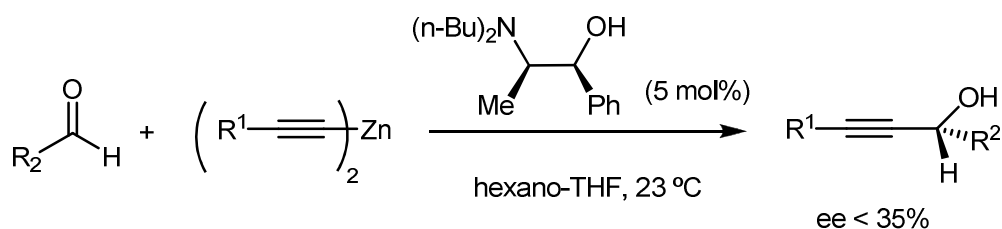
Esquema 5

A pesar de estos ejemplos, el uso de reactivos derivados de alquinillitio o alquinilboro en este tipo de reacciones es muy limitado.

Como ya he señalado anteriormente, los compuestos organozínicos son organometálicos mucho menos reactivos aunque en presencia de un ligando quiral se comporten como excelentes nucleófilos. Esto permite utilizar el ligando quiral en cantidades catalíticas y no estequiométricas y realizar la reacción a mayor temperatura, muchas veces a temperatura ambiente.

Los alquinilzinc presentan muy buena tolerancia a un gran número de funciones, como por ejemplo, ésteres o amidas y una lenta velocidad de adición a grupos carbonilo en ausencia de ligandos básicos lo que incrementa la versatilidad de estos compuestos.

El primer ejemplo que aparece en la literatura científica sobre el uso de dialquinilzinc en adiciones asimétricas al grupo carbonilo fue llevado a cabo por Soai y colaboradores y se empleó como ligando quiral el derivado de efedrina del esquema 6 que había proporcionado muy buenos resultados en la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos. Sin embargo, aunque se obtuvieron buenos rendimientos en el alcohol propargílico (36-98%), las enantioselectividades fueron muy modestas (ee < 35%).²⁹



Esquema 6

²⁹ S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 937.

Como se pone en evidencia en este ejemplo, es importante señalar que en general no existen ligandos quirales que proporcionen buenas enantioselectividades en la adición de diferentes organozínicos a compuestos carbonílicos, probablemente debido a la diferente reactividad de las distintas especies organozínicas (dimetilzinc < dietilzinc < difenilzinc < alquilzinc). Para obtener buenas enantioselectividades es necesario utilizar un ligando quiral diferente para cada derivado de zinc.

El uso de especies del tipo etilalquilzinc o metilalquilzinc preparadas *in situ* previo a la adición del compuesto carbonílico, mejora considerablemente los resultados que se obtienen con reactivos bisalquilzínicos.³⁰ La competencia entre la alquilación y la alquilación puede controlarse eligiendo correctamente el disolvente, el ligando quiral y las condiciones de reacción.

Otra estrategia exitosa para la alquilación enantioselectiva de aldehídos ha consistido en el uso de ligandos unidos a titanio. Es posible que el catalizador con titanio actúe sólo como un ácido de Lewis quiral, que al coordinarse al aldehído permita discriminar entre sus dos caras enantiotópicas y, además, al hacerle más electrófilo, aumente la velocidad de adición del alquilzinc. Sin embargo, estudios mecanísticos recientes³¹ sobre la adición de derivados de alquilzinc catalizada por titanio indican que es probable que el grupo alquilo esté unido directamente al átomo de titanio del catalizador a través de una transmetalación (Zn-Ti) y es el complejo de organotitanio el responsable de la adición al aldehído.³²

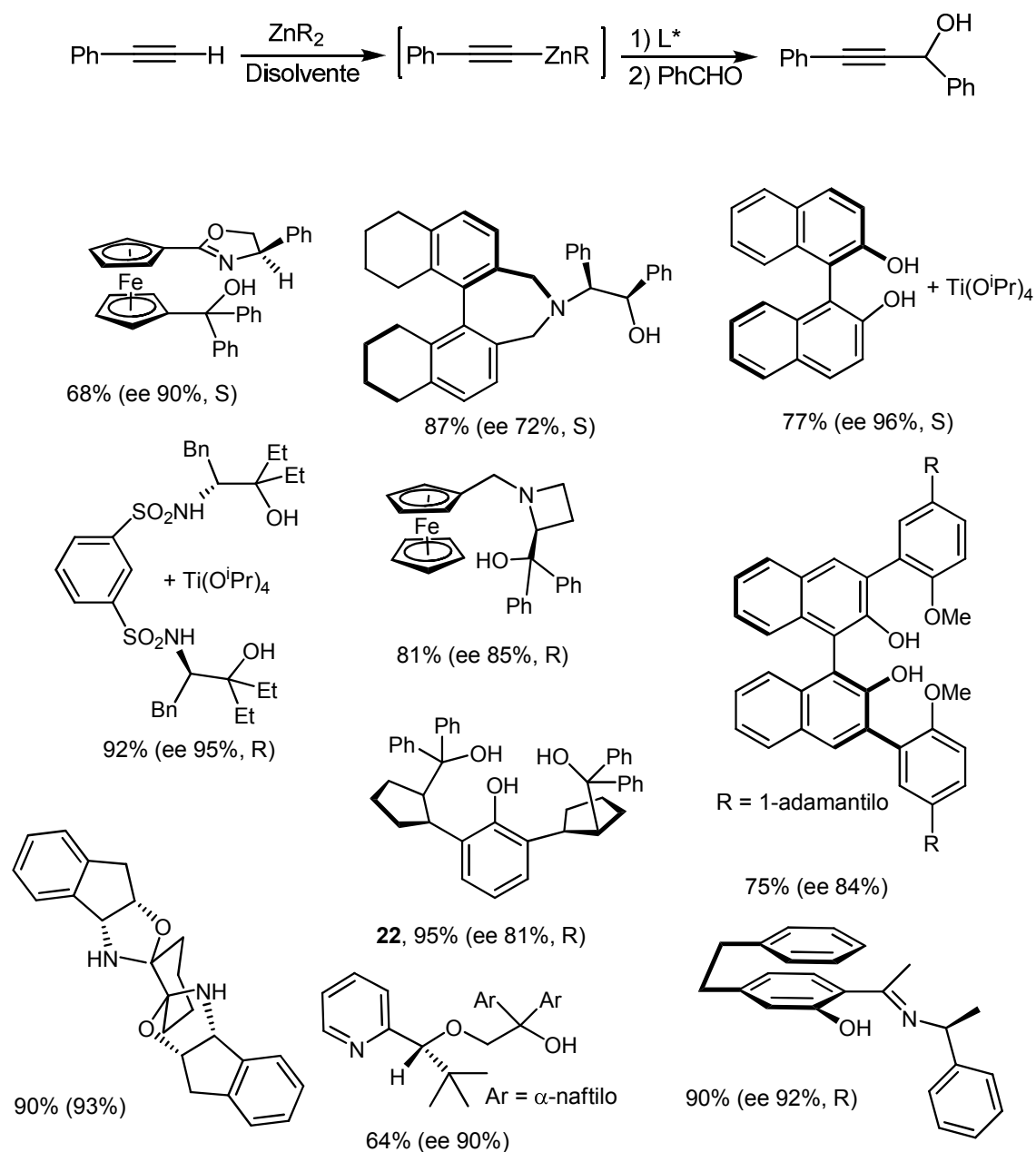
Algunos de los ligandos utilizados³³, así como los rendimientos y excesos enantioméricos de la adición de fenilacetileno a benzaldehído, pueden verse en el esquema 7.

³⁰ M. Ishizaki, O. Hoshino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901.

³¹ H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355 y referencias citadas en el mismo.

³² K.-H. Wu, H.-M. Gau, *Organometallics* **2004**, *23*, 580.

³³ (a) M. Ishizaki, O. Hoshino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901. (b) G. Gao, D. Moore, R. G. Xie, L. Pu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143. (c) M.-H. Xu, L. Pu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4555. (d) M. Li, X.-Z. Zhu, K. Yuan, B.-X. Cao, X.-L. Hou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 219. (e) S. Dahmen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2113. (f) M. Ni, R. Wang, Z. Han, B. Mao, C. Da, L. Liu, C. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1659. (g) Y.-F. Kang, R. Wang, L. Liu, C.-S. Da, W.-J. Yang, Z.-Q. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 863. (h) B. M. Trost, A. H. Weiss, A. J. Wangelin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8. (i) C. Wolf, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10996. (j) J. Ruan, G. Lu, L. Xu, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 76. (k) M.-C. Wang, Q.-J. Zhang, W.-X. Zhao, X.-D. Wang, X. Ding, T.-T. Jing, M.-P. Song, *J. Org. Chem.*



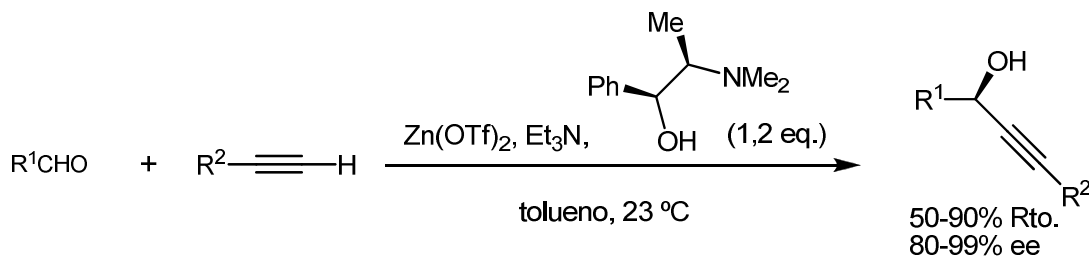
Esquema 7

Carreira y colaboradores han sido pioneros en la elaboración de una estrategia alternativa para llevar a cabo este tipo de adiciones mediante la generación *in situ* del reactivo organozíncico usando $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ³⁴ y un alquino terminal en presencia de una

2008, 73, 168. (l) J-C. Zhong, S-C. Hou, Q-H. Bian, M-M. Yin, R-S. Na, B. Zhang, Z.-Y. Li, S-Z. Liu, M. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3069.

³⁴ (a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11245. (b) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806. (c) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am.*

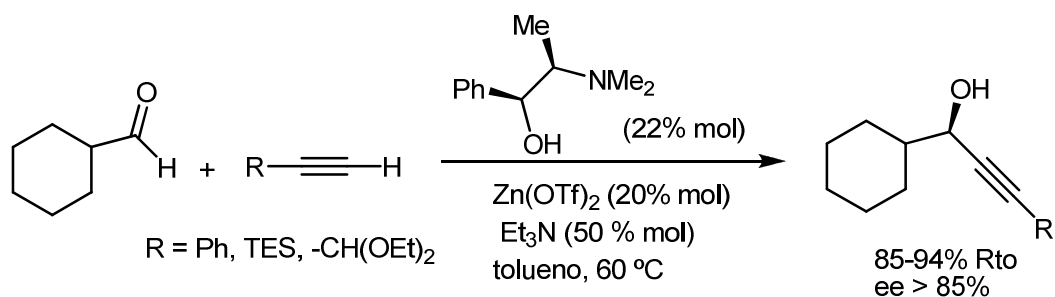
amina como la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina. Los resultados que se obtienen, en cuanto a enantioselectividad, utilizando como ligando quiral 1.2 equivalentes de (+)-N-metilefedrina son excelentes. (Esquema 8).



Esquema 8

Lo más interesante es que la reacción también funciona utilizando cantidades catalíticas de Zn(OTf)_2 , del derivado de efedrina y de la trietilamina a 60 °C sin apenas pérdida de la enantioselectividad.

Este protocolo puede aplicarse a una gran diversidad de aldehídos y estas condiciones parecen ser las condiciones ideales para la adición enantioselectiva de alquinos a aldehídos alifáticos. (Esquema 9).^{34c}

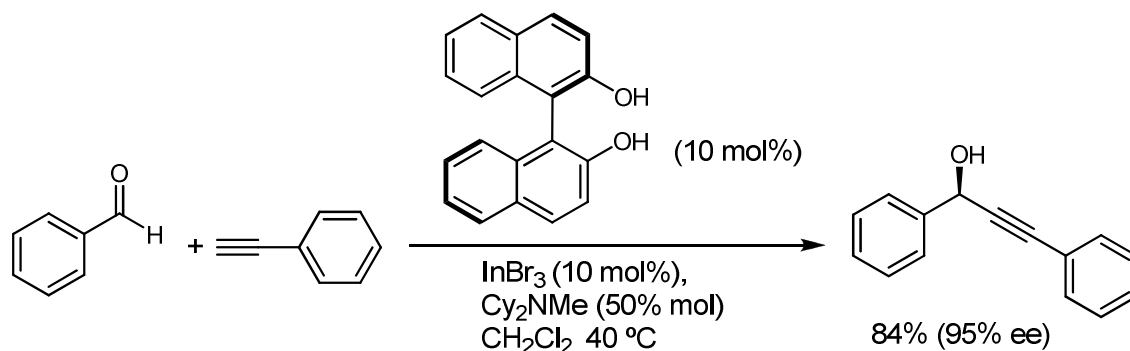


Esquema 9

Esta estrategia de metalación en condiciones suaves para la alquilación de aldehídos no se limita únicamente al uso de sales de zinc. Por ejemplo Shibasaki lleva a cabo la alquilación de aldehídos en presencia de BINOL (10% mol), bromuro de indio

Chem. Soc. **2001**, *123*, 9687. (d) For a review, see: D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373.

(III) (10% mol) y dicitlohexilmetilamina (50%) con buenos resultados como se muestra en el esquema 10.³⁵



Esquema 10

2.2.2- Alquinilaciones enantioselectivas de cetonas.

Aunque la alquinilación enantioselectiva de cetonas³⁶ representa la estrategia más convergente y eficaz para la síntesis de alcoholes propargílicos terciarios ópticamente activos, ya que estos no pueden prepararse por métodos de reducción, existen pocos ejemplos descritos en la bibliografía científica sobre este tipo de reacciones.³⁷

El primer ejemplo de alquinilación enantioselectiva de una cetona fue desarrollado por la compañía Merck & DuPont, en la síntesis del fármaco Efavirez utilizado para combatir el SIDA (Esquema 11).³⁸ El 1,2-aminoalcohol quiral del esquema 11 se trató con dimetilzinc y posteriormente con un acetiluro metálico para formar el correspondiente zincato. La adición a la trifluorometilcetona proporcionó el correspondiente alcohol terciario. Uno de los hechos más destacables de esta síntesis, es

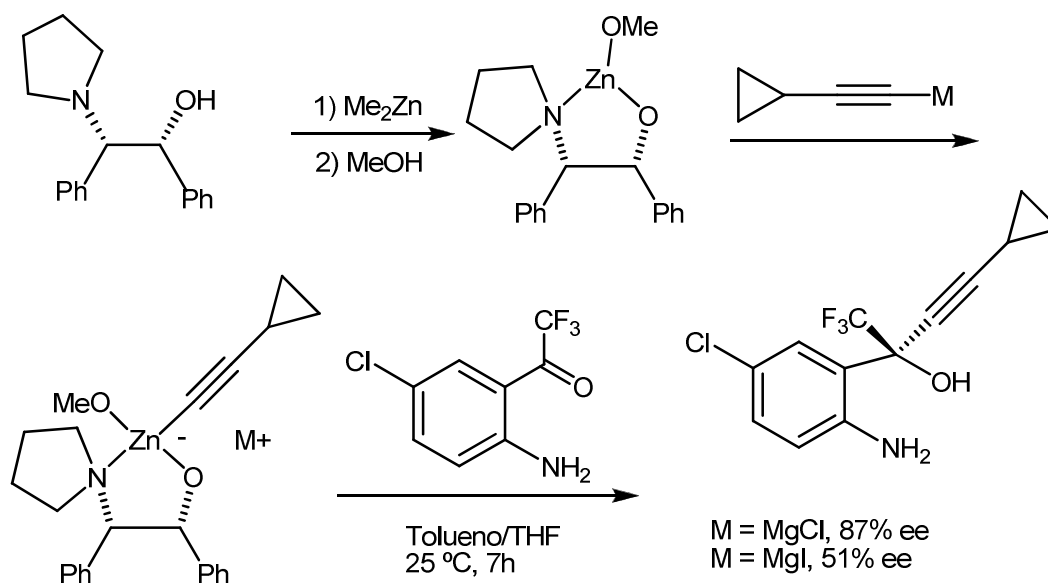
³⁵ R. Takita, K. Yakura, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760.

³⁶ a) M. Hatano, K. Ishihara, *Synthesis*, **2008**, 1647-1675. b) M. Shibasaki, M. Kanai, *Chem Rev*, **2008**, *108*, 2853-2873.

³⁷ D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284-287.

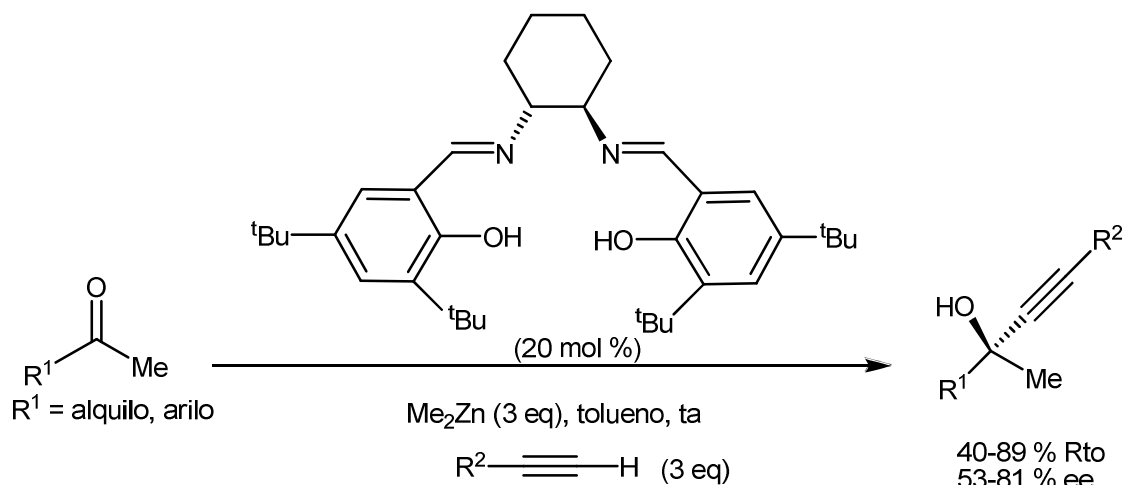
³⁸ a) A. S. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8937. b) L. Tan, C. Chen, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711. c) F. Xu, R. A. Reamer, R. Tillyer, J. M. Cummins, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, D. B. Collum, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11212.

que la naturaleza del contraión del acetiluro metálico afectó de manera decisiva a la enantioselectividad de la reacción.



Esquema 11

Por otro lado, Cozzi ha sido el pionero en desarrollar un método general para la alquilación catalítica de cetonas utilizando reactivos organozínicos y como fuente de quiralidad un ligando tipo salen. Así, adicionó un acetileno sililado o fenilacetileno a distintas cetonas, tanto arílicas como alquílicas.³⁹ (Esquema 12).



Esquema 12

³⁹ P. G. Cozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895 – 2898.

Katsuki y colaboradores prepararon un ligando salen análogo (Figura 2) y más voluminoso, con el objetivo de mejorar la enantioselectividad obtenida por Cozzi. En este caso se llevó a cabo la reacción sobre arilmetilcetonas consiguiendo su propósito. Los ee obtenidos variaban en general entre el 71% y 91% en las cetonas ensayadas.⁴⁰

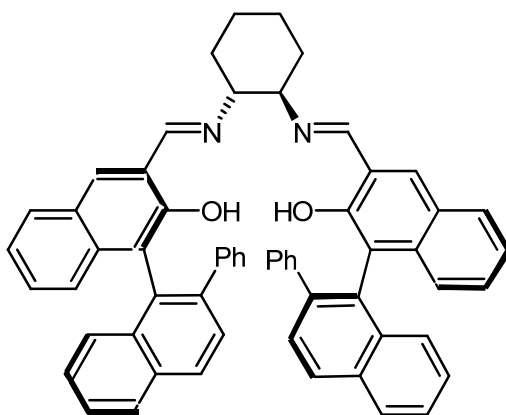


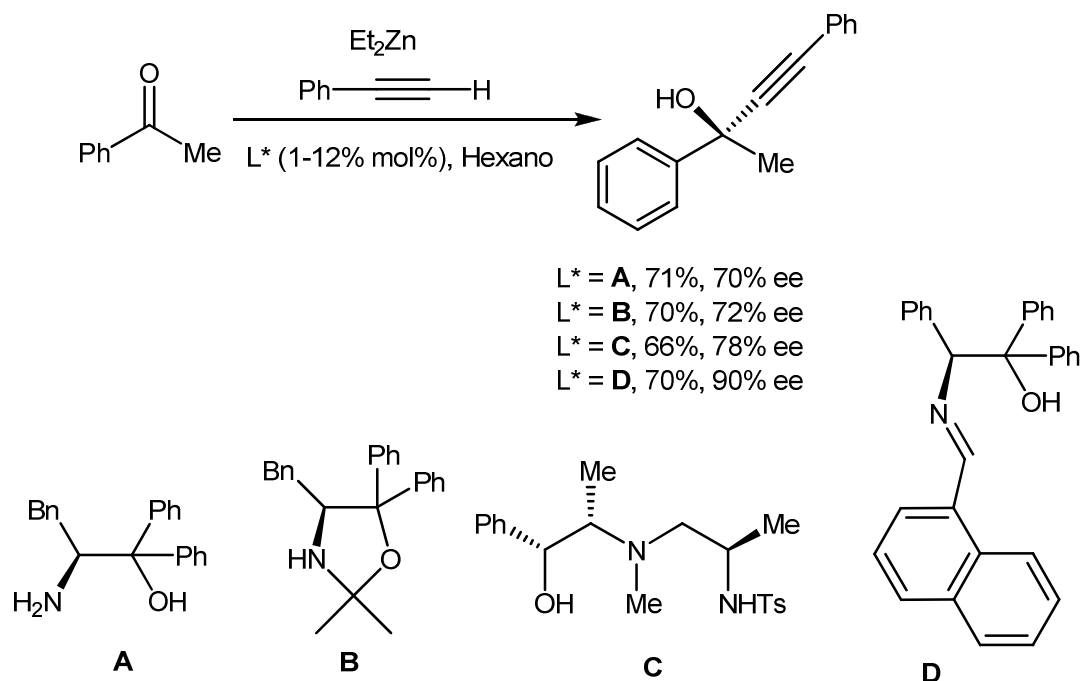
Figura 2

Más recientemente han ido apareciendo en la bibliografía científica otros ligandos con estructuras diferentes para esta reacción, como son las bases de Schiff, oxazolininas y aminoalcoholes (esquema 13).⁴¹ Estos ligandos aceleran y transfieren la quiralidad en la reacción de fenilacetileno y acetofenona en presencia de dimetil o dietilzinc en tolueno para proporcionar el correspondiente alcohol propargílico con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades elevadas. Cabe destacar el exceso enantiomérico encontrado con la base de Schiff **D**⁴² ensayada por Wang con una cantidad muy pequeña de ligando quiral (1 mol%).

⁴⁰ B. Saito, T. Katsuki, *Synlett*, **2004**, 42, 1557-1560.

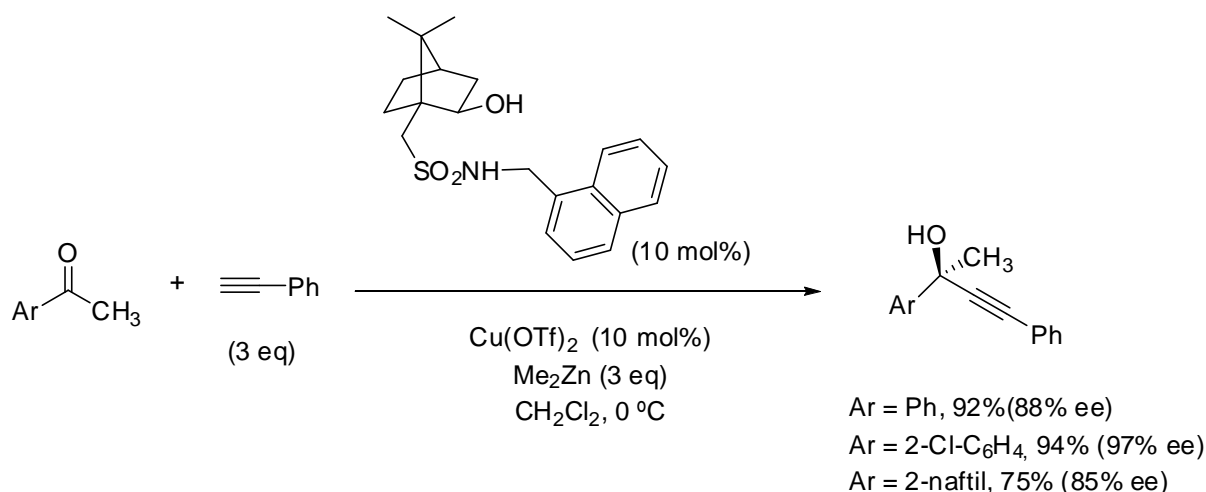
⁴¹ a) L. Liu, Y. F. Kang, R. Wang, Y. F. Zhou, C. Chen, M. Ni, M. Z. Gong, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3757. b) Y. F. Kang, L. Liu, R. Wang, Y. F. Zhou, W. J. Yan, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 243. c) J. Mao, B. Wan, F. Wu, S. Lu, *J. Mol. Catal. A.:Chem.* **2005**, 237, 126.

⁴² a) C. Chen, L. Hong, Z. Q. Xu, L. Liu, R. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2277. b) Q. Wang, B. Zhang, G. Hu, C. Chen, Q. Zhao, R. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1161.



Esquema 13

Otra estrategia prometedora en la alquiniación de cetonas ha sido desarrollada por Chan, que utiliza como catalizador un ácido de Lewis compuesto de un ligando sulfonamida y triflato de cobre (II). De esta manera consigue aumentar la electrofilia del carbono cetónico obteniendo altos rendimientos y muy buen enantiocontrol en adiciones de fenilacetileno a arilmethylcetonas.⁴³

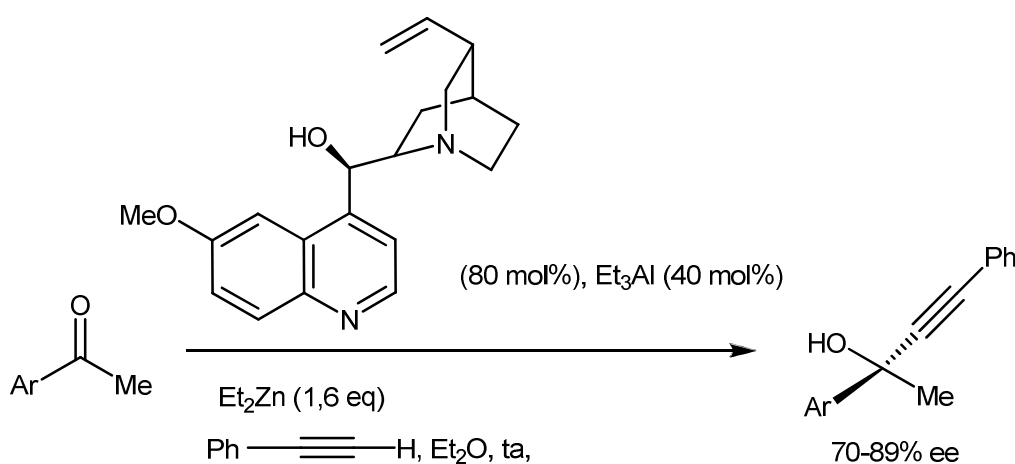


Esquema 14

⁴³ G. Lu, X. Li, X. Jia, W. L. Chan, A. S. C. Chan . *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5057.

Posteriormente, se han empleado otros ligandos derivados de canforsulfonamida⁴⁴ y de N-tosilprolina⁴⁵ en la alquinilación de cetonas junto con triflato de cobre (II).

También se ha empleado el complejo aluminico formado entre el alcaloide quinina y Et₃Al como inductor de quiralidad en la adición enantioselectiva de fenilacetileno a cetonas aromáticas con buenos ee, pero empleando cantidades de ligando muy altas (80 mol%)⁴⁶ (Esquema 15).



Esquema 15

Al igual que con los aldehídos, la alquinilación enantioselectiva de cetonas también ha sido llevada a cabo empleando sistemas con titanio. Así, de manera independiente, Cozzi⁴⁷ y Wang⁴⁸ han desarrollado un sistema BINOL-Ti para la alquinilación catalítica enantioselectiva de cetonas. Mientras Cozzi emplea cantidades estequiométricas de fenilacetiluro de titanio en presencia de cantidades catalíticas de BINOL para la adición a arilcetonas (esquema 16), Wang utiliza un complejo

⁴⁴ G. Lu, X. Li, Y. M. Li, F. Y. Kwong, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1926.

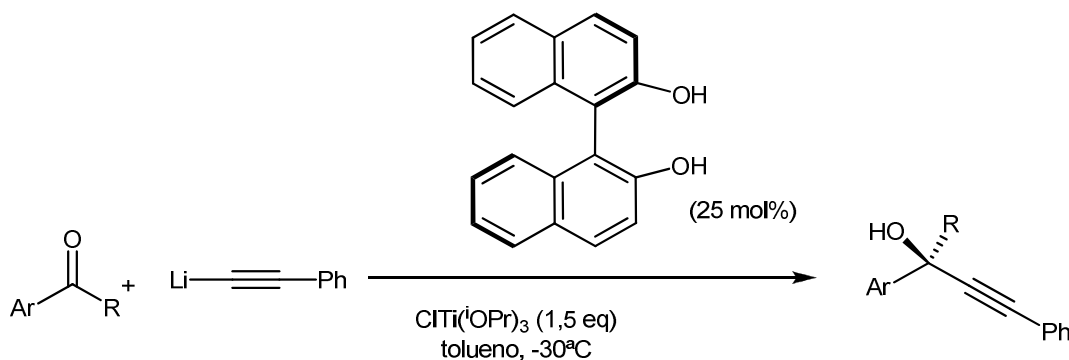
⁴⁵ G. L. Liu., R. Wang, Y-F. Kang, H-Q. Cai, C. Chen, *Synlett* **2006**, 1245-1249.

⁴⁶ G. L. Liu., R. Wang, Y-F. Kang, C. Chen, Z-Q. Xu, Y-F. Ahou, M. Ni, H-Q. Cai, M-Z. Gong, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1084-1086.

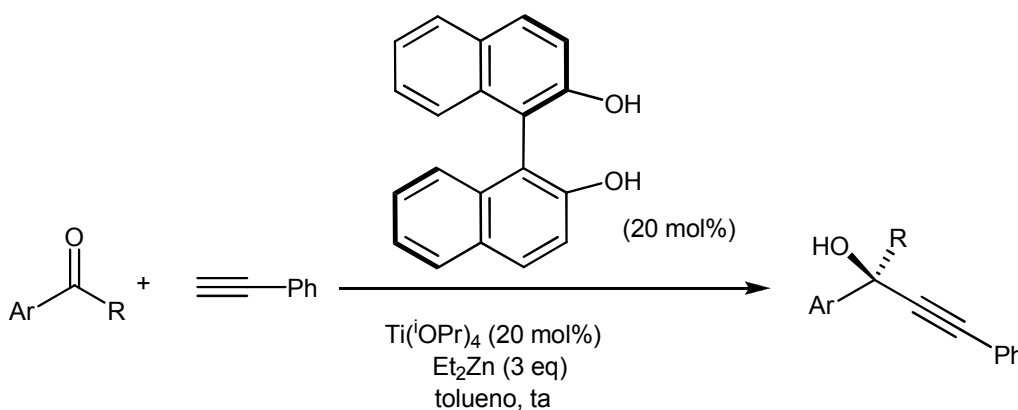
⁴⁷ P. G. Cozzi, S. Alesi, *Chem. Commun.* **2004**, 2448-2449.

⁴⁸ Y. Zhou, R. Wang, S. Xu, W. Yan, L. Liu, Y. Kang, Z. Han, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4147.

preformado BINOL-Ti como catalizador en la adición de fenilacetiluros de zinc tanto a arilcetonas como a cetonas alifáticas (Esquema 17).



Esquema 16



Esquema 17

No hemos encontrado en la bibliografía científica ningún ejemplo de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a compuestos 1,2-dicarbonílicos. Sí que aparecen algunos ejemplos en la literatura científica reciente de adiciones enantioselectivas a α -cetoésteres que comentaré en el siguiente apartado.

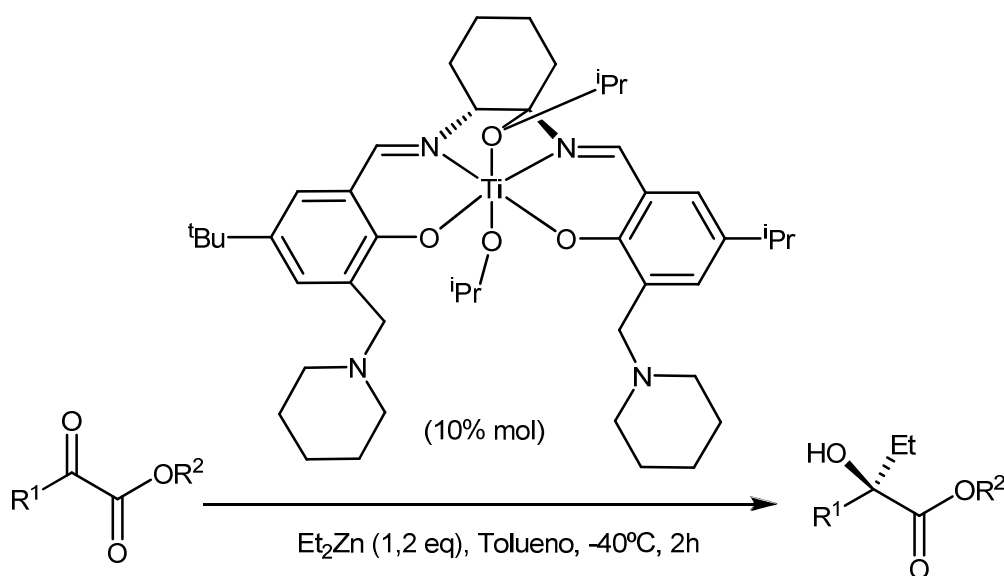
2.3.- Adiciones enantioselectivas de reactivos organozíncicos a α -cetoésteres.

Aunque las adiciones diastereoselectivas de organometálicos a α -cetoésteres utilizando distintos auxiliares quirales han sido ampliamente estudiadas,⁴⁹ el número de métodos catalíticos enantioselectivos es escaso.

⁴⁹J. K. Whitesell, D. Deyo, A. Bhattacharya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 802.y referencias citadas en el mismo.

En lo que a las adiciones de organozínicos se refiere, los α -cetoésteres no presentan el problema de la menor reactividad de cetonas ya que tienen un grupo carbonilo mucho más electrófilo debido al efecto electroattractor del grupo éster. Sin embargo, este exceso de reactividad puede ser un problema debido a que la reacción no catalizada compite con la catalizada. De hecho, el propio cetoéster puede actuar como ligando quelato aumentando dramáticamente la reactividad del organozíncico y por lo tanto contribuir a la formación del producto racémico al aumentar la reacción de fondo. Así pues, el ligando quiral debe proporcionar suficiente actividad para minimizar la reacción no catalizada que conduce a la mezcla racémica, disminuyendo así la pureza óptica del producto deseado.

La primera reacción asimétrica empleando reactivos organometálicos de zinc a α -cetoésteres apareció en 2002 y se debe a Kozlowski, quien empleando ligandos de tipo salen junto con tetraisopropóxido de titanio y dietilzinc consigue la etilación de α -cetoésteres con enantioselectividades moderadas y muy variables dependiendo del sustrato de partida (Esquema 18).⁵⁰

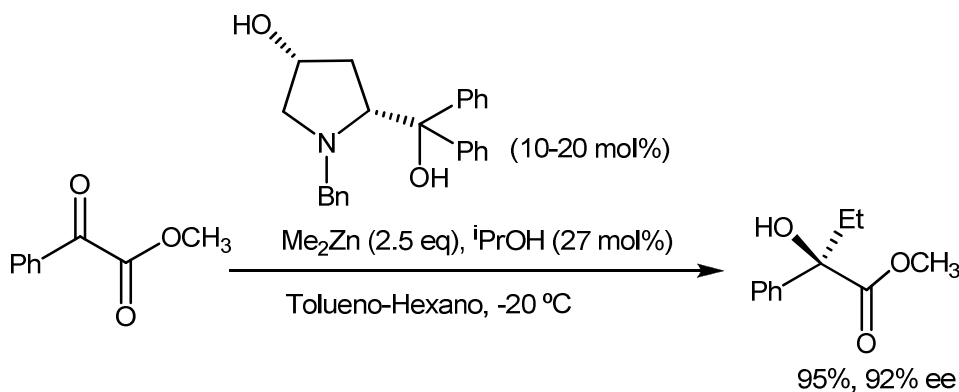


Esquema 18

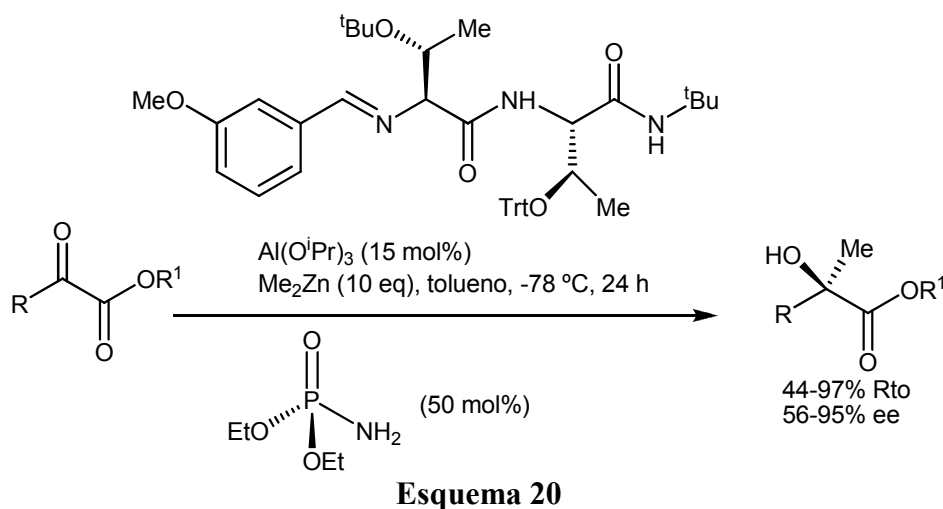
Un año más tarde, el grupo de Shibasaki publicó la adición asimétrica de dimetilzinc sobre los mismos sustratos. Empleando un derivado de prolina, dimetilzinc en tolueno e isopropanol como aditivo consiguió rendimientos químicos y

⁵⁰ E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3781-3784.

enantioselectividades en los α -hidroxiésteres finales de moderados a buenos. Sin embargo, la reacción implica una adición muy lenta del dimetilzinc (varias horas) y de nuevo los excesos enantioméricos varían significativamente unos de otros dependiendo del sustrato de partida.⁵¹ Los resultados obtenidos para uno de esos ejemplos se muestran en el esquema 19.



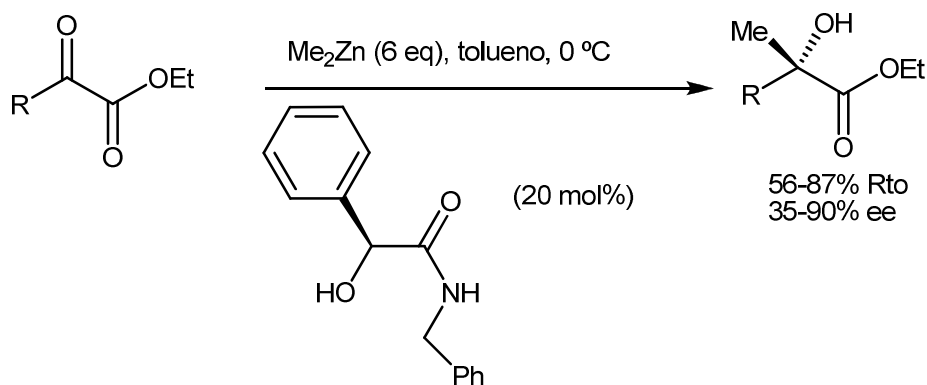
En 2005 Hoveyda empleando un complejo aluminico formado por dos aminoácidos como ligando quiral y un fosforamidato aquiral como aditivo llevó a cabo la adición enantioselectiva de dietilzinc y dimetilzinc a α -cetoésteres (esquema 20). Si bien es cierto que encontró buenos ee para la adición de dimetilzinc (hasta 95% ee), la reacción requería realizar la adición a -78 °C con un gran exceso de organozincico (10 eq) y añadiendo éste sin disolvente, para lo cual fue necesario su manejo en una caja seca, resultando así la operatividad bastante compleja.⁵²



⁵¹ K. Funabashi, M. Jachmann, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489.

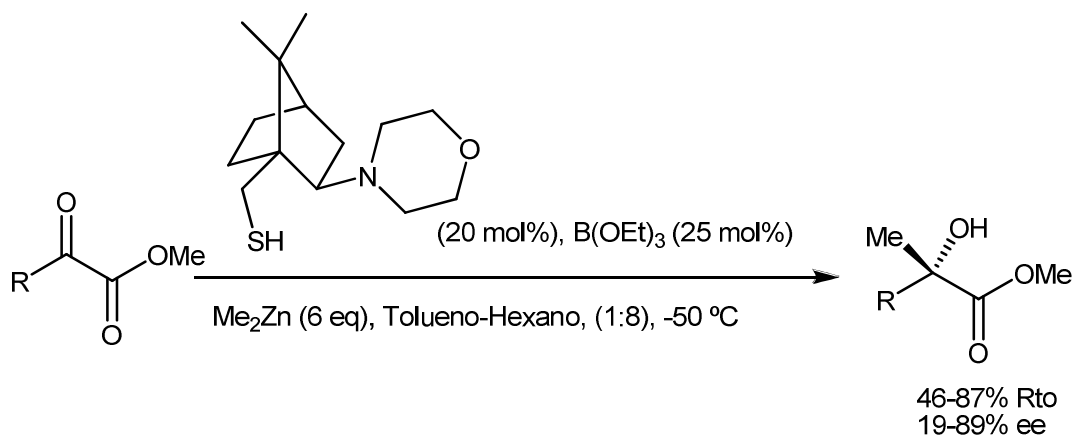
⁵² L. C. Wieland, H. Deng, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15453.

Por su parte el grupo de Pedro ha descrito la metilación enantioselectiva de α -cetoésteres empleando ligandos de tipo mandelamida a 0 °C y usando dimetilzinc en tolueno (esquema 21). Las enantioselectividades encontradas fueron bastante variables, entre el 35-90% de ee.⁵³



Esquema 21

El grupo de Uang, empleando un aminoriol quiral con estructura análoga a la del MIB (que ha sido empleado con éxito en adiciones de organozínicos a aldehídos por el mismo autor) y B(OEt)₃ como aditivo aquiral, también ha llevado a cabo la adición asimétrica de dimetilzinc sobre α -cetoésteres. Al igual que en los otros artículos descritos, se obtuvieron los α -hidroxiésteres con enantioselectividades desiguales (esquema 22).⁵⁴

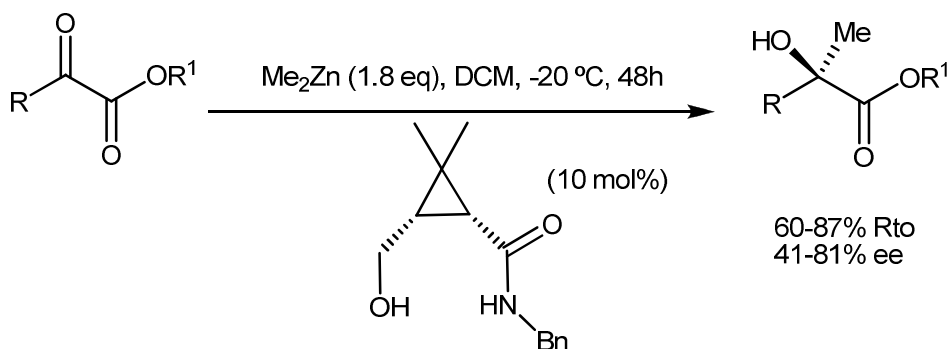


Esquema 22

⁵³ G. Blay, I. Fernandez, A. Marco-Alexandre, J. R. Pedro, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1287.

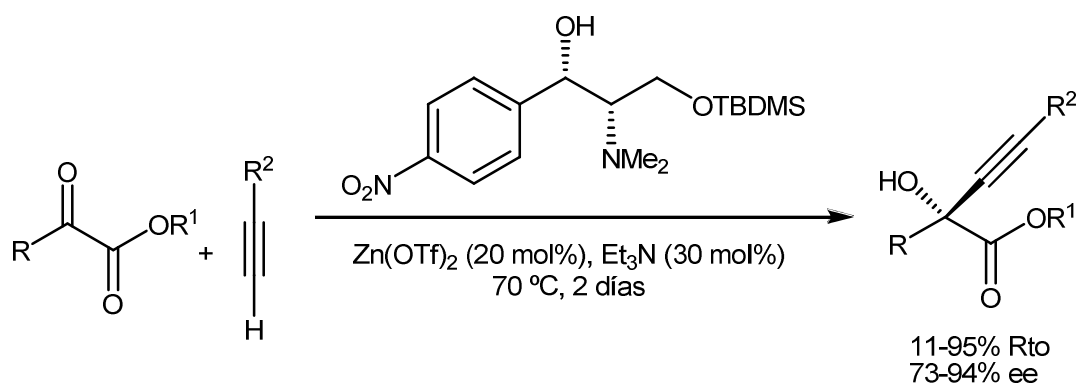
⁵⁴ H. H-L. Wu, P. Y. Wu, Y. Y. Shen, B. J. Uang, *J. org. Chem.* **2008**, *73*, 6445.

Más recientemente Wang también consigue preparar de manera enantioselectiva, aunque con un modesto enantiocontrol, α -hidroxiésteres por adición de dimetilzinc a α -cetoésteres en presencia de un aziridinoalcohol quiral conformacionalmente restringido (esquema 23).⁵⁵



Esquema 23

Respecto de la preparación de alcoholes propargílicos quirales mediante adición nucleófila de derivados de alquínilzinc a α -cetoésteres, solamente hemos encontrado un trabajo en la bibliografía donde se utilizó el aminoalcohol del esquema 24 como inductor de la quiralidad y se utilizó derivados de alquínilzinc preparados *in situ* utilizando el protocolo descrito por Carreira.^{34a} En estas condiciones se obtuvieron excelentes rendimientos y altos ee para cetoésteres con restos aromáticos, sin embargo los rendimientos químicos con cetoésteres alquílicos enolizables fueron muy pobres, aunque los ee fueron elevados.⁵⁶

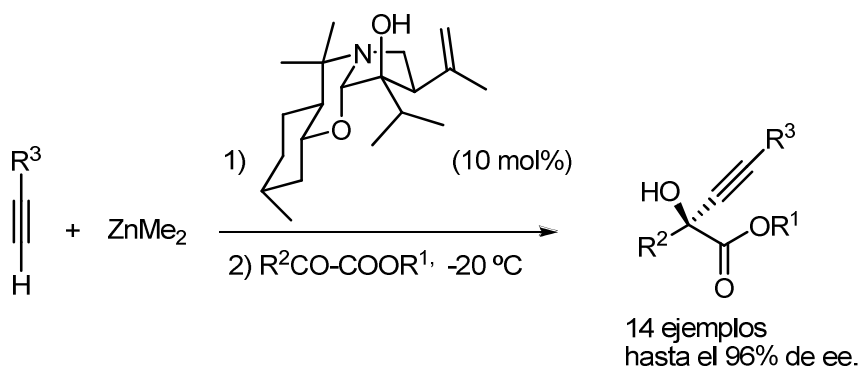
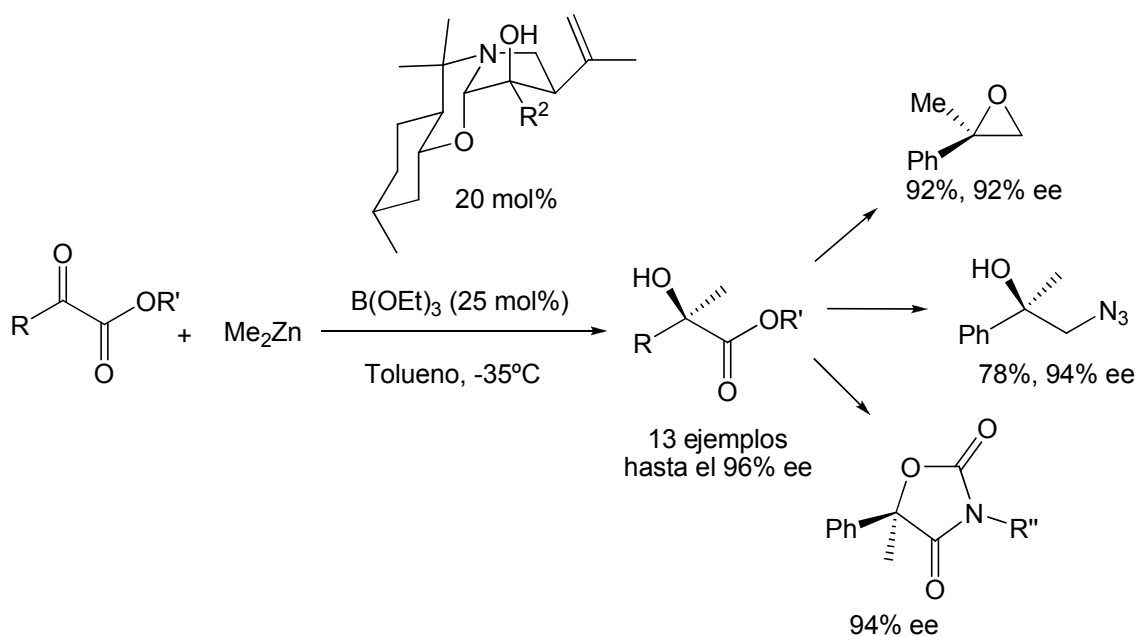


Esquema 24

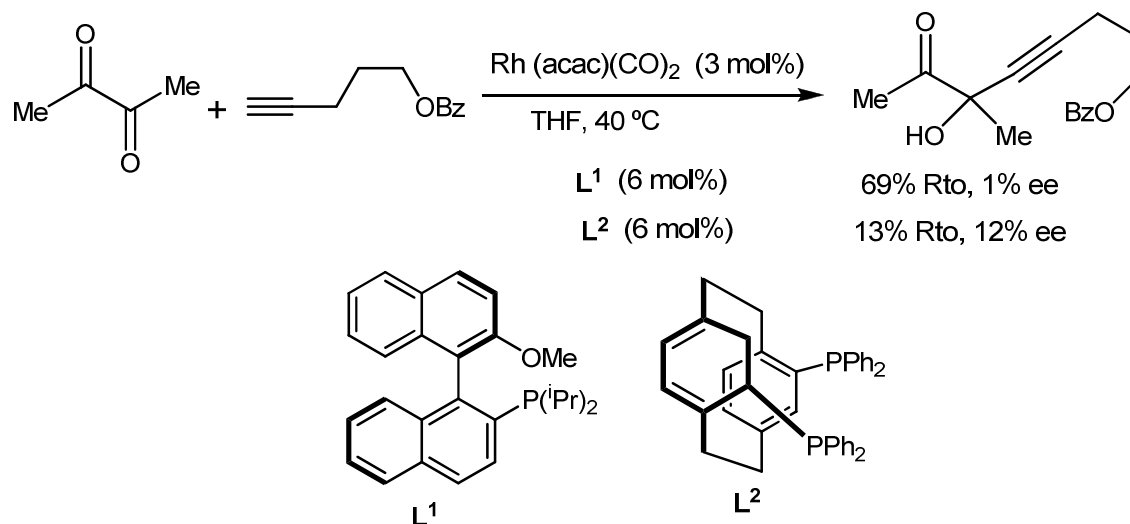
⁵⁵ B. Zheng, S. Hou, Z. Li, H. Guo, J. Zhong, M. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2125.

⁵⁶ B. Jiang, Z. Chen, X. Tang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451.

Recientemente en el grupo de investigación al que me he incorporado, se ha encontrado que perhidro-1,3-benzoxazinas quirales conformacionalmente restringidas del tipo que se muestran en el esquema 25, se comportan como excelentes ligandos quirales en la adición de dimetilzinc a α -cetoésteres.¹¹ Por el momento, estos ligandos son los que mejores resultados han dado en este tipo de reacciones de entre todos los descritos en la bibliografía. Los α -hidroxialcoholes quirales obtenidos son compuestos quirales muy versátiles que pueden transformarse fácilmente en otros productos de interés. La enantioselectividad también se mantiene muy alta cuando se utilizan derivados de alquilzinc como nucleófilos (esquema 26) y además, los rendimientos químicos con cetoésteres alquílicos enolizables fueron aceptables aunque la enantioselectividad fue inferior a la alcanzada con cetoésteres aromáticos.¹³



Únicamente hemos encontrado un trabajo en la bibliografía científica en la que se describe la preparación de una α -alquínil- α -hidroxicetona de manera enantioselectiva por adición nucleófila de un derivado alquínico a una 1,2-dicetona catalizada por complejos de Rodio en presencia de diversas fosfinas quirales.⁵⁷ Los resultados, desde el punto de vista de la enantioselectividad fueron muy pobres como se muestra en el esquema 27.



Esquema 27

⁵⁷ (a) P. K. Dhondi, P. Carberry, L. B. Choi, J. D. Chisholm, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9590. (b) P. K. Dhondi, J. D. Chisholm, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 67.

3.-Objetivos y metodología

3.1-Objetivos.

En vista de los buenos resultados que hasta el momento se están consiguiendo en las adiciones enantioselectivas de reactivos organozínicos a compuestos carbonílicos en presencia de las perhidroxazinas quirales **1a-f** derivadas del (-)-8-aminomentol⁹⁻¹³ y en especial en la metilación y la alquilación de α -cetoésteres,^{11,13} hemos querido ampliar nuestro estudio a la monoalquilación enantioselectiva de 1,2-dicetonas con derivados de alquilzinc con el propósito de obtener α -hidroxi- α -alquilcetonas quirales (figura 3).

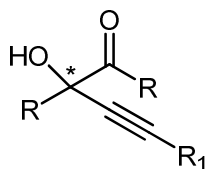


Figura 3

Con estas consideraciones y teniendo en cuenta los antecedentes comentados en el capítulo anterior de esta memoria, nos fijamos los siguientes objetivos para el desarrollo experimental de este Máster:

1.- Síntesis de ligandos quirales con estructura de perhidro-1,3-benzoxazina.

2.- Estudio de la capacidad de estos ligandos para inducir quiralidad en adiciones enantioselectivas de derivados de alquilzinc a 1,2-dicetonas y búsqueda de las condiciones óptimas de reacción.

3.- Estudio del alcance de la reacción sintetizando diferentes α -hidroxi- α -alquilcetonas de manera enantioselectiva a partir de diferentes compuestos dicarbonílicos.

3.2-Metodología.

Para dicho fin, se han seguido las siguientes etapas generales:

1.- Preparación de diferentes ligandos quirales. Se han sintetizado una serie de catalizadores quirales con estructura de perhidro-1,3-benzoxazina a partir del (-)-8-aminomentol empleando distintos métodos descritos en la bibliografía científica por el grupo de investigación con el que he realizado este trabajo experimental.

2.- Evaluación de la actividad catalítica de estos ligandos en adiciones de derivados de alquilzinc a 1,2-dicetonas y alcance de la reacción. Dentro de este apartado se ha estudiado:

2.1.- Evaluación de la influencia que ejerce la estructura del ligando en la enantioselectividad y rendimiento del proceso tomando como sustratos de referencia la 1,2-difenil-1,2-etanodiona y fenilacetileno.

2.2.- Análisis pormenorizado de la influencia que ejercen el disolvente, temperatura y otros aditivos quirales, así como cantidades de ligando a fin de optimizar el proceso de síntesis, de modo que se puedan obtener los mejores resultados en cuanto a enantiocontrol y rendimiento químico.

2.3.- Estudio del alcance de la reacción en función de la estructura de la dicetona de partida.

2.4.- Algunas de las dicetonas ensayadas no son comerciales y se han preparado por métodos previamente descritos en la bibliografía.

2.5.- Para la determinación de los excesos enantioméricos finales ha sido necesario la preparación de los racematos de los compuestos finales y su resolución por HPLC en una columna quiral.

3.- Caracterización de los productos. Todos los compuestos sintetizados en este trabajo han sido aislados y purificados por cromatografía en columna y caracterizados de acuerdo a las técnicas habituales en síntesis orgánica, como es la resonancia magnética nuclear de protón y carbono (^1H -RMN y ^{13}C -RMN) e infrarrojo (IR). La enantioselectividad de la reacción se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando columnas quirales (Chiracel OD, OJ y Chiralpak AD-H).

4.- Resultados y discusión

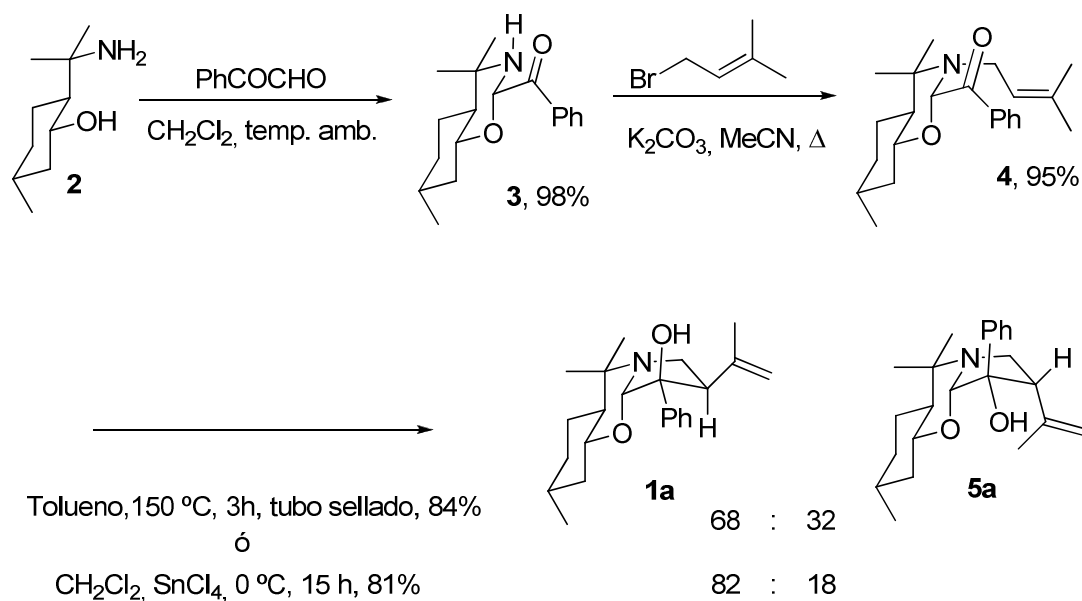
4.1.- Preparación de los ligandos quirales.

Las perhidro-1,3-benzoxazinas quirales que se han utilizado como ligandos en las reacciones de alquilación enantioselectiva de cetoésteres fueron preparadas por métodos ya descritos en nuestro grupo de investigación.^{58, 8}

Partiendo del (-)-8-aminomentol **2**,⁵⁹ la condensación con fenilglioxal conduce a la oxazina **3** con excelente rendimiento químico y total diastereoselectividad (esquema 28). La alquilación de **3** con bromuro de prenilo en acetonitrilo a reflujo, en presencia de carbonato potásico, conduce a la oxazina **4**, la cual, bien por calefacción en tubo sellado a 150 °C utilizando tolueno como disolvente ó por tratamiento con SnCl₄ en diclorometano a 0 °C sufre una ciclación carbonil-énica para dar una mezcla de dos diastereoisómeros (**1a** y **5a**) en la que el producto mayoritario, **1a**, es una de las oxazinas que vamos a utilizar como ligando.

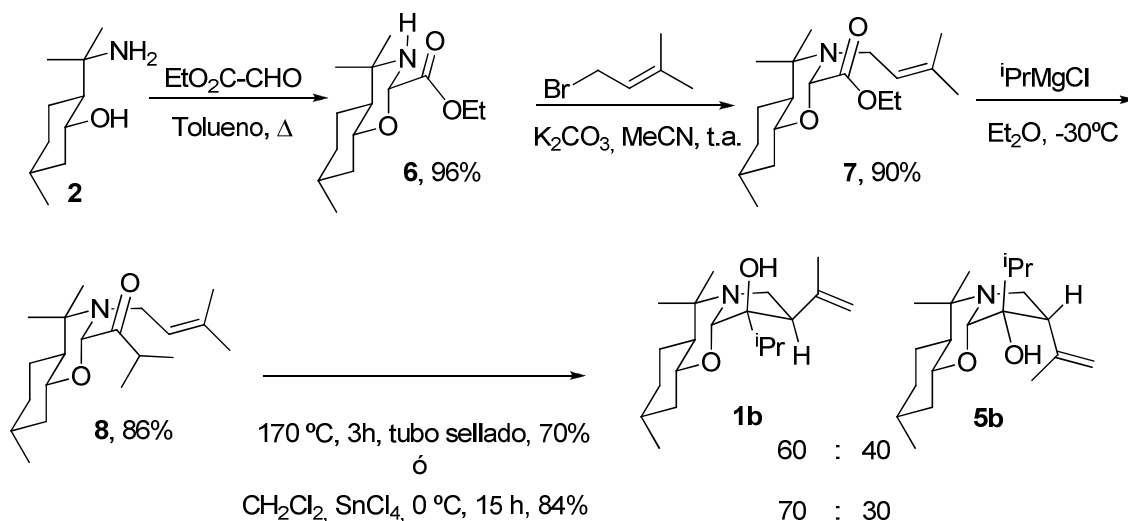
⁵⁸ (a) Pedrosa, R.; Andres, C.; Rosón, C. D.; Vicente M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1852. (b) Andrés, C.; González, I.; Nieto, J.; Rosón, C. D. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9728.

⁵⁹ El (-)-8-aminomentol se prepara a partir del terpenoide natural (+)-Pulegona: X.-C. He., E. Eliel *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4979.



Esquema 28

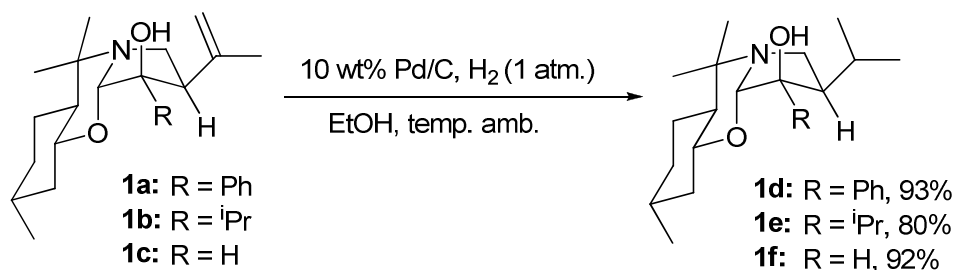
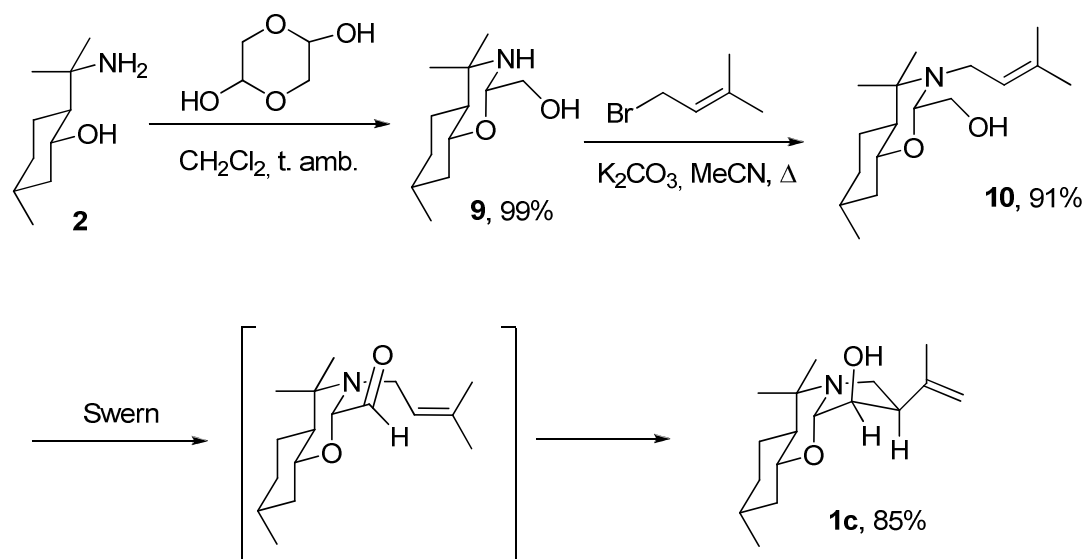
La condensación del (-)-8-aminomentol con glioxilato de etilo a reflujo de tolueno conduce a la oxazina **6**, la cual fue alquilada con bromuro de prenilo. El éster resultante, **7**, fue tratado con cloruro de isopropilmagnesio 2 M en Et₂O a -30 °C para obtener la cetona **8** con un rendimiento del 86%. La cetona **8** se sometió a ciclación ceto-énica en condiciones similares a la cetona **4** para obtener de nuevo una mezcla de dos diastereoisómeros (**1b** y **5b**) donde el producto mayoritario es la perhidro-1,3-benzoxazina **1b** (esquema 29).



Esquema 29

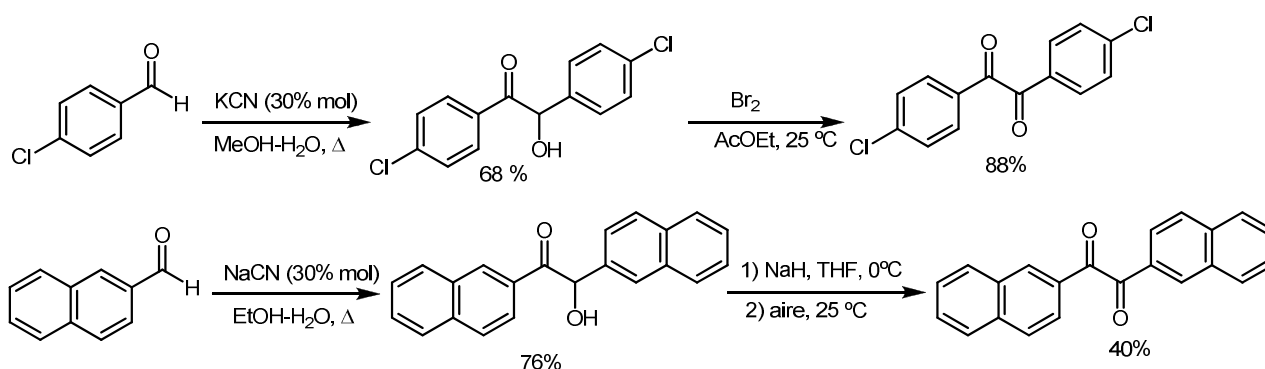
Por último, la condensación del (-)-8-aminomentol con el dímero del glicolaldehído a temperatura ambiente en diclorometano proporcionó de manera prácticamente cuantitativa la oxacina **9**, la cual se sometió a N-alquilación con bromuro de prenilo para dar **10**. El alcohol **10** por oxidación en condiciones de Swern proporciona el correspondiente aldehído, que no puede ser aislado porque, inmediatamente formado, sufre la ciclación carbonil-énica para proporcionar en este caso un único diastereoisómero, la perhidrobenzo-1,3-oxazina **1c** (esquema 30).

La hidrogenación catalítica del doble enlace de las oxazinas **1a-c** usando paladio sobre carbono al 10% e hidrógeno a una atmósfera de presión en etanol y a temperatura ambiente, proporciona las oxazinas **1d-f** con rendimientos químicos superiores al 90% (esquema 31).



4.2.- Preparación de las dicetonas de partida.

Todas las α -dicetonas de partida ensayadas en este trabajo son comerciales salvo la 1,2-bis(4-clorofenil)etano-1,2-diona y la 1,2-bis(naftalen-2-il)etano-1,2-diona que se prepararon por métodos descritos en la bibliografía. La dimerización del 4-clorobenzaldehído catalizada por cianuro potásico⁶⁰ y la del 2-naftaldehído catalizada por cianuro sódico⁶¹ permitió aislar las correspondientes benzoínas. La posterior oxidación de las mismas con bromo⁶² o con hidruro sódico y aire⁶³, respectivamente, condujo a las 1,2-dicetonas deseadas (esquema 32).



Esquema 32

4.3.- Preparación de los racematos de las α -alquil- α -hidroxicetonas finales.

Para poder analizar el exceso enantiomérico de los alcoholes finales obtenidos en la adición enantioselectiva de derivados de alquilzinc a α -dicetonas necesitamos preparar los racematos de las hidroxicetonas finales y resolverlos por HPLC en una columna quiral. Estos racematos se obtuvieron por reacción del fenilacetiluro de litio o de magnesio, preparado a partir de fenilacetileno y butillitio o yoduro de metilmagnesio respectivamente, con las correspondientes dicetonas. Para evitar la doble adición se

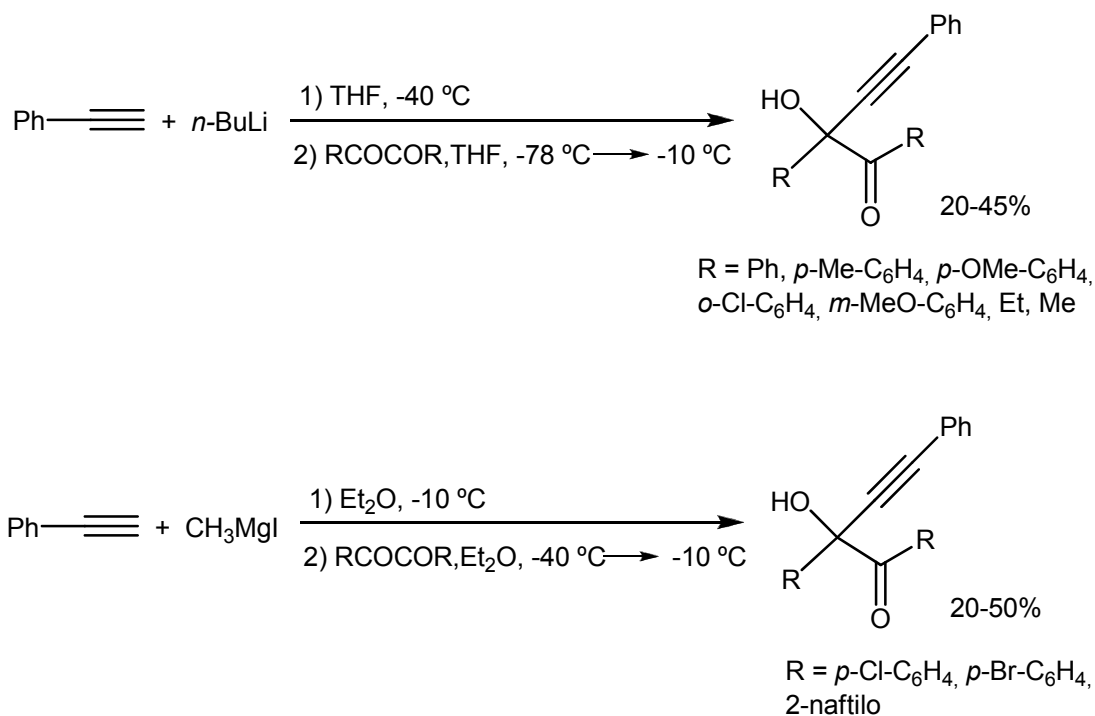
⁶⁰ R.E. Lutz, R. S. Murphey, *J. Am. Chem. Soc.* . **1949**, *71*, 478.

⁶¹ L. E. Harrington, J. F. Britten, D. W. Hughes, A. D. Bain, J-Y. Thépot, M. J. McGlinchey, *J. Organometallic Chem.* **2002**, *656*, 243.

⁶² Q. Ding, B. J. Graves, N. Kong, J-J. Liu, A. J. Lovey, G. Pizzolato, J L. Roberts, S-S. So, B. T. Vu, P. M. Wovkulich, United States Patent 7851626.

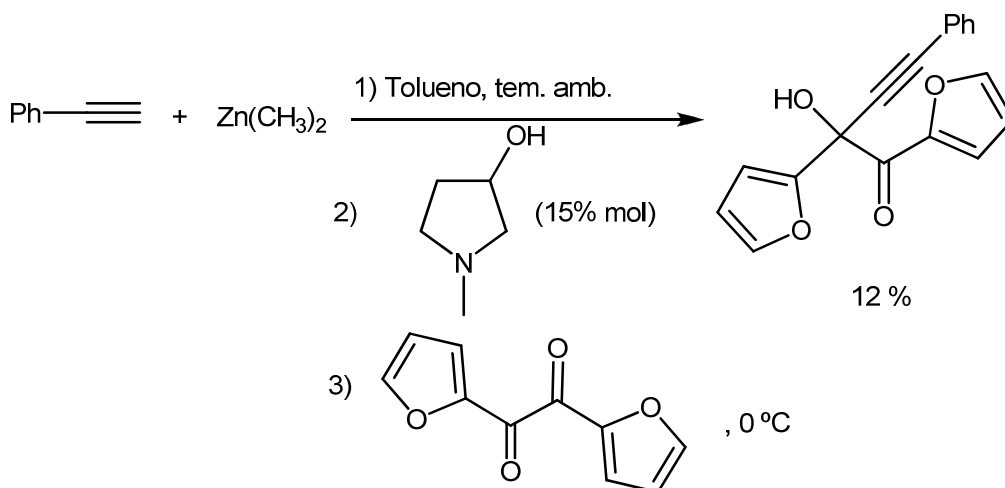
⁶³ C. Joo , S. Kang , S. M. Kim, H. Han, J. W. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6006.

utilizó un exceso de la dicetona y la adición del organometálico se realizó a baja temperatura. La reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora y se dejó que alcanzase lentamente los $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de hidrolizarla (esquema 33). Los rendimientos químicos en la obtención de estos racematos no están optimizados.



Esquema 33

El racemato del derivado de 2-furilo no pudo obtenerse de este modo. Fue necesario utilizar el acetiluro de zinc como nucleófilo que se preparó a partir de fenilacetileno y dimetilzinc en tolueno a temperatura ambiente. A continuación se adicionó sobre una disolución de la correspondiente dicetona a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Debido a que el acetiluro de zinc es menos reactivo que los alquinillitiados, se empleó el 1-metilpirrolidin-3-ol racémico como catalizador y se mantuvo la reacción durante 48 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de ser hidrolizada (esquema 34). De nuevo el rendimiento químico no está optimizado.

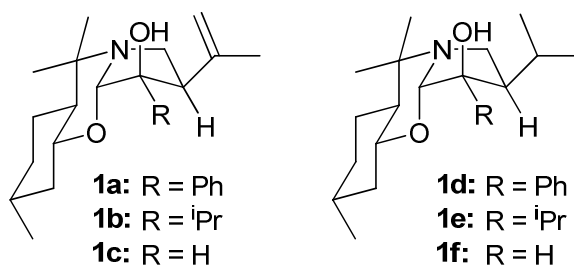


Esquema 34

4.4.- Adición enantioselectiva de derivados de alquilzinc a α -dicetonas.

En primer lugar se llevó a cabo el proceso de optimización de las condiciones de reacción en lo que hace referencia al rendimiento y en especial a la enantioselectividad. En este proceso de optimización se planteó el estudio de las siguientes variables:

1. Naturaleza del ligando.



2. Influencia de la temperatura.

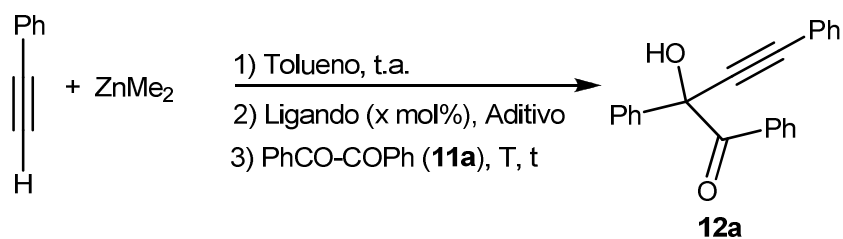
3. Tiempo de reacción.

4. Carga de ligando y reactivo.

5. Uso de aditivos.

Como reacción estándar se eligió la alquilación de la 1,2-difeniletano-1,2-diona (**11a**) con el derivado de alquilzinc preparado a partir de fenilacetileno. La investigación se inició preparando *in situ* el derivado de alquilzinc a partir de

fenilacetileno y dimetilzinc en tolueno como disolvente a temperatura ambiente.⁶⁴ Transcurridos 30 minutos se añadió el ligando también disuelto en tolueno a temperatura ambiente y después de media hora se enfrió a la temperatura a la que se pretendió llevar la reacción a cabo y se añadió la 1,2-difeniletano-1,2-diona. Los resultados del proceso de optimización de las condiciones de reacción se resumen en el esquema 35 y en la tabla 1.



⁶⁴ P. G. Cozzi, J. Rudolph, C. Bolm, P.-O. Norrby, C. Tomasini, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5733.

Tabla 1. Adición enantioselectiva de derivados de alquilzinc a 11a. Optimización de las condiciones de reacción.

Entrada	Ligando (mol%)	Aditivo (mol%)	Temp. (° C)	Tiempo (h)	Rto. (%) ^a	Relación Enantiomérica ^b
1	1a (20)	---	0	20	58	84:16
2	1b (20)	---	0	20	70	96:4
3	1c (20)	---	0	20	25	45:55
4	1d (20)	---	0	20	65	79:21
5	1e (20)	---	0	20	62	67:33
6	1f (20)	---	0	20	33	49:51
7	1b (20)	---	-10	20	85	96:4
8	1b (20)	---	-15	20	82	96:4
9	1b (20)	---	-20	20	78	93:7
10	1b (20)	---	-40	20	65	88:12
11	1b (20)	---	22	20	38	70:30
12	1b (20)	---	-10	2	28 ^c	96:4
13	1b (20)	---	-10	6	46 ^d	96:4
14	1b (20)	---	-10	12	68	96:4
15	1b (20)	---	-10	24	88	96:4
16	1b (20)	---	-10	30	82	96:4
17	1b (18)	---	-10	24	87	96:4
18	1b (15)	---	-10	24	83	95:5
19	1b (10)	---	-10	24	66	93:7
20	1b (5)	---	-10	24	40	91:9
21	1b (20)	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (20)	-10	24	63	93:7
22	1b (20)	B(OEt) ₃ (20)	-10	24	56	93:7

^a Rendimiento del producto después de purificación por cromatografía. ^b La relación de enantiómeros fue determinada por HPLC en una columna quiral. ^c Se recupera un 53% de la dicetona de partida. ^d Se recupera un 29 % de la dicetona de partida.

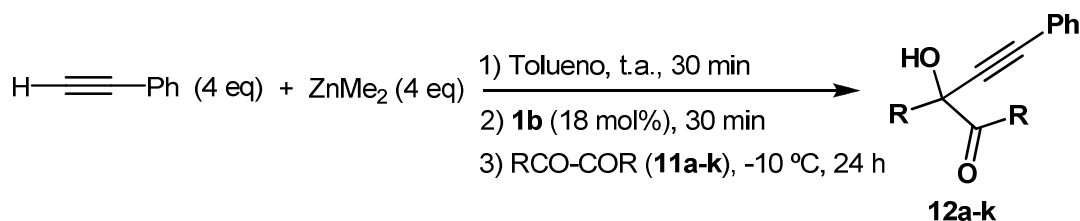
Comenzamos nuestro estudio realizando un *screening* de los distintos ligandos **1a-f** (entradas 1 a 6 en la Tabla 1). Se eligieron unas condiciones de reacción estándar que consistieron en el uso de 4 equivalentes de fenilacetileno y de dimetilzinc para generar el reactivo de alquilzinc, y una proporción de un 20% en moles de ligando a 0 °C. Las reacciones se dejaron a esa temperatura durante 20 horas y se hidrolizaron con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico. Se observa que la presencia de un estereocentro cuaternario sobre el carbono que soporta el grupo hidroxilo en el ligando parece muy importante a la hora de obtener buenas enantioselectividades. Si el resto R es un hidrógeno (ligandos **1c** y **1f**) la enantioselectividad decrece considerablemente (ver entradas 3 y 6). Los mejores resultados se obtienen cuando el doble enlace en la perhidrobenzoxazina no está hidrogenado (ligandos **1a** y **1b**, entradas 1 y 2). En concreto el mejor resultado se consigue con el ligando **1b** (entrada 2) con un grupo R isopropilo bastante voluminoso sobre el carbono que soporta el grupo hidroxilo. En las condiciones de reacción ensayadas se llega a alcanzar un exceso enantiomérico de hasta el 92% aunque el rendimiento químico en las condiciones de reacción es moderado.

A continuación exploramos la influencia de la temperatura (entradas 2 y 7 a 11). Parece que el rango óptimo de temperaturas de trabajo se encuentra entre 0 y -15 °C. Temperaturas de reacción más bajas no conducen a mejoras en el rendimiento químico e incluso empeoran la enantioselectividad del proceso. Lo mismo sucede a temperatura ambiente.

Elegimos como temperatura óptima de trabajo -10 °C y a continuación pasamos a valorar el tiempo óptimo de reacción (entradas 12 a 16) que se encuentra entorno a las 24 horas. A tiempos de reacción menores (entradas 12 a 15) queda bastante producto de partida sin reaccionar. La enantioselectividad no varía con el tiempo de reacción lo que parece indicar que no hay fenómenos de autocatálisis y que el único responsable de la enantioselectividad observada es el ligando **1b**.

Por último se estudió la carga óptima de catalizador. Cuando se disminuye la proporción de ligando **1b** hasta un 15%, no se observa una variación significativa ni en el rendimiento químico ni en la enantioselectividad (comparar entradas 17 y 18 con 15). Sin embargo cuando disminuimos la carga del catalizador a menos del 15% (entradas 19 y 20) tanto el rendimiento químico como la enantioselectividad de la reacción comienzan a empeorar. La presencia de otros aditivos como los ácidos de Lewis $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ o $\text{B}(\text{OEt})_3$ no mejoraron la enantioselectividad y empeoran considerablemente el rendimientos químico (entradas 21 y 22).

Con el objetivo de estudiar el alcance de esta reacción se ensayó la alquilación de una serie de sustratos de partida con diferentes propiedades electrónicas y estéricas en las mejores condiciones de reacción encontradas, 18% de ligando **1b** a -10 °C durante 24 horas. Algunas de las dicetonas ensayadas fueron muy poco solubles en tolueno y fue necesario disolverlas en mezclas de tolueno y diclorometano para poderlas adicionar a la reacción. Los resultados obtenidos se resumen en esquema 36 y en la tabla 2.



Esquema 36

Tabla 2. Adición enantioselectiva de derivados de alquilzinc a α -dicetonas.

Entrada	R	Disolvente	Rto. (%) ^a	Relación enantiomérica ^b
1	Ph	Tolueno	12a (88)	96 : 4
2	Ph	Tolueno : CH ₂ Cl ₂ (3:1)	12a (68)	93 : 7
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	Tolueno	12b (86)	91 : 9
4	<i>m</i> -MeO-C ₆ H ₄	Tolueno	12c (85)	92 : 8
5	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Tolueno	12d (40)	90 : 10
6	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Tolueno : CH ₂ Cl ₂ (3:1)	12d (65)	88 : 12
7	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	Tolueno	12e (80)	81 : 19
8	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Tolueno : CH ₂ Cl ₂ (2:1)	12f (60)	97 : 3
9	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	Tolueno : CH ₂ Cl ₂ (2:1)	12g (40)	93 : 7
10	2-furilo	Tolueno	12h (73)	96 : 4
11	2-naftilo	Tolueno : CH ₂ Cl ₂ (2:1)	12i (58)	88 : 12
12	Et	Tolueno	12j (68)	>99 : 1
13	Me	Tolueno : CH ₂ Cl ₂ (2:1)	12k (45)	85 : 15

^a Rendimiento del producto después de purificación por cromatografía. ^b Determinado por HPLC en una columna quiral.

Lo primero que es preciso comentar es que cuando la dicetona de partida es poco soluble en tolueno, la adición de diclorometano permite aumentar la solubilidad de ésta y la reacción transcurre con mejores rendimientos químicos. Sin embargo, la enantioselectividad empeora ligeramente respecto a cuando no se añade el diclorometano (comparar las entradas 1 y 5 respecto de la 2 y 6 en la tabla 2).

La eficiencia de nuestro sistema catalítico, en términos de enantiocontrol, se mantiene en general en altos niveles en la gran mayoría de los casos ensayados. Cuando el resto R de la dicetona de partida es un resto aromático la reacción funciona bien con derivados aromáticos *meta* y *para*-sustituídos (entradas 3-6, 8 y 9). Sólo en el caso del *orto*-clorofenilderivado **12e** la enantioselectividad decrece ligeramente, probablemente debido al aumento del impedimento estérico por la *orto*-sustitución, aunque la dicetona **11i** con un resto R naftilo, también voluminoso, fue alquilada con mejor enantioselectividad (entrada 11). Por otro lado, se toleran tanto sustituyentes electrodonadores (entradas 3-6) como electroattractores (entradas 7-9) en los anillos aromáticos de las dicetonas y las enantioselectividades que se alcanzan en ambos casos son altas, ligeramente superiores cuando la dicetona de partida tiene sustituyentes electroattractores (comparar entradas 8 y 9 con entradas 3 y 5).

El alcance de la reacción también fue explorado usando una dicetona heteroaromática (**11h**) con un resto 2-furilo (entrada 10) y la enantioselectividad se mantuvo elevada (96:4).

Cuando en lugar de dicetonas aromáticas se emplearon dicetonas con un resto R alifático (entradas 12 y 13), los excesos enantioméricos fueron muy variables. Cuando R es un resto etilo el enantiocontrol fue casi total (> 99:1, entrada 12), lo cual es sorprendente, ya que es bien conocido que en general los compuestos carbonílicos alifáticos proporcionan peores excesos enantioméricos que los aromáticos en las adiciones enantioselectivas de reactivos organozíncicos. Sin embargo, si R es un resto metilo, tanto el rendimiento químico como la enantioselectividad decrecen considerablemente. Además, en este último caso, se aísla como subproducto de la reacción un diol proveniente de una doble adición a la dicetona **11k**. Para las demás dicetonas ensayadas sólo hemos encontrado producto de monoación.

La relación de enantiómeros se determinó por HPLC usando columnas quirales, aunque por el momento desconocemos la configuración absoluta de los enantiómeros mayoritarios finales.

5- Métodos experimentales y caracterización de productos

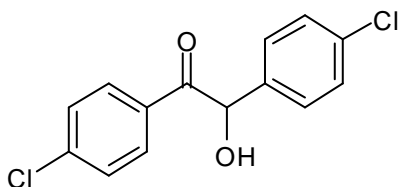
5.1. Síntesis de ligandos 1a-f.

Las perhidro-1,3-benzoxazinas quirales que se han utilizado como ligandos en las reacciones de alquilación enantioselectiva de α -cetoésteres fueron preparadas por métodos ya descritos en nuestro grupo de investigación.^{58,8}

5.2. Síntesis de las 1,2-dicetonas de partida.

Todas las 1,2-dicetonas de partida ensayadas en este trabajo son comerciales, salvo la 1,2-bis(4-clorofenil)etano-1,2-diona y la 1,2-bis(naftalen-2-il)etano-1,2-diona, que se prepararon por oxidación de las correspondientes benzoínas obtenidas a partir de los aldehídos por condensación en presencia de cianuro.

5.2.1.- 1,2-Bis(4-clorofenil)-2-hidroxi-etanona.^{60, 65}

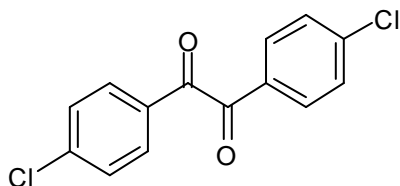


Sobre una disolución de 4-clorobenzaldehído (10 mmol) en metanol (6 ml) se añaden (3 mmoles) de cianuro potásico disueltos en agua (1 ml). La mezcla se calienta a reflujo y se deja agitando durante dos horas. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y

⁶⁵ P. Singh, A. Mittal, S. Kumar; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3990

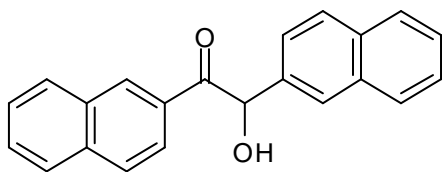
cuando no avanza más, el metanol se elimina a presión reducida y el residuo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, el disolvente se concentra al rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla acetato de etilo:hexano 1 : 45. Rendimiento: 68%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.23–7.27 (m, 2H), 7.29–7.32 (m, 2H), 7.36–7.40 (m, 2H), 7.84–7.82 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 75.6, 129.2, 129.4, 129.6, 130.6, 131.7, 134.9, 137.3, 140.9, 197.6.

5.2.2.- 1,2-Bis(4-clorofenil)etano-1,2-diona (11f).^{62, 66}



A una disolución de la α -hidroxicetona anterior (3.5 mmoles) en acetato de etilo (5 mL) a temperatura ambiente se le gotea lentamente y con agitación vigorosa bromo (0.2 mL). A las dos horas la masa de reacción se enfría en un baño de hielo y el sólido precipitado se filtra a vacío y se lava con éter etílico varias veces. Rendimiento: 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48–7.53 (m, 4H), 7.89–7.95 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.5, 142.0, 131.4, 131.3, 129.7.

5.2.3.- 2-Hidroxi-1,2-(naftalen-2-il)etanona.^{61, 67}



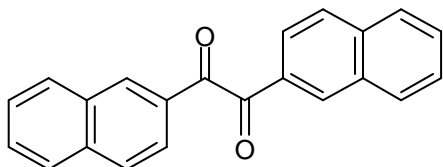
Sobre una disolución de β -naftaldehído (10 mmol) en etanol (6 ml) se añaden (3 mmoles) de cianuro sódico disueltos en agua (1.5 ml). La mezcla se calienta a reflujo y se deja agitando durante una hora. La reacción se deja enfriar, el etanol se elimina a presión reducida, el residuo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, el disolvente se concentra al rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla acetato de etilo:hexano 1:60. Rendimiento: 76%. ^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 8.53 (s, 1H),

⁶⁶ S. Kumar Alamsetti, P. Muthupandi, G. Sekar, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5424

⁶⁷ Y. Shimakawa, T. Morikawa, S. Sakaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1786

8.03-7.44 (m, 13H), 6.31(s, 1H), 4.68 (s ancho, 1H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ : 76.7, 124.5, 125.2, 126.8, 126.9, 127.3, 127.7, 127.9, 128.0, 128.3, 128.9, 129.4, 129.5, 130.0, 131.3, 131.6, 132.6, 133.5, 133.8, 136.1, 137.2, 199.3.

5.2.4.- 1,2-Di(naftalen-2-il)etano-1,2-diona. (11i)⁶¹



Sobre una disolución de la α -hidroxicetona anterior (3.5 mmoles) en THF (30 ml) enfriada en un baño de hielo se añade en pequeñas porciones NaH (7.0 mmol). La mezcla se deja bajo agitación vigorosa al aire dos horas. La reacción se hidroliza con 40 mL de una disolución acuosa de NaHCO_3 (0.1 M), se elimina el THF al rotavapor y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se elimina al rotavapor. El residuo se purifica en columna de sílica gel usando como eluyente una mezcla ternaria de acetato de etilo:hexano: CH_2Cl_2 1:55:8. Rendimiento: 40%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.46 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 8.16 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 2H), 8.03-7.89 (m, 6H), 7.65 (m, 2H), 7.56 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 123.8, 127.2, 127.9, 129.2, 129.5, 129.9, 130.5, 132.4, 133.6, 136.4, 194.7.

5.3.- Preparación de los racematos de las α -hidroxicetonas finales usando fenilacetiluro de litio.

A una disolución de 0.95 mmoles de fenilacetileno en 3 mL de THF anhidro enfriada a -40°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 0.6 mL de una disolución 1,6 M de n-butillitio en hexano. La mezcla se deja bajo agitación 1 h y a continuación se gotea lentamente sobre una disolución de 1 mmol de la α -dicetona en 3 mL de THF anhidro enfriada a -78°C . A continuación la reacción se agita una hora a -78°C y se deja alcanzar lentamente los -10°C . Se hidroliza con una disolución acuosa de NH_4Cl saturado y la fase acuosa se extrae tres veces con 20 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 15 mL de salmuera y se seca sobre MgSO_4 . Después de filtrar y

concentrar, el producto se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel usando mezclas de acetato de etilo-hexano como eluyente.

5.4.- Preparación de los racematos de las α -hidroxicetonas finales usando yoduro de fenil(etinil)magnesio.

A una disolución de 1,0 mmoles de fenilacetileno en 5 mL de éter anhidro enfriada a -10°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 0.95 mL de una disolución 1.0 M de CH_3MgI en éter. La mezcla se deja bajo agitación 1 h y a continuación se gotea lentamente sobre una disolución de 1 mmol de la α -dicetona en 4 mL de éter anhidro enfriada a -40°C . La reacción se agita una hora a esa temperatura y se deja alcanzar lentamente los -10°C y se hidroliza con una disolución acuosa de NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrae tres veces con 20 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 15 mL de salmuera y se seca sobre MgSO_4 . Después de filtrar y concentrar, el producto se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel usando mezclas de acetato de etilo-hexano como eluyente.

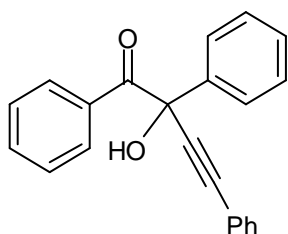
5.5.- Preparación del racemato de la 2-hidroxi-1,2-di(furan-2-il)-4-fenil-3-butil-1-ona.

A una disolución de 4.2 mmol de fenilacetileno, en 5 mL de tolueno anhidro a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden gota a gota 3.32 mL (4.0 mmol) de una disolución de $\text{Zn}(\text{CH}_3)_2$ 1,2 M en tolueno. Una vez finalizada la adición, la reacción se mantiene a esta temperatura y bajo agitación durante 30 minutos. A continuación se adicionan 0.15 mmol de 1-metilpirrolidin-3-ol racémico disuelto en 1.5 mL de tolueno anhidro y se baja la temperatura a 0°C . Después de dejar la mezcla en agitación durante 25 minutos se adicionan lentamente 190 mg (1.0 mmol) de la 1,2-di(furan-2-il)etano-1,2-diona disuelta en 4 mL de tolueno. La reacción se mantiene a 0°C durante 48 horas y se hidroliza con una disolución de NH_4Cl acuosa. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 25 mL), se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan sobre MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Por último, el residuo se purifica por cromatografía sobre sílica gel.

5.6.- Adición enantioselectiva de derivados de alquilzinc a α -dicetonas.

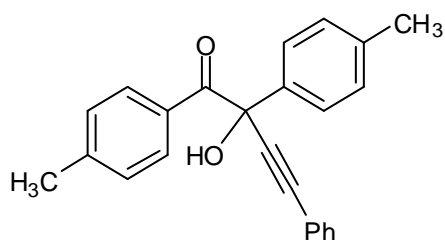
A una disolución de 1.05 mmoles de fenilacetileno en 0.5 mL de tolueno anhidro se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, 0.83 mL de una disolución 1,2 M de dimetilzinc en tolueno (1.0 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se añaden 0.045 mmoles del ligando **1b** disueltos en 1.0 mL de tolueno anhidro y la mezcla se deja agitando 30 minutos más. A continuación se enfría a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionan 0.25 mmoles de la α -dicetona disuelta en 1.0 mL de tolueno o en la cantidad precisa de una mezcla de CH_2Cl_2 y tolueno 2:1 para la disolución de la cetona, si ésta es insoluble en tolueno. Después de 24 h a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, la reacción se hidroliza bajo atmósfera de nitrógeno con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae cuatro veces con 15 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 20 mL de salmuera y se seca sobre MgSO_4 anhidro. Después de filtrar y concentrar, el producto se purifica por cromatografía en columna de sílica gel.

5.6.1.- 2-Hidroxi-1,2,4-trifeni-3-butil-1-ona. (12a)



Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/45). Aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.56 (s, 1H, OH), 7.28-7.49 (m, 11H), 7.64-7.67 (m, 2H), 8.06-8.09 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 76.34, 87.26, 90.43, 121.89, 126.82, 128.16, 128.35, 128.85, 128.99, 129.03, 131.08, 131.53, 131.69, 133.80, 140.17, 194.99. IR (neto) ν : 3432, 3059, 3028, 2925, 2853, 2228, 1669, 760, 693 cm^{-1} . HPLC: Columna Chiralcel OD; Hexano: Isopropanol 95:5; 0.8 mL/min; $\lambda = 220\text{ nm}$., $t_R = 12.7\text{ min}$ para el enantiómero minoritario, $t_R = 14.3\text{ min}$ para el enantiómero mayoritario

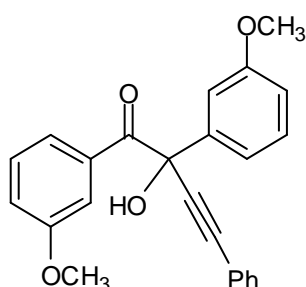
5.6.2.- 2-Hidroxi-4-fenil-1,2-di(*p*-tolil)-3-butil-1-ona. (12b)



Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/45). Aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (s, 6H), 5.61 (s, 1H, OH), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.28-

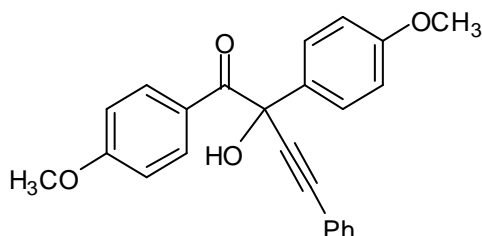
7.35 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H), 8.01-8.04 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 21.15, 21.71, 75.95, 87.77, 89.96, 122.08, 126.69, 128.32, 128.8, 128.91, 128.94, 129.62, 131.29, 131.68, 137.67, 138.61, 144.87, 194.63. IR (neto) ν : 3416, 3059, 3023, 2920, 2863, 2222, 1680, 817, 755, 723, 688 cm^{-1} . HPLC: Columna Chiralcel OD, Hexano: Isopropanol 90:10, 0.8 mL/min; $\lambda = 220$ nm., $t_R = 8.6$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 15.5$ min para el enantiómero mayoritario.

5.6.3.- 2-Hidroxi-1,2-di(*m*-metoxifenil)-4-fenil-3-butil-1-ona. (12c)



Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/45). Aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.52 (s, 1H, OH), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 7H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 55.29, 55.31, 76.30, 87.18, 90.34, 112.64, 114.21, 114.88, 119.12, 120.75, 121.84, 123.78, 128.33, 129.00, 129.09, 130.01, 131.65, 132.66, 141.67, 159.13, 159.98, 194.64. IR (neto) ν : 3416, 3070, 3003, 2935, 2837, 2228, 1680, 1266, 755, 693 cm^{-1} . HPLC: Columna Chiralcel OD, Hexano : Isopropanol 95:5; 0.8 mL/min, $\lambda = 220$ nm; $t_R = 15.0$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 18.9$ min para el enantiómero mayoritario

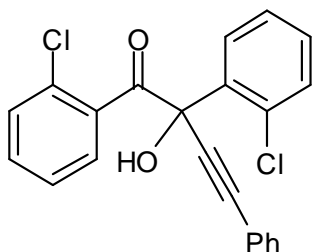
5.6.4.- 2-Hidroxi-1,2-di(*p*-metoxifenil)-4-fenil-3-butil-1-ona. (12d)



Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/45). Aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.67 (s, 1H, OH), 6.78-6.81 (m, 2H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 55.26, 55.43, 75.39, 88.02, 89.78, 113.45, 114.25, 122.06, 124.17, 128.09, 128.32, 128.90, 131.67, 133.05, 133.67, 159.78, 163.89, 193.50. IR (neto) ν : 3452, 3023, 2935, 2848, 2228, 1669, 1246, 760, 693, 599 cm^{-1} . HPLC:

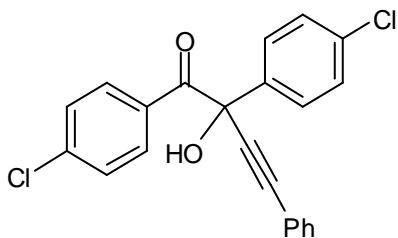
Columna Chiralcel OD, Hexano: Isopropanol 85:15, 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm., $t_R = 10.6$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 25.7$ min para el enantiómero mayoritario

5.6.5.- 2-Hidroxi 1,2-di(*o*-clorofenil)-4-fenil-3-butil-1-ona. (12e)



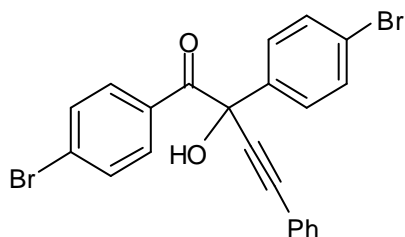
Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/10). Aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.34 (s, 1H, OH), 7.01 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 7H), 7.42-7.54 (m, 4H), 8.25 (dd, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 78.37, 86.22, 91.79, 121.43, 125.64, 127.11, 128.47, 129.40, 130.38, 130.62, 131.08, 131.19, 131.54, 131.81, 132.38, 132.64, 133.28, 134.31, 136.02, 194.02. IR (neto) ν : 3442, 3075, 2217, 1706, 967, 760, 693 cm^{-1} . HPLC: Columna Chiralcel OD, Hexano: Isopropanol 99:1; 1.0 mL/min; $\lambda = 220$ nm.; $t_R = 34.2$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 38.5$ min para el enantiómero mayoritario.

5.6.6.- 1,2-Bis(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona. (12f)



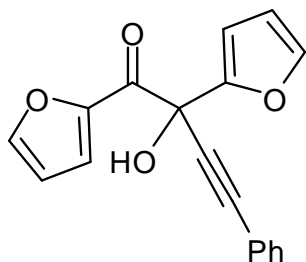
Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/45). Aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.45 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 7H), 7.45 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 8.02 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 75.7, 86.4, 91.0, 121.4, 128.2 (2C), 128.5 (2C), 128.7 (2C), 129.3 (2C), 129.4, 129.6, 131.7 (2C), 132.4 (2C), 135.1, 138.5, 140.7, 193.5. HPLC: Columna Chiralcel OD; Hexano: Isopropanol 95:5; 0.8 mL/min; $\lambda = 220$ nm; $t_R = 11.8$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 18.0$ min para el enantiómero mayoritario.

5.6.7.- 1,2-Bis(4-bromofenil)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-in-1-ona. (12g)



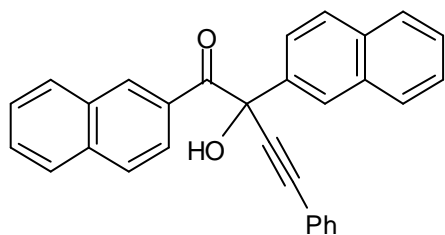
Compuesto purificado por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 : Hexano 1:3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.44 (s, 1H), 7.31–7.40 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.48 – 7.56 (m, 6H), 7.93 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 75.8, 86.3, 91.0, 121.4, 123.4, 128.4, 128.5, 129.4, 129.6, 130.0, 131.6, 131.7, 132.3, 132.4, 139.0, 193.6. IR (neto) ν : 3437, 2228, 1685, 1587, 1070, 734, 683 cm^{-1} . Columna Chiralcel OD; Hexano:Isopropanol 90:10; 0.8 mL/min; $\lambda = 220$ nm; $t_R = 10.7$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 13.9$ min para el enantiómero mayoritario.

5.6.8.- 2-Hidroxi 1,2-di(furan-2-il)-4-fenil-3-butinil-1-ona. (12h)



Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/35). Aceite amarillento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.22 (s, 1H, OH), 6.39 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H) 7.43-7.45 (m, 2H), 7.64 (dd, $J_1 = 1.7$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 29.67, 70.12, 85.79, 87.38, 109.88, 110.78, 112.59, 121.50, 123.00, 128.35, 129.19, 131.82, 143.72, 147.67, 148.30, 149.37, 152.09, 188.77. IR (neto) ν : 3426, 3147, 2920, 2853, 2233, 1675, 1458, 1029, 755 cm^{-1} . HPLC: Columna Chiralcel OD; Hexano: Isopropanol 98:2; 1.5 mL/min; $\lambda = 220$ nm., $t_R = 20.2$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 21.7$ min para el enantiómero mayoritario.

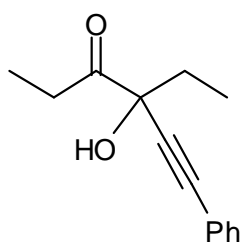
5.6.9.- 2-Hidroxi-1,2-di(naftalen-2-il)-4-fenilbut-3-in-1-ona. (12i)



Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/45). Aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.74 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.43 – 7.57 (m, 6H), 7.62 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.70-7.85 (m, 5H), 7.91 (m, 1H), 8.13 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

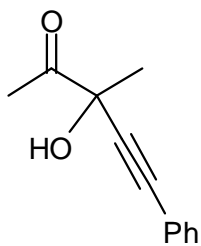
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 76.6, 87.5, 90.7, 121.9, 124.0, 124.8, 125.9, 126.4, 126.5, 126.7, 126.8, 127.6, 127.7, 127.9, 128.4, 128.5, 128.8, 129.1, 129.2, 129.9, 131.7, 131.8, 132.0, 133.2, 133.3, 133.8, 135.6, 137.8, 194.9. HPLC: Columna Chiralcel OD; Hexano: Isopropanol 95:5; 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm., $t_R = 15.7$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 17.8$ min para el enantiómero mayoritario.

5.6.10.- 4-Etil-4-hidroxi-6-fenil-5-hexinil-3-ona. (12j)



Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/20). Aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.84 (sext, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.06 (sext, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.60 (dq, $J_1 = 18.1$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 2.98 (dq, $J_1 = 18.1$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 4.21 (s, 1H, OH), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 7.81, 8.16, 29.35, 33.20, 76.27, 85.72, 87.80, 122.03, 128.27, 128.70, 131.70, 208.95. IR (neto) ν : 3452, 3054, 2977, 2941, 2879, 2228, 1716, 750, 688 cm^{-1} . HPLC: Columna Chiralcel OJ, Hexano: Isopropanol 96:4; 0.6 mL/min, $\lambda = 254$ nm., $t_R = 14.9$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 16.3$ min para el enantiómero mayoritario.

5.6.11.- 3-Hidroxi-3-metil-5-fenilpent-4-in-2-ona. (12k)^{57a}



Compuesto purificado por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1/15). Aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.72 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.17 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 23.3, 27.0, 72.9, 88.0, 85.5, 121.8, 128.3 (2C), 128.8, 131.7 (2C), 205.7. IR (neto) ν : 3450, 3000, 1715, 760, 690 cm^{-1} . Columna Chiralpak AD-H, Hexano: Isopropanol 99:1; 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm., $t_R = 21.6$ min para el enantiómero minoritario, $t_R = 28.1$ min para el enantiómero mayoritario.

6.- Conclusiones

La perhidro-1,3-benzoxazina **1b** se comporta como un buen ligando quiral en la adición enantioselectiva de derivados de alquilzinc a α -dicetonas. Las condiciones de reacción optimizadas implicaron la utilización de un 18% molar del ligando **1b**, 4 eq de Me_2Zn y 4 eq de fenilacetileno en tolueno a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas.

La eficiencia de nuestro sistema catalítico, en términos de rendimiento químico y de enantiocontrol, se mantiene en altos niveles en la gran mayoría de los casos ensayados, tanto para dicetonas aromáticas diversamente sustituidas, heteroaromáticas e incluso alquílicas. Cuando la dicetona es aromática se toleran tanto sustituyentes electrodonadores como electroattractores y la reacción funciona bien con derivados aromáticos *meta* y *para*-sustituidos; sólo en el caso del derivado *orto*-sustituido con un átomo de cloro la enantioselectividad decrece ligeramente, probablemente debido al aumento del impedimento estérico por la *orto*-sustitución.

Una limitación importante que nos hemos encontrado ha sido la poca solubilidad en tolueno de algunas de las dicetonas estudiadas. Ha sido necesario añadir diclorometano para aumentar la solubilidad de las dicetonas y en estas condiciones la enantioselectividad decrece.

Por otro lado hasta el momento solamente hemos ensayado dicetonas simétricas. Está previsto ensayar esta reacción con cetonas no simétricas que posean un resto alquilo y otro resto aromático, o que posean dos restos aromáticos con densidad electrónica diferente.

Por último, hay que señalar que tanto los rendimientos químicos como las enantioselectividades alcanzadas en la alquilación enantioselectiva de α -dicetonas en presencia de **1b**, fueron ligeramente inferiores a las que se consiguen en la alquilación enantioselectiva de α -cetoesteres.¹³

7.- Abreviaturas y acrónimos

AcOEt	Acetato de etilo
BINOL	1-1'-bis(naftol)
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
BuLi	Butilitio
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Doblete
dd	Doble doblete
dq	Doblete de cuartetos
ee	Exceso enantiomérico
eq	Equivalente en moles
Et	Etilo
Et ₂ O	Éter
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
Hz	Herzio/s
HCl	Ácido clorhídrico
h	Hora
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
MHz	Megaherzio/s
Me	Metilo
m	Multiplete
M	Molar
min	Minuto/s
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
mL	Mililitro/s
mmol	Milimol
NH ₄ Cl	Cloruro amónico
nm	Nanómetro/s
Ph	Fenilo
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
Rto.	Rendimiento

SnCl ₄	Tetracloruro de Estaño
s	Singulete
sext	Sextete
THF	Tetrahidrofurano
T	Temperatura
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
t-Bu	Terc-butilo
t _R	Tiempo de retención
v	Número de onda
λ	Longitud de onda
δ	Desplazamiento químico

