

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



**MOLDES QUIRALES DERIVADOS DEL
NORBORNENO: APLICACIONES EN
REACCIONES DE METÁTESIS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ana Isabel Aljarilla Jiménez

Bajo la dirección del doctor

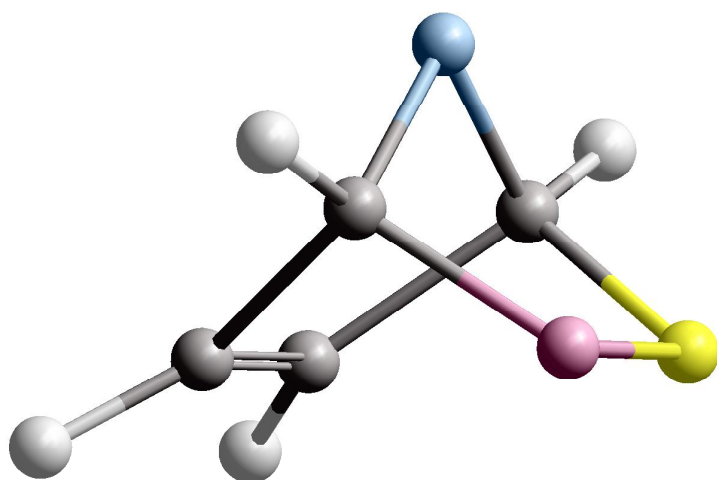
Joaquín Plumet Ortega

Madrid, 2010

- ISBN: 978-84-693-2375-5

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I**

**MOLDES QUIRALES DERIVADOS DEL
NORBORNENO. APLICACIONES EN
REACCIONES DE METÁTESIS.**



TESIS DOCTORAL

ANA ISABEL ALJARILLA JIMÉNEZ

Madrid, 2009

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I



**MOLDES QUIRALES DERIVADOS DEL
NORBORNENO. APLICACIONES EN
REACCIONES DE METÁTESIS.**

TESIS DOCTORAL

ANA ISABEL ALJARILLA JIMÉNEZ

Madrid, 2009

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I

The seal of the University of Complutense of Madrid is a large, faint watermark in the background. It features a central shield with a crown on top, flanked by two eagles with spread wings. The shield contains a cross and a smaller shield. The text 'UNIVERSITAS COMPLUTENSIS' is written around the perimeter of the seal.

**MOLDES QUIRALES DERIVADOS DEL
NORBORNENO. APLICACIONES EN
REACCIONES DE METÁTESIS.**

**Memoria que para optar al grado de
Doctora en Ciencias Químicas
Presenta**

ANA ISABEL ALJARILLA JIMÉNEZ

Director:

Joaquín Plumet Ortega

Madrid, 2009

*“No puedo cambiar la dirección del viento,
pero sí ajustar mis velas para llegar siempre a mi destino”*

James Dean

*“Both art and science are founded on creativity
and the power of imagination”*

Rolf Huisgen en

*“The Adventure Playground of Mechanism and Novel Reactions:
Profiles, Pathway and Dream”*

Seeman, J. I. Ed. A. C. S. Washinton DC, 1994

Esta Memoria ha sido realizada durante los años 2004-2009 en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Dr. Joaquín Plumet Ortega a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento por la confianza depositada en mí para la realización de esta Tesis Doctoral y su constante interés en mi formación.

Asimismo, quisiera expresar mi gratitud a la Dra. M^a Carmen Murcia por su colaboración y apoyo en parte de esta Memoria.

También quisiera expresar mi agradecimiento al grupo de investigación de Química Fina, y en especial a mis compañeros de laboratorio con los que he compartido muy buenos momentos a lo largo de estos años Gabriela, Edu, Silvia y Angela, sin olvidar a aquellos que ya se han ido Rocío Rincón, Rubén, Carmen, Anita, Nieves, Amaya, Po Shan, Rocío Medel, Javi, María y José. A Raquel Gragera, un miembro especial del grupo, quisiera agradecerle todo el optimismo que derrocha.

Igualmente, agradezco al Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig del Institut für Chemie und Biochemie-Organische Chemie, la acogida y el asesoramiento que recibí durante la estancia predoctoral que allí realicé. He de realizar una mención a mis compañeros y amigos Catterina, Shala, Brano, Reinhold y Carin.

Agradezco a mis compañeros, además de amigos, Alex, Alberto, Armando, Edu, Iván, Lara, Laura, Lauri, Mario, Mónica, Ruddi y Santi su apoyo incondicional y amistad en esta aventura que comenzamos juntos. Gracias por todos esos buenos momentos y todos los que nos queda por disfrutar juntos.

Una mención especial a mis padres Andrés y Ana, a mi hermano Sergio y a toda mi familia y amigos a los que agradezco el apoyo y la confianza que han sido fundamental en todo este tiempo. A mi novio Iñigo, un pilar fundamental en mi vida, quisiera agradecerle la comprensión y toda su paciencia.

Del mismo modo quisiera agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia por la concesión de la beca predoctoral (AP-2004-478) que me ha permitido realizar este trabajo.

Gracias a todos por estar siempre junto a mí, incluso cuando el camino no ha sido tan sencillo. Gracias por hacerme crecer como persona.

Los resultados de esta Memoria han sido publicados parcialmente en los siguientes artículos:

“A Convenient Approach to Polycyclic Derivatives with a *cis*-Fused 2,6-Dioxabicyclo[4.3.0]nonane System by the Sequence Ring-Opening/Intramolecular Ring-Closing Enyne Metathesis/Diels-Alder Reaction”.

A. Aljarilla, M. C. Murcia, A. G. Csáky, J. Plumet *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 822-832.

“Tandem Metathesis Reactions Cascade Ring-Opening Metathesis (ROM)- Ring-Closing Metathesis (RCM)- Cross Metathesis Dimerization (CMD) in 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-ene (7-oxanorbornene) Derivatives”.

A. Aljarilla, J. Plumet *Heterocycles*, **2008**, 77, 1333-1340.

“A Straightforward Synthesis of 2,3,4,5-Tetrasubstituted Tetrahydrofuran Derivatives”.

A. Aljarilla, J. Plumet *Synthesis*, **2008**, 3516-3524.

“Tuning the Chemoselectivity of the Metathesis Reactions of *N*-Substituted-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one”.

A. Aljarilla, J. Plumet *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3984-3990.

“A Straightforward Synthesis of Pyrane[2',3':4,5]Furo[3,2-b]Pyran from Furan”.

A. Aljarilla, J. Plumet *Heterocycles*, **2008**, 76, 827-832.

“A Concise Approach to the 5-oxo-6,7-Dihydro-Furano-Pyrone Skeleton”.

A. Aljarilla, M. C. Murcia, J. Plumet *Synlett*, **2006**, 831-832.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.

CAPÍTULO 1	Introducción y plan de trabajo.	1
1.1	Los sistemas 7-oxanorbornénicos como moldes quirales.	3
1.2	Los sistemas 2-aza-3-oxobicíclicos como moldes quirales.	4
1.3	La reacción de metátesis tandem en sistemas oxa- y azabicíclicos.	5
1.4	Plan de trabajo.	6
CAPÍTULO 2	Síntesis de dos nuevos moldes quirales a partir de furano.	7
2.1	Antecedentes. Moldes quirales con estructura de 7-oxabicyclo[2.2.1]hepteno. Aplicaciones sintéticas.	9
2.2	Síntesis de sistemas 7-oxanorbornénicos.	11
2.2.1	Cicloadición de iluros de carbonilo cíclicos.	11
2.2.2	Cicloadición Diels-Alder empleando furano como dieno.	13
2.3	Síntesis de dos nuevos moldes quirales a partir de furano.	19
2.3.1	Reacción Diels-Alder entre furano y carbonato de vinilideno (CV).	21
2.3.2	Resultados cicloadición Diels-Alder.	22
2.3.3	Hidrólisis y desimetrización enzimática.	34
2.3.4	Parte experimental.	42
2.3.4.1	Materiales y métodos.	42
2.3.4.2	Síntesis y separación de los cicloadductos 20 y 21 .	43
2.3.4.3	Síntesis y caracterización de los dioles 15 y 16 .	45
2.3.4.4	Desimetrización enzimática de los dioles 15 y 16 .	46
2.3.4.5	Síntesis de los ésteres de Mosher 41 y 42 .	49
2.4	Conclusiones.	50
2.5	Colección de espectros.	

CAPÍTULO 3	Reacciones de eterificación intramolecular en 2-acetoxi-3-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno.	51
3.1	Introducción.	53
3.2	Objetivos y resumen de los resultados.	69
3.3	Parte experimental.	80
3.3.1	Eterificación intramolecular: procedimiento general de síntesis de los productos 90-94 y 97 .	80
3.3.1.1	Síntesis de <i>exo</i> -8-cloro- <i>endo</i> -2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0 ^{3,6}]octano 90 .	80
3.3.1.2	Síntesis de <i>exo</i> -8-bromo- <i>endo</i> -2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0 ^{3,6}]octano 91 .	81
3.3.1.3	Síntesis de <i>exo</i> -8-iodo- <i>endo</i> -2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0 ^{3,6}]octano 92 y <i>exo</i> -7-iodo- <i>endo</i> -6-acetoxi-3,8-dioxatriciclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octano 97 .	81
3.3.1.4	Síntesis de <i>exo</i> -8-[(4-nitrofenil)sulfanil]- <i>endo</i> -2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo [3.2.1.0 ^{3,6}]octano 93 .	83
3.3.1.5	Síntesis de <i>exo</i> -8-(fenilselenil)- <i>endo</i> -2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0 ^{3,6}]octano 94 .	83
3.3.2	Epoxidación de 2-acetoxi-3-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno: síntesis de <i>endo</i> -7-hidroxi- <i>endo</i> -6-acetoxi-3,8-dioxatriciclo [3.2.1.0 ^{2,4}]octano 96 .	84
3.4	Conclusiones.	86
3.5	Colección de espectros.	
CAPÍTULO 4	Nuevas reacciones de metátesis secuencial en sistemas 7-oxanorbornénicos.	87
4.1	El concepto de metátesis secuencial.	89
4.2	Secuencia ROM-RCM.	93
4.3	Secuencia ROM-RCM en derivados 7-oxanorbornénicos sustituidos por un resto acrilato: síntesis del esqueleto de 5-oxo-6,7-dihidrofuranopirona.	97

4.3.1	Objetivos.	97
4.3.2	Resumen de resultados.	103
4.3.2.1	Preparación de los productos de partida 124 y 142 .	103
4.3.2.2	Secuencia ROM-RCM.	104
4.3.3	Parte experimental.	113
4.3.3.1	Síntesis de los acrilatos 124 y 142 .	113
4.3.3.2	Reacciones de metátesis de los compuestos 124 y 142 en presencia de 102 y 103 y en ausencia de etileno.	114
4.3.3.3	Datos espectroscópicos.	115
4.3.4	Colección de espectros.	
4.4	Secuencia ROM-CM en derivados 7-oxanorbornénicos 2,3-disustituidos: síntesis de compuestos tetrahydrofuránicos 2,3,4,5-tetrasustituidos.	117
4.4.1	Objetivos.	117
4.4.2	Resumen de resultados.	119
4.4.3	Colección de espectros.	
4.5	Secuencia ROM-RCM-dimerización por metátesis cruzada (CMD) en derivados 7-oxanorbornénicos 2-sustituidos.	155
4.5.1	Objetivos.	155
4.5.2	Resumen de resultados.	157
4.5.3	Colección de espectros.	
4.6	Secuencia ROM-doble RCM (d-RCM) en derivados 7-oxanorbornénicos 2,3-disustituidos: síntesis del sistema de pirano[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano (3,4a,4b,6,8a,9a-hexahidro-4,5,9-trioxafluoreno).	169
4.6.1	Objetivos.	169
4.6.2	Resumen de resultados.	175
4.6.3	Colección de espectros.	
4.7	Secuencia ROM-(<i>en-ino</i>)-RCM-reacción Diels-Alder en derivados 7-oxanorbornénicos 2-monosustituidos y 2,3-disustituidos.	185
4.7.1	Introducción y objetivos.	185
4.7.2	Resumen de resultados.	194
4.7.2.1	Preparación de los productos de partida.	194

4.7.2.2	Reacciones de metátesis.	195
4.7.2.3	Reacciones Diels-Alder.	197
4.7.3	Colección de espectros.	
4.8	Conclusiones.	239
CAPÍTULO 5	Reacciones de eterificación intramolecular en 2,5-divinil-3-acetoxi-4-hidroxitetrahidrofurano.	241
5.1	Introducción y plan de trabajo.	243
5.2	Resumen de resultados.	246
5.3	Parte experimental.	256
5.3.1	Eterificación intramolecular: procedimiento general de síntesis de los productos 272-275 .	256
5.3.1.1	Síntesis de 5-acetoxi-2-clorometil-4-vinil-2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptano 272 .	256
5.3.1.2	Síntesis de 5-acetoxi-2-bromometil-4-vinil-2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptano 273 .	257
5.3.1.3	Síntesis de 5-acetoxi-2-iodometil-4-vinil-2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptano 274 .	257
5.3.1.4	Síntesis de 5-acetoxi-2-[(4-nitrofenil)sulfanilmetil]-4-vinil-2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptano 275 .	258
5.4	Conclusiones.	260
5.5	Colección de espectros.	
CAPÍTULO 6	Secuencias ROM-CM y ROM-RCM en sistemas 2-aza-3-oxonorbornénicos.	261
6.1	Introducción y plan de trabajo.	263
6.2	Resumen de resultados.	267
6.2.1	Preparación de los productos de partida.	267
6.2.2	Reacción ROM-CM. Síntesis de pirrolidonas 295 y/o 296 .	267
6.2.3	Reacción ROM-RCM.	268
6.3	Conclusiones.	290
6.4	Colección de espectros.	

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	Acetilo	DMAP	Dimetilaminopiridina
Ar	Aromático	DMSO	Dimetilsulfóxido
AIBN	2,2'-Azaisobutironitrilo	d-RCM	Doble cierre anular por metátesis
Bn	Bencilo	ee	Exceso enantiomérico
BMI	1-Butil-3-metilimidazolio	ESI	Ionización por electrospray
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo	Eq.	Equivalente químico
Bz	Benzoilo	HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía
C	Concentración	HMBC	"Heteronuclear multiple bond correlation"
Cat.	Catalizador	HMPA	Hexametilfosforotriamida
ccf	Cromatografía en capa fina	HMQC	"Heteronuclear multiple quantum coherence"
CD	Dicroísmo circular	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
Conv.	Conversión química	IMDAF	Reacciones Diels-Alder intramoleculares empleando furano como dieno
COSY	"Correlation spectroscopy"	IR	Espectroscopía de infrarrojo
CM	Acoplamiento cruzado por metátesis	IPA	Diisopropiléter
CMD	Dimerización por metátesis cruzada	LCC	Lipasa de <i>Candida cylindracea</i>
CG	Cromatografía de gases	LUMO	Orbital molecular vacío de más baja energía
CTC	Catálisis tandem concurrente		
CV	Carbonato de vinilideno		
Cy	Ciclohexilo		
DCC	1,3-Diciclohexilcarbodiimida		
DDQ	Diclorodicianoquinona		
DF	Función de densidad		
DME	1,3-Dimetoxietano		
DMF	Dimetilformamida		

<i>m</i>-CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico	RMN	Resonancia magnética nuclear
MNDO	“Modified Neglect of Differential Overlap”	Rto.	Rendimiento
MP	“Ab initio Moller-Plesset method”	Sat.	Saturada
MS	Espectrometría de masas	Soln	Disolución
NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido	SDS	Dodecilsulfato sódico
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida	T	Temperatura
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida	ta	Temperatura ambiente
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimida	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser	tc	Tubo cerrado
Pf	Punto de fusión	Tf	trifluorometanosulfonilo
Ph	Fenilo	THF	Tetrahidrofurano
PMB	<i>p</i> -Metoxibencilo	THP	Tetrahidropirano
PPL	Lipasa de páncreas de cerdo	TMS	Trimetilsililo
Py	Piridina	Tpo.	Tiempo
Q	Ubiquinona ó Coenzima Q	U	Unidades de enzima
Rac.	Racémico	UV	Ultravioleta
Ref.	Referencia	[α_D]	Rotación específica
RCM	Cierre anular por metátesis	$\Delta H^\circ(H)$	Variación de la entalpía libre de hidrogenación
ROM	Apertura anular por metátesis	$\Delta H^\circ(r)$	Variación de la entalpía libre de reacción
ROMP	Polimerización mediante apertura anular por metátesis	$\Delta H^\circ(t)$	Variación de la entalpía de tensión anular
		ΔV^*	Variación del volumen de activación
		ΔV_R	Variación del volumen de reacción

NOTA

Los contenidos de los capítulos 4 y 6 han sido íntegramente publicados. En la descripción de resultados concernientes a ambos se han incluido las correspondientes publicaciones con la parte experimental, indicándose asimismo la descripción de los objetivos y un resumen de resultados en castellano. Las publicaciones de la Memoria han mantenido tanto la numeración de los productos como de las referencias. En la parte experimental se han añadido las estructuras de los productos y la numeración que estos tienen en la Memoria (la numeración indicada entre corchetes). Estas modificaciones se han realizado con el fin de facilitar la lectura al combinar el texto en castellano con el texto de la publicación.

Los capítulos 3 y 5 aún no han sido publicados, si bien en ambos se sigue el mismo procedimiento que se indicaba antes. El capítulo 2 no ha sido publicado, si bien algunos de sus resultados están incluidos en las publicaciones antes citadas. La descripción de este capítulo se ha hecho de la manera habitual, totalmente en castellano.

A esta Memoria le acompaña un CD, que recoge el texto completo en formato pdf (Adobe 7.0 y versiones posteriores) junto con los espectros de ^1H y ^{13}C RMN, así como otros experimentos de elucidación estructural rutinarios, distribuidos de acuerdo con los contenidos de cada capítulo. Además, en este CD está incluida una biblioteca de referencias que contiene aquellas consultadas en la Memoria, con excepción de los capítulos de libros. Esta biblioteca es compatible con el programa EndNote. En los casos en los que ha sido posible, estas referencias están asociadas a las publicaciones en formato pdf. A las publicaciones en formato pdf se puede acceder aunque no se disponga del programa EndNote. Para facilitar el acceso a las referencias, esta biblioteca consta de 12 apartados, donde están incluidos los seis capítulos de la Memoria y otros seis de las publicaciones a las que ha dado lugar el desarrollo de este trabajo.

CAPÍTULO 1

Introducción y plan de trabajo

1 Introducción y plan de trabajo.

El concepto de selectividad es crucial en el desarrollo de metodologías sintéticas. Este concepto abarca tres aspectos diferentes referidos a la quimioselectividad, regioselectividad y estereoselectividad, éste último en sus dos variantes de diastereoselectividad y enantioselectividad. Son muchas las técnicas que permiten realizar síntesis enantioselectivas. Dentro de este contexto se pueden destacar la síntesis asimétrica, la resolución de racémicos ó el empleo de materiales de partida quirales. En esta última categoría se encuadran los llamados “moldes quirales” (*chiral building block*), productos procedentes (*chiral pool*) ó no de fuentes naturales, a partir de los cuales y mediante transformaciones eficaces y estereocontroladas, se accede a las moléculas objetivo. El empleo de moldes quirales requiere que éstos sean fácilmente accesibles en forma ópticamente pura y que las transformaciones realizadas sobre ellos sean tales que la quiralidad contenida en los mismos se transfiera íntegramente a sus productos de transformación. Este es el caso de los sistemas derivados del norborneno por introducción de uno ó más heteroátomos en el esqueleto rígido. En particular, en este trabajo han sido empleados los sistemas derivados del 7-oxabicyclo[2.2.1]hepteno **1** (sistemas 7-oxanorbornénicos) y del 2-azabicyclo[2.2.1]heptano, en particular derivados del 2-aza-3-oxonorborneno **2** (Figura 1).

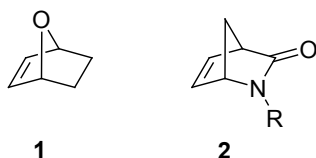


Figura 1

1.1 Los sistemas 7-oxanorbornénicos como moldes quirales.

El empleo de estos compuestos como moldes quirales se basa en los siguientes aspectos fundamentales:

- a) Facilidad de síntesis en forma enantioméricamente pura empleando fundamentalmente, pero no sólo, química Diels-Alder a partir de furano como sistema diénico.

b) Muy alta regio- y estereoselectividad en sus reacciones de transformación, tanto en las que afectan al doble enlace endocíclico como en las que implican apertura del puente oxigenado. Adicionalmente, otras reacciones que afectan a sustituyentes unidos al sistema bicíclico se han mostrado también altamente regio-y estereoselectivas.

La química de los sistemas 7-oxanorbornénicos y su empleo como moldes sintéticos ha sido varias veces revisada en los últimos diez años.¹

1.2 Los sistemas 2-aza-3-oxabicíclicos como moldes quirales.

La lactona **2** (R = H) es comercialmente accesible en sus dos formas enantioméricas.² Su química se ha centrado fundamentalmente en la aplicación de este compuesto a la síntesis de aminocarbaazúcares, nucleósidos y análogos estructurales de los mismos.³

¹ Revisiones: a) Chiu, P.; Lautens, M. *Topics in Current Chem.*, **1997**, *190*, 1-85; b) Vogel, P.; Ferritto, R.; Kraehenbuehl, K.; Baudat, A. en “*Carbohydrate Mimics*”, **1998**, 19-48, Wiley-VCH, Weinheim; c) Sprecher, M. *Chemtracts*, **1997**, *10*, 300-304; d) Vogel, P. *Current Org. Chem.*, **1998**, *2*, 255-280; e) Jiang, S.; Singh, G. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4697-4753; f) Arjona, O.; Plumet, J. *Recent. Res. Develop. Org. Chem.*, **1999**, *3*, 265-295; g) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13521-13642; h) Vogel, P. *Current Org. Chem.*, **2000**, *4*, 455-480; i) Arjona, O.; Plumet, J. *Current Org. Chem.*, **2002**, *6*, 571-595; j) Lautens, M.; Fagnou, K.; Hiebert, S. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 48-58; k) Medel, R.; Plumet, J. en “*Targets in Heterocyclic System*”, Attanasi, O.; Spinelli, D. Eds., ICS, **2004**, *Vol. 8*, p. 162-186; l) Robina, I.; Vogel, P. *Synthesis*, **2005**, 675-702. m) Vogel, P. en “*The Organic Chemistry of Sugars*”, Levy, D. E.; Fugedi, P. Eds., Taylor and Francis Group, CRC, Boca Ratón, **2006**, p. 629-725. Fuera del intervalo temporal que cubre esta referencia, queremos citar específicamente el excelente artículo de Hudlicky *et al.* referido a la síntesis de monosacáridos a partir de estructuras que no son carbohidratos y en el que se pone de manifiesto la utilidad de los sistemas 7-oxabicíclicos como moldes quirales, véase: n) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Torpe, A. J. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 1195-1220. Asimismo, la utilidad de los sistemas 7-oxabicíclicos en la preparación de carbaazúcares ha sido recientemente puesta de manifiesto en un artículo de revisión dedicado a la química y biología de este tipo de compuestos, véase: o) Arjona, O.; Gómez, A.; López, C.; Plumet, J. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 1919-2036. Finalmente, en una reciente revisión se ha resumido de manera muy concisa la transformación de los sistemas 7-oxanorbornénicos ópticamente puros en azúcares raros y glicomiméticos, véase: p) Vogel, P. *Chimia*, **2008**, *62*, 519-524.

² **(1S)-(+)-2-Azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona**: referencia Sigma-Aldrich 441287. Precio 109.00 euros/g.

(1R)-(-)-2-Azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona: referencia Sigma-Aldrich 441279. Precio 114.50 euros/g.

³ Revisiones: a) Ishikura, M.; Katagiri, N. *Recent. Res. Develop. Org. Chem.*, **2004**, *8*, 197-205; b) Ishikura, M.; Katagiri, N. *Trends in Heterocyclic Chem.*, **2003**, *9*, 83-90. Para referencias más recientes, véase: c) Ishikura, M.; Matsumoto, K.; Murakami, A. *Heterocycles*, **2004**, *64*, 241-248; d) Wang, Z.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 2242-2252; e) Slama, J. T.; Mehta, N.; Skrzypczak-Jankum, E. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7877-7880; f) Zhang, H.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 8314-8322. Para una aplicación importante de este tipo de compuestos en un contexto distinto, reacciones de dimerización conteniendo sistemas de aminociclopentano formados a partir de este molde quiral, véase: g) Brea, R. J.; Amorin, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5710-5713.

1.3 La reacción de metátesis tandem en sistemas oxa- y azabíclicos.

La reacción de metátesis en todas sus posibles variantes constituye un método sintético profusamente empleado.⁴ En particular, los procesos de metátesis tandem⁵ en sistemas 7-oxa- y 2-azabíclicos, se han configurado como un procedimiento de interés para la preparación de compuestos heterocíclicos pentagonales (tetrahidrofuranos y pirrolidonas) aislados ó fusionados.

⁴ Para una monografía general, véase: a) “*Handbook of Metathesis*”, Tres volúmenes, Grubbs, R. H. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) “*Olefin Metathesis: a Powerful and Versatile Tool in Organic Synthesis*”. Tetrahedron Symposia- in-Print, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, nº 34. El número de artículos de revisión sobre el tópico, aparecidos entre los años 2004 a 2009, posteriores a los que se seleccionaron en las referencias 4a y 4b supera los cuatrocientos (*Sci Finder*). Aquí indicaremos tan sólo los que nos han parecido más significativos (resúmenes obtenidos de *Sci Finder*) considerando la reacción de metátesis en general y comentarios críticos sobre aspectos del método. Véase: c) Astruc, D. *New. J. Chem.*, **2005**, *29*, 42-56; d) Schmidt, B.; Hermanns, J. *Topics in Organomet. Chem.*, **2004**, *13*, 223-267; e) Aitken, S. G.; Abell, A. D. *Aust. J. Chem.*, **2005**, *58*, 3-13; f) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4490-4527; g) Van de Weghe, P.; Eustache, J.; Cossy, J. *Current Topics in Med. Chem.*, **2005**, *5*, 1461-1472; h) Allen, D. R. *Handbook of Chiral Chemicals*, **2006**, 539-558; i) Grubbs, R. H.; Trnka, T. M. “*Ruthenium Catalyzed Olefin Methatesis*”, Ruthenium in Organic Synthesis, Murahashi, S. I. Ed., Cap. 6, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; j) Mori, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, **2007**, 153-206. Koichi, M.; Lautens, M. Eds., Wiley-VCH, Weinheim; k) Delaude, L.; Noels, A. F. “*Metathesis*”, Kirk-Othner Encyclopedia of Chemical Technology, 5th Ed., **2007**, *26*, 920-958; l) Mol, J. C.; van Leeumeen, P. W. N. M. “*Metathesis of Alkenes*”, Handbook of Heterogeneous Catalysis, Ertl, G.; Knözinger, F.; Schüth, F.; Weitkamp, J. Eds., 2nd Ed., Vol. 7, p. 3240-3256, Wiley-VCH, Weinheim, **2008** (véase también el apéndice I de la Memoria, que contiene las actualizaciones de la bibliografía).

⁵ Para algunas revisiones recientes sobre procesos de metátesis tandem, excluyendo reacciones de metátesis tandem con procesos no metatéticos, véase: a) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1900-1923 (procesos metatéticos secuenciales incluyendo reacciones CM); b) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2199-2138 (síntesis de heterociclos oxigenados y nitrogenados empleando reacciones de metátesis tandem); c) Wasilke, J. C.; Obsey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1001-1020 (etapas de metátesis concurrentes ó secuenciales); d) Mori, M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *349*, 121-135 (metátesis tandem en eninos); e) Khota, S.; Lahiri, K. *Synlett*, **2007**, 2767-2784 (síntesis de compuestos policíclicos por metátesis tandem). Para procesos de metátesis tandem asimétricos, véase: f) secuencia ROM-RCM asimétricas: La, D. S.; Ford, J. G.; Sattely, E. S.; Bonitatebus, P. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11603-11604; g) secuencia ROM-CM asimétricas: Weatherhead, G. S.; Ford, J. G.; Alexanian, E. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1828-1829. Véase también, en relación con los apartados f y g: h) Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 945-950. Dentro de este conjunto de referencias debe citarse la siguiente revisión, debida a Fürstner, que recopila un buen número de reacciones de metátesis tandem anteriores al año 2000: i) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3013-3043. Adicionalmente debemos citar como un ilustrativo artículo, el siguiente: j) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature*, **2007**, *450*, 243-251.

1.4 Plan de trabajo.

Con los antecedentes brevemente expuestos, esta Memoria se configura en los siguientes apartados:

- 1.4.1 Síntesis de dos nuevos moldes quirales a partir de furano (Capítulo 2).
- 1.4.2 Reacciones de eterificación intramolecular en 2-acetoxi-3-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (Capítulo 3).
- 1.4.3 Nuevas reacciones de metátesis secuencial en sistemas 7-oxanorbornénicos (Capítulo 4).
- 1.4.4 Reacciones de eterificación intramolecular en 2,5-divinil-3-acetoxi-4-hidroxi-tetrahidrofurano (Capítulo 5).
- 1.4.5 Secuencias ROM-CM y ROM-RCM en sistemas 2-aza-3-oxonorbornénicos (Capítulo 6).

CAPÍTULO 2

Síntesis de dos nuevos moldes quirales a partir de furano

2 Síntesis de dos nuevos moldes quirales a partir de furano.

2.1 Antecedentes. Moldes quirales con estructura de 7-oxabicyclo[2.2.1]hepteno. Aplicaciones sintéticas.

Las estructuras derivadas del 7-oxabicyclo[2.2.1]hepteno **1** han sido empleadas como moldes quirales en multitud de secuencias sintéticas.⁶ Bajo el punto de vista metodológico, la reactividad de estos compuestos, en lo que concierne a procesos como reacciones de adición electrófila y cicloadición al doble enlace endocíclico, así como las aperturas estereocontroladas del puente oxigenado o del esqueleto carbonado, han permitido el acceso a una amplia variedad de productos naturales y análogos estructurales como carbohidratos,⁷ alcaloides,⁸ policétidos⁹ y pseudoazúcares¹⁰ entre otras.¹¹

⁶ Véase la referencia 1: a) Chiu, P.; Lautens, M. *Topics in Current Chem.*, **1997**, *190*, 1-85; b) Vogel, P.; Ferritto, R.; Kraehenbuehl, K.; Baudat, A. en “*Carbohydrate Mimics*”, **1998**, 19-48, Wiley-VCH, Weinheim; c) Sprecher, M. *Chemtracts*, **1997**, *10*, 300-304; d) Vogel, P. *Current Org. Chem.*, **1998**, *2*, 255-280; e) Jiang, S.; Singh, G. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4697-4753; f) Arjona, O.; Plumet, J. *Recent. Res. Develop. Org. Chem.*, **1999**, *3*, 265-295; g) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13521-13642; h) Vogel, P. *Current. Org. Chem.*, **2000**, *4*, 455-480; i) Arjona, O.; Plumet, J. *Current Org. Chem.*, **2002**, *6*, 571-595; j) Lautens, M.; Fagnou, K.; Hiebert, S. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 48-58; k) Medel, R.; Plumet, J. en “*Targets in Heterocyclic System*”, Attanasi, O.; Spinelli, D. Eds., ICS, **2004**, *Vol. 8*, p. 162-186; l) Robina, I.; Vogel, P. *Synthesis*, **2005**, 675-702; m) Vogel, P. en “*The Organic Chemistry of Sugars*”, Levy, D. E.; Fugedi, P. Eds., Taylor and Francis Group, CRC, Boca Ratón, **2006**, p. 629-725. Aunque fuera del intervalo temporal que cubre esta referencia, queremos citar específicamente el excelente artículo de Hudlicky *et al.* referido a la síntesis de monosacáridos a partir de estructuras que no son carbohidratos y en el que se pone de manifiesto la utilidad de los sistemas 7-oxabicyclicos como moldes quirales, véase: n) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Torpe, A. J. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 1195-1220. Asimismo, la utilidad de los sistemas 7-oxabicyclicos en la preparación de carbaazúcares ha sido recientemente puesta de manifiesto en un artículo de revisión dedicado a la química y biología de este tipo de compuestos, véase: o) Arjona, O.; Gómez, A.; López, C.; Plumet, J. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 1919-2036. Finalmente, en una reciente revisión se ha resumido de manera muy concisa la transformación de los sistemas 7-oxanorborenicos ópticamente puros en azúcares raros y glicomiméticos, véase: Vogel, P. *Chimia*, **2008**, *62*, 519-524.

⁷ Véanse las referencias previamente citadas: l) Robina, I.; Vogel, P. *Synthesis*, **2005**, 675-702; lm) Vogel, P. en “*The Organic Chemistry of Sugars*”, Levy, D. E., Fugedi, P. Eds., Taylor and Francis Group, CRC, Boca Ratón, **2006**, p. 629-725; lp) Vogel, P. *Chimia*, **2008**, *62*, 519-524.

⁸ a) Castanospermina y análogos estructurales: Torres-Sánchez, M. I.; Cabrera-Escribano, F.; Gómez-Guillén, M.; Angulo-Alvárez, M.; Álvarez, E.; Favre, S.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1809-1827 y referencias citadas en esta publicación; b) 7-Deoxipancratistatina: Arjona, O.; León, M. L.; Plumet, J. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3683-3686. Véase también la referencia previamente citada: lg) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13521-13642. Véanse, en particular, las páginas 13551-13554. Véase también, más adelante, la referencia 37 de esta Memoria.

⁹ Véase, por ejemplo: a) Specher, M. *ChemTracts*, **1997**, *10*, 300-304; b) Marchionni, Ch.; Meilert, K.; Vogel, P.; Schenk, K. *Synlett*, **2000**, 1111-1114 y referencias citadas en esta publicación; c) Marchionni, Ch.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 431-472 y referencias citadas en esta publicación; d) Arjona, O.; Menchaca, R.; Plumet, J. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2400-2412.

Adicionalmente, el compuesto **1** y algunos de sus derivados son moldes sintéticos muy útiles como monómeros en procesos de polimerización,¹² en la formación de compuestos de coordinación¹³ y en la construcción de sistemas complejos con cavidades que imitan los bolsillos hidrofóbicos de enzimas.¹⁴

¹⁰ Véase la referencia antes citada: 1o) Arjona, O.; Gómez, A.; López, C.; Plumet, J. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 1919-2036.

¹¹ a) Ciclitales y glicosilinositales: Arjona, O.; de Dios, A.; Montero, C.; Plumet, J. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9191-9200 y referencias citadas en esta publicación; b) Aminociclitales: Arjona, O.; de Dios, A.; Plumet, J.; Sáez, B. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1319-1320; c) Conduritales y derivados: Ferritto, R.; Vogel, P. *Synlett*, **1996**, 281-282 y referencias citadas en esta publicación; d) Aminoconduritales y derivados: Lysek, R.; Favre, S.; Vogel, P. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6558-6572 y referencias citadas en esta publicación; e) Antraciclinalas y análogos: Vogel, P. *Curr. Org. Chem.*, **1998**, *2*, 255-280.

¹² Véase, por ejemplo: a) Dragufan, V.; Streck, R. en *Catalytic Polymerization of Cycloolefins*, Elsevier, Amsterdam, **2000**, Cap. 2, p. 15-37; b) Véase la referencia antes citada: 4a) "Handbook of Metathesis", Tres volúmenes, Grubbs, R. H. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Vol. 3.

¹³ Es de destacar que algunos de estos compuestos presentan notables propiedades biológicas ó son empleados como catalizadores en síntesis asimétrica. Este es el caso de ciertos complejos de La (III) con actividad antitumoral: a) Yang, H.; Guo, W.; Xu, B.; Li, M.; Cui, J. *Anti-Cancer Drugs*, **2007**, *18*, 1133-1137 y referencias citadas en esta publicación. Por otra parte, algunos complejos de Pt (IV) han sido empleados como catalizadores en reacciones Diels-Alder asimétricas: b) Yeo, W. C.; Chen, S.; Tan, G. K.; Leung, P. H. *J. Organometallic Chem.*, **2007**, *692*, 2539-2547.

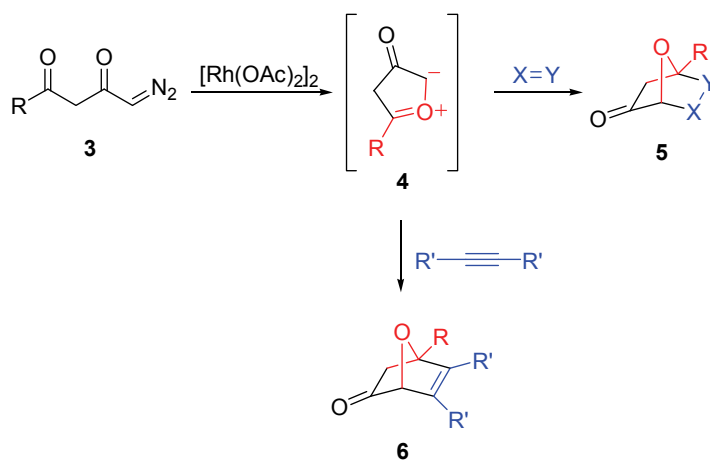
¹⁴ Revisiones: a) Girreser, U.; Giufrida, D.; Kohnke, F. H.; Mathias, J. P.; Philip, D.; Stoddardt, J. F. *Pure Appl. Chem.*, **1993**, *65*, 119-125; b) Warrenner, R. N. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3363-3380.

2.2 Síntesis de sistemas 7-oxanorbornénicos.¹⁵

Los dos métodos más importantes¹⁶ para la preparación de compuestos con estructura 7-oxanorbornénica se basan en la cicloadición de iluros de carbonilo cíclicos y en la reacción Diels-Alder de furano y derivados.

2.2.1 Cicloadición de iluros de carbonilo cíclicos.¹⁷

El tratamiento de diazoalcanodionas **3** con el dímero de acetato de Rh (II) genera iluros de carbonilo cíclicos **4**, que son atrapados vía cicloadición 1,3-dipolar con todo tipo de dipolarófilos para proporcionar los correspondientes derivados oxabícíclicos **5**. En el caso de que la captura se lleve a cabo con un alquino se obtendrá un sistema 7-oxanorbornénico **6** (Esquema 1).



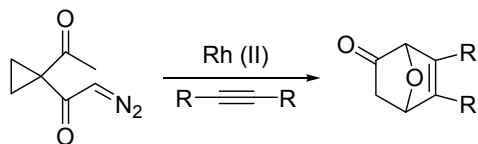
Esquema 1

¹⁵ La primera síntesis del compuesto **1** se llevó a cabo en 1944, por reacción Diels-Alder entre furano y etileno (rendimiento 5-8 %) en autoclave, a 150-155 °C durante 16 horas, véase: a) Nudenberg, W.; Butz, L. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 307-308. Véase también: b) Nudenberg, W. Patente US 1944-560589, fecha: 27/10/1944.

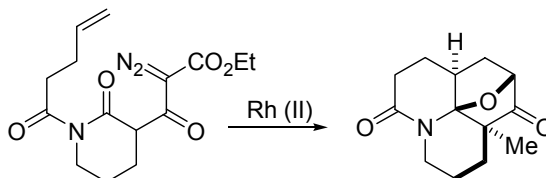
¹⁶ Para la descripción y discusión de otros métodos que no implican procesos de cicloadición, véase la referencia antes citada: 1g) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13521-13642. Véanse, en particular, las páginas 13546-13561.

¹⁷ La metodología general descrita en este apartado ha sido varias veces revisada en sus diferentes aspectos, véase: a) Padwa, A. *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 22-28; b) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 223-269; c) Padwa, A. *Topics in Current Chem.*, **1997**, *189*, 121-158; d) Beall, L. S.; Padwa, A. *Adv. Nitrogen Heterocycles*, **1998**, *3*, 117-158; e) Padwa, A. *J. Organometallic Chem.*, **2000**, *610*, 88-101; f) Padwa, A. *Molecules*, **2001**, *6*, 1-12; g) Padwa, A. *Pure Appl. Chem.*, **2003**, *75*, 47-62; h) Padwa, A. *Pure Appl. Chem.*, **2004**, *76*, 1933-1952; i) Padwa, A. *J. Organometallic Chem.*, **2005**, *690*, 5533-5540; j) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5341-5378.

Dos ejemplos¹⁸ ilustrativos de las variantes intermolecular e intramolecular del proceso se indican en los Esquemas 2¹⁹ y 3²⁰ respectivamente.

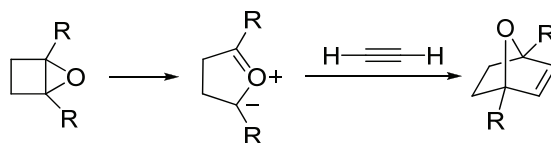


Esquema 2



Esquema 3

El método clásico de apertura de epóxidos para generar iluros de carbonilo²¹ ha sido también aplicado a la síntesis de estructuras 7-oxanorbornénicas (Esquema 4).²²



Esquema 4

¹⁸ Otros ejemplos pueden encontrarse en la referencia antes citada: 1g) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13521-13642. Véanse, en concreto, las páginas 13551-13554 referidas fundamentalmente a la síntesis de alcaloides policíclicos.

¹⁹ Padwa, A.; Kassir, J. M.; Semones, M. A.; Weingarten, M. D. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 53-62.

²⁰ Weingarten, M. D.; Prein, M.; Price, A. T.; Snyder, J. P.; Padwa, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2001-2010.

²¹ a) Huisgen, R. en "*1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*", Padwa A. Ed., Vol. 1, Cap. 1, p. 23-24, John Wiley, N. Y., **1984**; b) Potts, K. T. en "*1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*", Padwa A. Ed., Vol. 2, Cap. 1, p. 57-60, John Wiley, N. Y., **1984**.

²² a) Warrenner, R. N.; Schultz, A. C.; Butler, D. N.; Wang, S.; Mahaderan, I. B.; Russell, R. A. *Chem. Comm.*, **1997**, 1023-1024; b) Warrenner, R. N.; Johnston, M. R.; Gunter, M. J. *Synlett*, **1998**, 593-595.

2.2.2 Cicloadición Diels-Alder empleando furano como dieno.²³

Reacción intermolecular.

Es una creencia generalmente establecida que las cicloadiciones Diels-Alder intermoleculares del furano están dificultadas por el carácter aromático del heterociclo.²⁴ Por esto serían sensibles al incremento de temperatura y presentarían elevada tendencia a la cicloreversión.²⁵ Ello no es totalmente cierto. La reacción de furano con etileno (Esquema 5) presenta un valor de $\Delta H^0(r) = -15.2$ Kcal/mol, mientras que la del ciclopentadieno con etileno es $\Delta H^0(r) = -23.0$ Kcal/mol.²⁶ Por otra parte, la energía de resonancia del furano determinada por comparación de los calores de hidrogenación de furano y ciclopentadieno, arroja un valor de $\Delta\Delta H^0(H) = 14.7$ Kcal/mol²⁷ (véase Esquema 5). La comparación de ambos valores [$\Delta\Delta H^0(H) = 14.7$ Kcal/mol y $\Delta\Delta H^0(r) = 7.8$ Kcal/mol] vienen a indicar que la formación del sistema 7-oxabíciclico debería ser más difícil de lo que es. La diferencia está, probablemente, en los valores de tensión anular de ambos sistemas cíclicos (8.5 Kcal/mol para el 7-oxanorborneno y 16.2 Kcal/mol para el norborneno)²⁸ que compensa la pérdida de carácter aromático en la reacción con furano.

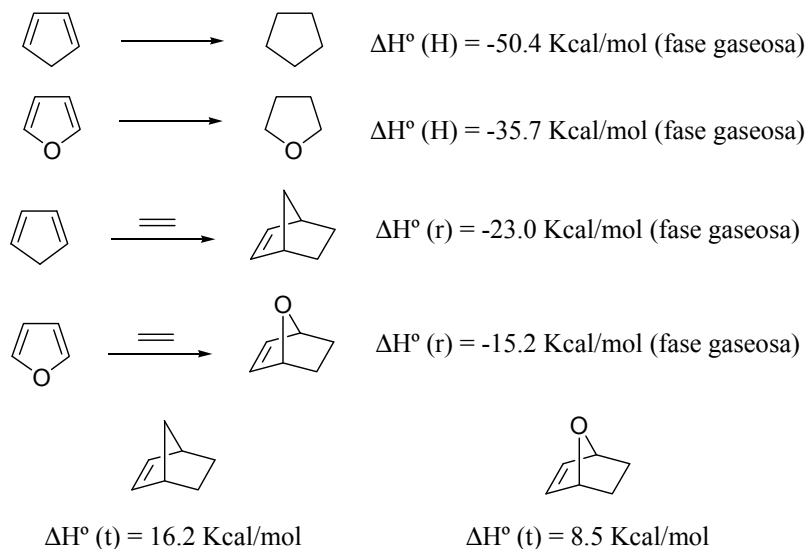
²³ Primera referencia concerniente al empleo de furano como sistema diénico: a) Diels, O.; Alder, K.; Naujoks, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1929**, 62B, 554-562. Para algunas revisiones seleccionadas, véase: b) Kappe, C.; Murphree, S. S.; Padwa, A. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14179-14233; c) Véase la referencia antes citada: 1g) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 13521-13642. Véanse, en particular, las páginas 13554-13568; 1m) Vogel, P. en *"The Organic Chemistry of Sugars"*, Levy, D. E.; Fugedi, P. Eds., Taylor and Francis Group, CRC, Boca Ratón, **2006**, p. 629-725.

²⁴ Vogel, P. en *"Chimie Organique. Méthodes et Modèles"*, de Boeck Université, p. 152 y siguientes, **1997**.

²⁵ El carácter reversible de la cicloadición tiene, sin embargo, numerosas aplicaciones sintéticas, donde se incluye la preparación de sistemas poliacetilénicos sofisticados: a) Kivala, M.; Diederich, F. *Pure Appl. Chem.*, **2008**, 80, 411-427; b) en química de fullerenos C₆₀: Martín, N.; Altable, M.; Filippone, S.; Martín-Domenech, A. *Synlett*, **2007**, 3077-3095. Para un estudio teórico de la cicloreversión Diels-Alder en derivados norbornénicos, véase: c) Houk, K. N.; Wilsey, S. N.; Beno, B. R.; Kless, A.; Nendel, M.; Tian, J. *Pure Appl. Chem.*, **1998**, 70, 1947-1952.

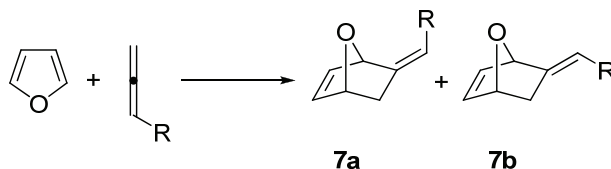
²⁶ Véase la referencia previamente citada 15a: Nudenberg, W.; Butz, L. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 307-308.

²⁷ Cox, J.; Pilcher, G. en *"Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds"*, Academic Press, N. Y., **1970**.



Esquema 5

La importancia de la tensión anular de los derivados oxanorbornénicos obtenidos en la reacción Diels-Alder de furano, en lo que concierne al calor de reacción de la misma, se pone de manifiesto en la cicloadición de furano con dienófilos de estructura alénica (Esquema 6).²⁹



Esquema 6

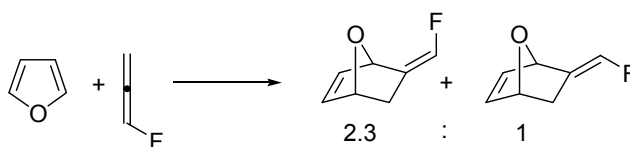
En estos casos los sistemas oxabíciclicos **7** poseen una tensión anular menor que los análogos sin el doble enlace adicional, por lo que es esperable que la reacción Diels-Alder presente un valor de $\Delta H^\circ (r)$ más negativo y, por lo tanto, el proceso sea más favorable comparado con la misma reacción llevada a cabo con dienófilos acetilénicos (sistemas con calores de hidrogenación casi iguales a los de los correspondientes compuestos alénicos³⁰). En

²⁸ a) Bedford, A. F.; Beezer, A. E.; Mortimer, C. T.; Springell, H. D. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3845-3850; b) Hall, A. K.; De Blauwe, F.; Pyriadi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 3854-3856.

²⁹ Para una revisión sobre alenos funcionalizados en síntesis orgánica, incluyendo sus reacciones Diels-Alder con furano y derivados, véase: Krause, N.; Hoffmann-Roder, A.; Canisius, J. *Synthesis*, **2002**, 1759-1774.

³⁰ Lias, S. G.; Bartness, J. E.; Liebman, J. F.; Holmes, J. L.; Levin, R. D.; Mallard, W.G. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, Lide, D. R. Jr. Ed, A. C. S., Washington D. C., **1988**, 17, Suplemento 1.

este sentido se han obtenido buenos rendimientos en la cicloadición de diferentes compuestos alénicos con furano,³¹ si bien la reacción requiere temperaturas superiores a los 100 °C.³² Un ejemplo se indica en el Esquema 7.³³



Esquema 7

Reacciones tandem Diels-Alder de furano.³⁴

En el caso de las cicloadiciones Diels-Alder de furano, el aducto primario una vez formado, puede reaccionar a través del nuevo doble enlace actuando, por tanto, como agente dienofílico con otra molécula de furano para generar un aducto 2:1 dieno-dienófilo. El nuevo producto formado lo puede ser a través de un proceso tandem *dominó* ó tandem *pincer* (Esquema 8).

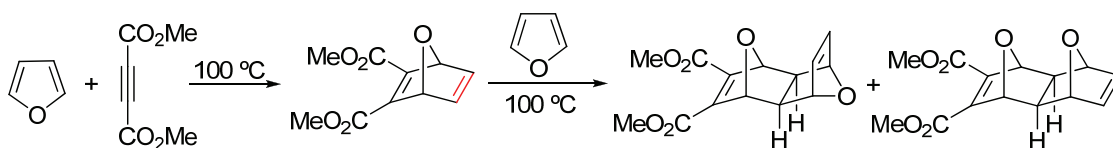
³¹ Véase, por ejemplo: a) Kosikowski, A. P.; Floyd, W. C.; Kumak, M. P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1977**, 582-583; b) Guildford, A. J.; Turner, R. W. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1983**, 466-467; c) Finch, H.; Harwood, L. M.; Highcock, R.; Jachson, B.; Prout, K.; Robertson, G.; Sewell, R. C. *Synlett*, **1990**, 384-386; d) De Schrijner, J.; De Clerq, P. C. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4369-4372; e) Bull, J. R.; Desmond-Smith, N. S.; Heggie, S. J.; Hunter, R.; Tien, E. C. *Synlett*, **1998**, 900-902; f) Buchbauer, G.; Lebeda, P.; Spertzer, H.; Wolschaon, P. *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1693-1696; g) Neudel, M.; Tolbert, L. M.; Herrind, L. E.; Islam, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 976-983; h) Tumer, F.; Taskesenligil, Y.; Balci, M. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3806-3810; i) Ozen, R.; Balci, M. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3079-3083; j) Ceylan, M.; Budak, Y. *J. Chem. Res. (S)*, **2002**, 416-419; k) Algi, F.; Ozen, R.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3129-3131; l) Schoneboom, J. C.; Groetsch, S.; Christl, M.; Engels, B. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4641-4649; m) Christl, M.; Braun, N.; Fischer, H.; Groetsch, S.; Muller, G.; Leusser, D.; Deuerlein, S.; Stalke, D.; Armone, M.; Engels, B. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 5045-5058.

³² Véase, por ejemplo: a) Braverman, S.; Lior, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6725-6728; b) Gras, J. L.; Galledou, B. S.; Bertrand, M. *Bull. Chim. Soc. Fr.*, **1997**, 157-159.

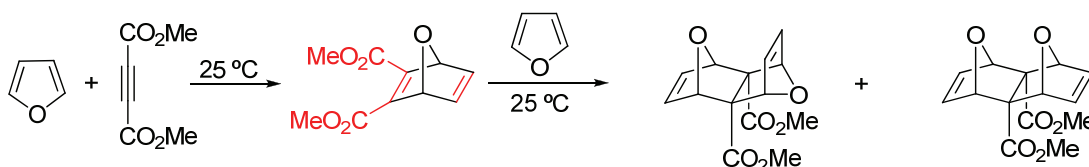
³³ Dolbier, W. R. Jr.; Burholder, C. R. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 785-786.

³⁴ Revisión: Winkler, J. D. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 167-176.

Reacción tandem *dominó*:



Reacción tandem *pincer*:



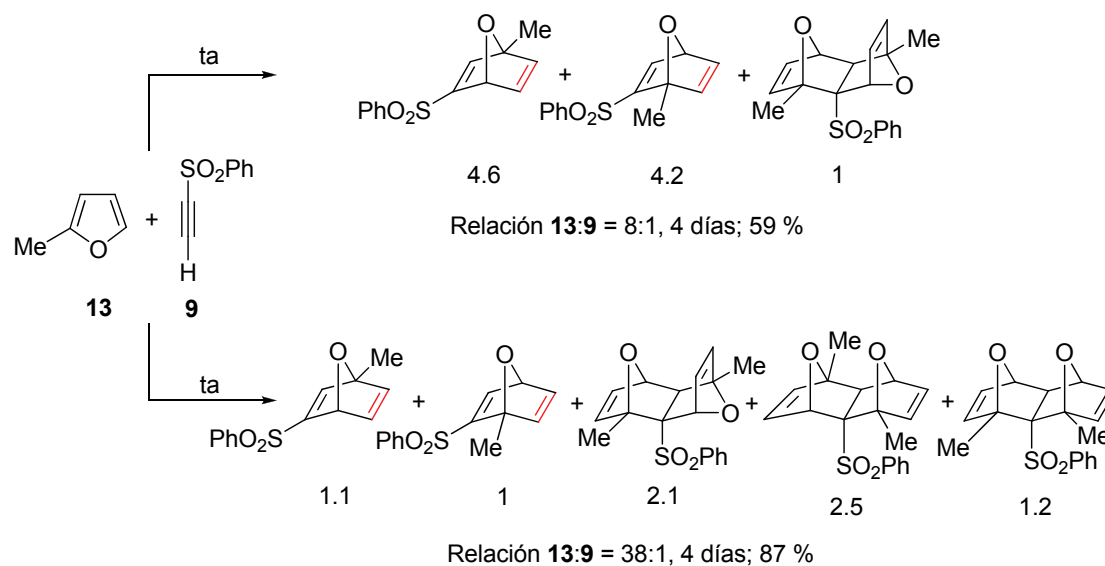
Esquema 8

La formación de monoadductos y bisadductos *pincer* y *dominó* depende fuertemente del tipo de sustitución sobre el anillo furánico. Varios ejemplos concernientes a la cicloadición de furano y algunos de sus derivados con fenilsulfonil acetileno, desarrollados en nuestro laboratorio, se indican en la Tabla 1 y en los Esquemas 9 y 10.³⁵

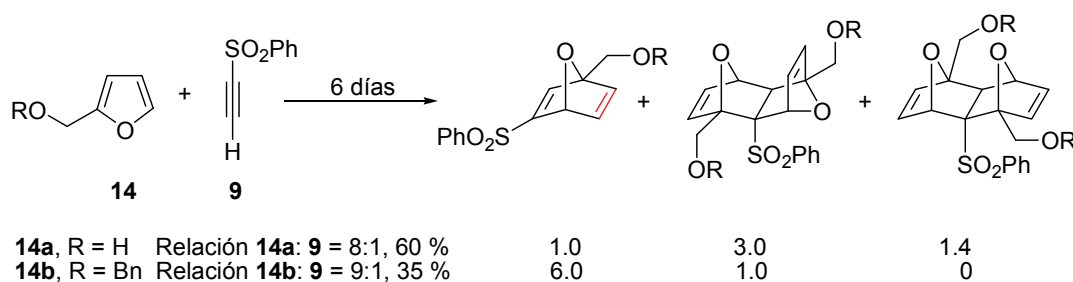
Entrada	Relación 8:9	Disolvente	Tpo.	Rto. (%)	Relación 10:11:12
1	114:1	Furano	3 días	68	2.2:1:1
2	20:1	CH ₂ Cl ₂	6 días	32	1:0:0
3	15:1	CH ₂ Cl ₂	4 días	37	4.2:1:1
4	600:1	Furano	17 días	85	0:1.8:1

Tabla 1 Distribución de productos en la reacción de furano y fenilsulfonil acetileno.

³⁵ Arjona O.; Iradier, F.; Medel, R.; Plumet, J. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 653-656.



Esquema 9



Esquema 10

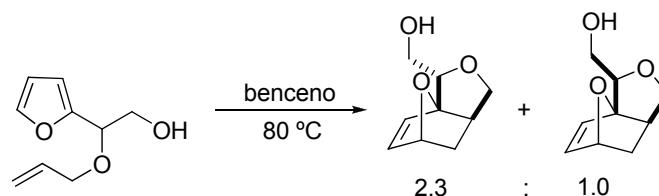
Reacción intramolecular (IMDAF).

La variante intramolecular de la reacción Diels-Alder de furano ha sido extensamente considerada en la bibliografía,³⁶ siendo centenares las aplicaciones sintéticas del procedimiento.³⁷ Obviamente una exposición siquiera somera de esta metodología queda

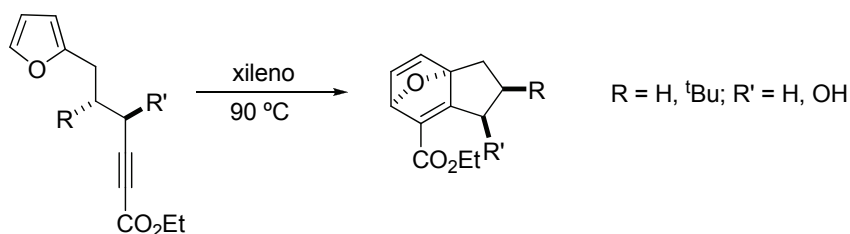
³⁶ Véase la referencia ya citada 23b: Kappe, C.; Murphree, S. S.; Padwa, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14179-14233; y entre otras revisiones: a) Ciganek, E. *Org. React.*, **1984**, *32*, p. 38; 77-78; 258-273; b) Craig, D. en "Stereoselective Synthesis, Methods of Organic Chemistry", Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. Eds. Thieme, **1995**. Vol. E21c, p. 2872 y siguientes; c) Bear, B. R.; Sparks, S. M.; Shea, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 820-849; d) Zubkov, F. I.; Nikitina, E. V.; Varlamov, A. V. *Russ. Chem. Rev.*, **2005**, *74*, 639-669.

³⁷ Especialmente significativas son las aplicaciones del proceso en la síntesis de diversos tipos de alcaloides a partir de furano. Para algunas referencias recientes, véase: a) *Epi-zephyrantina*: Wang, Q.; Padwa, A. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2189-2192; b) *Alcaloides con esqueleto de ergotina y seco-ergotina*: Mahmood, S. Y.; Lallemand, M.

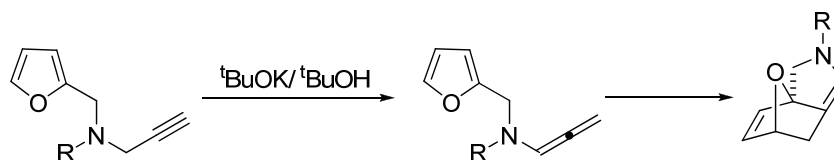
fuera de los límites de esta introducción. Digamos en este punto que, como dienófilos unidos a una cadena lateral del sistema furánico, se han empleado dobles y triples enlaces con todo tipo de sustitución, sistemas alénicos, etc. En el Esquema 11 se presentan algunos casos seleccionados.³⁸



Referencia^{38a}



Referencia^{38b}



Referencia^{38c}

Esquema 11

C.; Sader-Bakouri, L.; Charton, O.; Verite, Ph.; Duffat, H.; Tillequin, F. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5105-5110; c) *Catarantina*: Padwa, A.; Lynch, S. M.; Mejía-Oneto, J. M.; Zhang, H. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2206-2218; d) *Stenine*: Padwa, A.; Ginn, J. D. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5197-5206; e) *Licoricidina*: Zhang, H.; Padwa, A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 247-250; f) *7-Deoxypancratistatina*: Zhang, H.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3905-3908. Véase también: g) Padwa, A.; Zhang, H. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2570-2582; h) *Alcaloides de la eritrina*: Padwa, A.; Wang, Q. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7391-7402.

³⁸ a) Alcaide, B.; Biurrun, C.; Borredon, B.; Plumet, J. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9719-9725; b) De Corte, F.; Nuyttens, F.; Cauwberghs, S.; De Clercq, P. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1831-1832, en esta referencia se estudió el efecto de la modificación de R= H por R=^tBu ($k_{\text{Bu}}: k_{\text{H}} = 240$) y de R'= H por R'= OH ($k_{\text{OH}}: k_{\text{H}} = 61$). c) Lee, M.; Moritomo, H.; Kanematsu, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1994**, 1535-1536.

2.3 Síntesis de dos nuevos moldes quirales a partir de furano.

Entre los compuestos con estructura 7-oxanorbornénica que se han empleado como moldes quirales, los alcoholes *endo*- y *exo*-2,3-dihidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **15** y **16** (Figura 2) no han sido utilizados como tales hasta el momento si bien lo han sido, en forma racémica, como productos de partida en diferentes transformaciones.³⁹

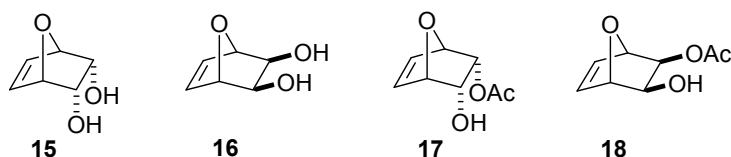
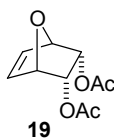


Figura 2

Por lo tanto, el primer objetivo de este trabajo ha consistido en la puesta a punto de un método eficaz para la preparación de ambos compuestos, **15** y **16**, en forma ópticamente pura. Es evidente que una primera dificultad deriva de la propia estructura de los compuestos **15** y **16**, ya que ambos son intrínsecamente simétricos constituyendo formas *meso*. Por ello, y como consecuencia del necesario proceso de desimetrización, serán empleados bajo la forma de los correspondientes monoacetatos **17** y **18** (Figura 2).

Antes de continuar con nuestro plan de trabajo, parece oportuno hacer un breve comentario sobre los moldes quirales con estructura 7-oxanorbornénica descritos hasta el momento. Una relación completa de los mismos hasta el año 1999 aparece recopilada en la referencia 1g.⁴⁰

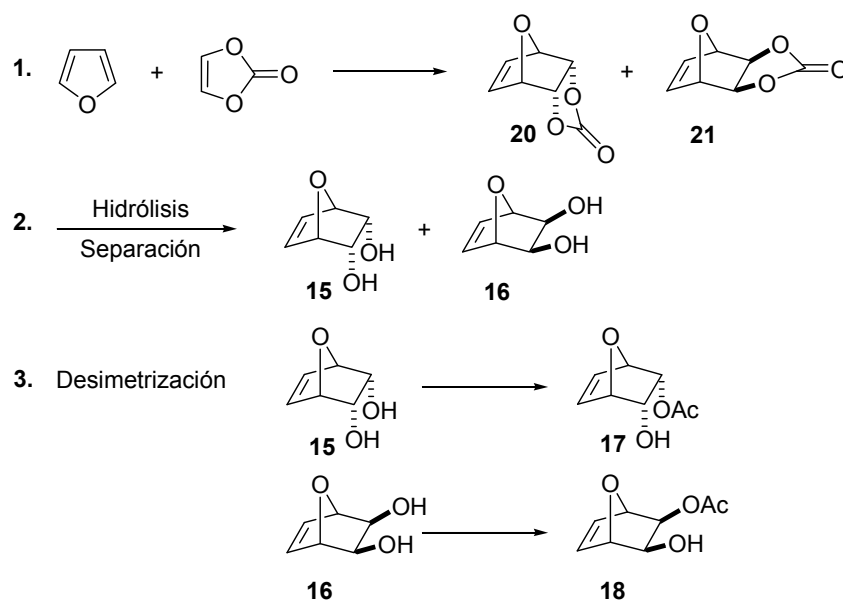
³⁹ Véase, por ejemplo: a) Síntesis de *myo*-, *allo*-, *neo*-, y *epi*-inositulos: Chana, R. K.; Shalom, S. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 117-119; b) Síntesis de Conduritol C: Yur'ev, Y. K.; Zefirov, N. S. *Zhur. Obshchei Khim.*, **1961**, *31*, 685-686. Esta referencia aparece citada en: Balci, M. *Pure Appl. Chem.*, **1997**, *69*, 97-104, y no ha sido directamente consultada. c) Síntesis de haloconuritulos: Baran, A.; Kazaz, C.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3643-3648; d) Síntesis de oxaquadriclanos: Prinzbach, H.; Bingmann, H.; Market, J.; Fischer, G.; Knothe, L.; Eberbach, W.; Brokatky-Geiger, J. *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 589-615; e) Síntesis de análogos de muscarina: De Micheli, C.; De Amici, M.; Grana, E.; Zonta, F.; Giannella, M.; Piergentili, A. *Farmaco*, **1993**, *48*, 1333-1348; f) El diacetato **19** ha sido empleado como monómero en procesos de polimerización por metátesis (ROMP), véase: Bazán, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H. N.; Park, L.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6899-6907.



⁴⁰ Referencia antes citada: 1g) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13521-13642, véanse las páginas 13571-13582.

Desde 1999 hasta la actualidad se han preparado nuevos sistemas de este tipo a través de reacciones Diels-Alder asimétricas,⁴¹ empleando inositoles,⁴² por resolución química,⁴³ ó a partir de epóxidos litiados enantioenriquecidos.⁴⁴

El plan sintético previsto para los compuestos **17** y **18** se ha diseñado en tres etapas resumidas en el Esquema 12. En la primera etapa, la reacción de furano y carbonato de vinilideno (CV) conducirá a la mezcla de aductos **20** y **21**. Tras separación e hidrólisis, los dioles **15** y **16** serán sometidos a desimetrización para proporcionar los monoacetatos **17** y **18**.⁴⁵



Esquema 12

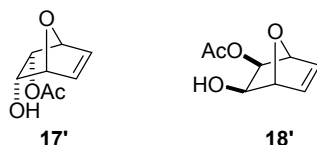
⁴¹ a) Arjona, O.; Iradier, F.; Medel, R.; Plumet, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2237-2242; b) Yeo, W. C.; Vittal, J. J.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; Leung, P. H. *Organometallics*, **2001**, *20*, 2167-2174; c) Akai, S.; Naka, T.; Omura, S.; Tanimoto, K.; Imanishi, M.; Takebe, Y.; Matsugi, M.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 4255-4264; d) Benningshof, J. C. J.; Blaauw, R. H.; van Ginkel, A. E.; van Maarseveen, J. W.; Rutges, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **2002**, 1693-1700; e) Araujo, N.; Gil, M. V.; Román, E.; Serrano, J. A. *Synthesis*, **2006**, 2503-2506; f) Yeo, W. C.; Chen, S.; Tan, G. K.; Leung, P. H. *J. Organometallic Chem.*, **2007**, *692*, 2539-2547.

⁴² Coe, P. L.; Maunder, F.; Frampton, C. S.; Martin, J. A.; Thomas, W. A.; Whitecombe, I. W. A. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *115*, 13-20.

⁴³ a) Guan, Y. K.; Li, Y. L. *Chirality*, **2005**, 113-118; b) Evans, A. C.; Longbottom, D. A.; Matsuoka, M.; Ley, S. V. *Synlett*, **2005**, 646-648.

⁴⁴ Para una revisión sobre el método, en la cual se incluyen sistemas 7-oxanorbornénicos, véase: Hodgson, D. M.; Gras, E. *Synthesis*, **2002**, 1625-1642.

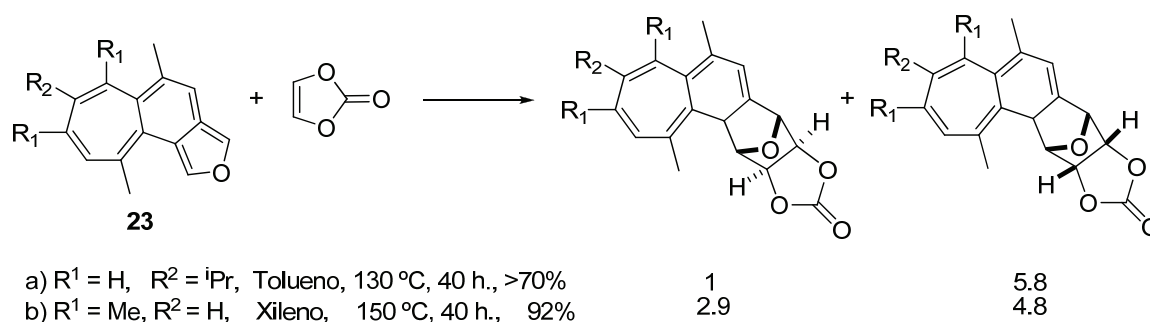
⁴⁵ A lo largo de todo el texto se designarán los compuestos **17** y **18** tal como aparecen en la Figura 2 (configuración 1S, 2R, 3R, 4R para **17** y 1S, 2S, 3S, 4R para **18**) bien entendido que, al no estar determinadas sus configuraciones absolutas, los compuestos **17** y **18** pueden ser también los correspondientes enantiómeros **17'** y **18'**.



2.3.1 Reacción Diels-Alder entre furano y carbonato de vinilideno (CV).

Esta reacción fue descrita por vez primera en 1955 por Newman y Addor.⁴⁶ La calefacción [tubo cerrado (tc), 21 h, 123-127 °C] de furano **8** y carbonato de vinilideno proporcionó una mezcla 4:1 de los aductos **20** y **21** (véase Esquema 12) con un rendimiento global del 23 %.⁴⁷ Desde entonces hasta hoy no se han descrito mejoras significativas del proceso. Tan sólo señalar un incremento de la estereoselectividad hasta un valor *endo:exo* de 4.6:1⁴⁸ y un incremento del rendimiento hasta el 42 %.⁴⁹

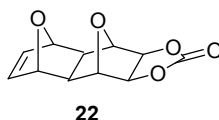
La reacción ha sido estudiada teóricamente empleando diferentes niveles de cálculo que, en todos los casos, reproducen bien la preferencia por el aducto *endo*.⁵⁰ No se han descrito otros procesos Diels-Alder entre el carbonato de vinilideno y derivados furánicos, con la excepción de la reacción entre el heptaleno[1,2-c]furano **23** y el carbonato de vinilideno. Nuevamente en este caso, se pone de manifiesto la tendencia del proceso a formar el aducto *endo* como producto mayoritario (Esquema 13).⁵¹



Esquema 13

⁴⁶ Newman, M. S.; Addor, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3789-3793.

⁴⁷ Junto con la mezcla de **13** y **14** y abundante material polimérico, se aisló también un aducto 2:1 entre furano y carbonato de vinilideno al que se asignó la estructura **22**.



⁴⁸ Anderson, W. K.; Dewey, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7161-7165.

⁴⁹ Véase la referencia citada 39c: Baran, A.; Kazaz, C.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3643-3648.

⁵⁰ Margetic, D.; Warrenner, R. N.; Tiekink, E. R. T. <http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet98/pub/064/index.htm> (**1998**).

⁵¹ Uebelhart, P.; Weymuth, C.; Linden, A.; Hansen, H. J. *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 659-711.

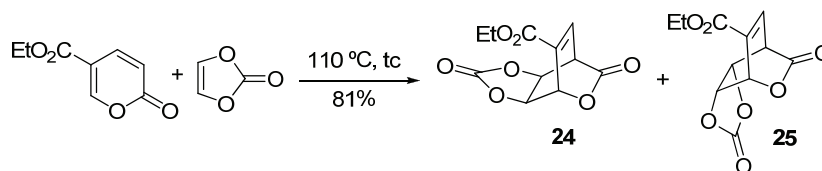
El carbonato de vinilideno ha sido empleado como dienófilo en reacciones Diels-Alder con demanda electrónica inversa⁵² y en procesos de cicloadición [2+2].⁵³

A la vista de estos antecedentes, nuestro primer objetivo consistió en llevar a cabo un estudio experimental del proceso con el fin de mejorar tanto el rendimiento del mismo como la selectividad *endo:exo*.

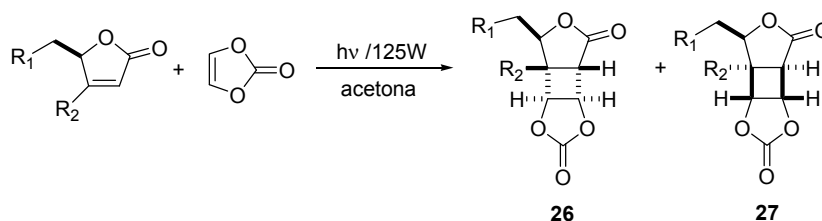
2.3.2 Resultados cicloadición Diels-Alder.

Con el fin de mejorar los resultados antes reseñados se ensayaron diferentes métodos. En primer lugar, se llevó a cabo la reacción en presencia de diferentes ácidos de Lewis.⁵⁴ El empleo de ácidos de Lewis está extraordinariamente bien documentado en lo que concierne a

⁵² Por ejemplo, la cicloadición del carbonato de vinilideno con derivados de 2-pirona como el cumalato de etilo, proporciona una mezcla 6:1 de los aductos **24** y **25**, véase: a) Afarinkia, K.; Mahmood, F. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3129-3140 y referencias citadas en esta publicación. En este contexto, véase también: b) Afarinkia, K.; Bearpak, M. J.; Ndibwami, J. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1122-1133; c) Afarinkia, K.; Bahar, A.; Bearpak, M. J.; Garcia-Ramos, Y.; Ruggiero, A.; Neuss, J.; Viass, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9529-9537.



⁵³ Por ejemplo, Font y *col.* han estudiado la cicloadición fotoquímica del carbonato de vinilideno con 2-(5H)-furanonas para proporcionar los aductos **26** y **27**. Véase: Gregory, A.; Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6961-6962 y referencias citadas.



Por nuestra parte, y en un experimento exploratorio, hemos sometido los compuestos **15**, **19** y **21** a reacción con carbonato de vinilideno en acetona a temperatura ambiente y en presencia de luz solar. Después de varios días, hemos observado la desaparición (¹H RMN) del doble enlace endocíclico de los derivados 7-oxanorborménicos, obteniendo una mezcla de reacción aparentemente compleja que no conseguimos purificar.

⁵⁴ Para una excelente y exhaustiva revisión sobre el empleo de ácidos de Lewis en diferentes procesos orgánicos, véase: a) Corma, A.; García, H. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 4307-4365. Para monografías véase, por ejemplo: b) Santelli, M.; Pons, J. M. en "*Lewis Acid and Selectivity in Organic Synthesis*", CRC Press, Inc. Boca Ratón, Florida, **1996**. El capítulo 6 está dedicado a la reacción Diels-Alder catalizada por este tipo de compuestos (p. 267-329); c) La monografía más reciente de la que tenemos noticia, aunque no hemos tenido oportunidad de examinarla, es: d) Yamamoto, H.; Ishihara, K. en "*Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*", Dos volúmenes, Febrero **2008**, Wiley-VCH, Weinheim.

la reacción Diels-Alder⁵⁵ y, específicamente, a las reacciones de este tipo empleando furano como dieno.⁵⁶

En nuestro caso, todas las reacciones se llevaron a cabo empleando las condiciones experimentales que habían resultado satisfactorias en otros procesos de cicloadición que emplean furano **8** como dieno, a excepción de los ensayos llevados a cabo en tubo cerrado. Salvo indicación en contra, en todos los casos se recuperaron los productos de partida inalterados. Para un resumen de las condiciones experimentales empleadas véase Tabla 2.

Entrada	Ác. de Lewis	Eq. 8	Eq. CV	Eq. Ác. de Lewis	Disolvente	T (°C)	Tpo. (h)
1	ZnI ₂	1.0	2.0	0.3	-	25	24
2	ZnI ₂	1.0	2.0	0.3	-	50	1
3^a	ZnI ₂	1.0	2.0	0.3	-	130 (tc)	1
4	InCl ₃	1.0	1.5	0.3	THF-H ₂ O ^b	25	24
5	InCl ₃	1.0	1.5	0.3	THF-H ₂ O ^b	70 (tc)	24
6	InCl ₃	1.0	1.5	0.3	CH ₂ Cl ₂	25	24
7	(CF ₃ SO ₃) ₃ Sc	1.0	2.0	0.1	CH ₂ Cl ₂	25	24
8	(CF ₃ SO ₃) ₃ Sc	1.0	2.0	0.1	-	25	24
9	(CF ₃ SO ₃) ₃ Sc	1.0	2.0	0.1	H ₂ O	110 (tc)	24
10	Cu(OTf) ₂	2.5	1.0	0.2	CH ₂ Cl ₂	25	24
11	Cu(OTf) ₂	2.5	1.0	0.2	CH ₂ Cl ₂	40	24
12^a	Cu(OTf) ₂	2.5	1.0	0.2	Tolueno	95 (tc)	24

a) La reacción transcurre con polimerización extensiva.

b) Relación THF-H₂O = 1:1 (v/v).

Tabla 2 Ensayos de catálisis por ácidos de Lewis de la cicloadición entre furano **8** y carbonato de vinilideno (CV).

⁵⁵ El número de referencias que pueden encontrarse sobre este tópico es literalmente abrumador. Llamaremos la atención sobre dos: a) Fringuelli, F.; Taticchi, A. en *"The Diels-Alder Reaction. Selected Practical Methods"*, Wiley, **2001**. El capítulo tercero está íntegramente dedicado a las reacciones Diels-Alder catalizadas por ácidos de Lewis; b) Por otra parte, el empleo de ácidos de Lewis en medio acuoso como catalizadores para la reacción Diels-Alder ha sido revisado, véase: Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 439-455. Más recientemente, el empleo de oxazaborolidinas quirales como catalizadores en reacciones Diels-Alder enantioselectivas, combinadas ó no con otros ácidos de Lewis, ha atraído atención. Los procesos estudiados incluyen cicloadiciones empleando furano como dieno, véase, por ejemplo: c) Liu, D.; Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1498-1499; d) Singh, R. S.; Adachi, S.; Tanaka, F.; Yamuchi, T.; Inui, C.; Harada, T. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 212-218, y referencias citadas en estas publicaciones.

⁵⁶ La primera publicación, en la que se lleva a cabo un estudio sistemático del empleo de ácidos de Lewis en cicloadiciones utilizando furano como dieno, apareció en 1982, véase: Brion, F. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5299-5302. Después de esa publicación han aparecido una multitud de variaciones sobre el tema, concernientes sobre todo al empleo de nuevos ácidos de Lewis más ó menos sofisticados.

Llegados a este punto, centramos nuestra atención al empleo de derivados sililados como catalizadores del proceso. El empleo de silil- derivados como ácidos de Lewis en diferentes tipos de reacciones orgánicas,⁵⁷ incluida la reacción de Diels-Alder,⁵⁸ está bien documentado en la literatura. Para compuestos carbonílicos α,β -no saturados y en reacciones controladas por el par de interacciones HOMO_{dieno}-LUMO_{dienófilo}, como es el caso que nos ocupa,⁵⁹ se supone que la coordinación del silicio, actuando como ácido de Lewis con el oxígeno carbonílico, provoca una disminución de la energía LUMO del dienófilo acelerando, en consecuencia, la velocidad del proceso.⁶⁰ Esta coordinación se pone de manifiesto, por otra parte, por una modificación de las señales en ^1H y ^{13}C RMN del componente dienofílico,⁶¹ no siempre visibles. Por esta razón decidimos considerar, previamente a cualquier ensayo, el comportamiento del carbonato de vinilideno en presencia del correspondiente derivado sililado. Como ácido de Lewis seleccionamos el aliltrimetilsilano **28** y la trimetilsilil-bis(trifluorometanosulfonil)imida **29**. Este último compuesto es fácilmente accesible a partir de trifluorometanosulfonilamina y aliltrimetilsilano, siguiendo un protocolo experimental establecido (Esquema14),⁶² habiéndose probado su eficacia en diferentes procesos Diels-Alder.⁶³

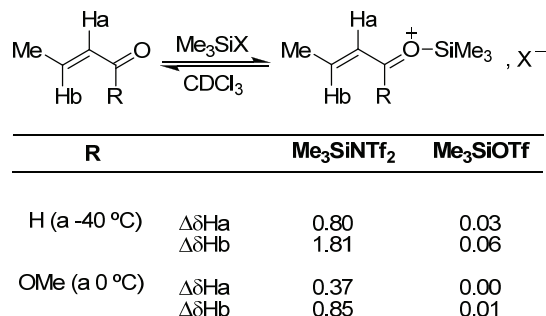
⁵⁷ Revisión: Dilman, A. D.; Ioffe, S. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 733-772.

⁵⁸ Véase referencia anterior, p. 760-763. Véanse también: a) Hara, K.; Akiyama, R.; Sawamura, M. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5621-5623; b) Kubota, K.; Hamblett, C. L.; Wang, X.; Leighton, J. L. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11397-11401; c) Tang, Z.; Mathieu, B.; Tinant, B.; Dive, G.; Ghosez, L. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8449-8462.

⁵⁹ Véase la referencia citada 50: Margetic, D.; Warrenner, R. N.; Tiekink, E. R. T. <http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet98/pub/064/index.htm> (1998).

⁶⁰ Este es un hecho muy bien establecido desde hace tiempo, véase: a) Fleming, I. en *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, N. Y., **1976**, p. 161-165; b) Para un tratamiento teórico, véase: Houk, K. N.; Strozier, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4094-4096.

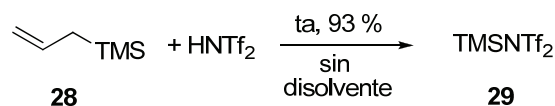
⁶¹ Por ejemplo, la formación de complejos entre Me_3SiOTf ó $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ con el aldehído crotónico y el crotonato de metilo se ha estudiado espectroscópicamente arrojando los siguientes datos:



Véase: Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5497-5500.

⁶² Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8219-8226.

⁶³ Otros triflatos de trialquilsililo han demostrado ser también buenos agentes catalíticos en reacciones Diels-Alder, en particular en la reacción de 2-azadienos con amidas α,β -no saturadas, véase: a) Lamy-Schelkens, H.; Giomi, D.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5887-5890; b) Lamy-Schelkens, H.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5891-5894.



Esquema 14

El estudio de complejación del carbonato de vinilideno con aliltrimetilsilano se llevó a cabo, en primer lugar, considerando la variación de las señales (^1H RMN) de los dos protones del carbonato de vinilideno, de acuerdo con lo indicado en la Tabla 3 y en las Figuras 3 y 4.

Entrada	Eq. CV ^a	Eq. 28	δ H	$\Delta\delta$ H x 10 ³
1	1.0	0	7.1393	0.0
2	1.0	0.5	7.1387	-0.59
3	1.0	1.0	7.1369	-2.44
4	1.0	1.5	7.1358	-3.55
5	1.0	2.0	7.1343	-5.05

a) Los experimentos se llevaron a cabo empleando 0.58 mmoles de CV en 0.60 mL de CDCl_3 a temperatura ambiente.

Tabla 3 Variación del desplazamiento químico de los protones del CV en presencia de **28**.

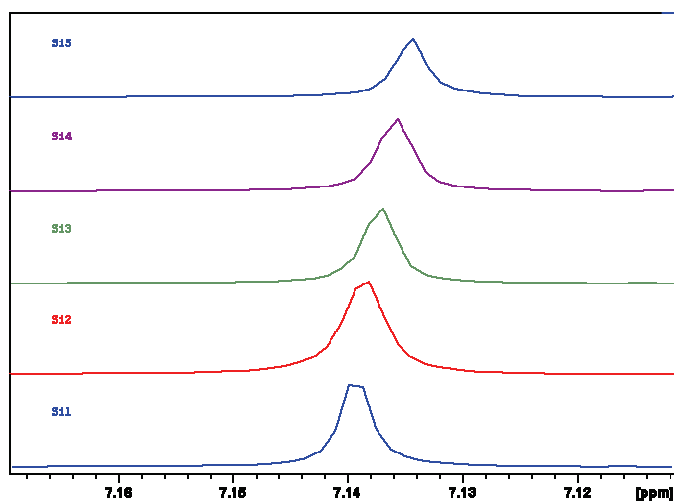


Figura 3 Desplazamiento químico para la señal de los protones de CV en presencia de **28**. De abajo a arriba se indican los experimentos correspondientes a las entradas 1-5 de la Tabla 3.

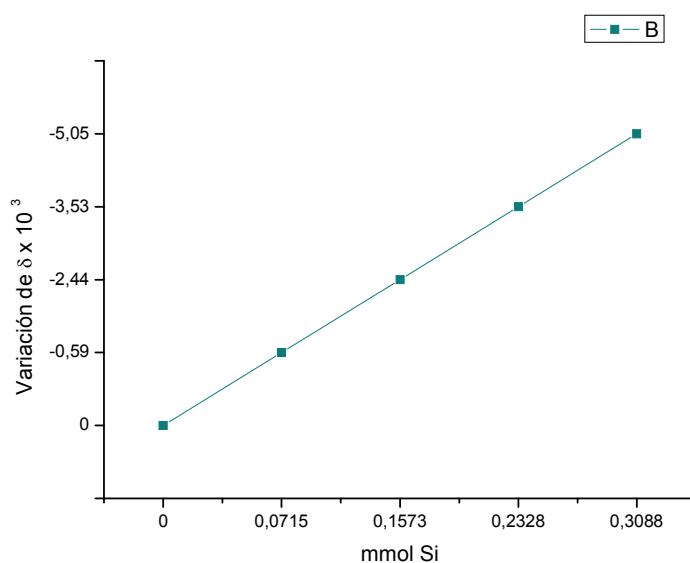


Figura 4 Representación gráfica de la variación de desplazamiento químico de los protones de CV en presencia de **28**.

En lo que concierne a los experimentos de ^{13}C RMN, se estudió la modificación de los desplazamientos químicos del carbono carbonílico y de los carbonos olefinicos del carbonato de vinilideno. Los resultados se indican en la Tabla 4 y en la Figura 5.

Entrada	Eq. CV ^a	Eq. 28	$\delta \text{ C=C}$	$\Delta\delta \text{ C=C} \times 10^3$	$\delta \text{ C=O}$	$\Delta\delta \text{ C=O} \times 10^3$
1	1.0	0	131.481	0.0	153.180	0.0
2	1.0	1.0	131.463	+18	153.153	+27
3	1.0	2.0	131.463	+18	153.149	+31

a) Los experimentos se llevaron a cabo empleando 0.15 mmoles de CV en 0.6 mL de CDCl_3 a temperatura ambiente.

Tabla 4 Variación de los desplazamientos químicos de los carbonos olefinicos y carbonílico de CV en presencia de **28**.

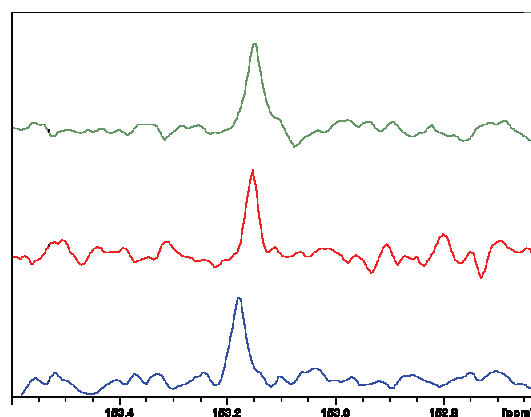


Figura 5 Desplazamiento químico para la señal del carbono carbonílico de CV en presencia de **28**. De abajo a arriba se indican los experimentos correspondientes a las entradas 1-3 de la Tabla 4.

Un estudio semejante sobre la complejación de CV con **29** no se pudo realizar al observarse, en todos los ensayos llevados a cabo, la inmediata polimerización del furano con este reactivo aún trabajando a temperaturas comprendidas entre 0 y -5 °C. En todo caso, la complejación de CV con **28** parece tener lugar en una extensión que no ha sido evaluada. Por ello ensayamos la cicloadición Diels-Alder en presencia de este reactivo bajo diferentes condiciones de reacción. El resultado fue siempre la recuperación de los productos de partida inalterados. Asimismo, y pese a los resultados previos obtenidos con **29**, se ensayó la cicloadición Diels-Alder con este reactivo llegándose, como era de esperar, a la polimerización de la masa de reacción en todos los casos ensayados (Tabla 5).

Entrada	Eq. furano	Eq. CV	Rto. 29 (%)	Disolvente	mL/mmol furano	T (°C)	Resultado
1	1	1	20	CH ₂ Cl ₂	10	ta	Polimerización
2	1	5	10	CH ₂ Cl ₂	10	0	Polimerización
3	1	1	10	CH ₂ Cl ₂	10	0	Polimerización
4	1	1	10	CH ₂ Cl ₂	1	0	Polimerización
5	1	5	10	CH ₂ Cl ₂	1	0	Polimerización
6	1	1	5	CH ₂ Cl ₂	5	0	Polimerización
7	1	5	5	CH ₂ Cl ₂	5	0	Polimerización
8	1	1	5	Tolueno	5	0	Polimerización
9	1	5	5	Tolueno	5	0	Polimerización

Tabla 5 Ensayos de la reacción entre furano y CV en presencia del catalizador **29**.

Descartado el empleo de ácidos de Lewis y de derivados sililados como catalizadores del proceso, decidimos considerar el uso de medios acuosos como disolvente de la reacción.⁶⁴ Desde el descubrimiento por Breslow^{65, 66} de que la reacción de ciclopentadieno con butenona, llevada a cabo en agua, transcurría al menos 700 veces más deprisa que en isooctano, centenares de publicaciones han venido a demostrar la importancia del llamado “efecto hidrofóbico”⁶⁷ en cicloadiciones Diels-Alder.⁶⁸ Dentro de este contexto general, el grupo de Breslow⁶⁹ también ha examinado el efecto de la adición de varias sales como LiCl, NaCl, CaCl₂ y LiClO₄ a un medio acuoso-alcohólico, en cuanto a la aceleración ó inhibición de procesos Diels-Alder. Este efecto del agua y sus soluciones salinas sobre la velocidad de las reacciones Diels-Alder, ha sido atribuido a diferentes fenómenos de interacción reactivos-disolvente-sal.⁷⁰ Más recientemente, se ha considerado no sólo el incremento de velocidad de estos procesos sino también la modificación de la diastereoselectividad *endo:exo* bajo las condiciones citadas.⁷¹

En nuestro caso, se llevaron a cabo una serie de experimentos para la reacción entre furano y CV empleando un medio alcohólico (metanol) y un medio acuoso-alcohólico (metanol:agua, 40:60, v:v), en presencia ó ausencia de sales, a diferentes temperaturas y siempre con una relación 10:1 de furano:CV. Los experimentos en metanol como único disolvente condujeron a la recuperación de los productos de partida empleando temperaturas entre 26 y 130 °C (tc) y con tiempos de reacción entre 6 y 48 horas. El empleo de la mezcla metanol:agua proporcionó rendimientos entre el 2 % (25 °C, 24 h) y el 5 % (130 °C, tc, 24 h)

⁶⁴ Para una puesta al día (1995-2005) sobre reacciones orgánicas en medio acuoso, véase: a) Li, C. J. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3095-3165. Para una revisión mucho más corta pero muy ilustrativa, véase: b) Ribe, S.; Wipf, P. *Chem. Comm.*, **2001**, 299-307.

⁶⁵ Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7816-7817.

⁶⁶ Las primeras reacciones Diels-Alder en medio acuoso fueron llevadas a cabo en 1930, véase: Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1931**, *490*, 243-251.

⁶⁷ Las llamadas “interacciones hidrofóbicas” permiten la aproximación de dos grupos no polares en el estado de transición de una reacción determinada, véase: a) Ben-Naim, A. en “*Hydrophobic Interactions*”, Plenum Press, N. Y., **1980**; b) Tanford, C. en “*The Hydrophobic Effect*”, 2nd. Ed. John Wiley, N. Y., **1980**. (Bibliografía citada en la referencia 61a). En el “*Online Medical Dictionary*”, el efecto hidrofóbico se define como: “*the tendency for the non polar portions of a group of lipid molecules to clump together with one another and exclude water and other polar molecules. The polar portions of the lipid molecules end up facing out. The hydrophobic effect is primarily responsible for the construction of lipid bilayers*” El efecto hidrofóbico ha sido también definido por la IUPAC en su “*Compendium of Chemical Terminology (Internet Edition)*” y sus consecuencias y aplicaciones han sido puestas de manifiesto en un excelente artículo, véase: Chandler, D. *Nature*, **2005**, *437*, 640-647.

⁶⁸ Véase referencia 64a, p. 3140-3150, con algunos ejemplos aplicados al caso del furano como dieno, sobre todo en reacciones IMDAF.

⁶⁹ a) Breslow, R.; Guo, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5613-5617. Para un ejemplo del uso de LiClO₄ en dietiléter con fines sintéticos (síntesis de cantaridina), véase: b) Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4595-4596.

⁷⁰ Véase, por ejemplo: Pawar, S. S.; Phalgune, U.; Kumar, A. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7055-7060.

⁷¹ Deshpande, S. S.; Kumar, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8025-8030.

en mezcla de cicloaductos que no fue valorada en cuanto a la relación *endo:exo*. La adición de NaCl de concentración 1 M a la mezcla metanol:agua también condujo a la recuperación de los productos de partida, tanto a 25 °C como a 130 °C (tc) tras 24 horas de reacción. Finalmente, el empleo de KCl de concentración 1 M en la misma mezcla de disolventes proporcionó un 7 % de la mezcla de cicloaductos (no valorada en cuanto a relación *endo:exo*) tras 24 horas de reacción a 130 °C (tc).

El siguiente procedimiento de activación ensayado consistió en el empleo de ácidos de Lewis, en concreto Sc(OTf)₃ (triflato de escandio),⁷² en el seno de líquidos iónicos.⁷³

Como líquidos iónicos se emplearon el BMIC (cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio) **30** y el BMICBF₄ (tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolio) **31** (Figura 6). El primero, **30**, es comercialmente accesible mientras que **31** se preparó a partir del anterior mediante un protocolo descrito.^{72b}

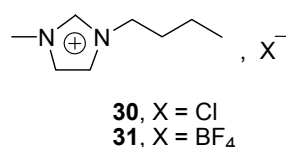


Figura 6

La cicloadición entre furano y CV empleando **30** (0.5 equivalentes) sin Sc(OTf)₃, en relación molar furano:CV de 3:1 y a temperaturas comprendidas entre 25 y 90 °C, durante 24

⁷² Este procedimiento había sido empleado con éxito como método de activación en diferentes reacciones Diels-Alder. Véase, por ejemplo: a) Song, C. E.; Shim, W. H.; Roh, E. J.; Lee, S.; Choi, J. H. *Chem. Comm.*, **2001**, 1122-1123; b) Sarma, D.; Kumar, A. *Appl. Catal.*, **2008**, 335, 1-6.

⁷³ La catálisis por líquidos iónicos ha sido puesta al día recientemente, véase: a) Pârvulescu, V. I.; Hardacre, Ch. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2615-2665 y referencias allí citadas. En esta referencia, sin embargo, se dan muy pocos datos sobre reacciones Diels-Alder catalizadas por líquidos iónicos en conjunción ó no con otros agentes catalíticos (véase apartado 7 de esta publicación). Sobre este aspecto, pueden consultarse las siguientes referencias: b) Chiappe, C.; Pieraccini, D. *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, 18, 275-297. En esta revisión se indican diferentes casos, incluyendo procesos Diels-Alder, en que los líquidos iónicos son capaces de modificar parámetros reactivos ó posiciones de equilibrio. Por otra parte, la capacidad de diferentes líquidos iónicos de modificar (e incrementar) la capacidad catalítica de diferentes catalizadores convencionales en reacciones Diels-Alder, ha sido objeto de atención reciente. Véase la referencia 72 y: c) Wu, H.; Wan, Y.; Lu, L. L.; Shen, Y.; Ye, L.; Zhang, F. R. *Synth. Comm.*, **2008**, 38, 666-673. En esta referencia se considera el efecto catalítico de 2,4,6-triaril-1,4-dihidropiridinas como catalizadores en dos reacciones Diels-Alder; d) Shin, Y. J.; Yeom, C. E.; Kim, M. J.; Kim, B. M. *Synlett*, **2008**, 89-93. En esta referencia se discute el empleo de complejos de Cu (II) inmovilizados en líquidos iónicos como catalizadores en reacciones Diels-Alder. Para revisiones posteriores, véase: e) Headley, A. D.; Ni, B. *Aldrichimica Acta*, **2007**, 40, 107-117; f) Winkel, A.; Reddy, P. V. G.; Wilhelm, R. *Synthesis*, **2008**, 999-1016. Para el empleo de líquidos iónicos quirales en reacciones Diels-Alder enantioselectivas, véase: g) Bica, K.; Gmeiner, G.; Reichel, C.; Lendl, B.; Gaertner, P. *Synthesis*, **2007**, 1333-1338.

horas sin disolvente, condujo a la recuperación de los productos de partida. A este mismo resultado se llegó empleando **31** a 25 °C durante 24 horas. El empleo de **30** a 106 °C durante 24 horas y a 110 °C en tubo cerrado y durante el mismo tiempo, proporcionó la mezcla de cicloaductos **20** y **21** con rendimientos del 2 % y del 10 % respectivamente. La relación *endo:exo* no fue determinada. En las mismas condiciones (110 °C, tc) **31** dio lugar a la polimerización de la masa de reacción. La adición de Sc(OTf)₃ (0.5 equivalentes) proporcionó este mismo resultado, tanto empleando **30** como **31** (once experimentos, variando la temperatura, siempre con tiempos de reacción de 24 horas y, en dos casos, empleando como disolventes tolueno y diclorometano; el intervalo de temperaturas de trabajo fue entre 25 °C y 110 °C, en este último caso en tubo cerrado).

La catálisis micelar también ha sido aplicada a esta reacción.⁷⁴ En nuestro caso, la reacción de furano y CV en presencia de SDS (dodecilsulfato sódico, 0.1 mL de solución acuosa 27.9 M para 0.31 mmoles de furano), proporcionó en una sola ocasión y a escala de 100 mg un rendimiento del 96 % en la mezcla de aductos *endo:exo* = 9:1 (Figura 7).

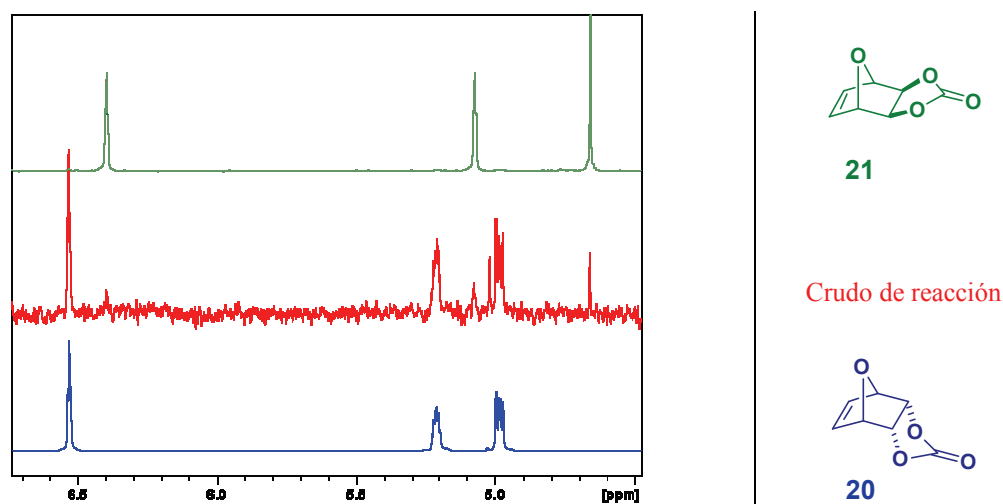
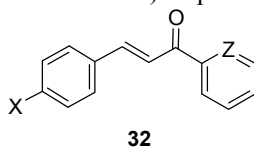


Figura 7 Espectro ¹H RMN de la mezcla de aductos **20** y **21** obtenida empleando SDS como catalizador.

⁷⁴ Véase la referencia previamente citada 64a: Li, C. J. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3095-3165. En particular nos llamó la atención un artículo de Engberts y colaboradores [b] Otto, S.; Engberts, J. B. F. N.; Kwak, J. C. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9517-9525] en el que se describía una aceleración de la reacción Diels-Alder de las enonas **32** (X = NO₂, Cl, H, CH₃, OCH₃, CH₂SO₃⁻, CH₂N⁺(CH₃)₃, Br⁻; Z = N) y ciclopentadieno de hasta un millón de veces (j) empleando SDS (dodecilsulfato sódico) en presencia de Zn(DS)₂ y Cu(DS)₂.



Todos los intentos llevados a cabo para reproducir el resultado a esta escala ó bien a mayor escala, modificando la temperatura entre 25 y 80 °C ó el volumen de disolución de SDS entre 0.05 y 0.2 mL, resultaron infructuosos, llegándose siempre a crudos de reacción en los que se detectaban mezclas de aductos *pincer* que no fueron aislados ni se intentaron caracterizar. Con independencia de la irreproducibilidad de este resultado, es destacable que en la referencia 74b los autores ponen de manifiesto que la reacción Diels-Alder indicada llevada a cabo en un medio micelar, en ausencia del ácido de Lewis, posee un efecto retardante del proceso y sólo la adición del ácido de Lewis correspondiente conduce a la aceleración observada. No es nuestro caso aunque, debido a los problemas de reproducibilidad, no llevamos a cabo ensayos posteriores.

El siguiente método de activación ensayado consistió en el uso de microondas.⁷⁵ Este procedimiento ha sido aplicado profusamente a la reacción Diels-Alder,⁷⁶ incluyendo algunas que emplean furano como componente diénico.⁷⁷ En nuestro caso, sin embargo, los resultados fueron negativos. La reacción entre furano y CV se llevó a cabo⁷⁸ en un horno Milestone Etos T.C. a potencias de 500 W (tiempos de reacción 1 min. 27 sg., 2 min. 54 sg. y 4 min. 21 sg.) y

⁷⁵ El empleo de microondas como fuente de activación en síntesis orgánica puede considerarse hoy como rutinario. Para una excelente monografía en la que se incluye desde instrumentación hasta un buen número de ejemplos seleccionados, véase: Bogdal, D. en *"Microwave-assisted Organic Synthesis"*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Elsevier, **2006**.

⁷⁶ a) Revisión: Almena, I.; Carrillo, J. R.; de la Cruz, P.; Diaz-Ortiz, A.; Gómez-Escalonilla, M. J.; de la Hoz, A.; Langa, F.; Prieto, P.; Sánchez-Minguillón, A. *Targets in Heterocyclic Systems*, **1998**, *2*, 281-308. Para algunas referencias seleccionadas, aparecidas en el intervalo 2007-2008 véase, entre otras, reacciones Diels-Alder intramoleculares: b) Wu, J.; Yu, H.; Xing, X.; Dai, W. M. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6543-6547; c) Ramesh, E.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1812-1817. Reacciones Diels-Alder intermoleculares: d) Kranjc, K.; Kocevar, M. *Heterocycles*, **2007**, *73*, 481-491; Kranjc, K.; Kocevar, M. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 45-52. Secuencias tandem que implican procesos Diels-Alder: e) Bromley, W. J.; Gibson, M.; Lang, S.; Raw, S. A.; Whitwood, A. C.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6004-6014 (tandem Diels-Alder-retro-Diels-Alder-intramolecular Diels-Alder); f) Druga, R.; Manian, R. S.; Jayashankaran, J.; Raghunathan, R. *Synlett*, **2007**, 874-880 (tandem Knoevenagel-intramolecular Diels-Alder); g) Jiménez-Alonso, S.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Zárate, R.; López, M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3066-3074 (tandem Knoevenagel-hetero Diels-Alder); h) Liu, X.; Lu, K.; Dai, M.; Wang, K.; Wu, W.; Chen, J.; Quan, J.; Yang, Z. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 805-808 (tandem Diels-Alder-retro Diels-Alder). Activación por microondas combinada con el empleo de ácidos de Lewis: i) Panunzio, M.; Bandini, E.; D'Aurizio, A.; Millemaggi, A.; Xi, Z. *Synthesis*, **2007**, 2060-2062. Activación por microondas combinada con el empleo de líquidos iónicos: j) López, I.; Silvero, G.; Arévalo, M. J.; Babiano, R.; Palacios, J. C.; Bravo, J. L. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2901-2906. Reacciones Diels-Alder con demanda electrónica inversa: k) Hajbi, Y.; Suzenet, F.; Khouili, M.; Lazar, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8286-8297. Reacciones Diels-Alder asimétricas: l) Songis, O.; Didierjean, C.; Laurent, C.; Martínez, J.; Calmes, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3166-3172.

⁷⁷ Véase, por ejemplo: a) De la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Fraile, J. M.; Gómez, M. V.; Mayoral, J. A.; Moreno, A.; Sanz, A.; Vázquez, E. *Synlett*, **2001**, 753-756; b) Fraile, J. M.; García, J. I.; Gómez, M. A.; de la Hoz, A.; Mayoral, J. A.; Moreno, A.; Prieto, P.; Salvatella, L.; Vázquez, E. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2891-2899; c) Moreno, A.; Gómez, M. V.; Vázquez, E.; de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Prieto, P.; Mayoral, J. A.; Pires, E. *Synlett*, **2004**, 1259-1263. Este método de activación ha sido empleado también en procesos IMDAF. Para un ejemplo, véase: d) Zhang, H.; Boonsombat, J.; Padwa, A. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 279-282.

⁷⁸ Este trabajo se realizó en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura. Agradecemos a la Profesora Pilar Arces y a la Sra. Rocío Rincón su colaboración en estos experimentos.

de 800 W (tiempos de reacción de 15 sg. y 25 sg.) empleando una relación furano:CV de 1:5. Se recuperaron en todos los casos los productos de partida.

Finalmente se ensayó el empleo de alta presión. Como todo proceso concertado, la reacción de Diels-Alder transcurre con volúmenes de activación negativos⁷⁹ de manera que un incremento de la presión conduce a un aumento de la velocidad de la reacción.⁸⁰

En nuestro caso,⁷⁸ la reacción de cuatro equivalentes de furano y un equivalente de CV empleando CH₂Cl₂ como disolvente, durante tres días y bajo una presión de 13000 atmósferas, proporcionó la mezcla de aductos **20** y **21** con rendimiento del 90 % y relación **20:21** de 7:3. El mismo proceso llevado a cabo con una relación furano:CV de 20:1 (empleando furano como disolvente), bajo la misma presión y durante el mismo tiempo de reacción, proporcionó la misma mezcla en relación **20:21** de 4:1. En la Figura 8, se indican las señales correspondientes a los espectros de ¹H RMN para cada cicloaducto por separado y para las mezclas obtenidas a alta presión.

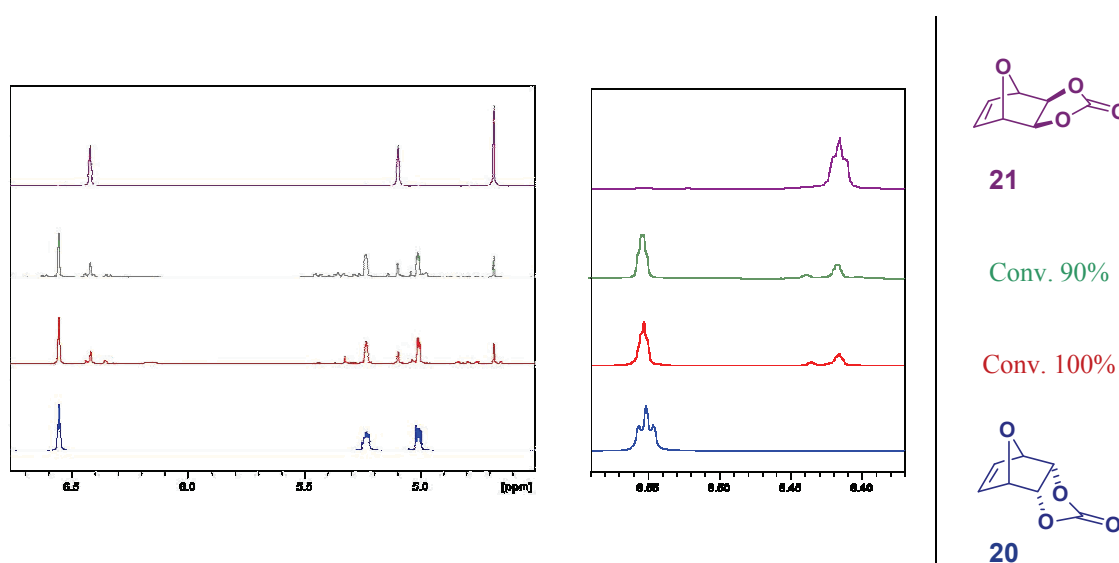


Figura 8 Reacción Diels-Alder entre furano y CV a 13000 atmósferas.

⁷⁹ La medida del volumen de activación (ΔV^*) proporciona información mecanística valiosa, especialmente en conjunción con la medida del volumen de reacción (ΔV_R) y la dependencia de ambas magnitudes con la polaridad del disolvente. Los volúmenes molares de reactivos y productos son accesibles a través de medidas precisas de la densidad, siendo ΔV_R la diferencia entre ambas magnitudes. Los valores de ΔV^* y de ΔV_R para la reacción Diels-Alder se sitúan entre -30 y -40 mL/mol. Véase: Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 779-807.

⁸⁰ Véase referencia 55a, previamente citada: Fringuelli, F.; Taticchi, A. en “*The Diels-Alder Reaction. Selected Practical Methods*”, Wiley, **2001**.

Si bien, en términos cualitativos este último resultado era satisfactorio, la escala de la reacción no podía pasar de 100 mg por dificultades instrumentales. Por ello, decidimos investigar el proceso original (reacción en tubo cerrado)⁸¹ a fin de llevarlo a la escala más alta posible y con el mejor rendimiento. Tras un total de 34 experimentos, encontramos que el proceso podía llevarse a cabo en tubo cerrado, en escala máxima de 11.5 gramos de mezcla de cicloaductos (escala máxima limitada por el tamaño del tubo cerrado accesible comercialmente), trabajando con una relación furano:CV de 1:5 a 150 °C y durante 12 horas; llegándose a una mezcla de **20:21** de 3.5:1 con un rendimiento en mezcla de cicloaductos del 66 % (el más alto descrito hasta el momento).⁸¹ La máxima cantidad de CV recuperado sin reaccionar fue del 89 %. Ambos compuestos fueron separados por columna cromatográfica (SiO₂, hexano:AcOEt, 7:3). Un aspecto clave de la optimización de la reacción consiste en trabajar al abrigo de la luz, evitando así, al menos parcialmente, la polimerización de los reactantes. Los espectros de ¹H RMN de cada aducto **20** y **21** se indican en la Figura 9, mientras que los espectros de ¹³C RMN para ambos compuestos quedan recogidos en la Figura 10.

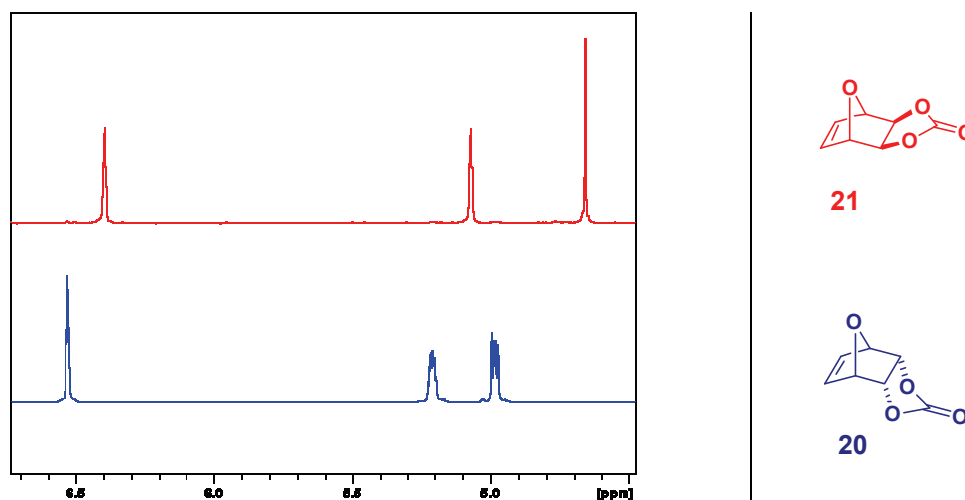
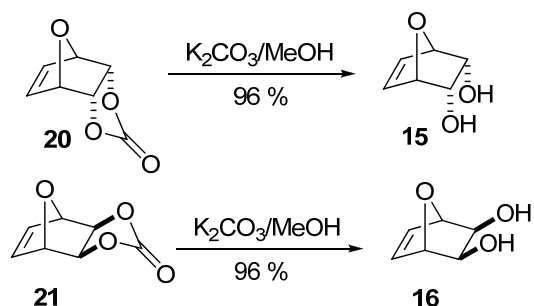


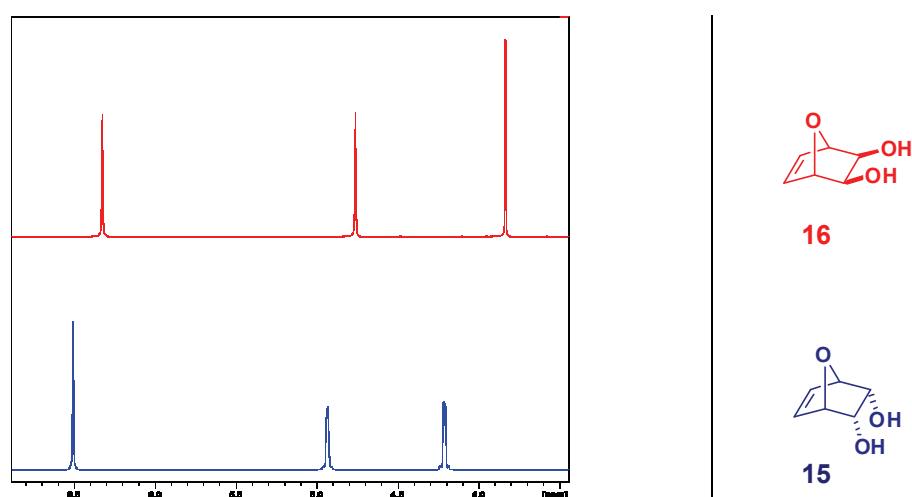
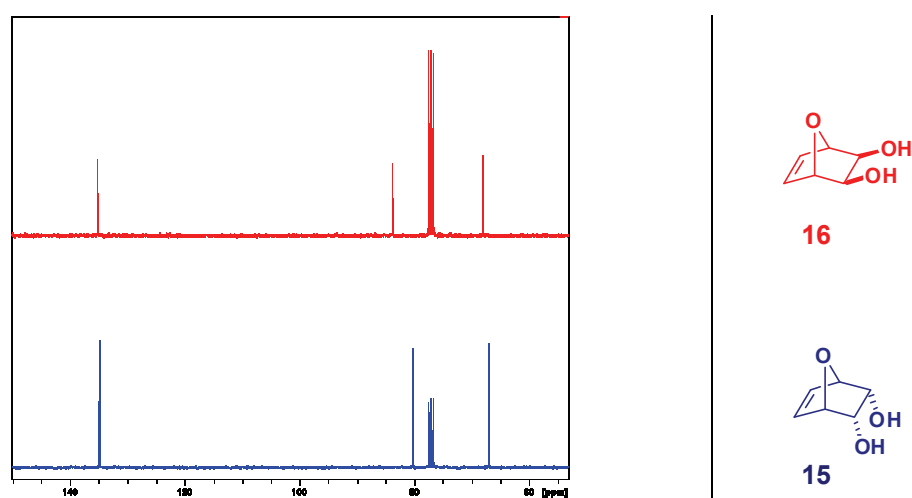
Figura 9 Espectros ¹H RMN de los compuestos **20** y **21** (CDCl₃, 300 MHz).

⁸¹ Véanse las referencias previamente citadas, ref. 46: Newman, M. S.; Addor, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3789-3793; y ref. 48: Anderson, W. K.; Dewey, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7161-7165.



Esquema 15

En las Figuras 11 y 12 se recogen, respectivamente, los espectros de 1H y ^{13}C RMN para los compuestos **15** y **16**.

Figura 11 Espectros 1H RMN de los compuestos **15** y **16** (CDCl₃, 300 MHz).Figura 12 Espectros de ^{13}C RMN de los compuestos **15** y **16** (CDCl₃, 75 MHz).

Para llevar a cabo la desimetrización de los dioles **15** y **16** consideramos como alternativa prioritaria el empleo de enzimas.⁸⁴ La razón para ello se basa en que diferentes hidroxi- e hidroximetil- derivados de sistemas 7-oxanorbornénicos y 7-oxanorbornánicos han sido desimetrizados ó resueltos con éxito empleando esta metodología (Figura 13).⁸⁵

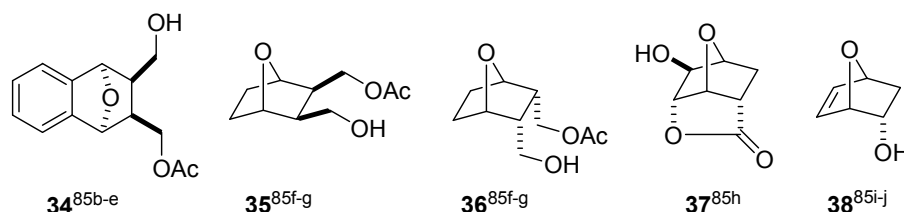


Figura 13 Algunos derivados 7-oxanorbornénicos y 7-oxanorbornánicos desimetrizados ó resueltos enzimáticamente.

Para la desimetrización del diol *endo* **15** se llevó a cabo la reacción de transesterificación con acetato de vinilo **39**, empleando como enzimas las lipasas de páncreas de cerdo (PPL) y de *Cándida cylindracea* (LCC). Ambas enzimas habían proporcionado muy

⁸⁴ El uso de enzimas en síntesis orgánica, especialmente empleando disolventes orgánicos, está profusamente documentado en la bibliografía. Para algunos tratados seleccionados, véase: a) Chi-Huey, H.; Whitesides, G. M. en “*Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*”, Tetrahedron Organic Chemistry Series nº 12, Elsevier, **1994**; b) Roberts, S. M.; Turner, N. J.; Willets, A. I.; Turner, M. K. en “*Introduction of Biocatalysis Using Enzymes and Micro-organisms*”, Cambridge University Press, **1995**; c) “*Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*”, Tres volúmenes, Drautz, K.; Waldman, H., Eds. J. Wiley, **2002**; d) Silverman, R. B. en “*Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions*”, Second Ed., Elsevier, **2002**; e) Faber, K. en “*Biotransformation in Organic Chemistry*”, 5th, Ed. Springer, **2004**; f) Carrea, G.; Riva, S. en “*Organic Synthesis with Enzymes in Non-Aqueous Media*”, J. Wiley, **2008**; g) Gotor, V.; Alfonso, I.; García-Urdiales, E. en “*Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*”, J. Wiley, **2008**. Véanse también los siguientes artículos de revisión seleccionados: h) Davis, B. G.; Boyer, V. *Nat. Prod. Reports*, **2001**, *18*, 618-640; i) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 313-354; j) Reetz, M. T. *Adv. Catalysis*, **2006**, *49*, 1-69; k) Domínguez de María, P.; García-Burgos, C. A.; Bargemann, C.; van Gernert, R. W. *Synthesis*, **2007**, 1439-1452.

⁸⁵ Para una revisión general sobre métodos enzimáticos aplicados a la resolución de compuestos 7-oxanorbornénicos, véase: a) Zhu, L. M.; Tedford, C. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6587-6611. Para artículos concernientes a la resolución ó desimetrización de los compuestos indicados en la Figura 13, véase: b) Berkowitz, D. B.; Maeng, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1577-1580; c) Berkowitz, D. B.; Maeng, J. H.; Dantzig, A. H.; Shepard, R. L.; Norman, B. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9426-9427; d) Berkowitz, D. B.; Hartung, R. E.; Choi, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4513-4520; e) Berkowitz, D. B.; Choi, S.; Maeng, J. H. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 847-860; f) Andreu, C.; Marco, J. A.; Asensio, G. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1990**, 3209-3210; g) Asensio, G.; Andreu, C.; Marco, J. A. *Chem. Ber.*, **1992**, *125*, 2233-2238; h) Tran, C. H.; Cront, D. H. G. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1998**, 1065-1068; i) Saf, R.; Faber, K.; Penn, G.; Griengl, H. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 389-392; j) Kita, Y.; Takebe, Y.; Murata, K.; Naka, T.; Akai, S. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 83-88. Para algunos casos relacionados, no indicados en la Figura 13, véase: k) Andreu, C.; Villarroya, J. P.; García-Castaldí, A.; Medio-Simón, M.; Server-Carrió, J.; Varea, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3105-3114; l) Akai, S.; Naka, T.; Omura, S.; Tanimoto, K.; Imanishi, M.; Takebe, Y.; Matsugi, M.; Kita, Y. *Chemistry Eur. J.*, **2002**, *8*, 4255-4264; m) Evans, A. C.; Longbottom, D. A.; Matsuoka, M.; Ley, S. V. *Synlett*, **2005**, 646-648.

buenos resultados en reacciones de transesterificación de dioles.⁸⁶ Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 6.

$$\begin{array}{c}
 \text{Enzima, t.a.} \\
 \xrightarrow{\text{H}_3\text{COCO}-\text{C}=\text{CH}_2} \\
 \text{H} \\
 \mathbf{39}
 \end{array}$$

Entrada	Enzima	U/mmol	39 (mL/mmol)	Tpo. (h.)	Producto	Rto. 17 (%)	Rto. 19 (%)
1	PPL ^a	2000	8.5	24	15	-	100
2	LCC	6000	25	24	19	-	80
3	LCC	5000	25	24	17	65	-
4	LCC	3000	15	6	17	64	-
5	LCC	4000	15	6	19	-	60
6	LCC	3500	15	6	19	-	5
7	LCC	3000	10	5	17	83	-
8	LCC	1700	7.7	6	17	77	-

a) Se llevaron a cabo nueve experimentos adicionales con esta enzima, modificando U/mmol, la concentración de **39** y el tiempo de reacción. Se llegó en todos los casos a la recuperación del producto de partida **15**.

Tabla 6 Desimetrización enzimática de **15**.

De la observación de los resultados indicados en la Tabla 6 se deduce que la enzima que proporciona conversiones químicas aceptables es la LCC, siendo los mejores resultados los obtenidos en las condiciones experimentales descritas en la entrada 7. Cabe resaltar la inactividad de la PPL en el conjunto de condiciones experimentales ensayadas.

Una vez encontradas las mejores condiciones para la formación del producto monoacetilado **17**, bajo el punto de vista de rendimiento químico, se procedió a la búsqueda de las condiciones experimentales para la obtención del mejor exceso enantiomérico (ee). En cada caso se variaron las condiciones experimentales en cuanto a concentración de **39**, trabajando siempre a temperatura ambiente, durante 5 horas y con un valor de U/mmol de 3000. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 7.

⁸⁶ Véase la referencia previamente citada 84i: García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 313-354.

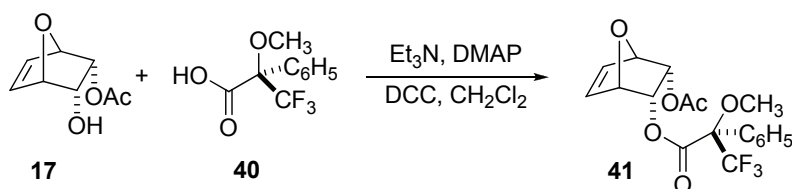
Reaction scheme: **15** + **39** (H₃COCO-C(=CH₂)-H) $\xrightarrow{\text{Enzima, t.a.}}$ **17**

Entrada	39 (mL/mmol)	Rto. 17 (%)	ee (¹ H RMN)	ee (¹⁹ F RMN)
1	10	83	100	92
2	13	78	91	81
3	25.6	60	62	nd ^a
4	32	77	50	nd ^a

a) No determinado.

Tabla 7 Optimización de la desimetrización enzimática de **15**.

El exceso enantiomérico obtenido en cada caso fue determinado a partir de los espectros de ¹H y ¹⁹F RMN de los ésteres de Mosher **41** obtenidos a partir del compuesto **17**.⁸⁷ La reacción de **17** con el ácido R-(+)-α-metoxi-(trifluorometil)fenil acético **40** proporcionó el correspondiente derivado **41** con rendimiento cuantitativo (Esquema 16).



Esquema 16

⁸⁷ Para una descripción general de la aplicación de los ésteres de Mosher a la determinación de excesos enantioméricos, véase: a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. en *“Stereochemistry of Carbon Compounds”*, J. Wiley, **1994**, Cap. 6, p. 222 y siguientes y referencias allí citadas. Para algunas aplicaciones específicas de los ésteres de Mosher a la determinación de excesos enantioméricos en alcoholes oxabíclicos, véase: b) Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Knutsen, L. J. S.; Abdul, M. K. M.; Olivo, H. F.; Roberts, S. M.; Varley, D. R.; Xiong, H. *Acta Chem. Scand.*, **1995**, *49*, 122-127 (sistemas derivados del 7-oxabíciclo[4.3.0]nonano); c) Csáký, A. G.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4935-4944 (sistemas derivados del 8-oxabíciclo[3.2.1]octano); d) Luzzio, F. A.; Duveau, D. Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1173-1180 (sistemas derivados del 2-oxabíciclo[2.2.2]octano).

El espectro de ^1H RMN del compuesto **41** en CDCl_3 , obtenido por reacción de *rac*-**17**⁸⁸ con **40**, presenta dos grupos de señales bien diferenciadas para ambos protones olefinicos del doble enlace endocíclico (Figura 14). Mientras que en el caso del mismo compuesto **41** obtenido a partir del monoacetato **17** procedente de la reacción descrita en la entrada 1 de la Tabla 7, se observó tan sólo una señal correspondiente al único diastereómero observado en el espectro (Figura 14). Análogamente, el compuesto **41** obtenido por reacción de *rac*-**17** presenta dos señales en el espectro de ^{19}F RMN (Figura 14) que se transforman en la relación de señales indicadas cuando el producto **41** es el obtenido a partir del producto desimetrizado **17** (Tabla 7, entrada 1). En este último caso, la integración de las señales convenientemente ampliadas permitió deducir un ee para **41** del 92 %. Los resultados obtenidos han sido contrastados⁸⁹ con el análisis HPLC empleando una columna OD-2001, con mezcla hexano:IPA de 97:3 como eluyente, a 35 °C, reproduciéndose el valor previamente obtenido mediante espectroscopía de ^{19}F RMN.

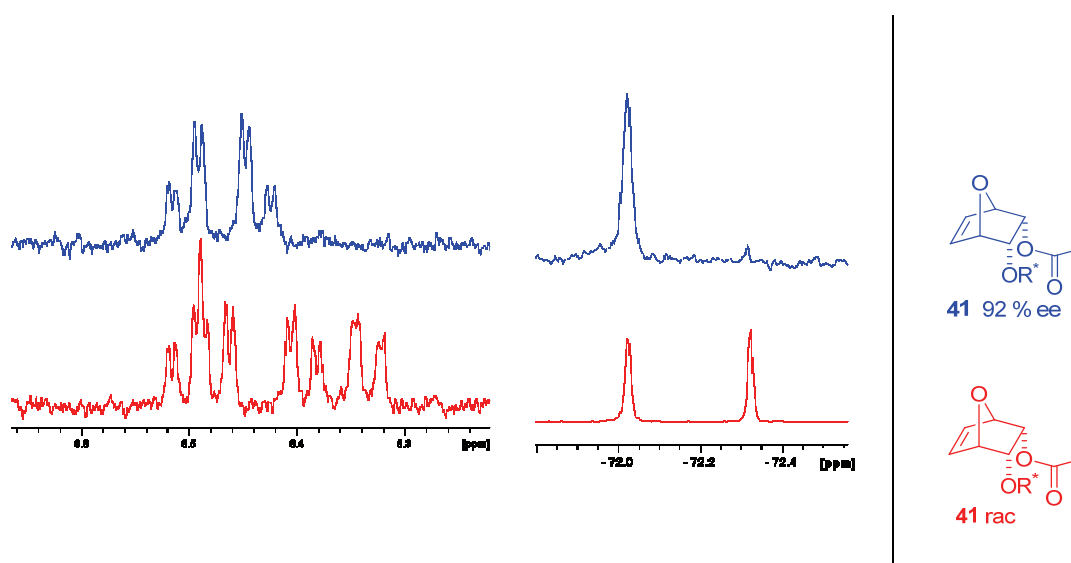


Figura 14 Espectros de ^1H RMN (izquierda) y ^{19}F RMN (derecha) para el compuesto **41**.

En lo que concierne a la desimetrización del diol *exo* **16**, la transformación de este compuesto en el monoacetato **18** se llevó a cabo empleando las dos mismas enzimas, LCC y PPL, que habían sido usadas con anterioridad. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 8.

⁸⁸ Obtenido por acetilación de **15** empleando Ac_2O /piridina en relación **15**: Ac_2O de 2:1 y rendimiento cuantitativo.

$$\text{16} \xrightarrow[\text{H}_3\text{COCO}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\text{CH}_2]{\text{Enzima, t.a.}} \text{18} + \text{33}$$

Entrada	Enzima	U/mmol	39 (mL/mmol)	Tpo. (h)	Producto (Rto. %)
1	LCC ^a	2000	13	4	16 (100)
2	PPL	2000	13	21	18 (68); 33 (12)
3	PPL	4000	15	21	18 (45); 33 (30)
4	PPL	6000	15	21	18 (23); 33 (40)

a) Se llevaron a cabo tres experimentos con esta enzima modificando U/mmol, la concentración de 39 y el tiempo de reacción. En todos los casos se recuperó del producto de partida 16.

Tabla 8 Desimetrización enzimática de 16.

De la observación de los resultados indicados en la Tabla 8 se deduce que la enzima que proporciona total conversión química de 16 es la PPL, siendo los mejores resultados los obtenidos en las condiciones experimentales descritas en la entrada 2. Cabe resaltar la inactividad de la LCC en el conjunto de condiciones experimentales ensayadas, lo cual supone una curiosa complementariedad respecto a los resultados obtenidos para la desimetrización de 15.

Una vez encontradas las mejores condiciones para la formación del producto monoacetilado 18, bajo el punto de vista de rendimiento químico, se procedió a la búsqueda de las condiciones experimentales para la obtención del mejor exceso enantiomérico (ee). En cada caso se variaron las condiciones en cuanto a concentración de 39, trabajando siempre a temperatura ambiente, durante 21 horas y con un valor de U/mmol de 2000. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 9.

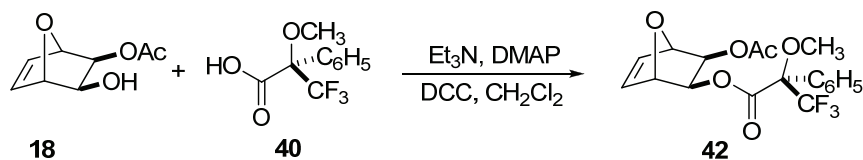
$$\text{16} \xrightarrow[\text{H}_3\text{COCO}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\text{CH}_2]{\text{Enzima, t.a.}} \text{18}$$

Entrada	39 (mL/mmol)	Rto. 18 (%)	ee (¹ H RMN)	ee (¹⁹ F RMN)
1	7	83	-	91
2	10	72	-	40
3	13	68	-	60
4	15	69	-	85

Tabla 9 Optimización de la desimetrización enzimática de 16.

⁸⁹ Agradecemos al Dr. Vicente Gotor Fernández (Universidad de Oviedo) la realización de estos experimentos.

El exceso enantiomérico obtenido en cada caso fue determinado a partir de los espectros ^{19}F RMN de los ésteres de Mosher **42** obtenidos a partir del compuesto **18**. La reacción de **18** con el ácido R-(+)- α -metoxi-(trifluorometil)fenil acético **40** proporcionó el correspondiente derivado **42** con rendimiento cuantitativo (Esquema 17).



Esquema 17

En este caso, y a diferencia de lo observado para el monoacetato **17** y su éster de Mosher **41**, el espectro de ^1H RMN de **42** no presentó la separación de señales adecuadas para la estimación del exceso enantiomérico. Esta determinación fue llevada a cabo a partir de la comparación de los espectros ^{19}F RMN de **42** (racémico y el obtenido a partir de **18**), como se indica en la Figura 15.

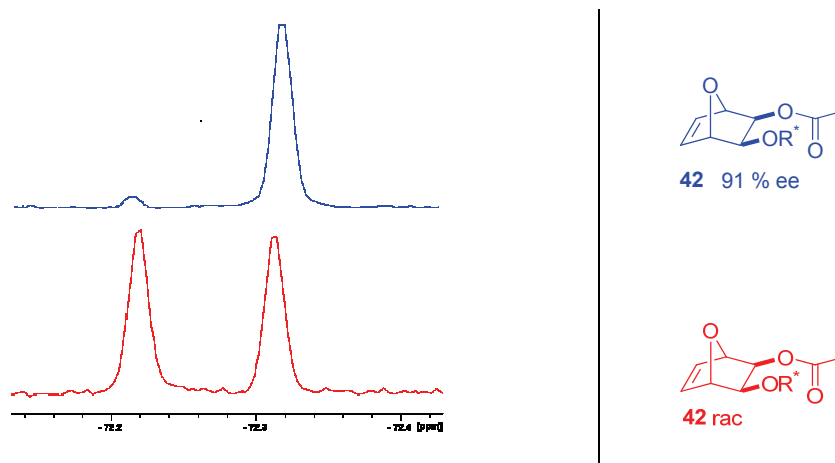


Figura 15 Espectros de ^{19}F RMN para el compuesto **42**.

2.3.4 Parte experimental.

2.3.4.1 Materiales y métodos generales.

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argón. Los reactivos líquidos se transfirieron utilizando jeringas, a través de un septum ajustado al matraz. Las reacciones a 0 °C se llevaron a cabo utilizando baños agua-hielo. Cuando no se hace mención a la temperatura, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados se purificaron por destilación: THF sobre Na y benzofenona y CH₂Cl₂, tolueno, DMF y Et₃N sobre CaH₂.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (E. Merck 230-400 mesh) y como eluyente el indicado en cada caso. La detección de los productos de reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina (Kiesegel 60F-254), utilizando espectroscopía UV (254 nm) e inmersión en disolución ácida de vainillina o disolución básica de KMnO₄.

Los puntos de fusión se midieron en un tubo capilar, utilizando un aparato Gallenkamp y están sin corregir.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono se realizaron en aparatos Bruker AM-200 MHz, Bruker AV-250 MHz, Bruker AM-300 MHz, Bruker DPX-300 MHz, Bruker AV-500 MHz y Bruker AVIII-700 MHz utilizando CDCl₃, C₆D₆ o (CD₃)₂CO como disolvente y tetrametilsilano o el propio disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm). En los espectros de ¹H RMN se emplearon las siguientes abreviaturas, s: singlete; d: doblete; t: triplete; c: cuadruplete; q: quintuplete; m: multiplete.

Las rotaciones específicas [α_D] se han medido en un polarímetro Perkin-Elmer 241, en células de cuarzo de un decímetro de longitud, a las concentraciones y en los disolventes que se indican en cada caso.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un aparato Perkin-Elmer 781 en disolución empleando en todos los casos CH₂Cl₂ como disolvente.

Los análisis elementales se realizaron en el servicio de microanálisis de la Universidad Complutense de Madrid.

Los espectros de masas, por impacto electrónico (EI, espectrómetro de masas de cuadrupolo HP-5989-A) a 70 eV y electrospray (ESI, espectrómetro de masas de Trampa de Iones Bruker, modelo Esquire-LC acoplado a HPLC), han sido realizados en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

2.3.4.2 Síntesis y separación de los cicloaductos **20** y **21**.

2.3.4.2.1 Reacción en tubo cerrado.

En tubo cerrado y protegido de la luz, se mezclaron 2.10 mL de **8** (23 mmol, 1.60 g) y 7.40 mL de CV (115 mmol, 9.89 g). Tras sellar el tubo, la mezcla se calentó a 150 °C durante 12 h con agitación. Una vez enfriado, el crudo de reacción se destiló a vacío con recuperación del exceso de CV (8.80 g). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 7:3), obteniendo 475 mg de **20** y 135 mg de **21**. Rendimiento global del 66 %, 0.610 g (sobre CV consumido).

2.3.4.2.2 Reacción en condiciones de alta presión.

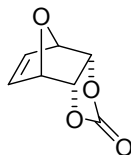
En la cubeta del reactor a presión se mezclaron 4.84 mL de **8** (51.7 mmol) y 0.16 mL de CV (2.5 mmol). La mezcla se dejó reaccionar 3 días a 13000 atmósferas. El crudo de reacción fue analizado por RMN, observando una conversión total de CV y una relación de cicloaductos *endo:exo* de 8:2.

2.3.4.2.3 Reacción en presencia de SDS.

En tubo cerrado se mezclaron 0.022 mL de **8** (0.31 mmol), 0.1 mL de CV (1.55 mmol) y 0.1 mL de una disolución acuosa de SDS de concentración 27.9 M (concentración superior a la micelar crítica) y se dejó reaccionar 270 min. a 80 °C. El crudo de reacción se analizó por RMN, observando una conversión del 96 % y una mezcla de cicloaductos *endo:exo* de 9:1.

2.3.4.2.4 Caracterización de los carbonatos de *endo* y *exo*-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2,3-diol **20** y **21**, respectivamente.

Datos de **20**:



$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 6.53$ (s ancho, 2 H, H_5 , H_6), 5.20 (m, 2 H, H_1 , H_4), 4.90 (dd, 2 H, $J = 2.5$, 1.8 Hz, H_2 , H_3) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 154.80$ (CO), 134.15 (C_5 , C_6), 79.32 (C_1 , C_4), 74.37 (C_2 , C_3) ppm.

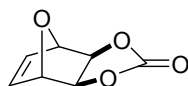
Pf: 143-146 °C (bibliográfico: 144-146 °C).⁹⁰

Análisis elemental de $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$ (154.03):

Calculado C: 54.55, H: 3.92.

Encontrado C: 56.67, H: 4.12.

Datos de **21**:



$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 6.38$ (t, 2 H, $J = 0.9$ Hz, H_5 , H_6), 5.04 (t, 2 H, $J = 0.9$ Hz, H_1 , H_4), 4.66 (m, 2 H, H_2 , H_3) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 155.01$ (CO), 134.72 (C_5 , C_6), 80.70 (C_1 , C_4), 76.60 (C_2 , C_3) ppm.

Pf: 126-129 °C (bibliográfico: 130-132 °C).⁹⁰

Análisis elemental de $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$ (154.03):

Calculado C: 54.55, H: 3.92.

Encontrado C: 56.79, H: 4.19.

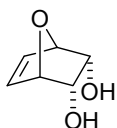
⁹⁰ Véase la referencia citada 39c: Baran, A.; Kazaz, C.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3643-3848.

2.3.4.3 Síntesis y caracterización de los dioles 15 y 16.

2.3.4.3.1 Procedimiento general.

A una disolución de 1.0 mmol del cicloaducto correspondiente, **20** ó **21**, en MeOH (10 mL/mmol) se añadió 1.5 mmol de K₂CO₃. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente y con agitación durante 24 horas. El crudo de reacción se filtró a vacío sobre Celita[®] empleando CH₂Cl₂ como eluyente. El producto final se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 1:1) y se cristalizó en mezcla hexano:CH₂Cl₂, 1:3.

2.3.4.3.2 Síntesis de *endo*-2,3-dihidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **15**.



A partir de 500 mg de **20** en 32 mL de MeOH y 672 mg de K₂CO₃ se obtuvieron 396 mg de **15** (96 %) como sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ = 6.52 (s ancho, 2 H, **H**₅, **H**₆), 4.93 (m, 2 H, **H**₁, **H**₄), 4.20 (t, 2 H, *J* = 3.45 Hz, **H**₂, **H**₃), 2.29 (s ancho, 2 H, 2 x -OH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz): δ = 134.90 (**C**₅, **C**₆), 80.31 (**C**₁, **C**₄), 67.15 (**C**₂, **C**₃) ppm.

IR (CHCl₃) ν 3386, 3003, 2948, 1112, 1026, 960, 790 cm⁻¹.

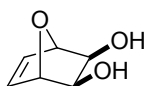
Pf: 72.5-74.6 °C.

Análisis elemental de C₆H₈O₃ (128.05):

Calculado C: 56.24, H: 6.29.

Encontrado C: 56.08, H: 6.35.

2.3.4.3.3 Síntesis de *exo*-2,3-dihidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **16**.



A partir de 500 mg de **21** en 32 mL de MeOH y 672 mg de K₂CO₃ se obtuvieron 401 mg de **16** (96 %) como sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.33 (t, 2 H, *J* = 0.8 Hz, **H**₅, **H**₆), 4.76 (t, 2 H, *J* = 0.8 Hz, **H**₁, **H**₄), 3.84 (s ancho, 2 H, **H**₂, **H**₃), 2.29 (s ancho, 2 H, 2x -OH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 135.62 (**C**₅, **C**₆), 84.17 (**C**₁, **C**₄), 68.41 (**C**₂, **C**₃) ppm.

IR (CHCl₃) ν 3348, 3023, 2925, 1062, 943 cm⁻¹.

MS m/z (%) 128 (M), 111 (10), 97 (18), 83 (18), 71 (31), 57 (55), 43 (100).

Pf: 101.9-106.7 °C.

Análisis elemental de C₆H₈O₃ (128.05):

Calculado C: 56.24, H: 6.29.

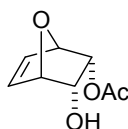
Encontrado C: 56.33, H: 6.41.

2.3.4.4 Desimetrización enzimática de los dioles **15** y **16**.

2.3.4.4.1 Síntesis de *endo*-2S-acetoxi-3R-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **17** o su enantiómero, enantioméricamente enriquecido, y *endo*-2,3-diacetoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **19**.

A una disolución de 486 mg de **15** (3.8 mmol) en 38 mL de acetato de vinilo **39** (10 mL/mmol) se añadieron 4.07 g de LCC (3000 U/mmol) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente con agitación 5 horas. Pasado ese tiempo, el crudo se filtró a vacío sobre Celita[®] empleando MeOH como eluyente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 1:1) obteniendo 646 mg de **17** (83 %) como aceite incoloro y 48 mg de **19** como sólido blanco (6 %).

Datos de **17**:



$[\alpha_D]^{24}$ -1.07 (0.93, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.56 (dd, 1 H, *J* = 5.90, 1.70 Hz, **H**₅), 6.49 (dd, 1 H, *J* = 5.90, 1.70 Hz, **H**₆), 5.05 (dd, 1 H, *J* = 4.50, 1.70 Hz, **H**₁), 4.95 (dd, 1 H, *J* = 7.30, 4.50 Hz, **H**₂), 4.94 (dd, 1 H, *J* = 4.50, 1.9 Hz, **H**₄), 4.39 (dd, 1 H, *J* = 7.30, 4.55 Hz, **H**₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.90 (-CO₂CH₃), 135.60 (**C**₆), 135.44 (**C**₅), 80.68 (**C**₄), 79.16 (**C**₁), 70.33 (**C**₂), 68.22 (**C**₃), 20.69 (CH₃CO₂-) ppm.

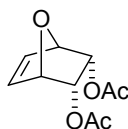
IR (CHCl₃) ν 3439, 3007, 2924, 1733, 1249 cm⁻¹.

Análisis elemental de C₈H₁₀O₄ (170.06):

Calculado C: 56.47, H: 5.92.

Encontrado C: 56.25, H: 6.12.

Datos de **19**:



¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ = 6.48 (t, 2 H, J = 0.9 Hz, **H₅**, **H₆**), 5.16-5.06 (m, 4 H, **H₁**, **H₂**, **H₃**, **H₄**), 2.00 (s, 6 H, 2 x CH₃CO₂-) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz): δ = 170.34 (2 x CH₃CO₂-), 135.15 (**C₅**, **C₆**), 79.05 (**C₁**, **C₄**), 69.07 (**C₂**, **C₃**), 20.80 (2 x CH₃CO₂-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 2923, 1738, 1245, 1224 cm⁻¹.

Pf: 86.7-88.5 °C.

Análisis elemental de C₁₀H₁₂O₅ (212.07):

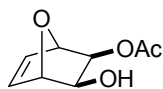
Calculado C: 56.60, H: 5.70.

Encontrado C: 56.27, H: 5.85.

2.3.4.4.2 Síntesis de *exo*-2*S*-acetoxi-3*R*-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **18** o su enantiómero, enantioméricamente enriquecido, y *exo*-2,3-diacetoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **33**.

A una disolución de 50 mg de **16** (0.39 mmol) en 2.7 mL de acetato de vinilo **39** (7 mL/mmol) se añadieron 30 mg de PPL (2000 U/mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 21 horas. Pasado ese tiempo, el crudo se filtró a vacío sobre Celita[®] empleando MeOH como eluyente, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 1:1) obteniendo 54 mg de **18** (83 %) como aceite incoloro y 13 mg de **33** (16 %) como aceite incoloro.

Datos de **18**:



$[\alpha_D]^{24}$ -1.96 (0.92, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ = 6.42 (dd, 1 H, J = 6.00, 1.50 Hz, **H**₆), 6.37 (dd, 1 H, J = 6.00, 1.50 Hz, **H**₅), 4.86 (t, 1 H, J = 1.50 Hz, **H**₄), 4.78 (t, 1 H, J = 1.50 Hz, **H**₁), 4.73 (d, 1 H, J = 5.60 Hz, **H**₂), 4.00 (d, 1 H, J = 5.60 Hz, **H**₃), 2.17 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz): δ = 170.56 (CH₃CO₂-), 136.05 (**C**₆), 135.01 (**C**₅), 84.30 (**C**₁), 81.39 (**C**₄), 70.69 (**C**₂), 68.42 (**C**₃), 20.90 (CH₃CO₂-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 3436, 3007, 1737, 1375, 1239, 1062 cm⁻¹.

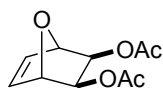
MS m/z (%) 170 (M), 111 (10), 97 (18), 83 (18), 71 (31), 57 (55), 43 (100).

Análisis elemental de C₈H₁₀O₄ (170.06):

Calculado C: 56.47, H: 5.92.

Encontrado C: 56.60, H: 6.79.

Datos de **33**:



¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ = 6.48 (t, 2 H, J = 0.9 Hz, **H**₅, **H**₆), 4.94 (t, 2 H, J = 0.9 Hz, **H**₂, **H**₃), 4.87 (t, 2 H, J = 1.4 Hz, **H**₁, **H**₄), 2.13 (s, 6 H, 2 x CH₃CO₂-) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz): δ = 170.08 (2 x CH₃CO₂-), 136.71 (**C**₅, **C**₆), 82.02 (**C**₁, **C**₄), 70.57 (**C**₂, **C**₃), 21.09 (2 x CH₃CO₂-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 2925, 2855, 1745, 1378, 1249, 1072 cm⁻¹.

MS m/z (%) 212 (M), 180 (25), 155 (12), 102 (18), 83 (28), 73 (100), 57 (53), 43 (92), 41 (11).

Pf: 92.6-95.3 °C.

Análisis elemental de C₁₀H₁₂O₅ (212.07):

Calculado C: 56.60, H: 5.70.

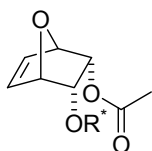
Encontrado C: 56.45, H: 5.57.

2.3.4.5 Síntesis de los ésteres de Mosher **41** y **42**.

2.3.4.5.1 Procedimiento general.

A una disolución de 1.0 mmol de **17** ó **18** en CH₂Cl₂ (4 mL/mmol) a 0 °C se añadió 1.25 mmol de Et₃N, 1.25 mmol de ácido de Mosher **40**, 1.25 mmol de DCC y 0.1 mmol de DMAP. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente y con agitación durante 24 horas. El crudo de reacción se hidrolizó con HCl 0.5 N y se realizó una extracción múltiple con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas recuperadas se lavaron con NaHCO₃ (sat) y NaCl (sat) y se secaron sobre MgSO₄. Tras filtración y eliminación del disolvente a presión reducida, el crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 7:3). Se obtuvieron así los correspondientes derivados **41** y **42**, en ambos casos con rendimientos cuantitativos.

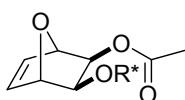
2.3.4.5.2 Síntesis de 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanato de *endo*-3S-acetoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2R-ilo **41** (mezcla de diastereómeros enriquecida).



A partir de 10 mg de **17** en 0.23 mL de CH₂Cl₂, 0.01 mL de Et₃N, 0.1 mL de **40**, 15.2 mg de DCC y 1.0 mg DMAP. Se obtuvieron 25 mg de **41** como sólido blanco.

¹⁹F RMN (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = -72.02, -72.31$ ppm para ambos diastereómeros.

2.3.4.5.3 Síntesis de 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanato de *exo*-3S-acetoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2R-ilo **42** (mezcla de diastereómeros enriquecida).



A partir de 9 mg de **18** en 0.23 mL de CH₂Cl₂, 0.01 mL de Et₃N, 0.1 mL de **40**, 15.2 mg de DCC y 1.0 mg DMAP obteniendo 22 mg de **42** como sólido blanco.

¹⁹F RMN (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = -72.11, -72.38$ ppm para ambos diastereómeros.

2.4. Conclusiones.

En este capítulo se ha llevado a cabo la síntesis y desimetrización enzimática de los dioles **15** y **16** bajo la forma de sus monoacetatos **17** y **18** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

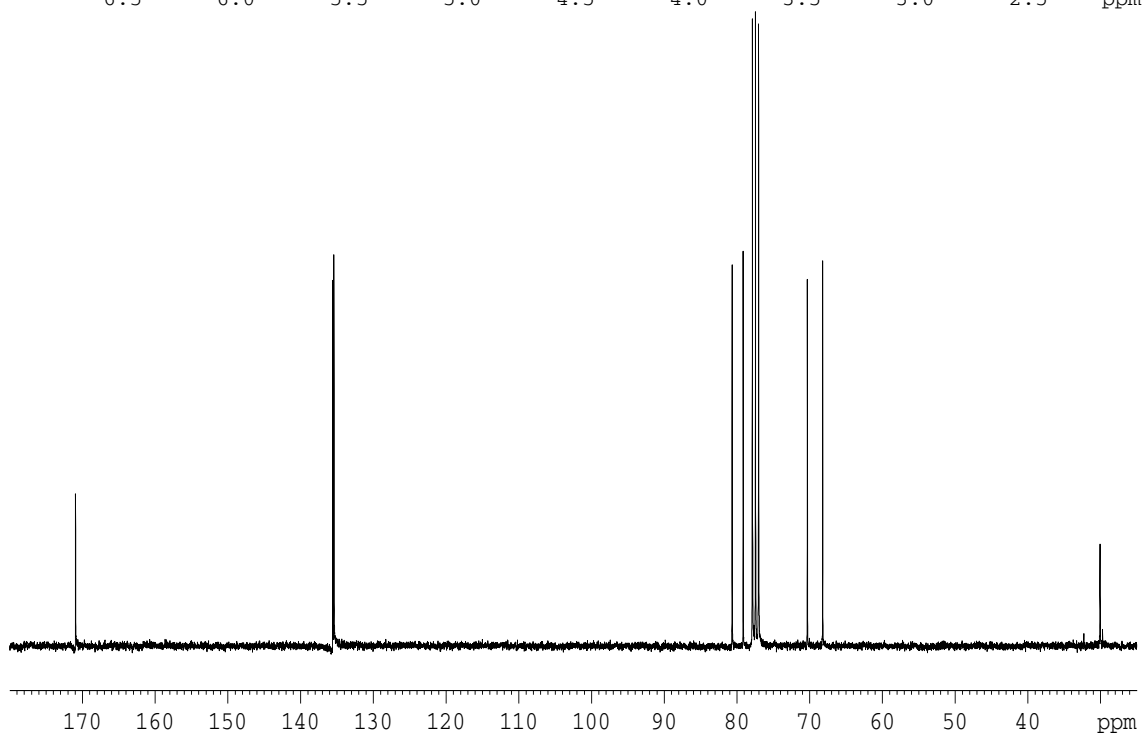
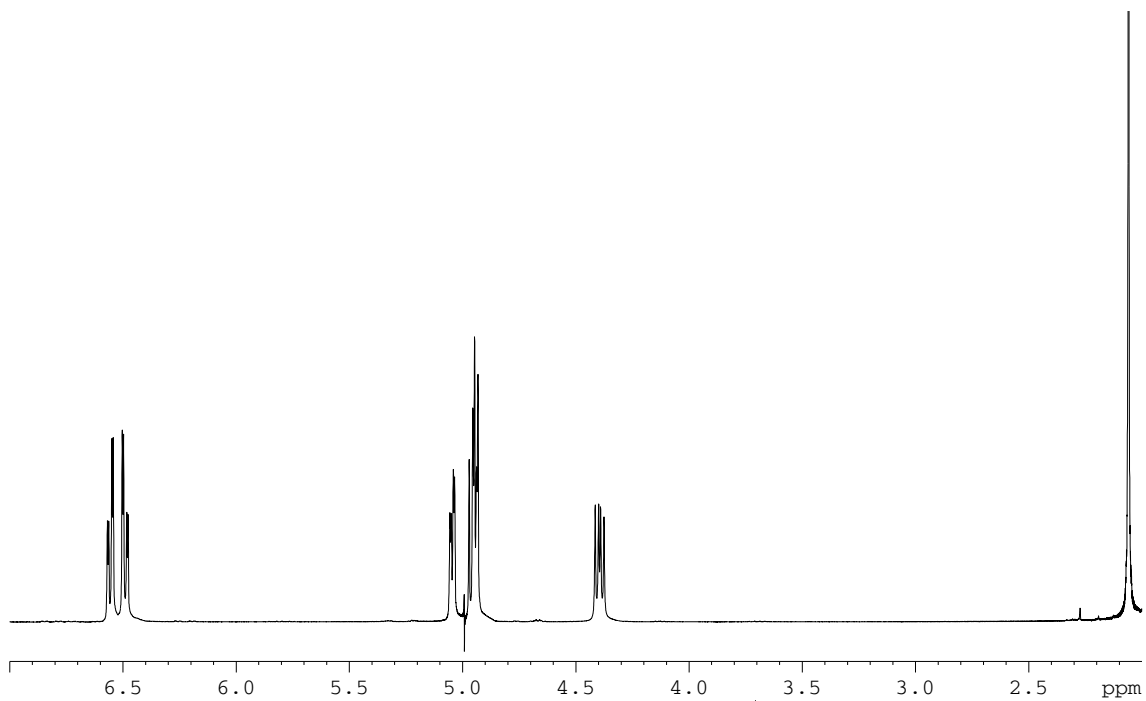
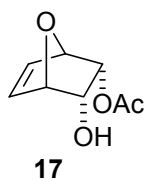
a) *Síntesis:*

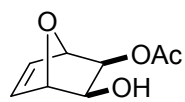
Se ha puesto a punto la reacción de cicloadición Diels-Alder entre furano y carbonato de vinilideno, mejorando convenientemente los procedimientos descritos con anterioridad. Se han optimizado las condiciones de reacción tanto mediante reacción térmica en tubo cerrado y al abrigo de la luz, como con el empleo de alta presión (13000 atmósferas).

b) *Desimetrización enzimática:*

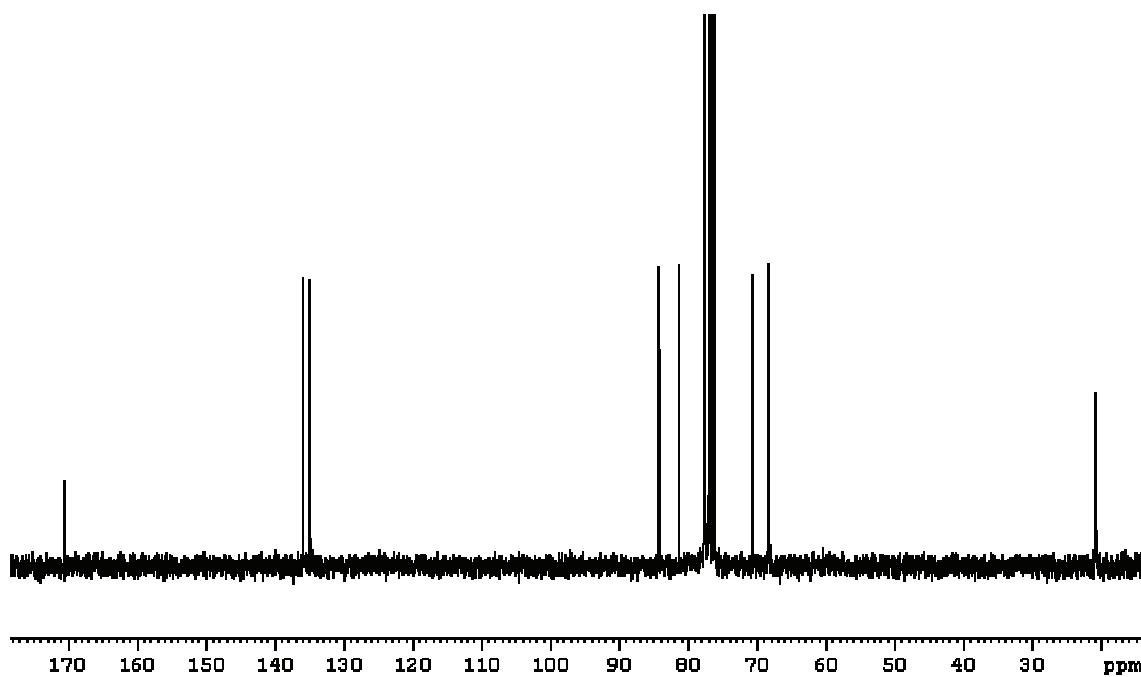
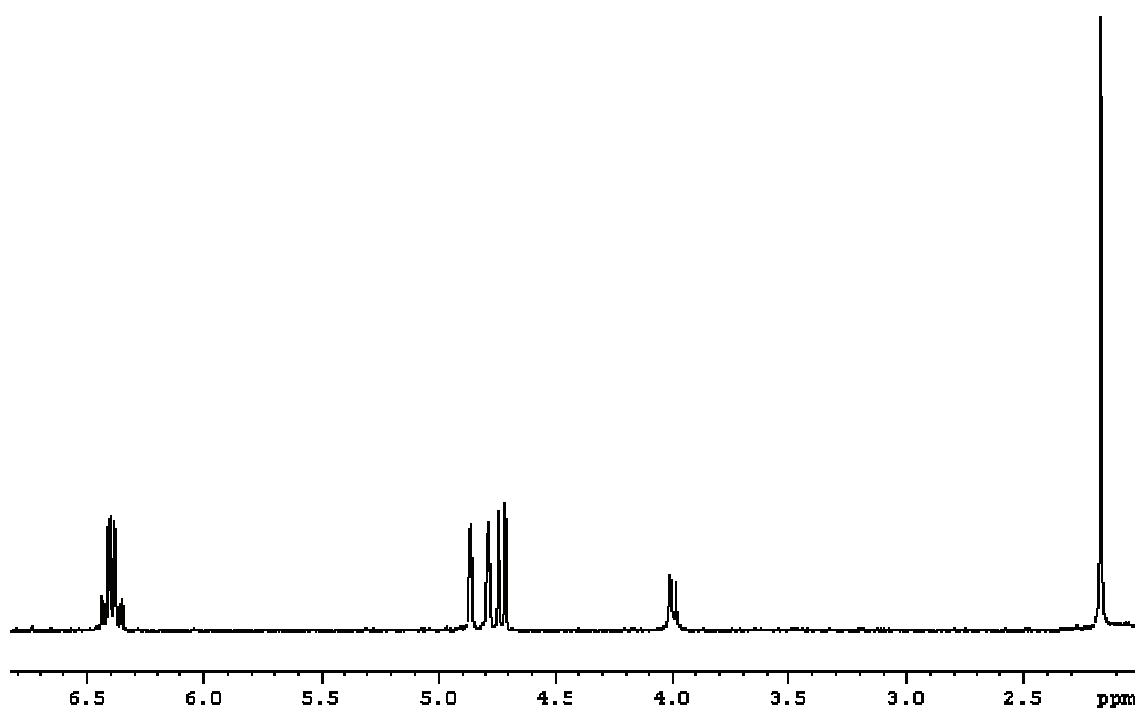
Empleando las enzimas PPL y LCC se ha llevado a cabo la desimetrización enzimática de los dioles **15** y **16** bajo la forma de sus acetatos **17** y **18**. Estos dos últimos compuestos constituyen dos nuevos moldes quirales a añadir a los ya existentes con estructura 7-oxanorbornénica.

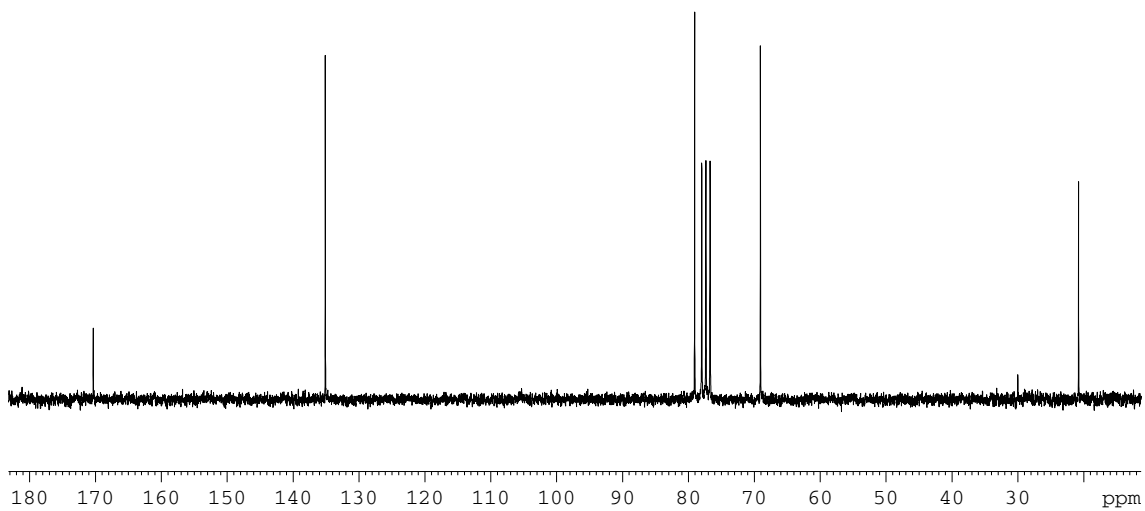
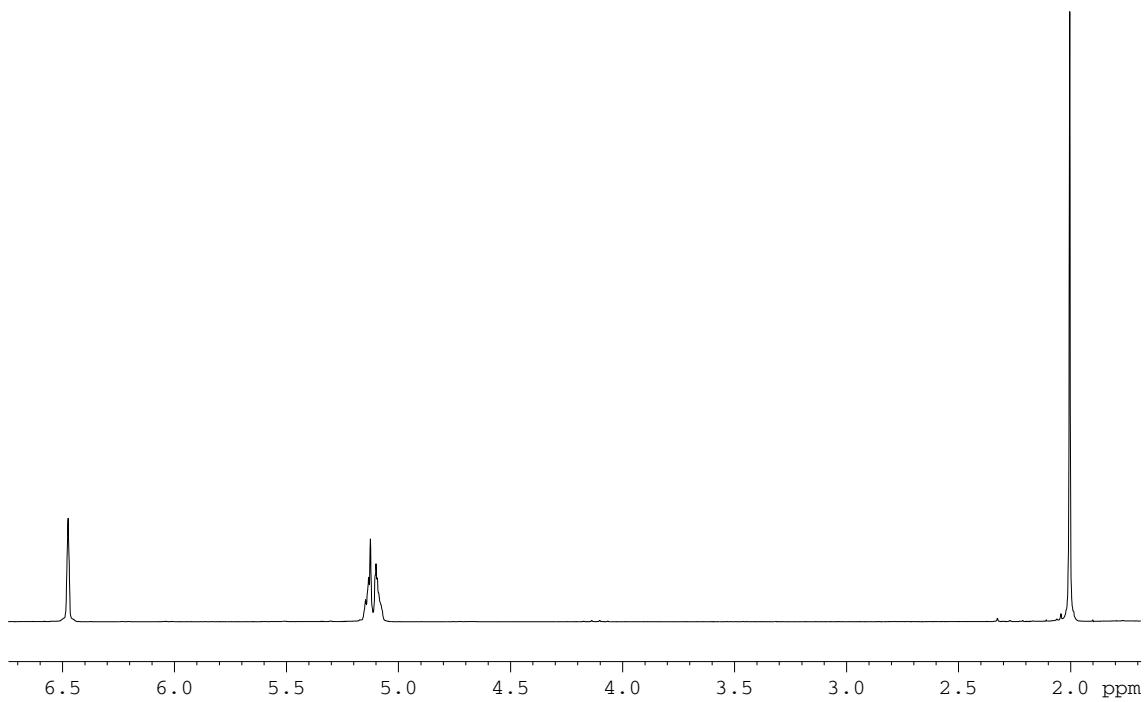
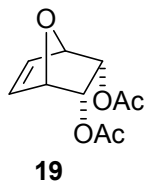
2.5 Colección de espectros.

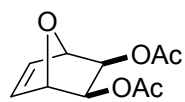




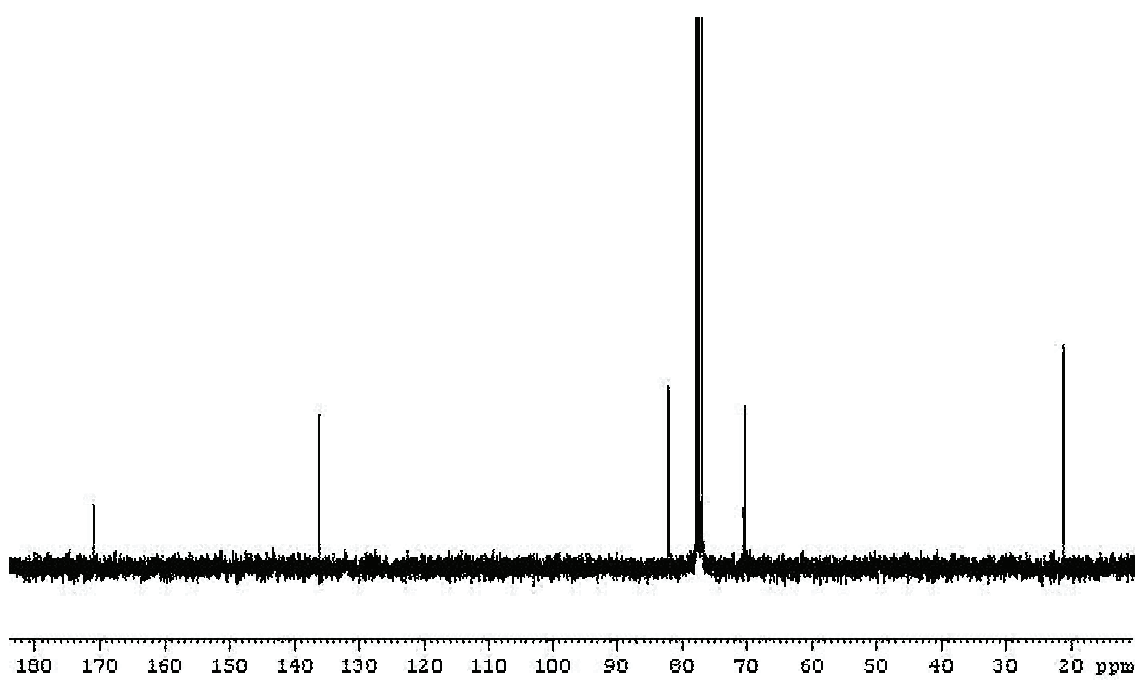
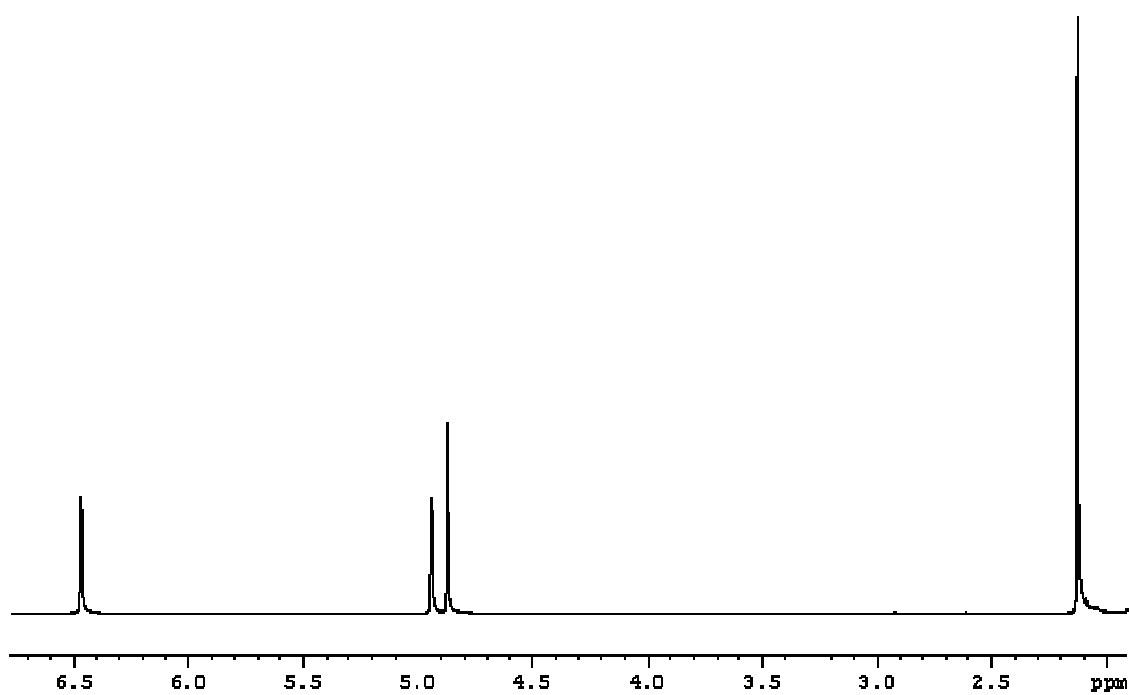
18

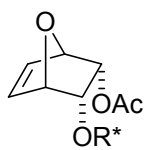




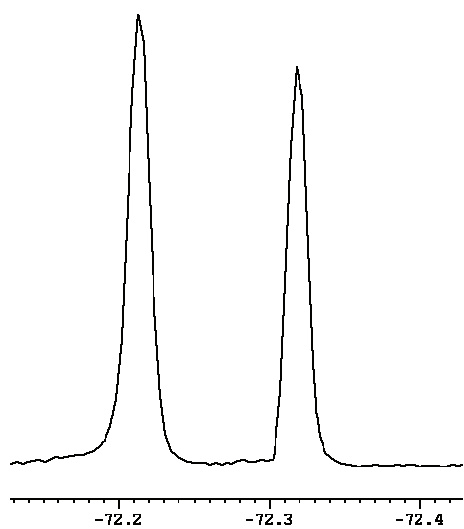
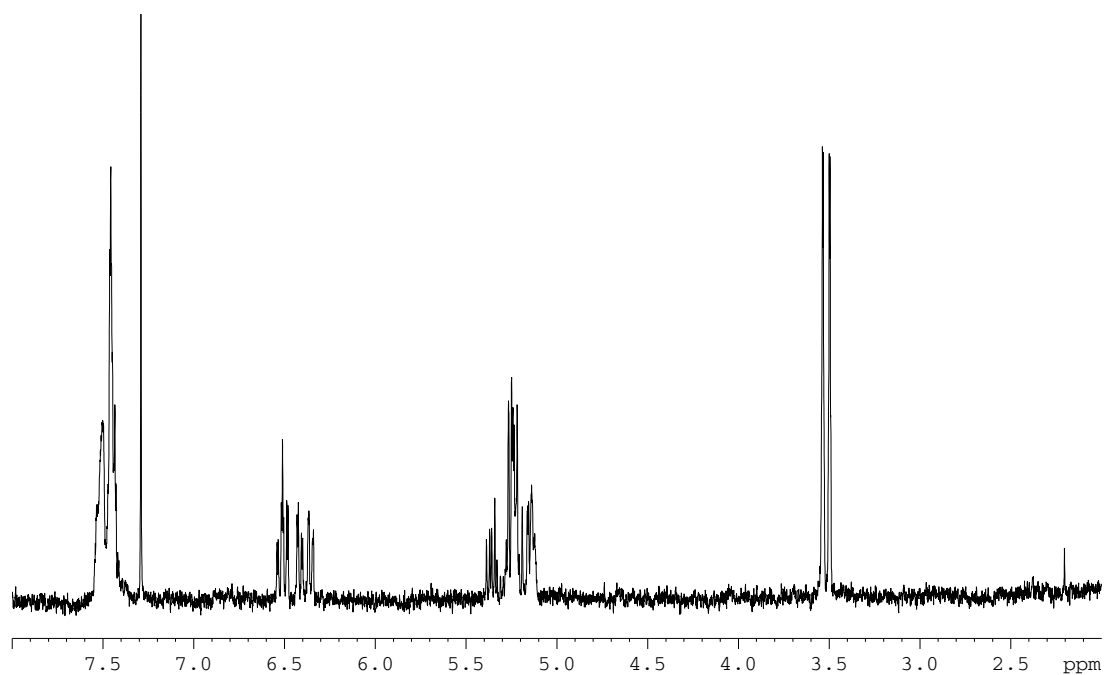


33

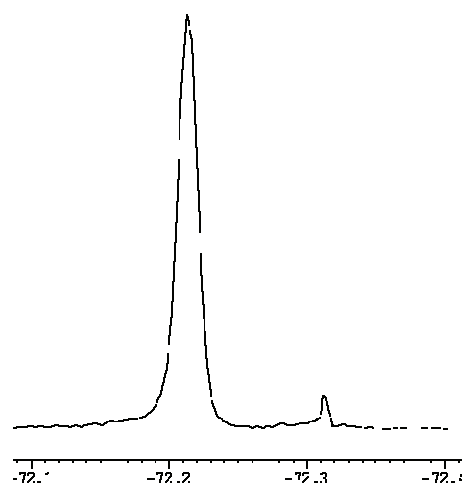




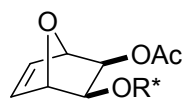
Racémico



Mezcla racémica de **41**.

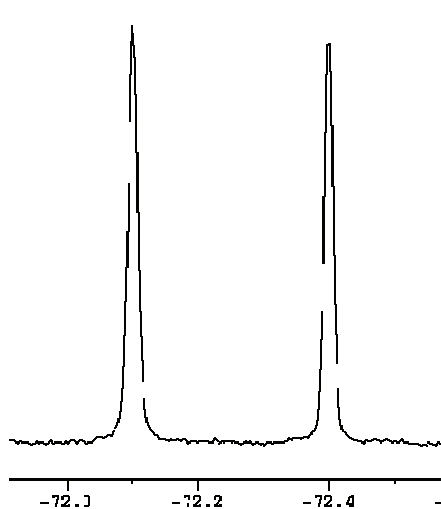
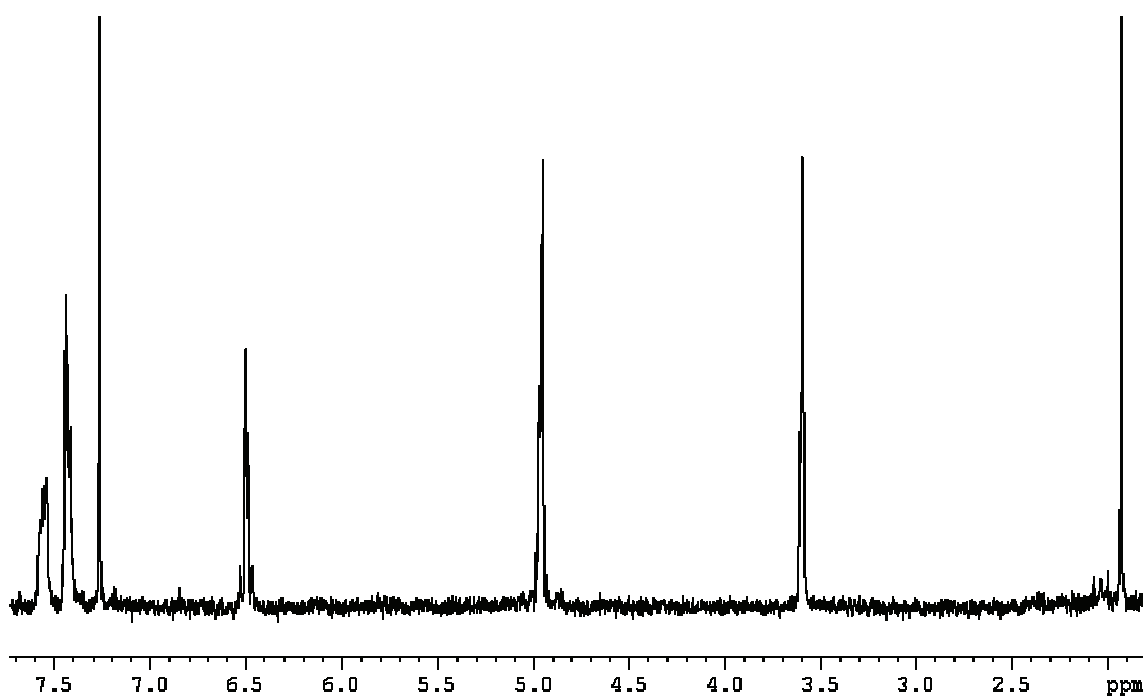


Mezcla enantioméricamente enriquecida de **41**.

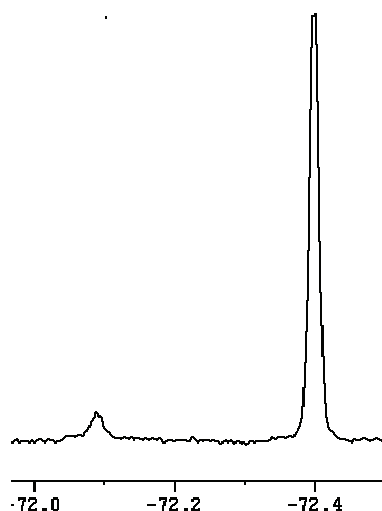


42

Racémico



Mezcla racémica de **42**.



Mezcla enantioméricamente enriquecida de **42**.

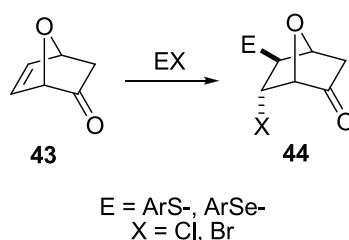
CAPÍTULO 3

**Reacciones de eterificación intramolecular en
2-acetoxi-3-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno**

3 Reacciones de eterificación intramolecular en 2-acetoxi-3-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno.

3.1 Introducción.

De entre todas las reacciones llevadas a cabo sobre los sistemas 7-oxanorbornénicos con vistas a explotar su potencial sintético, los procesos de adición electrófila al doble enlace endocíclico del sistema bicyclico son, probablemente, los que han atraído más atención.⁹¹ En condiciones de control cinético, la adición de electrófilos blandos (halogenuros de arilsulfanilo y arilselenilo) sobre la cetona **43** conduce a los aductos **44** con muy alta regioselectividad (Esquema 18).⁹²

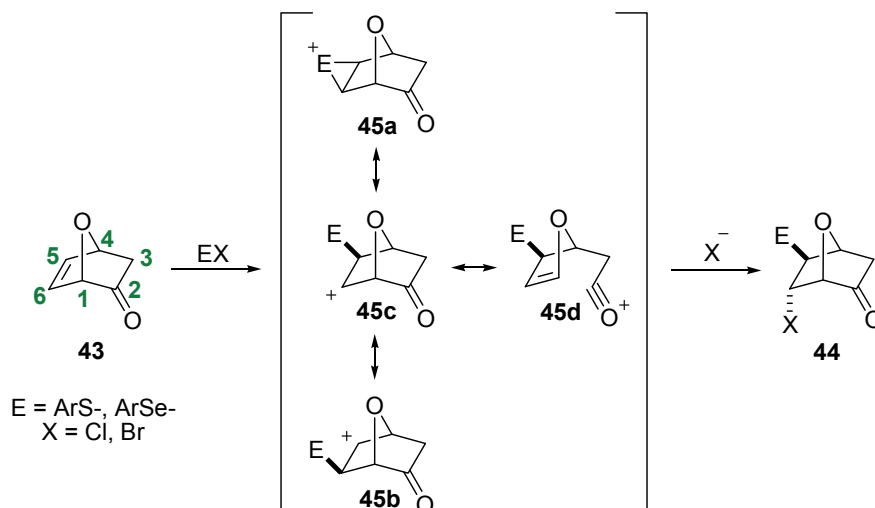


Esquema 18

Ello se ha interpretado a través de la formación de intermedios con puente **45⁹³** para los cuales la forma límite **45c** está favorecida (Esquema 19) a causa de una interacción remota del grupo carbonilo con la carga positiva en posición homoconjugada. Ello confiere al grupo carbonilo carácter electrodonador a través de sus electrones n_{CO} (formas **45c** y **45d**, Esquema 19), contraponiéndose este efecto al carácter electroattractor de dicho grupo provocado por su dipolo permanente.

⁹¹ Véanse las referencias 1g, 1l, 1m y 1n: 1g) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13521-13642; 1l) Robina, I.; Vogel, P. *Synthesis*, **2005**, 675-702. 1m) Vogel, P. en “*The Organic Chemistry of Sugars*”, Levy, D. E.; Fugedi, P., Eds., Taylor and Francis Group, CRC, Boca Ratón, **2006**, p. 629-725; 1n) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Torpe, A. J. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 1195-1220. Véanse, además: a) Vogel, P.; Auberson, Y.; Bimwala, M.; De Guchteneere, E.; Vieira, E.; Wagner, J. en *Trends in Synthetic Carbohydrate Chemistry*, ACS Symposium Series 286, Horton, D.; Hawkins, L. D.; McGarvey, G. J. Eds. American Chemical Society, Washington D. C., **1989**, Cap. 13, p. 197-241; b) Vogel, P.; Fattori, D.; Gasparini, F.; Le Drian, C. *Synlett*, **1990**, 173-185; c) Vogel, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1990**, *99*, 395-439.

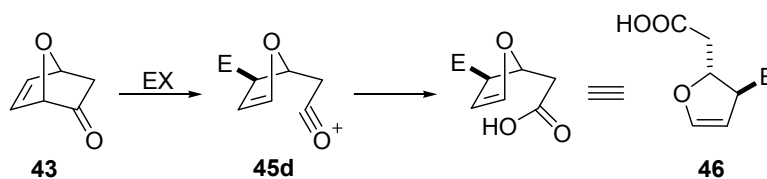
⁹² Primera publicación: a) Carrupt, P. A.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2563-2566. Véanse también: b) Carrupt, P. A.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, **1989**, *72*, 1008-1028; c) Adam, W.; Cramer, E.; Peters, E. M.; Peters, K.; Vonschering, H. G. *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 705-712; d) Fattori, D.; Henry, S.; Vogel, P. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1649-1664.



Esquema 19

El razonamiento anterior se apoya en algunas pruebas experimentales, como:

- a) El espectro CD de la cetona **43** presenta una banda extra atribuible a una transferencia de carga desde el grupo carbonilo en posición 2 al doble enlace de la forma $n_{(\text{CO})}-\sigma_{(\text{C1}-\text{C2})}-\rho\text{C6}$.⁹⁴
- b) La presencia de productos de transposición **46** procedentes de la contribución del catión **45d** (Esquema 20).⁹⁵
- c) Los cálculos establecen una diferencia de estabilidades entre los cationes **45b** y **45c** (Esquema 19) de unas 7 Kcal/mol a favor de **45c**.⁹⁶



Esquema 20

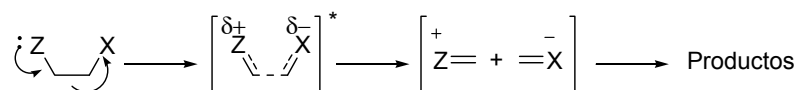
⁹³ El contenido de esta referencia se incluye al final de esta introducción como apéndice.

⁹⁴ a) Sonney, J. M.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 1034-1044; b) Carrupt, P. A.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4721-4722; c) Lighter, D. A.; Gawronski, J. K.; Hansen, A. E.; Bouman, T. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4291-4296; d) Traylor, T. G.; Hanstein, W.; Berwin, H. J.; Clinton, N. A.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5715-5725.

⁹⁵ Véanse las referencias 94a, b y: a) Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; García, L.; Mallo, A.; Plumet, J. *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1989**, 1315-1318; b) Arjona, O.; Csáky, A. G.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 3667-3672.

⁹⁶ a) Carrupt, P. A.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2879-2882; b) Carrupt, P. A.; Vogel, P. *J. Phys. Org. Chem.*, **1988**, *1*, 287-298; c) Carrupt, P. A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5696-5700.

Este tipo de estabilización remota está, a su vez, relacionado con el llamado “efecto frangomérico”, cuya base conceptual es la fragmentación de Grob.⁹⁷ La fragmentación de Grob fue descubierta como un proceso competitivo con la S_N1 clásica en aquellos sistemas γ -sustituidos por un heteroátomo con pares electrónicos no compartidos. El resultado es un proceso de heterólisis concomitante con la S_N (Esquema 21).



Esquema 21

El efecto frangomérico tan sólo es observable cuando existe una correcta alineación entre el par solitario del grupo Z y el enlace que se fragmenta (Figura 16, véase también el Esquema 22).

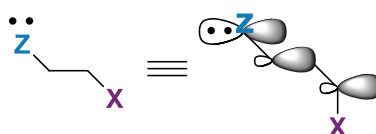
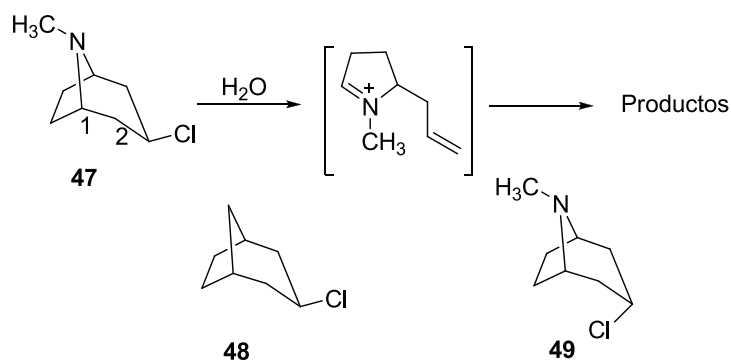


Figura 16

El efecto frangomérico se traduce en un notable incremento de la velocidad de reacción en procesos solvolíticos. Por ejemplo, en el caso de la solvolisis de los derivados del tropano, el derivado 3 β **47** reacciona 13500 veces más rápidamente que el 3-*exo*-clorobiciclo[3.2.1]octano **48** dando lugar a productos resultantes de la escisión del enlace $\sigma_{\text{C1-C2}}$, mientras que el derivado 3 α **49** solvoliza más lentamente que **48** debido al efecto inductivo retardador del grupo amino y sin proporcionar ningún producto de fragmentación (Esquema 22).⁹⁸

⁹⁷ Revisiones: a) Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8, 535-546; b) Constantineux, T.; Rodriguez, J. *Science of Synthesis*, **2005**, 26, 413-462. Un artículo especialmente ilustrativo es el citado en la referencia 94d.

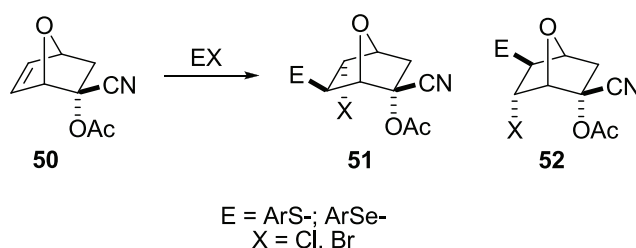
⁹⁸ Grob, C. A. *Gazz. Chim. Ital.*, **1962**, 92, 902-915.



Esquema 22

El efecto frangomérico y la transposición de Grob a él asociada permiten explicar los resultados de un buen número de reacciones solvolíticas,⁹⁹ encontrando también aplicaciones en la construcción de sistemas complejos ó en la justificación de transformaciones químicas, algunas realmente curiosas bajo el punto de vista mecanístico.¹⁰⁰

La regioquímica de la adición de los mismos electrófilos al compuesto **50**, aducto procedente de la cicloadición de furano a 2-acetoxiacrilonitrilo, es opuesta a la observada en el caso del compuesto **43** (Esquema 23).¹⁰¹ Ahora el aducto exclusivamente formado es **51**, sin observación del otro posible regioisómero **52**.



Esquema 23

Considerando que la diferencia de calores de formación para los dos posibles cationes **53** y **54** (Figura 17) es menor de 1 Kcal/mol, no parece que sea efecto electrónico alguno asociado al resto cianacetoxi- en posición 2 el causante de la regioselectividad observada.¹⁰²

⁹⁹ El contenido de esta referencia se incluye al final de esta introducción como apéndice.

¹⁰⁰ El contenido de esta referencia se incluye al final de esta introducción como apéndice e incluye tan sólo algunos casos seleccionados.

¹⁰¹ Véanse las referencias previamente citadas: 92a) Carrupt, P. A.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 2563-2566; 92b) Carrupt, P. A.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 72, 1008-1028; 92d) Fattori, D.; Henry, S.; Vogel, P. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1649-1664.

¹⁰² La diferencia de calores de formación ΔH° para los cationes **55** y **56**, modelos de los cationes **53** y **54** respectivamente, es de 0.57 Kcal/mol a favor de **55**. P. A. Carrupt (Universidad de Lausanne), comunicación

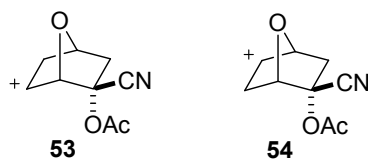
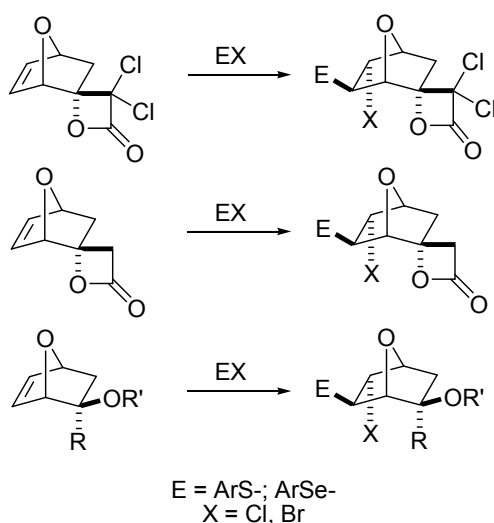


Figura 17

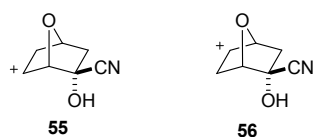
Estudios posteriores llevados a cabo en nuestro grupo sobre derivados 2-*endo*-7-oxanorbornénicos (Esquema 24) permitieron llegar a la conclusión de que es el efecto estérico asociado al sustituyente *endo* el responsable de la regioselectividad observada.¹⁰³



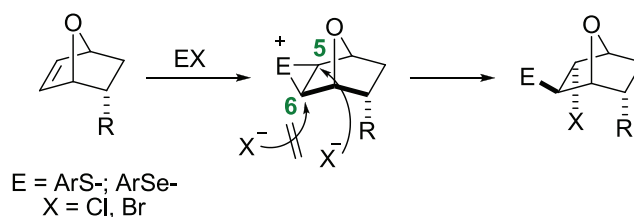
Esquema 24

La presencia de este sustituyente bloquea la cara *endo* de ataque sobre la posición 6 del sistema bicíclico (Esquema 25) obligando al componente nucleófilo del reactivo a atacar sobre la posición 5-*endo* del catión *epi*-sulfonio ó *epi*-selenonio. La misma explicación puede darse para la regioselectividad observada en el caso del compuesto **50**.

privada al Director de esta Tesis (Julio 1984). Cálculos efectuados *ab initio* (STO-3G) sobre geometrías optimizadas MNDO.



¹⁰³a) Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Pérez, R. A.; Plumet, J.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5549-5550;
b) Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4565-4578.

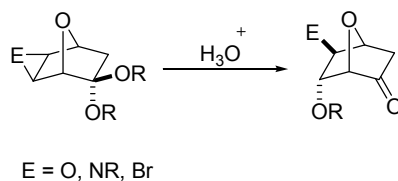


Esquema 25

Cuando el sustituyente *endo* en posición 2 del sistema bicíclico es un resto hidroxilo, el ataque de la porción nucleófila del reactivo X^- compite con un proceso de haloeterificación intramolecular¹⁰⁴ para generar los oxetanos tricíclicos **59** (Esquema 26).¹⁰⁵ La competencia entre ambos procesos se puede modular en función de la temperatura de trabajo y de la naturaleza del agente electrófilo.¹⁰⁶

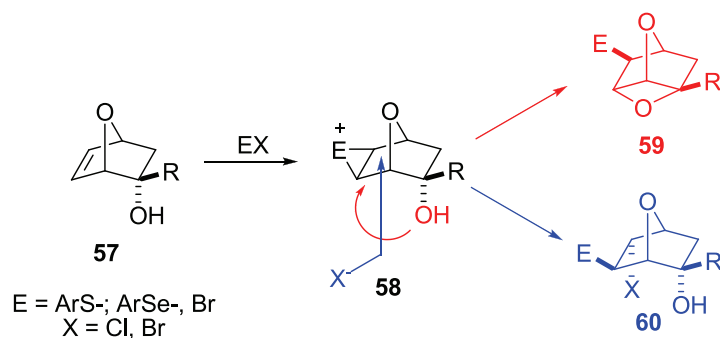
¹⁰⁴ La formación de sistemas heterocíclicos de diferentes tamaños mediante procesos de adición electrófila-captura intramolecular es conocida y sistemáticamente empleada desde hace años. Para algunas revisiones seleccionadas de tipo general, véase: a) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3321-3408; b) Perlmutter, P. *Curr. Med. Chem.*, **1996**, *3*, 139-152; c) Perlmutter, P. *Topics in Curr. Chem.*, **1997**, *190*, 87-101; d) Friederickson, M.; Grigg, R. *Org. Prep. Proc. Int.*, **1997**, *29*, 33-62 y 63-116; e) Knight, D. N. *Progress in Heterocyclic Chem.*, **2002**, *14*, 19-51. Para una revisión sobre este tipo de procesos en alquinos, véase: f) Larock, R. C. en "*Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*", Diederich, F.; Stang, P. J.; Tywinski, R. R. Eds. J. Wiley, Weinheim, **2005**, p. 51-99. Para revisiones específicas en el caso de emplear reactivos de selenio, véase: g) Tiecco, M. *Topics in Curr. Chem.*, **2000**, *208*, 7-54; h) Tiecco, M.; Testafern, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Temperini, A.; Scarponi, C.; Stervativo, S.; Terlizzi, R.; Tomassini, C. *Arkivoc*, **2006**, 186-206; i) Browne, D. M.; Wirth, T. *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 1893-1903. Para la síntesis de compuestos tetrahydrofuránicos, en particular derivados 2,5-disustituidos, empleando este procedimiento, véase: j) Harmange, J. C.; Figádere, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 1711-1754; k) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 261-290. Para la síntesis de sistemas de siete eslabones ó mayores, véase: l) Rousseau, G.; Hansi, F. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, *26*, 453-461. Para la síntesis de sistemas de cuatro eslabones, β -lactonas y oxetanos, véase: m) Robin, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3099-3114.

¹⁰⁵ En sistemas 7-oxabíclicos esta reacción está relacionada con la migración 1-3 de restos alcóxido en epóxidos, aziridinas y cationes brominio:



Véase la referencia previamente citada: 91b) Vogel, P.; Fattori, D.; Gasparini, F.; Le Drian, C. *Synlett*, **1990**, 173-185. En esta misma referencia se pueden encontrar descritas algunas aplicaciones sintéticas del proceso. Para una referencia posterior a esta revisión, véase: Mosimann, H.; Vogel, P. *Heterocycles*, **2000**, *52*, 171-183.

¹⁰⁶ Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 772-774.



Esquema 26

Los oxetanos del tipo **59** no sustituidos en posición 8 son 1,3:2,5-dianhidroderivados del viburnitol ó “1-quercitol” **61**¹⁰⁷ (Figura 18).¹⁰⁸ Es de reseñar que, en relación con este tipo de compuestos, existen al menos cuatro patentes concernientes a sus propiedades herbicidas y como reguladores del crecimiento de ciertas plantas.¹⁰⁹

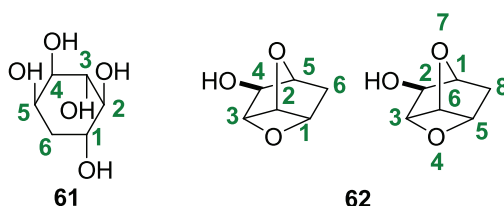


Figura 18

El compuesto **62** y algunos de sus derivados sustituidos sobre el grupo hidroxilo en posición 2, han sido preparados por apertura en medio básico (KH, DME-HMPA) del correspondiente epoxialcohol **63**.¹¹⁰ Por otra parte, el compuesto **62** se sintetizó a partir del epoxiacetal **64** en una secuencia que implica la migración 1-3 de un resto benziloxi- del tipo de las ya reseñadas en una referencia anterior (Esquema 27).¹¹¹

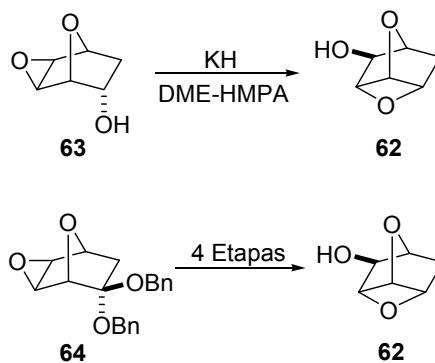
¹⁰⁷ Para cuestiones relacionadas con el aislamiento del compuesto **61** de fuentes naturales, véase más adelante la bibliografía citada en la referencia 110, incluida en esta misma página.

¹⁰⁸ En la Figura 18 el oxetano tricíclico **62** se ha numerado como derivado del quercitol o como derivado del 4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0^{3,6}]octano (nombre sistemático). Para evitar confusiones, este compuesto y sus derivados serán nombrados de acuerdo con este último criterio.

¹⁰⁹a) Payne, G. B.; Soloway, S. B.; Powell, J. E.; Roman, S. A.; Kollmeyer, W. D. (Du Pont de Nemour), US Patent 4670041, Publ. 02/06/1987; b) Soloway, S. B.; Vogel, P.; Le Drian, C. H.; Powell, J. E. (Du Pont de Nemour), US Patent 4782169, Publ. 01/11/1988; c) Taylor, W. S. (Du Pont de Nemour), US Patent 5175314, Publ. 29/12/1992; d) Taylor, E. G. (Du Pont de Nemour), US Patent 5407901, Publ. 18/04/1995.

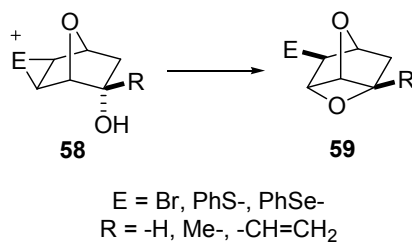
¹¹⁰ Le Drian, C.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1399-1405.

¹¹¹ Le Drian, C.; Vogel, P. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2328-2330. En esta referencia los autores establecen el orden de basicidad para los tres restos oxigenados presentes en el compuesto **62**, llegando a la conclusión de que este orden es: O₄ (oxetano) > O₇ (biciclo) > OH.



Esquema 27

Otros compuestos de tipo **59** sustituidos en la posición 2 por átomos de bromo, azufre y selenio, han sido sintetizados¹¹² a partir de los alcoholes **57** por apertura intramolecular de los correspondientes cationes epi **58** (Esquemas 26 y 28).

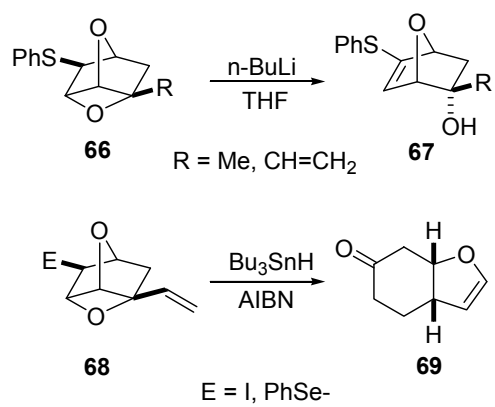


Esquema 28

La utilidad sintética de los compuestos del tipo **59** ha sido también puesta de manifiesto. Así, por ejemplo, a partir del derivado **66** ha sido posible sintetizar el sulfuro vinílico **67**,¹⁰⁶ mientras que el compuesto **68** se ha transformado en el sistema bicíclico **69** a través de una transposición oxi-Cope radicalica (Esquema 29).¹¹³

¹¹² Véase referencia 106: Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 772-774, y: a) Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Pérez, R. A.; Plumet, J.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5549-5550; b) Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4565-4578; c) Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; García, L.; Mallo, A.; Plumet, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1989**, 1315-1318.

¹¹³ Chuard, R.; Giraud, A.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4321-4323.



Esquema 29

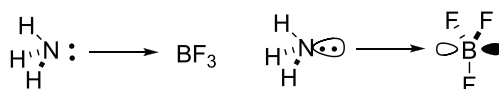
Apéndice bibliográfico.

Referencia 93.

Los cationes con puente de tres eslabones constituyen un intermedio reactivo, en nuestra opinión, fascinante. No es fácil encontrar en la bibliografía una definición estructural precisa sobre este tipo de intermedios. Una definición, a nuestro modo de ver especialmente ilustrativa, aparece en el libro de P. Vogel (Vogel, P. en *“Chimie Organique. Méthodes et Modèles”*, De Boeck Université, París, 1997) cuyo texto transcribimos, traducido, a continuación: *“El catión bromonio puenteado 66 (hemos mantenido la numeración original) de simetría C_5 y formulado como intermedio en la reacción de adición de bromo a etileno, puede concebirse como resultado de la interacción del orbital HOMO del etileno y del orbital LUMO del catión bromonio (Br^+ , insaturado a nivel de sus electrones de valencia). El enlace así formado corresponde a una transferencia de dos electrones π del etileno hacia el Br^+ exactamente igual que el NH_3 transfiere sus dos electrones no enlazantes n al orbital vacío de un ácido de Lewis como el BF_3 (por ejemplo, 67).*

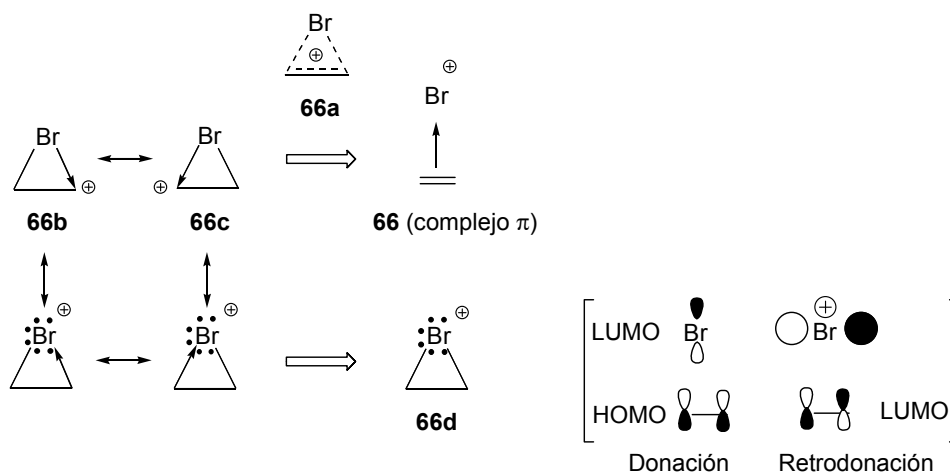


66



67

Muy frecuentemente el catión 66 se representa por 66a, con enlaces “a puntos” entre el carbono y el bromo. Esta representación supone que el centro bromonio no es capaz de proporcionar electrones en los dos enlaces que configuran su unión al etileno. Ello no es correcto. Si se representa el catión bromonio 66 por las dos estructuras límites 66b y 66c, estructuras que representarían el estado de transición de una hipotética migración 1,2 de bromo en el catión bromoetilo, se constata que una transferencia de electrones del tipo $n(Br)$ -ión carbenio es posible. De hecho, los dos electrones p del etileno y un par de electrones no enlazantes $n(Br)$ están implicados en el enlace de 66 lo que nos permite representar este catión por 66d (catión bromonia-ciclopropano). Se tienen, por lo tanto, una donación electrónica hacia el LUMO del Br^+ y una retrodonación electrónica del HOMO del Br^+ al LUMO del etileno. La retrodonación electrónica hacia el etileno ya fue propuesta por Dewar en 1951 (Dewar, M. J. S. Bull. Soc. Chem. Fr., 1951, 71, C79).”



Nota: las flechas en las estructuras límite que corresponden a la forma **66d** están dibujadas, erróneamente, en sentido contrario en la referencia original.

Esta descripción es, evidentemente, válida para los cationes con puente sulfonio y selenonio.

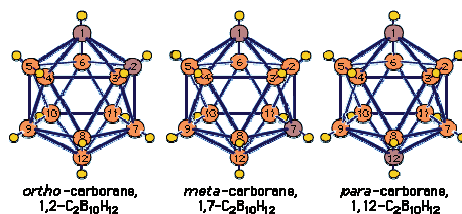
Para estudios teóricos posteriores sobre cationes de esta naturaleza, véanse las siguientes referencias seleccionadas: a) McManus, S. P.; Peterson, P. E. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 2753-2756 (estudios sobre el efecto del disolvente en el equilibrio ión halonio-ión carbonio); b) McManus, S. P.; Worley, S. D. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *18*, 555-558 (diferentes consideraciones sobre el equilibrio ión halonio-carbocatión); c) Bienvenue-Göetz, E.; Dubois, J. E. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2021-2026 (consideraciones de simetría en estados de transición tipo ión bromonio); d) Nichols, J.; Tralka, T.; Goering, B. K.; Wilcox, C. F.; Ganem, B. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3355-3364 (estudio por mecánica molecular [MM] de la adición electrófila a ciclopentenos di- y trisustituídos); e) Teberekidis, V. I.; Sigalas, M. P. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6171-6178 [cálculo de la superficie de energía potencial (DF Beckie-3LYP/6-311) para varios cationes halonio derivados del etileno, ciclopenteno e hidroxiciclopentenos]; f) Teberekidis, V. I.; Sigalas, M. P. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4749-4756 [estudio teórico (MP2 y DFB3LYP) de cationes clorinio y brominio derivados de ciclopropeno, ciclobuteno y ciclohexeno]; g) Haubenstein, H.; Sauers, R. R. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1191-1196 (diferentes cálculos *ab initio* y DF sobre iones halonio estabilizados por un grupo vinilo); h) Lenoir, D.; Hertkorn, N.; Chiappe, C. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3003-3005 (estudio de adiciones electrófilas sobre cloroadamantiliden adamantano); i) Teberekidis, V. I.; Sigalas, M. P. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3967-3976 (estudio teórico sobre los efectos de los sustituyentes en cationes halogenados derivados de alquenos, *Ab initio* MP2 y DF B3LYP); j) Haubenstein, H.; Sauers, R. R. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8358-8365 (estabilidades de iones halonio sustituidos por grupos bencilo); k) Shellhamer, D. F.; Gleason, D. C.; Rodríguez, S. J.; Heasley, V. L.; Boatz, J. A.; Lehman, J. J. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11608-11617 (iones halonio en fluoroalquenos). Como nota adicional, hemos de indicar que algunos iones halonio estabilizados se han propuesto como constituyentes de ciertos materiales poliméricos (l: Woon, P. S.; Faron, M. F. *J. Polymer Sci.*, **1975**, *13*, 567-568), que se han realizado estudios en fase gaseosa (MS-MS) sobre este tipo de iones (m: Colman, R. W.; Davis, J.; Walstrom, M.; McCombs, M.; Jackson, G.; Sullivan, S.; Gross, M. L. *Aust. J. Chem.*, **2003**, *56*, 437-441) y que el análogo sililado del catión bromonio ha sido estudiado

empleando diferentes procedimientos (n: Sekiguchi, A.; Murahami, Y.; Fukaya, N.; Kabe, Y. *Chem. Lett.*, **2004**, 33, 530-536 y referencias allí citadas).

Referencia 99.

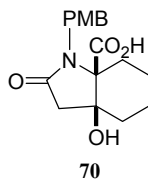
a) *Derivados del alcanfor y compuestos relacionados*: Martínez, A. G.; Gómez-Marín, M. *An. Quim.*, **1981**, 77, 96-97. En este caso, y a partir de la ausencia de correlación entre las energías de formación de los triflatos de 1- y 4-canfenilo (MS) y la velocidad de solvólisis de los mismos, se propone una fragmentación tipo Grob para estos compuestos en fase gaseosa, con aceleración por efecto frangomérico; b) *Tosilatos de norbornilo*: Fischer, W.; Grob, C. A.; Von Sprecher, G. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 473-476; c) *Bromoadamantanos*: Grob, C. A.; Fischer, W.; Katayawa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2183-2186; Fischer, W.; Grob, C. A. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 1588-1608; d) *Diferentes tipos de compuestos heterocíclicos*: Darcy, R.; Grob, C. A.; Kaffenbe, T.; Krasnoba, V. *Helv. Chim. Acta*, **1966**, 49, 185-203 (derivados de piperidina); Grob, C. A.; Kiefer, H. R.; Lutz, H. J.; Wilkens, H. J. *Helv. Chim. Acta*, **1967**, 50, 416-431 (derivados de decahidroquinoleina); Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2175-2178 (en este caso la solvólisis de un mesilato de 4-hidroxitetrahidropirano pone de manifiesto que el correspondiente carbocatión es un intermedio en procesos tales como la fragmentación de Grob); Cramer, N.; Juretschke, J.; Laschat, S.; Baro, A.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1397-1400; Baylis, A. M.; Thomas, E. J. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11666-11671 (ambos casos conciernen a derivados del 8-azabicyclo[3.2.1]octano); e) *α -Aminocetoximas*: Fischer, H. P.; Grob, C. A.; Renk, E. *Helv. Chim. Acta*, **1962**, 45, 2539-2553; Grob, C. A.; Fischer, H. P.; Link, H.; Renk, E. *Helv. Chim. Acta*, **1963**, 46, 1190-1206; f) *ω -Haloalquilmonocarboranatos*: Vyakaranam, K.; Korbe, S.; Divisova, H.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15795-15801.

Nota: los carboranos (dicarba-clos-dodecaboranos) son una clase de compuestos de fórmula $C_2B_{10}H_{12}$ que contienen un cluster poliédrico de boro. Para una revisión reciente sobre las propiedades y reactividad de este tipo de compuestos, véase: Lesnikowski, Z. J. *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **2007**, 72, 1646-1658. En la imagen adjunta, tomada de www.britannica.com/EBchecked/topic-art/95231/... se indican los tres tipos de carboranos conocidos: *orto* (átomos de carbono en posición 1,2); *meta* (átomos de carbono en posiciones 1,7) y *para* (átomos de carbono en posiciones 1-12).

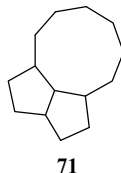


Referencia 100.

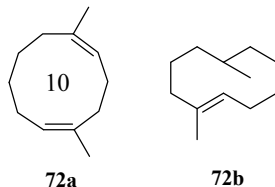
a) Ciertos derivados bicíclicos del ácido piroglutámico **70** se han sintetizado a través de una ciclación cetona-cetona que tienen lugar sobre un intermedio no aislado, generado por fragmentación de Grob a partir de *N*-acilindoles: Vamos, M.; Ozboya, K.; Kobayashi, Y. *Synlett*, **2007**, 1595-1599.



b) El esqueleto tricíclico de los terpenos del grupo *aquariano* **71** se ha preparado por reacción de Pauson-Khand y expansión anular vía fragmentación de Grob: Thornton, P. D.; Burnell, D. J. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3195-3198.



c) Una secuencia RCM-fragmentación tipo Grob ha permitido la síntesis de anillos de tamaño medio presentes en E- y Z-germacrenos **72a** y **b**: Mehta, G.; Kumaran, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8831-8835.

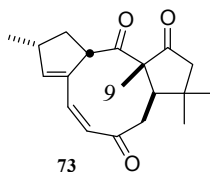


d) Se ha descrito una fragmentación tipo Grob sobre un intermedio de Criegee obtenido por ozonólisis del 7,7-dimetil-2-metilennorbornan-1-ol: Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. D. M.; Maroto; B. L. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5157-5159.

e) Una reacción de fragmentación de Grob seguida de una secuencia de ciclación-oxidación proporciona 2-pirrolidonas a partir de 3-hidroxipiridinas: Tada, N.; Miyamoto, K.; Ochiai, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 1143-1144.

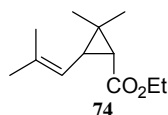
f) Algunos 13,14-*seco*-esteroides se han sintetizado a partir de los correspondientes tosilatos 14 β -17 β mediante fragmentación de Grob seguida de una secuencia de hidrorboración-oxidación y reducción final: Khripach, V. A.; Zhabinskii, V. N.; Fando, G. P.; Kuchto, A. I.; Lyakhov, A. S.; Govorona, A. A.; Groen, M. B.; van der Louw, J.; de Groot, A. *Steroids*, **2004**, *69*, 495-499.

g) El esqueleto tricíclico del agente antileucémico jatrophatriona **73** se ha preparado por reducción conjugada (H_4AlLi) de una enona seguido de fragmentación de Grob, hidrosililación intramolecular y reacción de Treibs: Paquette, L. A.; Yang, J.; Long, Y. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6542-6543.



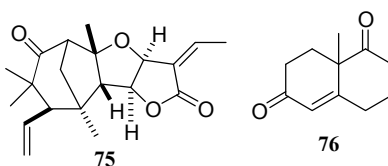
Nota: La reacción de Treibs consiste en una oxidación alílica empleando trifluoroacetato de mercurio (II). Este proceso es especialmente útil en química de esteroides. Véase “*Organic Synthesis Based on Name Reactions*”, Hassner, A.; Stumer, C. Elsevier, **2002**, p. 381 y referencias allí citadas.

h) La síntesis del ácido (D, L)-*cis*-crisantémico **74** se ha llevado a cabo a partir de la 2,2-dimetildimedona por reacción de Bamford-Stevens seguida de una reacción tandem ciclación-fragmentación de Grob: Krief, A.; Lorvelec, G.; Jeanmart, S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3871-3874.

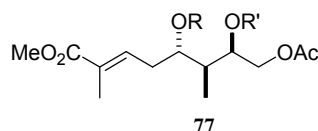


Nota: La reacción de Bamford-Stevens consiste en la formación de olefinas por tratamiento en medio básico de *p*-toluensulfonil hidrazonas de aldehidos y cetonas. Referencia original: Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4735-4741.

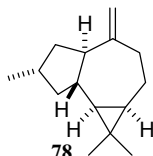
i) Ciertos diterpenoides bioactivos como la pallavicinina **75** se han sintetizado a partir de la cetona de Wieland-Mischer **76** mediante una reacción de fragmentación de Grob seguida de ciclación aldólica intramolecular y adición de Michael intramolecular: Peng, X. S.; Wong, H. N. C. *Chemistry Asian J.*, **2006**, *1*, 111-120.



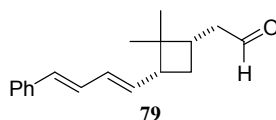
j) El fragmento C1-C8 **77** de la cadena lateral de los didemnacetales (inhibidores de la proteasa de HIV-1) se ha sintetizado a partir de la (S)-carvona en una secuencia de 15 etapas cuyo paso clave implica una fragmentación de Grob: Zhao, X. Z.; Tu, Y. Q.; Peng, L.; Li, X. Q.; Jia, Y. X. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3713-3716.



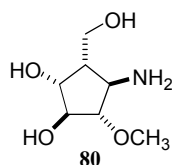
k) Ciertas feromonas con cadenas laterales ramificadas se han sintetizado a partir del (+)-aromadendreno **78** mediante oxidación Baeyer-Villiger seguida de fragmentación de Grob: Lamers, Y. M. A. W.; Rusu, G.; Wijnberg, J. B. P. A.; De Groot, A. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9361-9369.



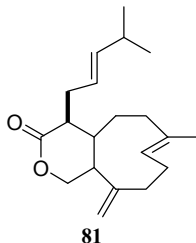
l) La fragmentación de Grob llevada a cabo en medio ácido sobre acetónidos derivados de algunos compuestos terpénicos ha permitido la síntesis de aldehídos ciclopropánicos y ciclobutánicos como, por ejemplo, **79**: Barluenga, J.; Álvarez-Pérez, M.; Wuerth, K.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 905-908.



m) Algunos ciclopentitales inhibidores de glicosidasas, como **80**, se han sintetizado a partir de ciertos derivados norbornénicos convenientemente funcionalizados mediante procesos que implican reacciones de fragmentación de Grob: Mehta, G.; Mohal, N. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4227-4330.

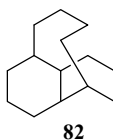


n) La síntesis de varios miembros de la familia de diterpenoides de origen marino coraxenolide, como el compuesto **81**, se han preparado empleando como etapa clave una fragmentación de Grob que permite la generación del correspondiente sistema cíclico: Renneberg, D.; Pfander, H.; Leumann, C. J. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9069-9079.

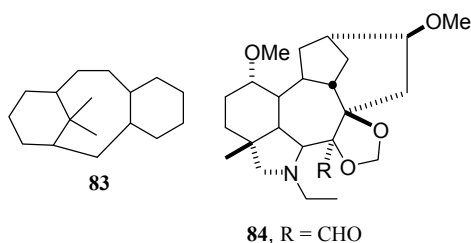


o) La reacción de fragmentación de Grob llevada a cabo sobre cetonas bicíclicas generadas por reacción Diels-Alder entre derivados del acetato de vinilo y 5,5-dimetoxi-tetrabromociclopentadieno ha permitido la preparación de fenoles pentasustituídos: Khan, F. A.; Choudhury, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 672-676.

p) El esqueleto central **82** del diterpeno vinigrol se ha generado empleando como etapa clave una reacción de fragmentación de Grob: Maimone, T. J.; Voica, A. F.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3054-3056.

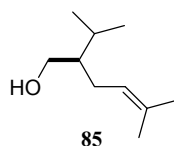


q) El esqueleto central **83**, convenientemente funcionalizado, de los taxanos se ha preparado a partir del alcaloide diterpénico daltalina **84** empleando como etapas clave una fragmentación de Grob seguida de condensación aldólica y fragmentación de Pelletier: Zou, C. L.; Cai, L.; Ji, H.; Xie, G. B.; Wang, F. P.; Jian, X. X.; Song, L.; Liu, X. Y.; Cheng, D. L.; Chen, Q. H. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7594-7604.

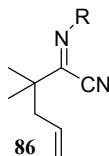


Nota: La fragmentación de Pelletier implica la ruptura anular de un sistema nitrogenado con concomitante deoxigenación de una cetona contigua. Su utilidad se circunscribe al campo de ciertos alcaloides policíclicos. Véase: Srivastava, S. K.; Joshi, H. S.; Newton, M. C.; Lee, D.; Pelletier, S. W. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 519-522.

r) Una fragmentación tipo Grob llevada a cabo sobre derivados de carvona ha permitido la síntesis de algunos derivados del lavandulol **85** óptimamente puros: Mehta, G.; Karmakar, S.; Chattopadhyay, S. K. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5013-5017.



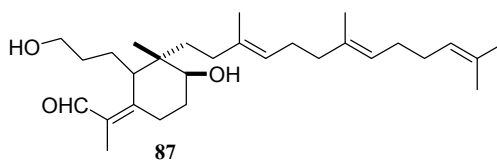
s) Diferentes tipos de estructuras como α,β -epoxicetonas (Coffen, D. L.; Korzan, D. G. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 390-395), compuestos acetilénicos (Kamijo, S.; Dudley, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6499-6507) y cianuros de imidoilo (**86**, Alonso, E. R.; Tehran, K.; Boelens, M.; Knight, D. W.; Yu, V.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3921-3923) se han sintetizado empleando como etapas clave reacciones de fragmentación de Grob.



t) En ciertos casos la reacción de fragmentación de Grob es un proceso a evitar en secuencias sintéticas llevadas a cabo sobre estructuras con tendencia a experimentarla. Este es el caso de 10-trifloxi-alcanfor que reacciona con ión cianuro sin experimentar reacción de fragmentación de Grob. Ello ha permitido la síntesis de varios derivados 10-sustituídos del alcanfor. Véase: Martínez, A. G.; Cerero, S. D. M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Morillo, C. D.; Engel, T. D. *Letters in Org. Chem.*, **2007**, *4*, 123-125. Véase también: Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. D. M.; Morillo, C. D. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 599-601.

v) La fragmentación aza-Grob ha sido descrita en: Wang, J. J.; Hu, W. P.; Cheng, H. W.; Wang, L. F.; Hsu, M. H. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13149-13154; Wang, J. J.; Hu, W. P. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5725-5727; Hu, W. P.; Wang, J. J.; Tsai, P. C. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4208-4209.

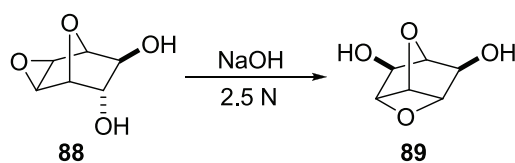
w) La fragmentación de Grob catalizada por ciertos sistemas enzimáticos como una oxidosqualeno ciclasa de *Arabidopsis* ha permitido la síntesis de triterpenos poco frecuentes con esqueleto de iridal **87**: Xiong, Q.; Wilson, W. K.; Matsuda, S. P. T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1285-1288.



x) La fragmentación de Grob catalizada por complejos de Ni también ha sido descrita: Mori, M.; Kimura, M.; Takahashi, Y.; Tamaru, Y. *Chem. Comm.*, **2006**, 4303-4305.

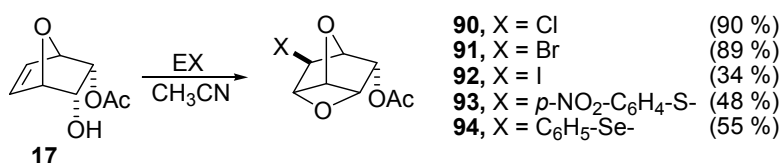
3.2 Objetivos y resumen de resultados.

En la bibliografía consultada los derivados 2,8-disustituídos del 4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0^{3,6}]octano (véase Figura 18, página 59) no han sido descritos ni sintetizados con excepción del derivado dihidroxilado **89**, preparado (60 %) a partir del epóxido **88** por tratamiento con NaOH (2.5 N) y cristalización subsiguiente del material polimérico obtenido (Esquema 30).¹¹⁴



Esquema 30

A la vista de estos antecedentes y teniendo en cuenta la fácil accesibilidad al derivado oxanorbornénico **17** (véase capítulo anterior), decidimos llevar a cabo un estudio sobre las reacciones de haloeterificación, arilsulfenoeterificación y arilselenoeterificación intramoleculares¹¹⁵ sobre este compuesto empleando NCS, NBS, NIS y los cloruros de *p*-nitrofenilsulfanilo y de fenilselenilo (Esquema 31). Los resultados fueron razonablemente satisfactorios.

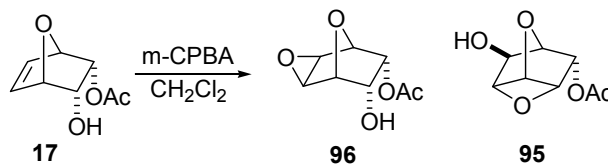


Esquema 31

¹¹⁴ Trupp, B.; Fritz, H.; Prinzbach, H.; Irngartinger, H.; Reifenstahl, U. *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1777-1794.

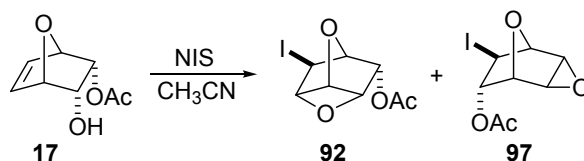
¹¹⁵ Véase la referencia 112, citada con anterioridad. Véase referencia 106: Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 772-774 y: a) Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Pérez, R. A.; Plumet, J.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5549-5550; b) Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4565-4578; c) Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; García, L.; Mallo, A.; Plumet, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1989**, 1315-1318.

Intentamos también preparar el derivado **95** por reacción de **17** con ácido *m*-cloroperbenzoico, obteniéndose tan sólo el epóxido **96** (89%)¹¹⁶ sin observación del compuesto **95** (Esquema 32).



Esquema 32

Finalmente, hemos de destacar la formación del compuesto **97** (54 %) junto con **92** (34 %) en la reacción de **17** con NIS (Esquema 33). Un posible curso para la formación de este compuesto se indicará más adelante (p. 78).



Esquema 33

Como motivación adicional para este trabajo, aparte de las ya comentadas actividades herbicidas de este tipo de compuestos,¹¹⁷ de su utilidad como intermedios sintéticos¹¹⁸ y de algunas curiosidades estructurales de los mismos,¹¹⁹ hemos de indicar que los compuestos

¹¹⁶ La actividad herbicida de los compuestos con estructura de 3,8-dioxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano ha sido también considerada. Véase: Powell, J. E.; Taylor, W. S. US patent 07/638253, Publ. 10/08/1993.

¹¹⁷ Véase la referencia 109 antes citada: a) Payne, G. B.; Soloway, S. B.; Powell, J. E.; Roman, S. A.; Kollmeyer, W. D. (Du Pont de Nemour), US Patent 4670041, Publ. 02/06/1987; b) Soloway, S. B.; Vogel, P.; Le Drian, C. H.; Powell, J. E. (Du Pont de Nemour), US Patent 4782169, Publ. 01/11/1988; c) Taylor, W. S. (Du Pont de Nemour), US Patent 5175314, Publ. 29/12/1992; d) Taylor, E. G. (Du Pont de Nemour), US Patent 5407901, Publ. 18/04/1995.

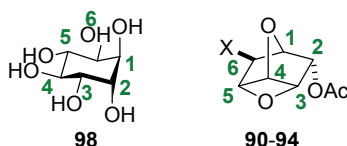
¹¹⁸ Véanse las referencias 106 (Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 772-774) y 113 (Chuard, R.; Giraud, A.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4321-4323) antes citadas.

¹¹⁹ Es, como poco, curioso el título del siguiente artículo dedicado a la consideración de las peculiaridades estructurales de estos compuestos: "Torturing the 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptane Skeleton with an Oxetane Ring: 4,7-Dioxatriciclo[3.2.1.0^{3,6}]octane at 190K", Pinkerton, A. A.; Le Drian, C.; Vogel, P. *Acta Cryst.*, **1996**, *C52*, 2927-2929.

preparados **90-94** son, en definitiva, nuevos derivados del *chiro*-inositol **98**,¹²⁰ ciclitol de muy bien contrastada importancia biológica.¹²¹

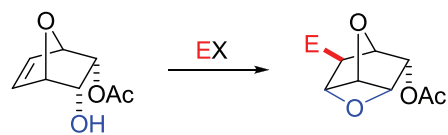
Un resumen de los datos espectroscópicos (^1H y ^{13}C RMN) para los compuestos 90-94 se recoge en la página 77 de esta Memoria.

¹²⁰ La correspondencia entre el 4-deoxi-D-chiroinositol **98** y los compuestos **90-94** es evidente de la consideración de sus estructuras:



¹²¹ Por ejemplo, el *chiro*-inositol ha sido indicado en el tratamiento del “*polysycytic ovary syndrome (PCOS)*” que incluye resistencia a la acción de la insulina. Véase: a) Nestler, J. E.; Jakubonica, D. J.; Roamer, P.; Gum, R. D.; Allan, G. *New. Engl. Chem. Med.*, **1999**, *340*, 1314-1320. Review: Larner, J. *Int. J. Exp. Diabetes Res.*, **2002**, *3*, 47-60. La implicación del *chiro*-inositol como mensajero químico de la insulina también ha sido puesta de manifiesto. Véase, por ejemplo: b) Sun, T. H.; Heimark, D. B.; Nguyen, T.; Larner, J. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **2002**, *293*, 1092-1098.

A Convenient Approach to 2,8-Disubstituted-4,7-Dioxatricyclo[3.2.1.0^{3,6}]octane System



E = Cl, Br, I, *p*-NO₂-C₆H₄S-, C₆H₅Se-,

A Convenient Approach to 2,8-Disubstituted-4,7-Dioxatricyclo[3.2.1.0^{3,6}]octane System

Ana Aljarilla, Joaquín Plumet*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain

Fax: 34 91 3944103

E-mail: plumety@quim.ucm.es

Abstract: The 2-acetoxy-3-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene undergoes electrophilic cyclization to give 2,8-disubstituted-4,7-dioxatricyclo[3.2.1.0^{3,6}]octane derivatives. In the case of iodoetherification reaction a 1,3-acetoxy migration with concomitant epoxide formation was observed.

Key words: electrophilic cyclizations, oxanorbornene derivatives, dioxatricyclooctane, acetoxy migration, epoxidation

Compounds possessing the 4,7-dioxatricyclo[3.2.1.0^{3,6}]octane structure **1** (Figure 1) are efficient herbicides and plant-growth regulators and at least four patents concerning the synthesis and applications of compounds showing this motif have been reported.¹

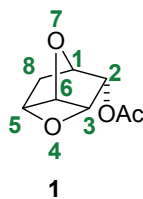
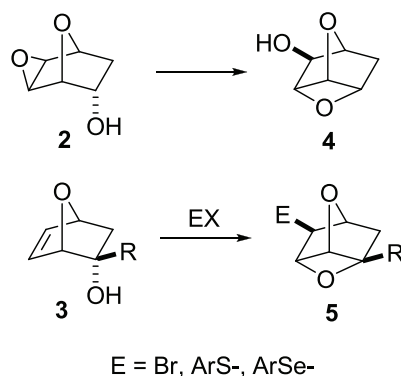


Figure 1 4,7-Dioxatricyclo[3.2.1.0^{3,6}]octane ring system.

¹ a) G. B. Payne; S. B. Soloway; J. E. Powell Jr.; S. A. Roman; W. D. Kollmeyer US Patent Appl. 06/416572. Publ. Date 02/06/1987; b) S. B. Soloway; P. Vogel; C. H. Le Drian; J. E. Powell Jr. US Patent Appl. 06/916334. Publ. Date 01/11/1988; c) W. S. Taylor US Patent 07/818013. Publ. Date 29/12/1992; d) E. G. Taylor US Patent 08/146007. Publ. Date 18/04/1995.

The 2,8-dihydroxy derivative of **1**, a *myo*-inositol derivative has, to the best of our knowledge, only one synthetic precedent.² Moreover several accounts concerning the synthesis of 8-substituted derivatives of **1** have been reported using intramolecular ring-opening of 5,6-*exo*-epoxy-7-oxa-2-*endo*-hydroxy-norbornane **2**,^{3, 4} and intramolecular halo-, arylsulfanyl- or arylselenyl etherification of 2-*endo*-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene derivatives **3** (Scheme 1).^{5, 6}



Scheme 1

Compounds with structure **5** (R: CH=CH₂; E = I, PhSe-) have been used as starting materials in some useful synthetic transformations.⁷

Recently⁸ we have reported the synthesis of enantiomerically enriched 7-oxanorbornene derivative **6** (Scheme 2) *via* Diels-Alder cycloaddition between furan and vinylene carbonate followed by hydrolysis and enzymatic desymmetrization. Compound **6** is a suitable starting material for the synthesis of 2,8-disubstituted 4,7-

² B. Tupp; H. Fritz; H. Prinzbach; H. Irngartinger; U. Reinfenstal *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1777.

³ For a general review on transformation of oxiranes into other oxygen-containing heterocycles, see: L. I. Kas'yan; I. N. Tarabara; A. O. Kas'yan *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, *40*, 1227. For the transformation of oxiranes into oxetanes see p. 1238-1239.

⁴ a) C. Le Drian; P. Vogel *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1399; b) for a study concerning the relative basicities of the ethereal oxygen of compounds **2** and **4**, see: C. Le Drian; P. Vogel *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2238; c) for structural studies of compound **4**, see: A. A. Pinkerton; C. Le Drian; P. Vogel *Acta Cryst.*, **1996**, *C52*, 2927; d) for a related process, see: H. Mosimann; P. Vogel *Heterocycles*, **2000**, *52*, 171.

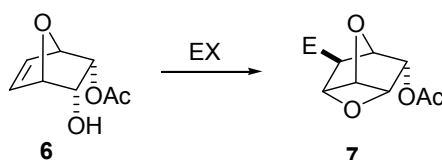
⁵ For a review on the formation of four-membered heterocycles through electrophilic heteroatom cyclization, see: a) S. Robin; G. Rousseau *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3099. This reaction has been proved to be particularly useful in the synthesis of tetrahydrofuran derivatives. For a review, see: b) J. P. Wolfe; M. B. Hay *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 261, see, in particular, p. 274-275.

⁶ a) O. Arjona; R. F. de la Pradilla; R. A. Pérez; J. Plumet; A. Viso *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5549.; b) O. Arjona; R. F. de la Pradilla; L. García; A. Mallo; J. Plumet *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1989**, 1315; c) O. Arjona; R. F. de la Pradilla; J. Plumet; A. Viso *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4565; d) O. Arjona; R. F. de la Pradilla; J. Plumet; A. Viso *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 772.

⁷ See, for instance, reference 6d and: R. Chuard; A. Giraud; P. Renaud *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4321.

⁸ A. Aljarilla; M. C. Murcia; J. Plumet *Synlett*, **2006**, 831.

dioxatricyclo[2.2.1.0^{3,6}]octane derivatives **7**⁹ via intramolecular etherification (*endo* hydroxy group at position 2 of the starting material **6**) of the appropriate *epi*-cation intermediate generated by electrophilic addition on the double bond of **6**. Compounds **7** are fully and differentially substituted tricyclic systems, potentially useful as herbicidal agents or as intermediates in other synthetic transformations.



Scheme 2

Reaction of compound **6** with N-chlorosuccinimide (NCS), N-bromosuccinimide (NBS), N-iodosuccinimide (NIS), *p*-nitrophenylsulfanylchloride and phenylselenenylchloride afforded oxetanes **7** in moderate-good yields (Scheme 3).¹⁰

⁹ To the best of our knowledge the 2,8-dihydroxy derivative of **1** is the only example of a 2,8-disubstituted 4,7-dioxatricyclo[3.2.1.0^{3,6}]octane. For the synthesis of this compound, see reference 2.

¹⁰ **General procedure:** to a solution of 1.0 mmol of **6** in acetonitrile (50mL/mmol) at r.t., 1.1 mmol of the electrophilic agent was added. The solution was stirred at r.t. during 24 h. After this time the solvent was removed *at vacuo* and the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane-AcOEt 7:3). The structure of compounds **7** was confirmed by spectroscopic (¹H NMR, ¹³C NMR, IR) and combustion analysis and comparison with data previously published for related compounds (see references 2, 4a and 5b-d). The assignments of proton (¹H NMR) and carbon (¹³C NMR) signals have been secured by DEPT 135, HMQC and HMBC experiments. Full details and copy of the spectra of compounds **7** can be obtained upon request to the senior author.

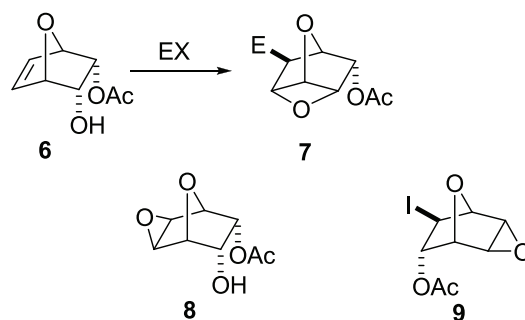
	7a	7b	7c	7d	7e
Solvent	(CD ₃) ₂ CO	(CD ₃) ₂ CO	C ₆ D ₆	C ₆ D ₆	CDCl ₃
H 1	4.96	4.93	a	4.67	4.98
H 2	4.67	4.67	5.21	3.85	4.73
H 3	4.75	4.72	a	4.24	4.88
H 5	4.89	4.79	a	4.37	5.09
H 6	5.72	5.71	4.01	4.02	5.67
H 8	4.64	4.60	3.97	4.15	4.62
CH ₃ CO ₂ ⁻	2.10	2.11	1.66	1.59	2.17

a) Signals at 4.27-4.13 which have not been assigned.

	7a	7b	7c	7d	7e
Solvent	(CD ₃) ₂ CO	(CD ₃) ₂ CO	C ₆ D ₆	C ₆ D ₆	CDCl ₃
C 1	81.71	81.04	a	83.01	82.84
C 2	76.20	75.14	67.62	67.87	75.66
C 3	80.83	80.84	a	78.72	80.76
C 5	89.83	89.37	a	84.83	90.65
C 6	80.83	80.23	77.18	77.58	80.61
C 8	48.98	57.89	53.95	51.45	24.51
CH ₃ CO ₂ ⁻	170.55	170.63	171.20	174.20	170.44
CH ₃ CO ₂ ⁻	20.54	20.03	21.14	21.39	20.04

a) Signals at 83.18, 81.53 and 78.69 which have not been assigned.

Table 1 ¹H NMR spectra for compounds **7a-e**.Table 2 ¹³C NMR spectra for compounds **7a-e**.

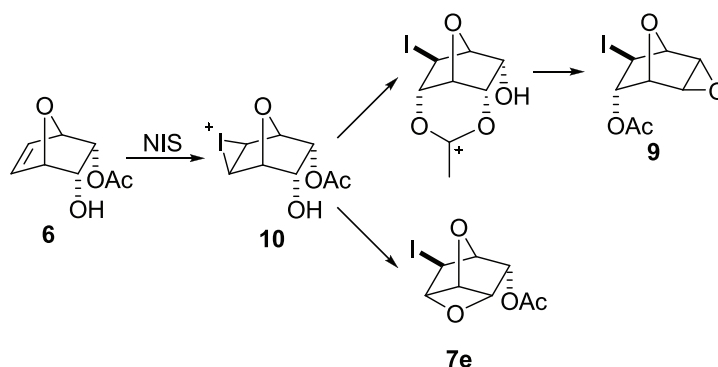


7(a, X = Cl, 90 %; b, X = Br, 89 %; c, X = 4-NO₂-C₆H₄-S-, 48 %; d, X = C₆H₅Se-, 55 %; e, X = I, 34 %, see text).

Scheme 3

On the other hand, reaction of **6** with mCPBA afforded oxirane **8** (89 %). No traces of the related hydroxiderivative of **7** (E = OH) was observed in the reaction crude.¹¹

The reaction of **6** with NIS deserves some comment. In this case a mixture of iododerivative **7e** and iodoepoxide **9** (58 %) was isolated after column chromatography. Change of the experimental conditions (ratio **6**:NIS and reaction time) did not modify this result. The formation of compounds **7e** and **9** appears to be the result of a competence between two intramolecular attacks (hydroxy- or acetoxy- groups) on the epoxidonium cation intermediate **10** (Scheme 4).^{12, 13}



Scheme 4

¹¹ Herbicidal activity of compounds with structure of 3,8-dioxatricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octane such as **8** has been reported, see: J. E. Powell Jr.; W. S. Taylor, US patent 07/638253, Appl Date 10/08/1993.

¹² Compound **9**: ¹H NMR (C₆D₆, 700 MHz): δ = 4.59 (dm, 1 H, J = 5.10 Hz, H₆), 4.43 (s, 1 H, H₇), 4.12 (dd, 1 H, J = 6.30, 4.20 Hz, H₂), 4.02 (d, 1 H, J = 4.20 Hz, H₁), 3.77 (dd, 1 H, J = 6.30, 4.20 Hz, H₄), 3.66 (dd, 1 H, J = 5.10, 4.20 Hz, H₅), 1.54 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm. ¹³C NMR (C₆D₆, 175 MHz): δ = 120.50 (CH₃CO₂-), 85.82 (C₁), 83.94 (C₆), 78.03 (C₂), 76.25 (C₄), 67.43 (C₅), 28.31 (C₇), 20.87 (CH₃CO₂-) ppm. Anald. Calcd. for C₈H₉IO₄ (296.0): C, 32.45; H, 3.06. Found: C, 32.61; H, 3.19.

¹³ Intramolecular 1,3-migrations of the 2-endo-substituents in 5-exo-6-exo epoxy- and aziridinyll derivatives of 7-oxanorbornanic compounds have been observed, rationalized and synthetically exploited. For dealing references see the following reviews: a) P. Vogel; D. Fattori; F. Gasparini; C. Le Drian *Synlett*, **1990**, 173 (see p. 180-183); b) P. Vogel; J. Cossy; J. Plumet; O. Arjona *Tetrahedron*, **1999**, 55, 13521 (see p. 13585).

In summary, in this report we have described an efficient method for the preparation of 2,8-disubstituted-4,7-dioxatricyclo[3.2.1.0^{3,6}]octane derivatives starting from an easily accessible precursor. Different types of substituents have been introduced at position 8 and the final tricyclic compounds constitute promising materials on the biological (potentially herbicides by analogy with other previously described) and synthetic point of view.

Acknowledgment

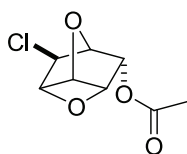
Ministerio de Educación y Ciencia, Spain (Project CTQ-2006-15279-03-01) is gratefully thanked for financial support. One of us (A. A.) thanks Ministerio de Educación y Ciencia for a predoctoral grant.

3.3 Parte experimental.

3.3.1 Eterificación intramolecular: procedimiento general de síntesis de los productos 90-94 y 97.

A una disolución de 1.0 mmol de derivado 2-acetoxi-3-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno en CH₃CN (50 mL/mmol) a temperatura ambiente y con agitación, se añadió 1.1 mmol de agente electrófilo y se dejó reaccionar durante un día. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto final se purificó por cromatografía en columna.

3.3.1.1 Síntesis de *exo*-8-cloro-*endo*-2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0^{3,6}]octano **90**.



A partir de 27 mg de **17** (0.16 mmol) en 8.0 mL de CH₃CN y 23 mg de NCS, se obtuvieron 28 mg de **90** (90 %) como aceite amarillo tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 7:3).

¹H RMN ((CD₃)₂CO, 300 MHz): δ = 5.72 (ddd, 1 H, *J* = 4.50, 3.50, 0.90 Hz, **H**₆), 4.96 (dm, 1 H, *J* = 4.40 Hz, **H**₁), 4.89 (m, 1 H, **H**₅), 4.75 (m, 1 H, **H**₃), 4.67 (m, 1 H, **H**₂), 4.64 (s, 1 H, **H**₈), 2.10 (s, 3 H, CH₃COO-) ppm.

¹³C RMN ((CD₃)₂CO, 75 MHz): δ = 170.55 (CH₃COO-), 89.83 (**C**₅), 81.71 (**C**₁), 80.83 (**C**₃), 80.83 (**C**₆), 76.20 (**C**₂), 48.98 (**C**₈), 20.54 (CH₃COO-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 2924, 2853, 1743, 1230 cm⁻¹.

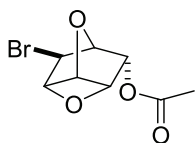
MS *m/z* 227 (M + Na)⁺.

Análisis elemental de C₈H₉ClO₄ (205.6):

Calculado C: 46.96, H: 4.43.

Encontrado C: 46.79, H: 4.26.

3.3.1.2 Síntesis de *exo*-8-bromo-*endo*-2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0^{3,6}]octano **91**.



A partir de 28 mg de **17** (0.16 mmol) en 8.2 mL de CH₃CN y 32 mg de NBS, se obtuvieron 35 mg de **91** (89 %) como aceite amarillo tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 7:3).

¹H RMN ((CD₃)₂CO, 300 MHz): δ = 5.71 (ddd, 1 H, *J* = 4.40, 3.70, 0.90 Hz, **H**₆), 4.93 (dddd, 1 H, *J* = 4.40, 2.60, 1.70, 0.90 Hz, **H**₁), 4.79 (m, 1 H, **H**₅), 4.72 (m, 1 H, **H**₃), 4.67 (dd, 1 H, *J* = 4.40, 3.70 Hz, **H**₂), 4.60 (s ancho, 1 H, **H**₈), 2.11 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm.

¹³C RMN ((CD₃)₂CO, 75 MHz): δ = 170.63 (CH₃CO₂-), 89.37 (**C**₅), 81.04 (**C**₁), 80.84 (**C**₃), 80.23 (**C**₆), 75.14 (**C**₂), 57.89 (**C**₈), 20.03 (CH₃CO₂-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 3008, 2926, 1745, 1233 cm⁻¹.

MS *m/z* 272 (M + Na)⁺.

Análisis elemental de C₈H₉BrO₄ (249.06):

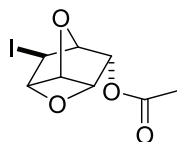
Calculado C: 38.58, H: 3.64.

Encontrado C: 38.43, H: 3.49.

3.3.1.3 Síntesis de *exo*-8-iodo-*endo*-2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0^{3,6}]octano **92** y *exo*-7-iodo-*endo*-6-acetoxi-3,8-dioxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano **97**.

A partir de 25 mg de **17** (0.16 mmol) en 7.3 mL de CH₃CN y 36 mg de NIS, se obtuvieron 25 mg de **97** (58 %) y 15 mg de **92** (34 %) ambos sólidos blancos tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 7:3).

Datos de **92**:



¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.67 (ddd, 1 H, *J* = 4.40, 3.70, 0.9 Hz, **H**₆), 5.09 (ddd, 1 H, *J* = 4.40, 2.80, 1.60 Hz, **H**₅), 4.98 (dm, 1 H, *J* = 4.40 Hz, **H**₁), 4.88 (dm, 1 H, *J* = 4.40 Hz, **H**₃), 4.73 (dd, 1 H, *J* = 4.40, 3.70 Hz, **H**₂), 4.62 (s, 1 H, **H**₈), 2.17 (s, 3 H, CH₃COO-) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 170.44$ (CH_3CO_2^-), 90.65 (C_5), 82.84 (C_1), 80.76 (C_3), 80.61 (C_6), 75.66 (C_2), 24.51 (C_8), 20.04 (CH_3COO^-) ppm.

Pf: 111-117 °C.

IR (CHCl_3) ν 2957, 2923, 2852, 1742, 1259, 1230, 1055, 797 cm^{-1} .

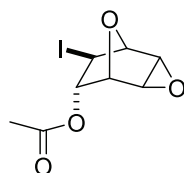
MS m/z 296 (M^+).

Análisis elemental de $\text{C}_8\text{H}_9\text{IO}_4$ (296.0):

Calculado C: 32.45, H: 3.06.

Encontrado C: 32.69, H: 3.24.

Datos de **97**:



^1H RMN (C_6D_6 , 700 MHz): $\delta = 4.59$ (dm, 1 H, $J = 5.10$ Hz, H_6), 4.43 (s, 1 H, H_7), 4.12 (dd, 1 H, $J = 6.30, 4.20$ Hz, H_2), 4.02 (d, 1 H, $J = 4.20$ Hz, H_1), 3.77 (dd, 1 H, $J = 6.30, 4.20$ Hz, H_4), 3.66 (dd, 1 H, $J = 5.10, 4.20$ Hz, H_5), 1.54 (s, 3 H, CH_3CO_2^-) ppm.

^{13}C RMN (C_6D_6 , 175 MHz): $\delta = 120.50$ (CH_3CO_2^-), 85.82 (C_1), 83.94 (C_6), 78.03 (C_2), 76.25 (C_4), 67.43 (C_5), 28.31 (C_7), 20.87 (CH_3CO_2^-) ppm.

Pf: 84-89 °C.

IR (CHCl_3) ν 2957, 2923, 2853, 1735, 1448, 1124, 1058, 860 cm^{-1} .

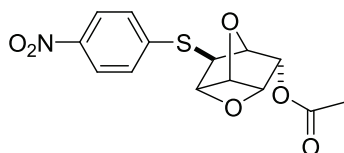
MS m/z 319 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

Análisis elemental de $\text{C}_8\text{H}_9\text{IO}_4$ (296.0):

Calculado C: 32.45, H: 3.06.

Encontrado C: 32.61, H: 3.19.

3.3.1.4 Síntesis de *exo*-8-[(4-nitrofenil)sulfanil]-*endo*-2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0^{3,6}] octano **93**.



A partir de 25 mg de **17** (0.15 mmol) en 7.3 mL de CH₃CN y 31 mg de *p*-NO₂PhSCl. Se obtuvieron 23 mg de **93** (48 %) como aceite amarillo tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 8:2).

¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz): δ = 7.66-7.60 (m, 2 H, **H_{Ar}**), 6.80-6.76 (m, 2 H, **H_{Ar}**), 4.27-4.13 (m, 3 H, **H₁**, **H₃**, **H₅**), 4.01 (ddd, 1 H, *J* = 6.80, 4.40, 0.90 Hz, **H₆**), 3.97 (s ancho, 1 H, **H₈**), 5.21 (m, 1 H, **H₂**), 1.66 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm.

¹³C RMN (C₆D₆, 75 MHz): δ = 171.20 (CH₃CO₂-), 145.60 (C_{Ar}), 126.59 (2 x CH_{Ar}), 124.41 (2 x CH_{Ar}), 121.49 (C_{Ar}), 83.18, 81.53, 78.69 (C₁, C₃, C₅), 77.18 (C₆), 67.62 (C₂), 53.95 (C₈), 21.14 (CH₃CO₂-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 2923, 1740, 1580, 1481, 1338, 1090 cm⁻¹.

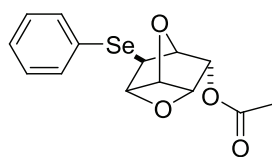
MS m/z 346 (M + Na)⁺.

Análisis elemental de C₁₄H₁₃NO₆S (323.05):

Calculado C: 52.01, H: 4.05.

Encontrado C: 52.20, H: 4.33.

3.3.1.5 Síntesis de *exo*-8-(fenilselenil)-*endo*-2-acetoxi-4,7-dioxatriciclo[3.2.1.0^{3,6}] octano **94**.



A partir de 25 mg de **17** (0.15 mmol) en 7.3 mL de CH₃CN y 31 mg de PhSeCl. Se obtuvieron 26 mg de **94** (55 %) como aceite amarillo tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 8:2).

¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz): δ = 7.49-7.44 (m, 2 H, **H_{Ar}**), 6.97-6.90 (m, 3 H, **H_{Ar}**), 4.67 (ddd, 1 H, *J* = 5.10, 1.60, 1.00 Hz, **H₁**), 4.37 (ddd, 1 H, *J* = 4.40, 1.60, 1.00 Hz, **H₅**), 4.24 (ddd, 1 H, *J* = 6.10, 4.40, 1.00 Hz, **H₃**), 4.15 (s, 1 H, **H₈**), 4.02 (ddd, 1 H, *J* = 6.10, 4.40, 1.00 Hz, **H₆**), 3.85 (ddd, 1 H, *J* = 5.10, 4.40, 1.00 Hz, **H₂**), 1.59 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm.

^{13}C RMN (C_6D_6 , 75 MHz): $\delta = 174.20$ (CH_3CO_2^-), 133.27 (2x CH_{Ar}), 129.73 (2x CH_{Ar}), 127.53 (CH_{Ar}), 121.36 (C_{Ar}), 84.83 (C_5), 83.01 (C_1), 78.72 (C_3), 77.58 (C_6), 67.87 (C_2), 51.45 (C_8), 21.39 (CH_3CO_2^-) ppm.

IR (CHCl_3) ν 2953, 1727, 1400, 1296 cm^{-1} .

MS m/z 349 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

Análisis elemental de $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Se}$ (326.01):

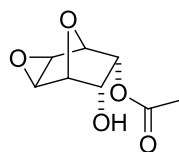
Calculado C: 51.70, H: 4.34.

Encontrado C: 51.53, H: 4.21.

3.3.2 Epoxidación de 2-acetoxi-3-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno: síntesis de *endo*-7-hidroxi-*endo*-6-acetoxi-3,8-dioxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano **96**.

A una disolución de 27 mg de 2-acetoxi-3-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **17** (0.16 mmol) en 1.6 mL de CH_2Cl_2 (10 mL/mmol), a temperatura ambiente, se añadió 54 mg de ácido *m*-cloroperbenzóico (0.32 mmol) y se dejó reaccionar 24 horas a temperatura ambiente con agitación. Tras este tiempo el crudo de reacción se hidrolizó con 5 mL NaHCO_3 al 5 % y se realizó una extracción múltiple con CH_2Cl_2 (5 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose 24 mg de **96** (89 %) como aceite incoloro.

Datos de **96**:



^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 4.81$ (dd, 1 H, $J = 7.25, 4.80$ Hz, H_6), 4.62 (d, 1 H, $J = 4.80$ Hz, H_5), 4.55 (d, 1 H, $J = 4.80$ Hz, H_1), 4.46 (dd, 1 H, $J = 7.25, 4.80$ Hz, H_7), 3.71 (d, 1 H, $J = 3.40$ Hz, H_2), 3.63 (d, 1 H, $J = 3.40$ Hz, H_4), 2.17 (s, 3 H, CH_3CO_2^-) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 171.48$ (CH_3CO_2^-), 75.67 (C_1), 74.62 (C_5), 72.65 (C_6), 70.31 (C_7), 48.14, 48.04 (C_2, C_4), 20.04 (CH_3CO_2^-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 3456, 2922, 2851, 1731, 1239, 861 cm⁻¹.

MS m/z 209 (M + Na)⁺.

Análisis elemental de C₈H₁₀O₅ (186.16):

Calculado C: 51.61, H: 5.41.

Encontrado C: 51.76, H: 5.54.

3.4 Conclusiones.

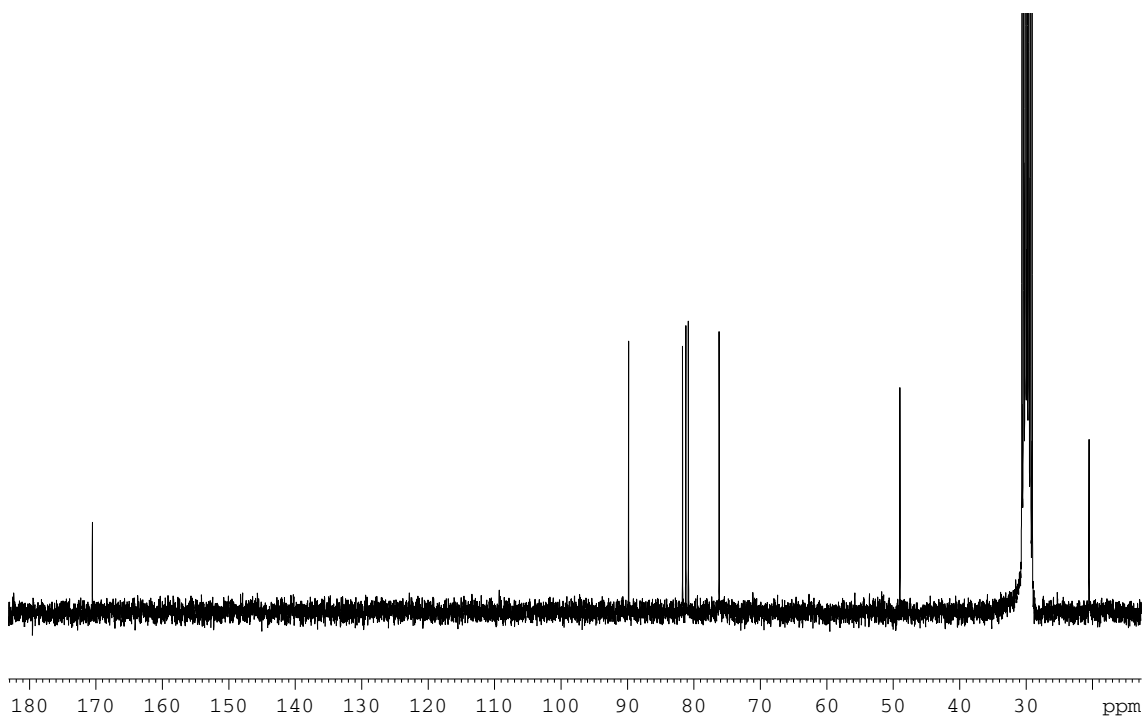
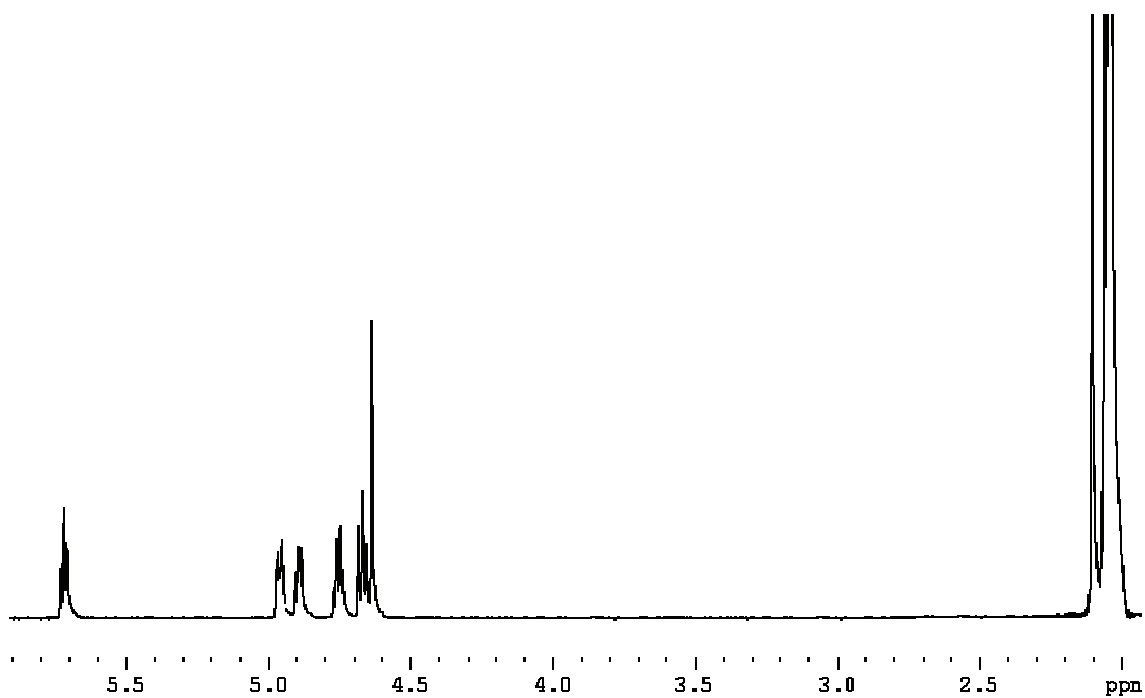
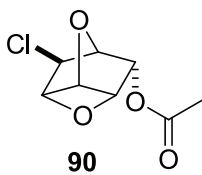
En el presente capítulo se ha llevado a cabo un estudio sobre reacciones de eterificación intramolecular en el 2-acetoxi-3-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno, empleando halógenos (Cl, Br, I), azufre (*p*-NO₂PhS-) y selenio (PhSe-) como agentes electrófilos.

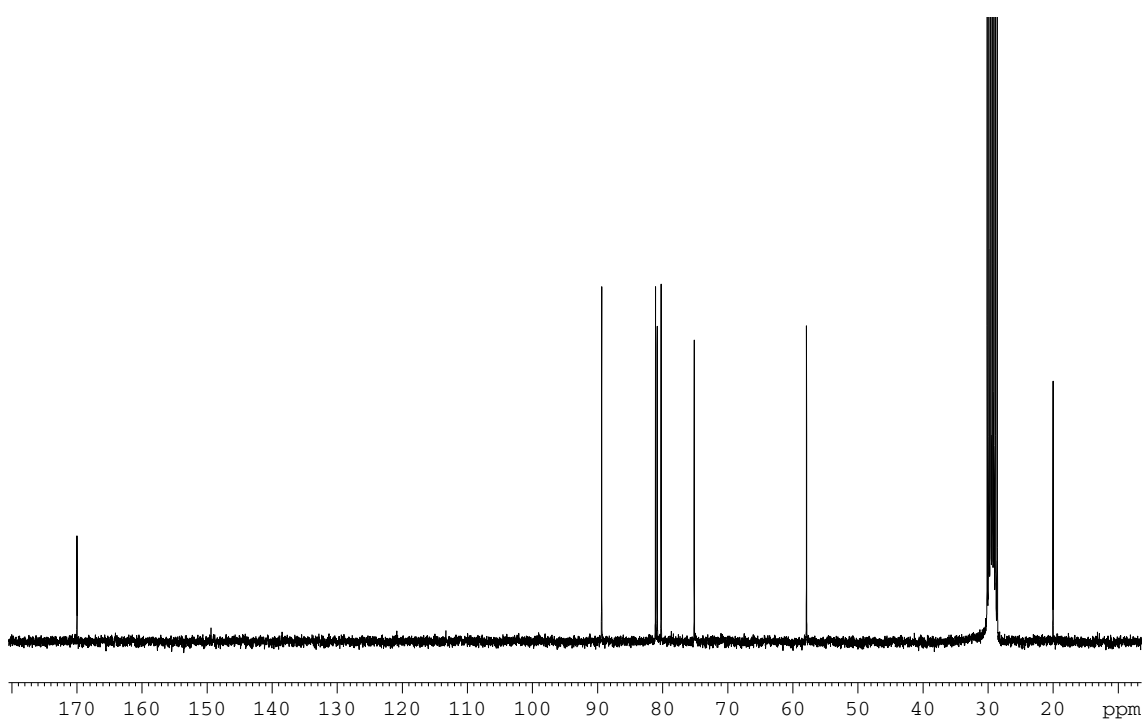
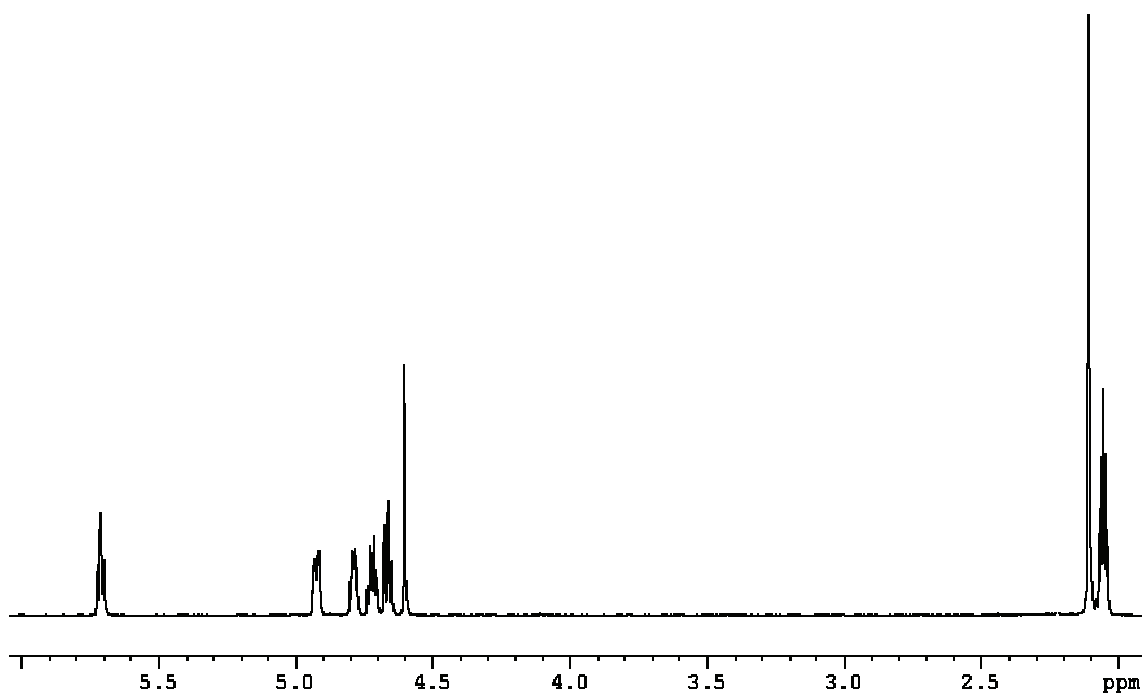
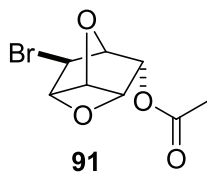
La reacción ha transcurrido satisfactoriamente en todos los casos permitiendo acceder a nuevos oxetanos tricíclicos, hasta ahora no sintetizados, potencialmente importantes como agentes herbicidas e intermedios sintéticos.

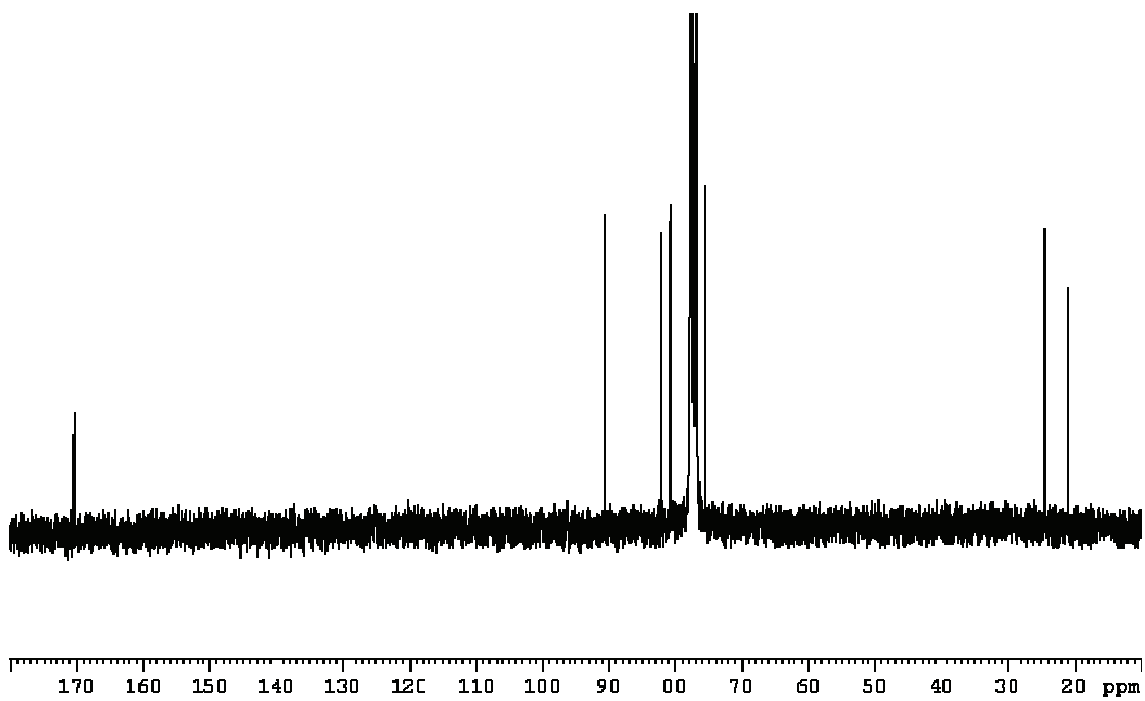
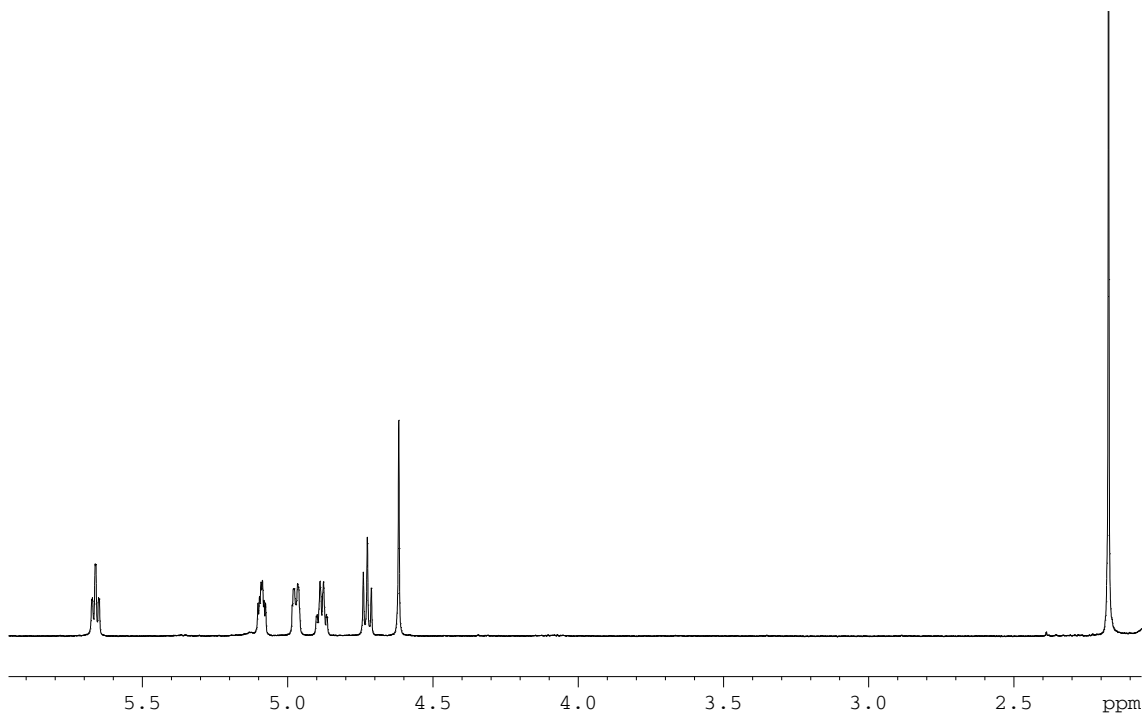
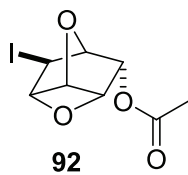
Los compuestos obtenidos constituyen, asimismo, nuevos derivados del 4-deoxi-D-chiroinositol, producto de contrastada actividad biológica como mensajero químico de la insulina.

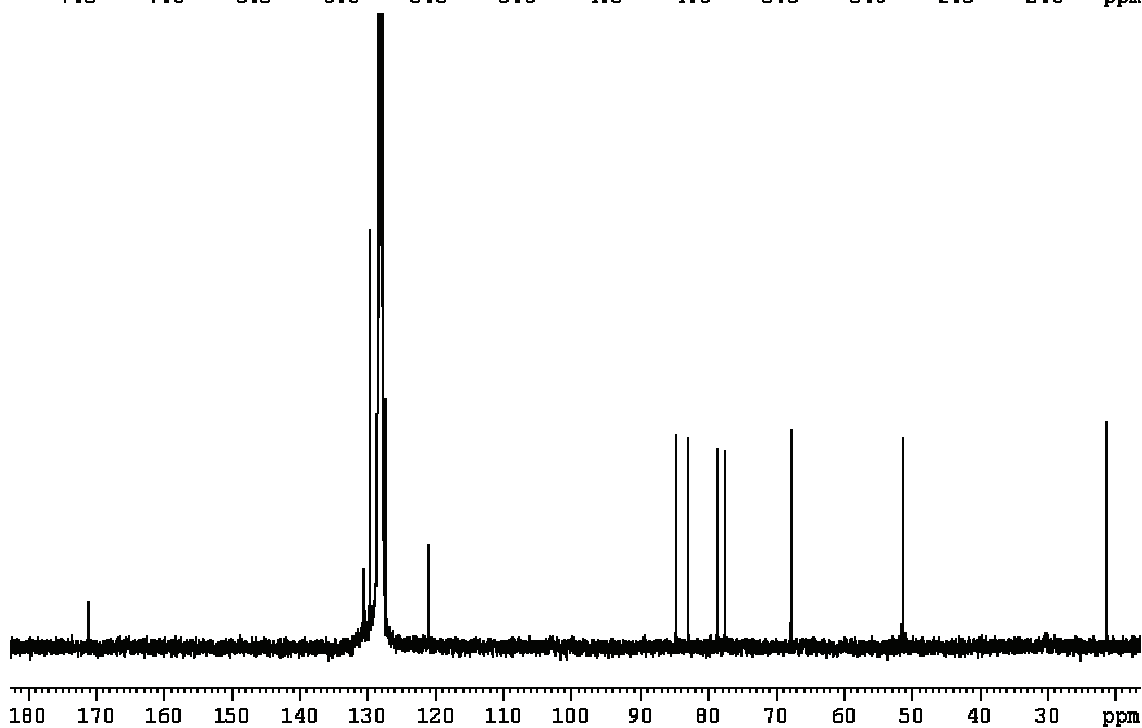
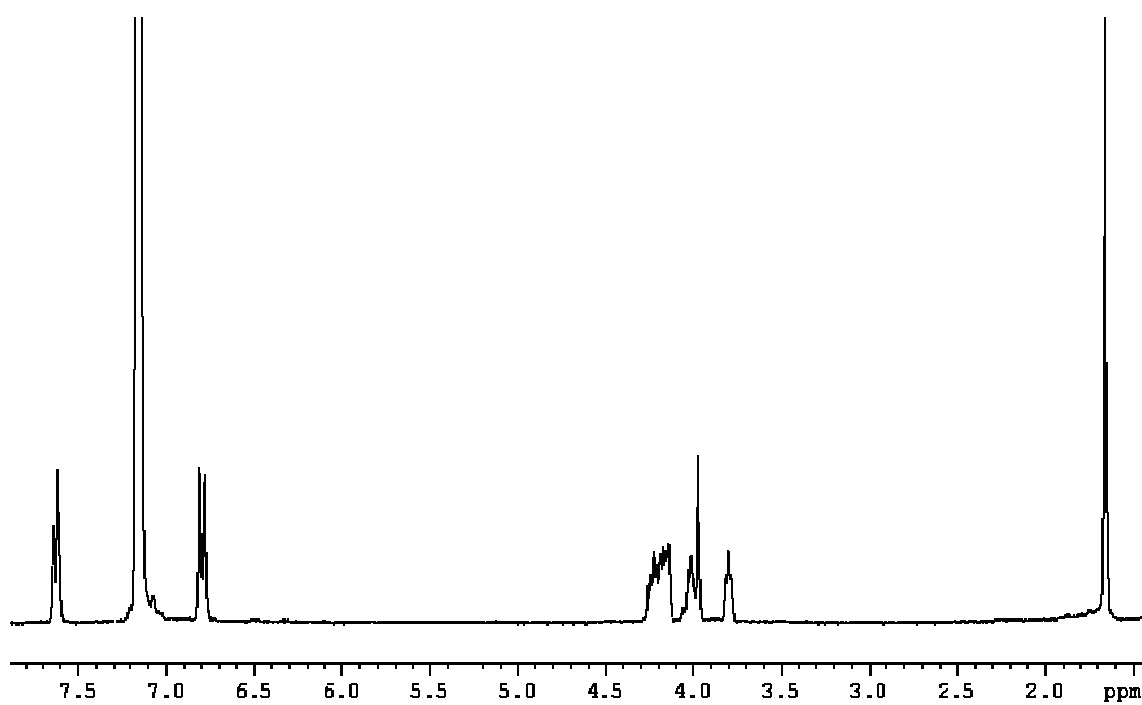
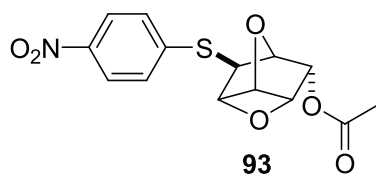
En el caso de la reacción con NIS, la observación de los productos de reacción obtenidos permite establecer la operatividad de dos caminos de reacción que tienen como origen el mismo catión epiidonio intermedio.

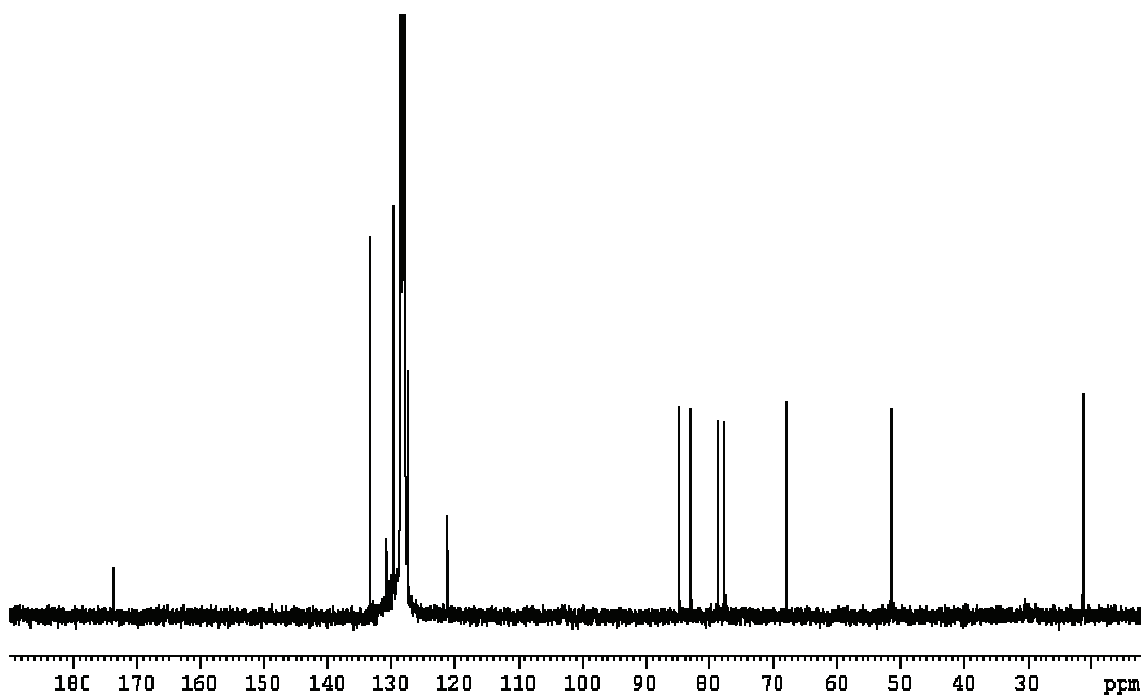
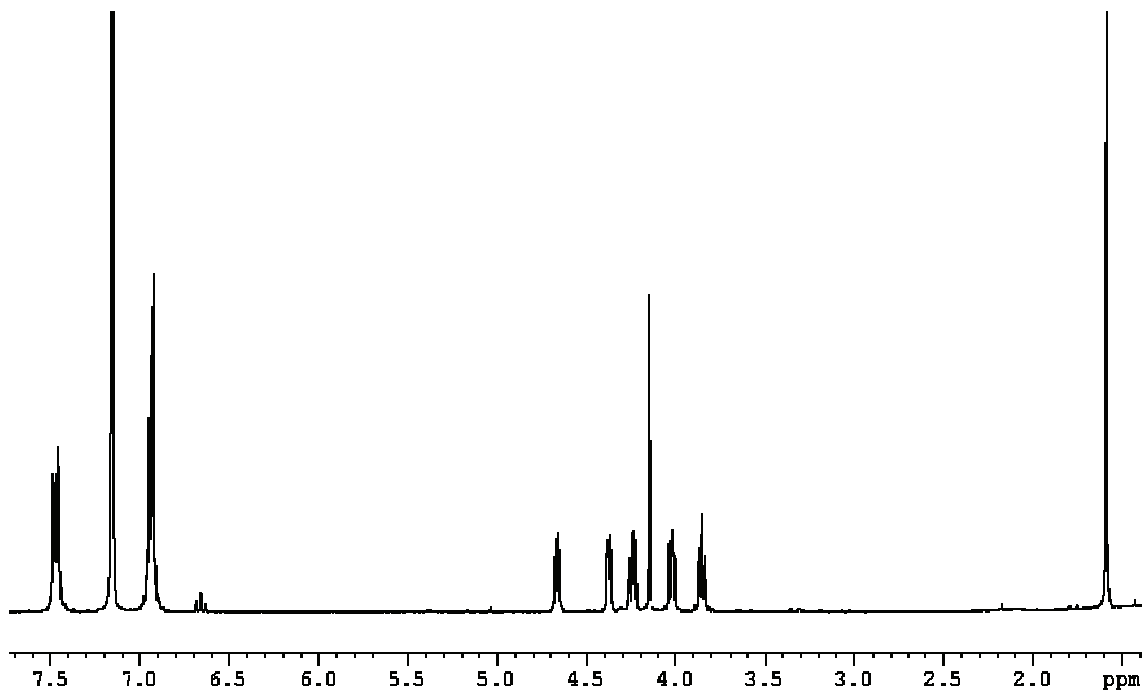
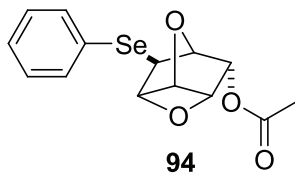
3.5 Colección de espectros.

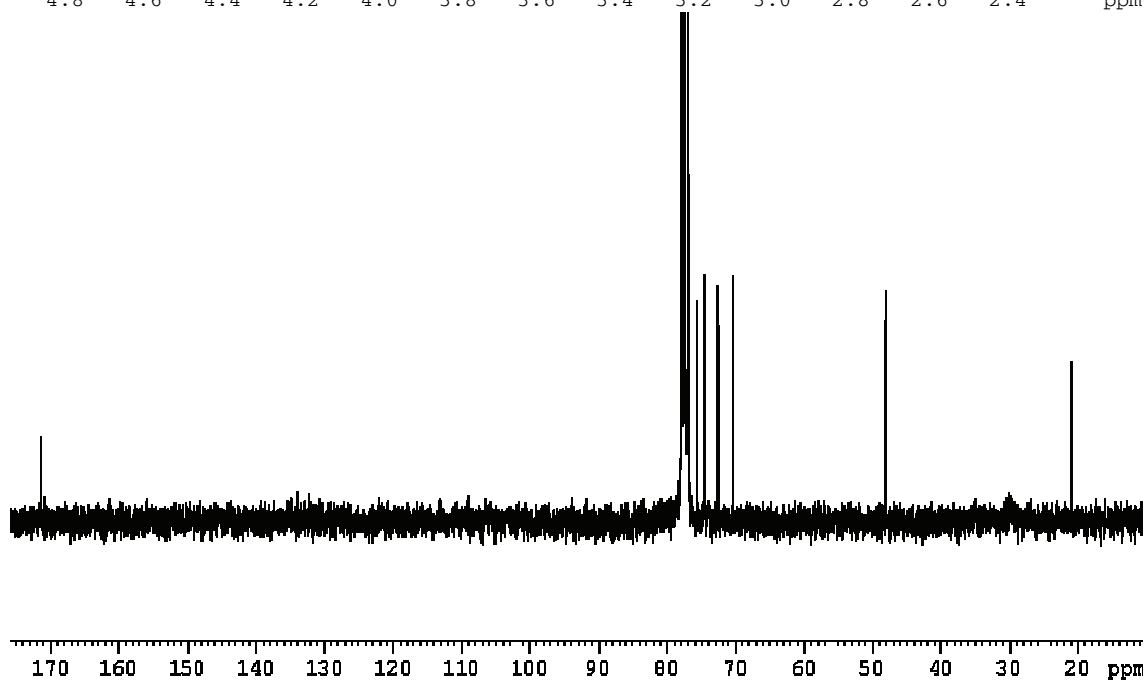
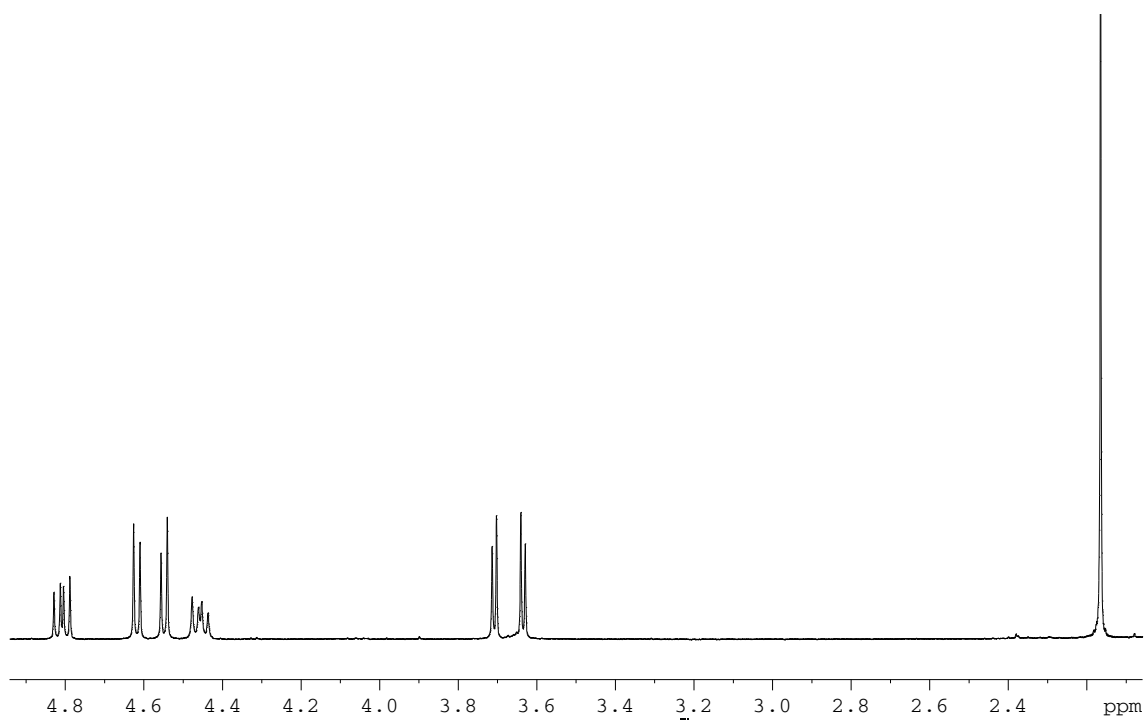
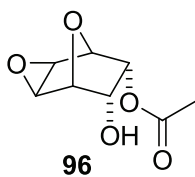




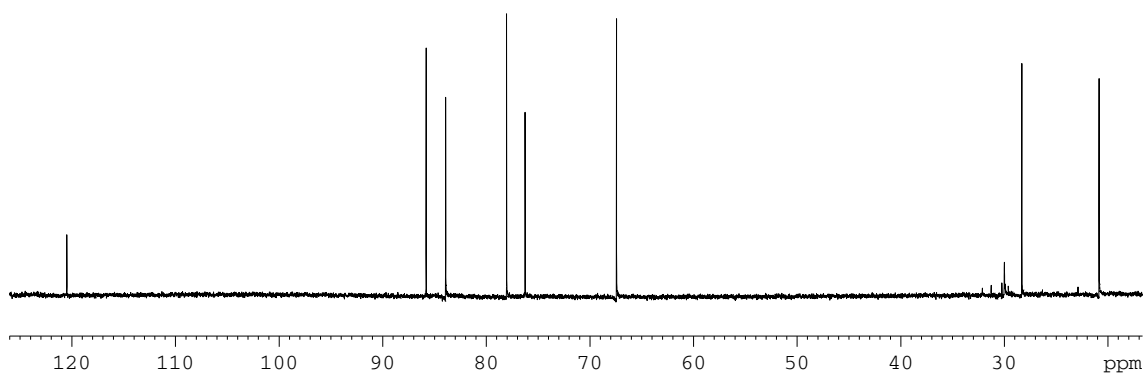
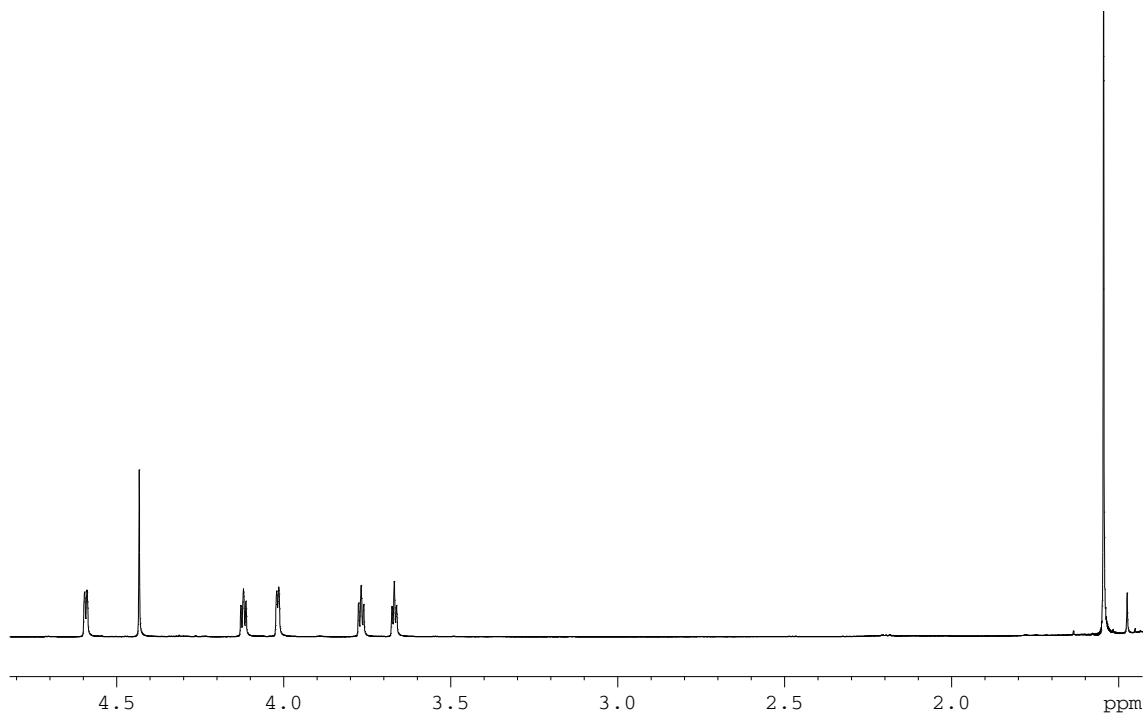
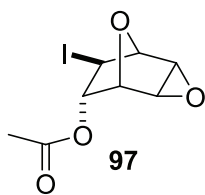








Reacciones de eterificación intramolecular I



CAPÍTULO 4

Nuevas reacciones de metátesis secuencial en sistemas 7-oxanorbornénicos

4 Nuevas reacciones de metátesis secuencial en sistemas 7-oxanorbornénicos.

4.1 El concepto de metátesis secuencial.¹²¹

En el contexto de esta Memoria denominaremos “metátesis secuencial” a aquellos procesos en los que, una vez iniciado un ciclo metatético, los intermedios formados pueden servir como sustratos para ciclos metatéticos posteriores. Esta idea puede entenderse mejor considerando el Esquema 34, en el cual se ha formulado el mecanismo de Chauvin para la

¹²¹ Véanse las referencias 4 y 5 del capítulo 1 que reproducimos a continuación: Ref. 4: Para una monografía general, véase: a) “*Handbook of Metathesis*”, Tres volúmenes, Grubbs, R. H., Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) “*Olefin Metathesis: a Powerful and Versatile Tool in Organic Synthesis*”, Tetrahedron Symposia- in-Print, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, nº 34. El número de artículos de revisión sobre el tópico, aparecidos entre los años 2004 a 2009, posteriores a los que se seleccionaron en las referencias 4a y 4b supera los cuatrocientos (*Sci Finder*). Aquí indicaremos tan sólo los que nos han parecido más significativos (resúmenes obtenidos de *Sci Finder*) considerando la reacción de metátesis en general y comentarios críticos sobre aspectos del método. c) Astruc, D. *New. J. Chem.*, **2005**, *29*, 42-56; d) Schmidt, B.; Hermanns, J. *Topics in Organomet. Chem.*, **2004**, *13*, 223-267; e) Aitken, S. G.; Abell, A. D. *Aust. J. Chem.*, **2005**, *58*, 3-13; f) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4490-4527; g) Van de Weghe, P.; Eustache, J.; Cossy, J. *Current Topics in Med. Chem.*, **2005**, *5*, 1461-1472; h) Allen, D. R. “*Handbook of Chiral Chemicals*”, **2006**, 539-558; i) Grubbs, R. H.; Trnka, T. M. “*Ruthenium Catalyzed Olefin Methatesis*”, Ruthenium in Organic Synthesis, Murahashi, S. I. Ed., Cap. 6, Wiley-VCH, Weinhem, **2006**; j) Mori, M. “*New Frontiers in Asymmetric Catalysis*”, **2007**, 153-206. Koichi, M.; Lautens, M., Eds. Wiley-VCH, Weinheim; k) Delaude, L.; Noels, A. F. “*Metathesis*”, Kirk-Othner Encyclopedia of Chemical Technology, 5th Ed., **2007**, *26*, 920-958; l) Mol, J. C.; van Leeumeen, P. W. N. M. “*Metathesis of Alkenes*”, Handbook of Heterogeneous Catalysis, Ertl, G.; Knözinger, F.; Schüth, F.; Weitkamp, J. Eds., 2nd Ed., Vol. 7, p. 3240-3256, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. Ref 5: Para algunas revisiones recientes sobre procesos de metátesis tandem (excluyendo reacciones de metátesis en tandem con procesos no metatéticos), véase: a) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1900-1923 (procesos metatéticos secuenciales incluyendo reacciones CM); b) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2199-2138 (síntesis de heterociclos oxigenados y nitrogenados empleando reacciones de metátesis tandem); c) Wasilke, J. C.; Obsey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1001-1020 (etapas de metátesis concurrentes ó secuenciales); d) Mori, M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *349*, 121-135 (metátesis tandem en eninos); e) Khota, S.; Lahiri, K. *Synlett*, **2007**, 2767-2784 (síntesis de compuestos policíclicos por metátesis tandem). Para procesos de metátesis tandem asimétricos, véase: f) La, D. S.; Ford, J. G.; Sattely, E. S.; Bonitatebus, P. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11603-11604 (secuencia ROM-RCM asimétrica); g) Weatherhead, G. S.; Ford, J. G.; Alexanian, E. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1828-1829 (secuencia ROM-CM asimétrica). Véase también, en relación con los apartados f) y g): h) Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 945-950. Dentro de este conjunto de referencias debe citarse la siguiente revisión, debida a Fürstner, que recopila un buen número de reacciones de metátesis tandem anteriores al año 2000: i) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3012-3043. Adicionalmente debemos citar como un ilustrativo artículo, el siguiente: j) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature*, **2007**, *450*, 243-251.

Nota: el concepto de metátesis secuencial debe inscribirse en los más generales de reacciones tandem y de catálisis tandem concurrente (CTC). Para revisiones seleccionadas, véase: a) Tiestze, L.; Brasche, G.; Gericke, K. en “*Domino Reactions in Organic Synthesis*”, J. Wiley, **2006**; b) Wasilke, J. C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1001-1020.

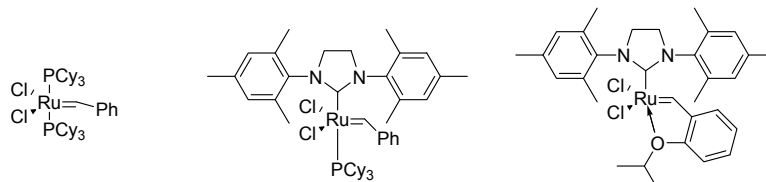
reacción de metátesis¹²² aplicada a un sistema 7-oxabiccíclico genérico **1**¹²³ en donde $M=CH_2$ representa una especie alquilidén metálica.^{124, 125} A partir de este punto, designaremos abreviadamente como [M] al centro metálico unido a los correspondientes ligandos (Esquema 34).

¹²² El mecanismo de Chauvin fue propuesto originalmente en 1971, véase: a) Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.*, **1971**, 161-176. Este mecanismo está hoy universalmente aceptado y fuertemente respaldado por: i) estudios cinéticos; ii) observación de intermediarios; iii) relaciones estructura-reactividad, iv) cálculos teóricos. Las referencias correspondientes a estas cuestiones pueden encontrarse en: b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 18-29. De particular importancia es el aislamiento de un intermedio (literalmente "caught in the act") en la medida en que ello constituyó la base para el desarrollo de los catalizadores de metátesis de tercera generación, véase: c) Tallarico, J. A.; Bonitatebus, P. J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7157-7158.

¹²³ Para una revisión sobre metátesis secuencial en sistemas 7-oxabiccíclicos, véase: a) Arjona, O.; Csáky, A. G.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 611-622. Para algunas referencias seleccionadas posteriores, véase: b) Weeresakare, G. M.; Lu, Z.; Rainier, J. D. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1625-1627; c) Winkler, J. D.; Asselin, S. M.; Shepard, S.; Yuang, J. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3821-3824; d) Csáky, A. G.; Medel, R.; Murcia, C.; Plumet, J. *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 1387-1396; e) Groaz, E.; Banti, D.; North, M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *349*, 142-146; f) Villoreaud, M. A.; Piva, O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1606-1612; g) Grozz, E.; Banti, D.; North, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3727-3745; h) Ikowa, M.; Oikawa, M.; Sasato, M. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2740-2749.

¹²⁴ Las reacciones de metátesis están sujetas a catálisis por alquilidén metales (carbenos metálicos) fundamentalmente de Ti, W, Mo y Ru de los cuales los de Ru son, con diferencia, los más empleados y populares. Las razones para ello han sido explicadas de manera muy ilustrativa en las referencias 121j (Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature*, **2007**, *450*, 243-251) y 122b. Véase también: a) Chatterjee, A. K.; Choi, T.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360-11370. Algunas revisiones posteriores sobre la síntesis y desarrollo de antiguas y nuevas especies catalíticas son, entre otras: 1 Aspectos generales sobre el diseño racional y la síntesis de catalizadores de metátesis: b) Schmidt, B. *Pure Appl. Chem.*, **2006**, *78*, 469-476; c) Michorowska, A.; Grela, K. *Pure Appl. Chem.*, **2008**, *80*, 31-43. 2 Catalizadores de Ru: d) Drozdak, R.; Allaert, B.; Ledoux, N.; Dragutan, I.; Dragutan, V.; Verpoort, F. *Adv. Synth. Catalysis*, **2005**, *347*, 1721-1743 (estudios sobre catalizadores de Ru derivados de bases de Schiff); e) Schrod, Y.; Pederson, R. L. *Aldrichimica Acta*, **2007**, *40*, 45-52 (evolución de los catalizadores de Ru de segunda generación); f) Coperet, C.; Basset, J. M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *349*, 78-92 (aplicaciones recientes del catalizador de Hoveyda-Grubbs). 3 Catalizadores de Mo y W: h) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4592-4633 (estudios sobre imido-alquilidén complejos de Mo y W como catalizadores de metátesis); i) Schrock, R. R.; Czekelius, C. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *349*, 55-77 (nuevas perspectivas de aplicación de los catalizadores de Mo y W).

¹²⁵ En este trabajo los catalizadores que emplearemos, todos ellos comercialmente accesibles, serán:

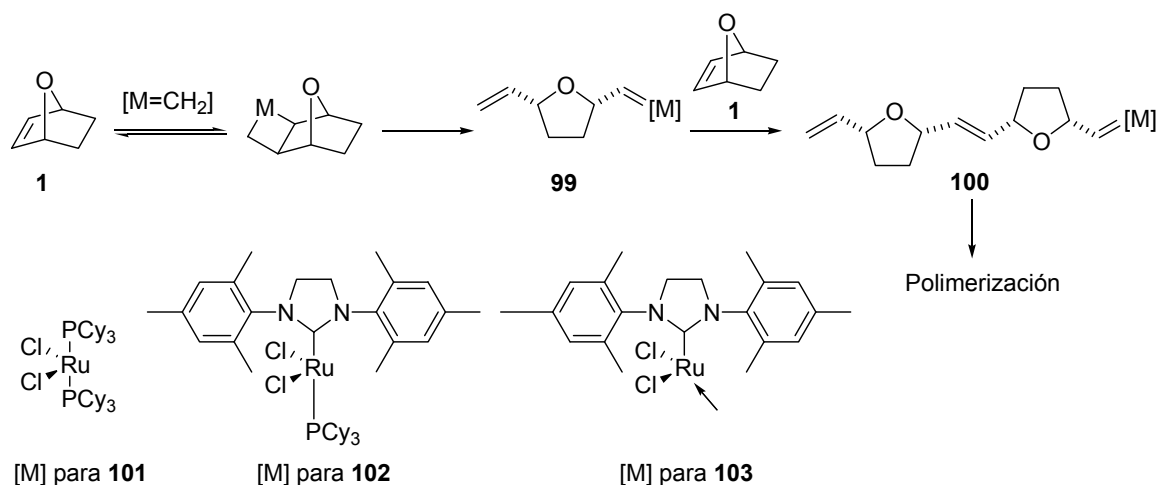


101. Catalizador de Grubbs de primera generación.
Cy = ciclohexilo C₆H₁₂

102. Catalizador de Grubbs de segunda generación.
Cy = ciclohexilo C₆H₁₂

103. Catalizador de Hoveyda-Grubbs de tercera generación.

Estos compuestos son realmente precatalizadores que, tras el primer ciclo catalítico, generan el catalizador real del proceso.



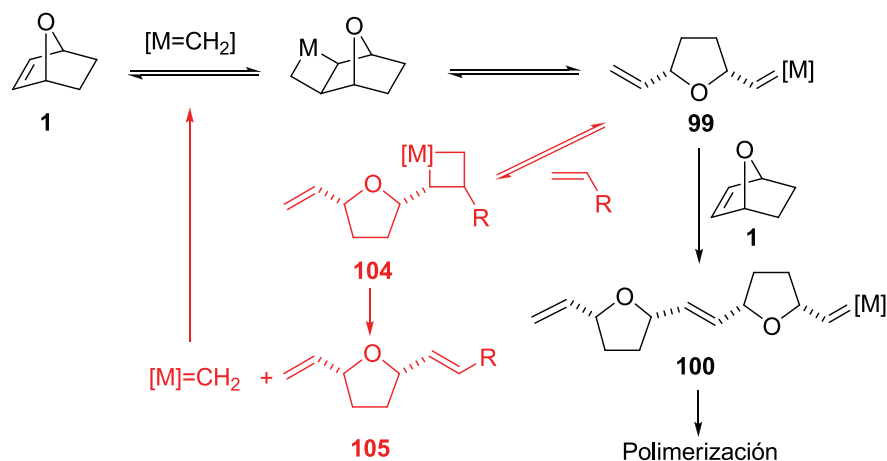
De acuerdo con el mecanismo de Chauvin la secuencia metatética comienza con la cicloadición $[2+2]^{126}$ del carbeno metálico al doble enlace endocíclico del sistema bicíclico seguido de una etapa de cicloneversión para dar lugar a la especie **99**. En general ambos procesos son reversibles pero la reacción está desplazada hacia la derecha debido a la pérdida de tensión anular del sistema 7-oxanorbornénico **1** al pasar al derivado tetrahidrofuránico **99**. Una vez formado, este primer intermedio podrá seguir reaccionando con el compuesto oxabíciclico de partida generando nuevos intermedios metalados que continuarán el proceso. Esta es la base de la reacción de polimerización mediante apertura anular por metátesis (ROMP).¹²⁷

El proceso global puede, sin embargo, ser truncado a nivel del primer intermediario metalado **99**¹²⁸ por adición de un alqueno externo que experimenta metátesis cruzada (CM)¹²⁹ con dicho intermedio (Esquema 35).

¹²⁶ Para una revisión sobre cicloadiciones $[2+2]$ en sistemas oxa- y azabíciclicos, incluyendo reacciones de carbometalación, véase la referencia 1k, capítulo 1: Medel, R.; Plumet, J. en "Targets in Heterocyclic System", Attanasi, O.; Spinelli, D., Eds. ICS, **2004**, Vol. 8, p. 162-186.

¹²⁷ Para algunas revisiones recientes sobre el proceso de ROMP, véase: 1 Aspectos generales. a) Slogovc, Ch. *Macromolecular Rapid Comm.*, **2004**, 25, 1287-1297; b) Harned, A. M.; Zhang, M.; Vedantham, P.; Mukherjee, S.; Herpel, R. H.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R. *Aldrichimica Acta*, **2005**, 38, 3-16; c) Bielawski, Ch. W.; Grubbs, R. H. *Progress in Polymer Sci.*, **2007**, 32, 1-29; d) Quemener, D.; Heroguez, V.; Ginanou, Y. *Macromolecular Eng.*, **2007**, 1, 243-293. 2 Aplicaciones industriales: e) Mol, J. C. *J. Mol. Catalysis*, **2004**, 213 A, 39-45. 3 Cristales líquidos por ROMP: f) Trimmel, G.; Riegler, S.; Fuchs, G.; Slgovc, Ch.; Stelzer, F. *Adv. Polymer. Sci.*, **2005**, 176, 43-87. 4. Polímeros bioactivos por ROMP: g) Smith, D. D.; Pentzer, E. B.; Nguyen, S. B. T. *Polymer Rev.*, **2007**, 47, 419-459. Para una revisión sobre ROMP en derivados norbornénicos, véase: h) Delaude, L.; Demonceau, A.; Noets, A. F. *Curr. Org. Chem.*, **2006**, 10, 203-215.

¹²⁸ a) Arjona, O.; Csáky, A. G.; Murcia, C.; Plumet, J. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9739-9741. Véase también: b) Arjona, O.; Csáky, A. G.; Plumet, J. *Synthesis*, **2000**, 857-861.

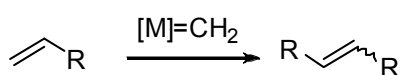


Esquema 35

Se generará de esta manera un nuevo intermediario **104** que, tras la correspondiente ciclo-reversión, dará lugar al producto procedente de la secuencia ROM-CM **105** con regeneración de la especie catalítica que volverá a entrar en el ciclo.

Evidentemente, las condiciones que ha de cumplir el alqueno de cruce con vista a la eficacia del proceso han de ser:

- Reaccionar con **99** más rápidamente que éste lo hace con **1**.¹³⁰
- Reaccionar más rápidamente con **99** que consigo mismo en un proceso CM. (Esquema 36).



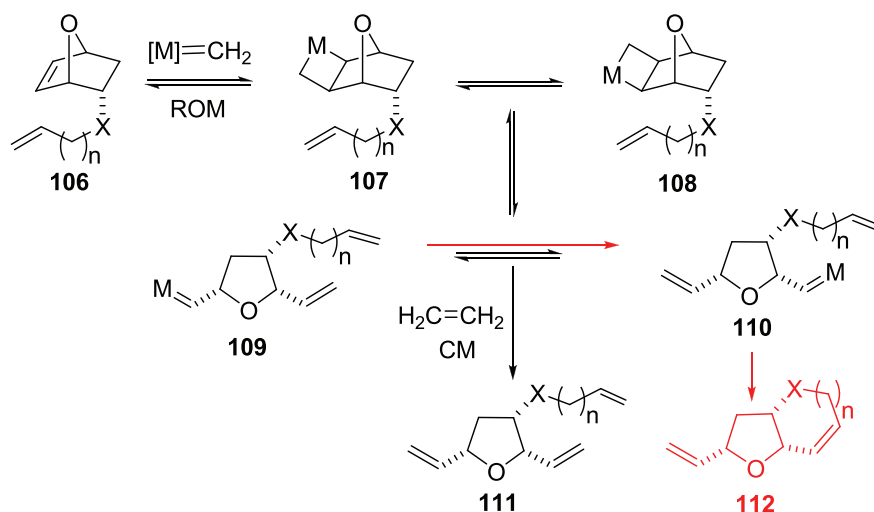
Esquema 36

¹²⁹ Para algunas revisiones recientes sobre metátesis cruzada (CM) véase la referencia 5a del capítulo 1: Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1900-1923 (procesos metatéticos secuenciales incluyendo reacciones CM) y: a) Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta*, **2003**, *36*, 93-105 (metátesis cruzada en compuestos nitrogenados); b) Prunet, J. *Curr. Topics in Med. Chem.*, **2005**, *5*, 1559-1577 (aplicaciones del proceso de CM en la síntesis de compuestos biológicamente activos).

¹³⁰ Variando las condiciones experimentales es posible interceptar el proceso de ROMP a nivel de la especie dimérica **100** (Esquema 35). Véase: Arjona, O.; Csáký, A. G.; Mula, M. B.; Murcia, C.; Plumet, J. *J. Organometallic Chem.*, **2001**, *627*, 105-108.

4.2 Secuencia ROM-RCM.

La combinación de secuencias ROM-RCM constituye una herramienta muy útil para la construcción de sistemas bicíclicos fusionados a partir de derivados norbornénicos.¹³¹ El esquema de reacción para este proceso se describe a continuación (Esquema 37).



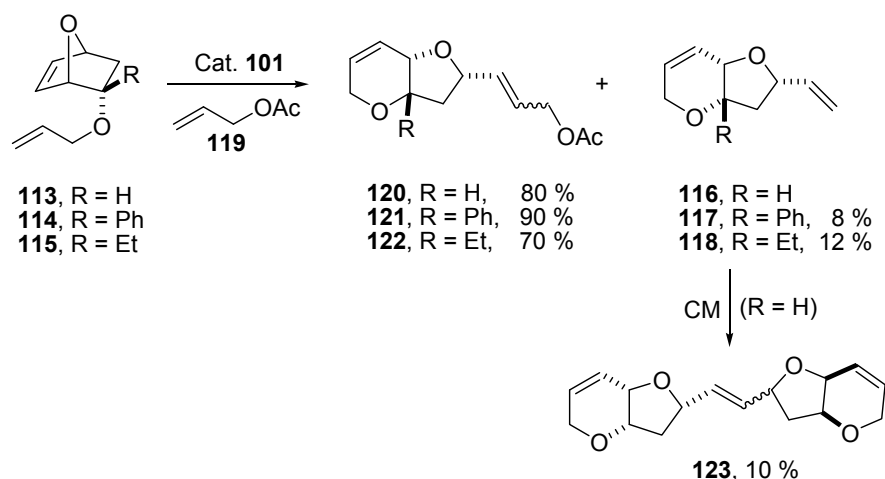
Esquema 37

A partir de un derivado 7-oxabíciclico convenientemente sustituido por un doble enlace terminal en posición endocíclica **106**, la apertura anular por metátesis (ROM) generaría dos metalociclobutanos en equilibrio **107** y **108**. La ciclización de ambos intermedios daría lugar a dos derivados tetrahidrofuránicos metalados **109** y **110**, también en equilibrio. En presencia de etileno como alqueno de cruce ambos intermedios generarían el derivado tetrahidrofuránico trisustituido **111**. Sin embargo, en ausencia de alqueno de cruce, el

¹³¹ Véase la referencia 5b, capítulo 1: Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2199-2138 (concerniente a la síntesis de heterociclos oxigenados y nitrogenados empleando reacciones de metátesis tandem) y la referencia 123 de este capítulo: a) Arjona, O.; Csáky, A. G.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 611-622. Para algunas referencias seleccionadas posteriores, véase: b) Weeresakare, G. M.; Liu, Z.; Rainier, J. D. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1625-1627; c) Winkler, J. D.; Asselin, S. M.; Shepard, S.; Yuan, J. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3821-3824; d) Csáky, A. G.; Medel, R.; Murcia, C.; Plumet, J. *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 1387-1396; e) Groaz, E.; Banti, D.; North, M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *349*, 142-146; f) Virolleaud, M. A.; Piva, O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1606-1612; g) Groaz, E.; Banti, D.; North, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3727-3745; h) Ikowa, M.; Oikawa, M.; Sasato, M. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2740-2749. Para otros casos adicionales y recientes de secuencias ROM-RCM llevados a cabo sobre derivados norbornénicos, véase: a) Malik, Ch. K.; Ghosh, S. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2537-2540; b) Maity, S.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1133-1136. Véanse también referencias posteriores en este capítulo.

intermedio **110** puede experimentar una reacción de ciclación por metátesis (RCM) para dar lugar al sistema bicíclico fusionado **112**. La consumición del intermedio **110** a través de la reacción RCM desplazará el equilibrio hacia la formación de **112** con regeneración de la especie catalítica (secuencia marcada en rojo en el Esquema 37).

Esta secuencia ya fue considerada previamente en nuestro grupo de investigación.¹³² Así, cuando se hicieron reaccionar los éteres alílicos **113-115** (Esquema 38) con el catalizador de Grubbs de primera generación **101** y en presencia del acetato alílico **119**, se obtuvieron los compuestos esperados **120-122** junto con los productos **117**, **118** y **123**, con los rendimientos expresados. Obviamente el producto **123** procede de la dimerización por CM (CMD) del producto **116**, el cuál no fue aislado ni detectado.

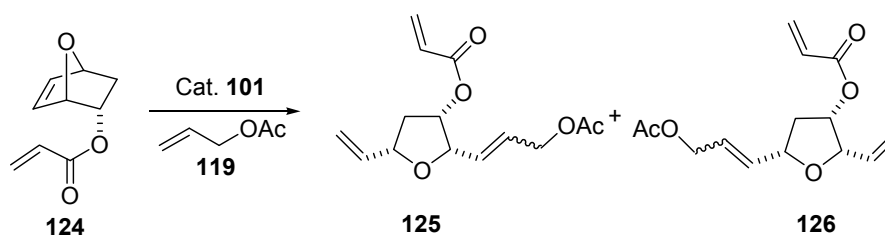


Esquema 38

Una segunda cuestión de importancia deriva del hecho de que, cuando el compuesto **124** se hizo reaccionar con el catalizador **101** en presencia del acetato alílico **119**, tan sólo se obtuvo la mezcla de productos procedentes de la secuencia ROM-CM, **125** y **126**, en relación 3:1 (Esquema 39).¹³³

¹³² Arjona, O.; Csáký, A. G.; Murcia, C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9777-9779.

¹³³ Véase la referencia 128a: Arjona, O.; Csáký, A. G.; Murcia, C.; Plumet, J. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 9739-9741.



Esquema 39

De este resultado se deduce que el catalizador de primera generación **101** no es capaz de inducir la secuencia completa ROM-CM-RCM en el caso de los ésteres acrílicos.¹³⁴ Por otra parte, la proporción de regioisómeros observada de acuerdo con lo expuesto anteriormente, parece indicar un predominio en el equilibrio del tetrahidrofurano metalado **127**, más estable o formado más rápidamente que **128**, ambas especies generadas previamente al proceso de CM (Figura 19). Otros casos indicados en la misma referencia siguen la misma pauta.

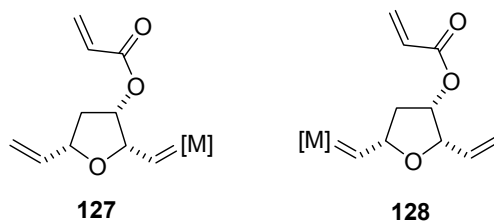


Figura 19

¹³⁴ Es importante constatar, sin embargo, que la secuencia ROM-CM-RCM empleando etileno como alqueno de cruce, ha funcionado bien en el caso de la cetona α,β -no saturada **129**, en presencia del catalizador **101**. Se obtuvo así el compuesto **130** con un 83 % de rendimiento. Véase: Chandler, C. L.; Phillips, A. J. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3493-3495. Véase más adelante la referencia 137.



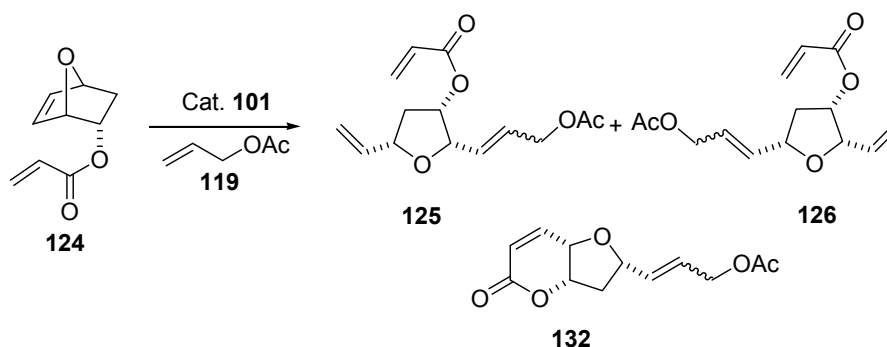
De acuerdo con estos antecedentes, nos propusimos desarrollar en este capítulo los siguientes puntos:

- a)** Secuencia ROM-RCM en derivados 7-oxanorbornénicos sustituidos por un resto acrilato: síntesis del esqueleto de 5-oxo-6,7-dihidrofuranopirona (Apartado 4.3).
- b)** Secuencia ROM-CM en derivados 7-oxanorbornénicos 2,3-disustituidos: síntesis de compuestos tetrahidrofuránicos 2,3,4,5-tetrasustituidos (Apartado 4.4).
- c)** Secuencia ROM-RCM-dimerización por metátesis cruzada (CMD) en derivados 7-oxanorbornénicos 2-sustituidos (Apartado 4.5).
- d)** Secuencia ROM-doble RCM (d-RCM) en derivados 7-oxanorbornénicos 2,3-disustituidos: síntesis del sistema de pirano[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano(3,4a,4b,6,8a,9a-hexahidro-4,5,9-trioxafluoreno) (Apartado 4.6).
- e)** Secuencia ROM-(*en-ino*)-RCM-reacción Diels-Alder en derivados 7-oxanorbornénicos 2-monosustituidos y 2,3-disustituidos (Apartado 4.7).

4.3. Secuencia ROM-RCM en derivados 7-oxanorbornénicos sustituidos por un resto acrilato: síntesis del esqueleto de 5-oxo-6,7-dihidrofuranopirona.

4.3.1. Objetivos.

Como se ha indicado con anterioridad,¹³⁵ la síntesis de los derivados de 2,6-dioxabicyclo[4.3.0]non-4-enos **120-122** transcurre satisfactoriamente a través de la secuencia ROM-CM-RCM empleando los compuestos **113-115** como productos de partida, en presencia del catalizador **101** y del acetato alílico **119** como alqueno de cruce (Esquema 38, página 94). Sin embargo, todos los intentos para preparar la correspondiente lactona **132** a partir del derivado oxanorbornénico **124** empleando el mismo catalizador y alqueno de cruce resultaron infructuosos, llegándose en su lugar a los correspondientes derivados tetrahidrofuránicos trisustituídos **125** y **126**,¹³⁶ sin observar trazas del compuesto esperado **132** (Esquema 40).



Esquema 40

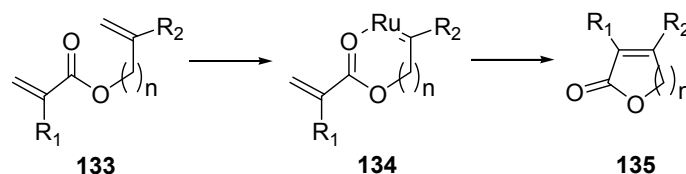
Examinados estos resultados con la perspectiva de casi diez años, no parecen especialmente sorprendentes. En primer lugar, la compatibilidad del catalizador **101** con los alquenos electrodeficientes es, al menos, dudosa.¹³⁷ Ello se ha atribuido, entre otras razones, a

¹³⁵ Referencia 132: Arjona, O.; Csáký, A. G.; Murcia, C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9777-9779.

¹³⁶ Referencia 128a: Arjona, O.; Csáký, A. G.; Murcia, C.; Plumet, J. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 9739-9741.

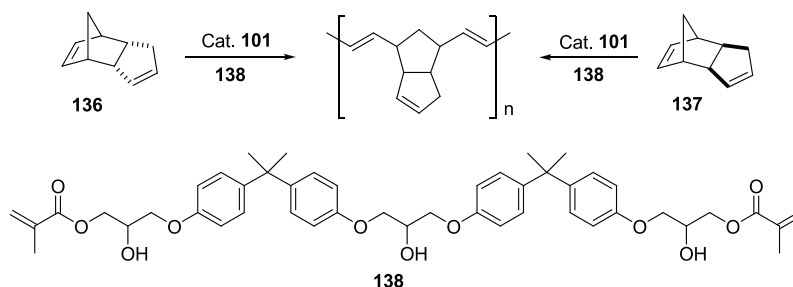
¹³⁷ El comportamiento del catalizador **101** en presencia de alquenos electrodeficientes y en el caso concreto de la reacción RCM es irregular y este hecho se puso ya de manifiesto en la referencia 128a. En 1997 Grubbs *et al.* dieron cuenta, sin mayores justificaciones, de la desactivación de este catalizador causada por su interacción con alquenos electrodeficientes, véase: a) Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7310-7318. Sin embargo, la reacción RCM de dienos, uno de cuyos dobles enlaces es un resto de acrilato, ha funcionado bien en un buen número de casos empleando **101** como especie catalítica, véase: b) Overkleeft, H. S.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 547-550; c) Rutjes, F. P. J. T.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 677-

la formación de quelatos como **134**,¹³⁸ con la consiguiente pérdida de actividad catalítica de **101** e impidiendo así la transformación **133-135** (Esquema 41).



Esquema 41

680; d) Krikstolaityte, S.; Hammer, K.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7595-7598; e) Nicolaou, K. C.; Rodríguez, R. M.; Mitchell, H. J.; van Delft, F. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1871-1874. Un buen número de publicaciones posteriores han venido a indicar que el éxito de la reacción parece depender, aunque no siempre, del grado de sustitución de los dos dobles enlaces (uno de ellos configurando un resto de acrilato) implicados en el proceso RCM. Véase, por ejemplo: f) Carda, M.; Castillo, E.; Rodríguez, S.; Uriel, S.; Marco, J. A. *Synlett*, **1999**, 1639-1641; g) Fürstner, A.; Dierkes, T. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2463-2465; h) Carda, M.; Rodríguez, S.; Castillo, E.; Bellido, A.; Díaz-Oltra, S.; Marco, J. A. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 857-864; i) Marco, J. A.; Carda, M.; Rodríguez, S.; Castillo, E.; Kneeteman, M. H. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4085-4101; j) Sundby, E.; Perk, L.; Anthonsen, T.; Aasen, A. J.; Hansen, T. V. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 521-524; k) Bassetti, M.; D'Anibale, A.; Fanfoni, A.; Minissi, F. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1805-1808. Resulta interesante constatar como ciertas reacciones de ROMP que emplean los sustratos bicíclicos **136** y **137** como monómeros de partida se han llevado a cabo sobre soportes poliméricos con restos de acrilato terminales (**138**) empleando **101** como catalizador. Véase: l) Wilson, G. O.; Moore, J. S.; White, S. R.; Sottos, N. R.; Andersson, H. M. *Adv. Funct. Materials*, **2008**, *18*, 44-52. Para una interesante revisión sobre aquellos aspectos estructurales del sustrato que influyen en la reacción RCM, véase: m) Ghosh, S.; Ghosh, S.; Sarkar, N. *J. Chem. Sci.*, **2006**, *118*, 223-235.

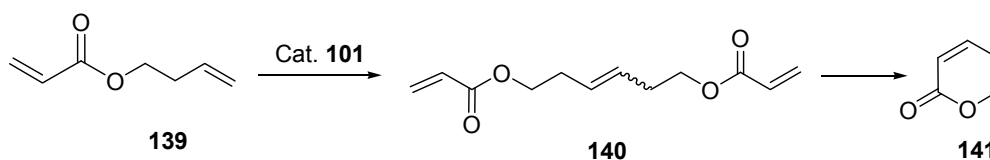


¹³⁸ a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3942-3942; b) Fürstner, A.; Langemann, K. *Synthesis*, **1997**, 792-803.

Para resolver este problema se han propuesto dos soluciones:

- a) El empleo de **101** en conjunción con diferentes ácidos de Lewis, especialmente $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.¹³⁹
- b) El uso del catalizador **102**.^{140, 141}

Otro aspecto importante podría justificar el no obtener **132** a partir de **124** en las condiciones de reacción indicadas en el Esquema 40. Recientemente,¹⁴² se ha puesto de manifiesto de manera, en nuestra opinión, inequívoca (experimentos de ^{31}P RMN y cuidadosos análisis por CG) que los acrilatos **139**, en presencia de **101**, proporcionan en primer lugar el producto de CM **140** (Esquema 42). Este producto, por incremento del tiempo de reacción y/o de la temperatura, evoluciona al producto de RCM **141**.



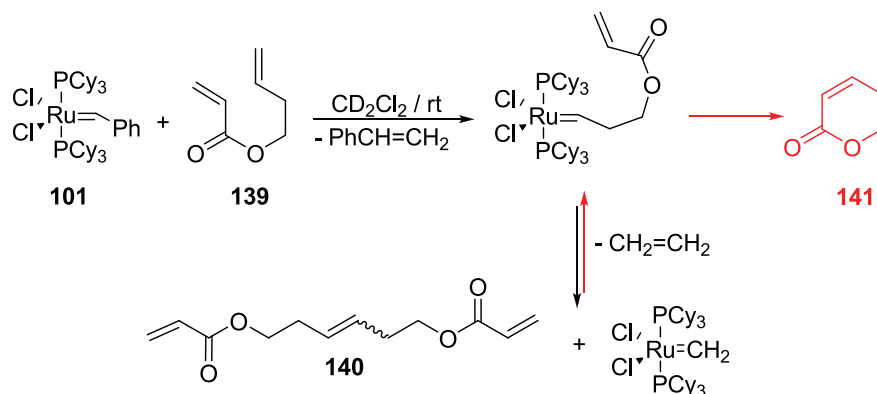
Esquema 42

¹³⁹ Primera referencia: a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9130-9136. Tras esta primera publicación, el empleo de isopropóxido de titanio (IV) se ha hecho muy popular para la inducción de reacciones RCM en dienos con un doble enlace unido a un aceptor electrónico como es el caso de los acrilatos. Véase: b) Ghosh, A. K.; Hussain, K. A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1881-1884; c) Ghosh, A. K.; Cappiello, J.; Shin, D. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4651-4654; d) Dirat, O.; Kouklovsky, C.; Langlois, Y.; Lesot, P.; Courtieu, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3197-3207; e) Grossmith, C. E.; Senia, F.; Wagner, J. *Synlett*, **1999**, 1660-1662; f) Ghosh, A. K.; Liu, C. *Chem. Comm.*, **1999**, 1743-1744; g) Wipf, P.; Weiner, W. S. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5321-5324; h) Winkler, J. D.; Holland, J. M.; Kaspárec, J.; Axelsen, P. H. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8199-8214; i) Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4187-4188; j) Fürstner, A.; Guth, O.; Düffels, A.; Seidel, G.; Liebl, M.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 4811-4820; k) Rodríguez, S.; Castillo, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1185-1192; l) Nakashima, K.; Imoto, M.; Miki, T.; Miyake, T.; Norihiro, F.; Fukunaga, S.; Mizutani, M.; Sono, M.; Tori, M. *Heterocycles*, **2002**, *56*, 85-89; m) Wybrow, R. A. J.; Johnson, L. A.; Auffrang, B.; Moran, W. J.; Adams, H.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7851-7854; n) Fürstner, A.; Schlede, M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2002**, *344*, 657-665; o) Kangani, C. D.; Bruckner, A. M.; Curran, D. P. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 379-382; p) Yadav, J. S.; Prathap, I.; Tadi, B. P. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3773-3776.

¹⁴⁰ Para una discusión sobre las ventajas del catalizador **102** respecto a **101**, véase la referencia 122b: Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 18-29.

¹⁴¹ Para algunos procesos de RCM en dienos con un doble enlace electrodeficiente, especialmente acrilatos, véase (la revisión no es exhaustiva): a) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H. J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2204-2207. Queremos llamar especialmente la atención sobre esta publicación porque en ella se emplea, por vez primera y de manera sistemática, el catalizador **102** en reacciones RCM de muy diferentes tipos estructurales de acrilatos. Para trabajos posteriores, véase: b) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 3783-3784; c) Grela, K.; Kim, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 963-966; d) Briggs, T. F.; Dudley, G. B. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7793-7796; e) Polito, L.; Cravini, M.; Poletti, L.; Lay, L. *Synth. Comm.*, **2006**, *36*, 2203-2209; f) Nakashima, K.; Kikuchi, N.; Shirayama, D.; Miki, T.; Ando, M.; Sono, S.; Suzuki, S.; Kawase, M.; Kondo, M.; Sato, M.; Tori, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2007**, *80*, 387-394; g) Pospibyl, J.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1523-1526.

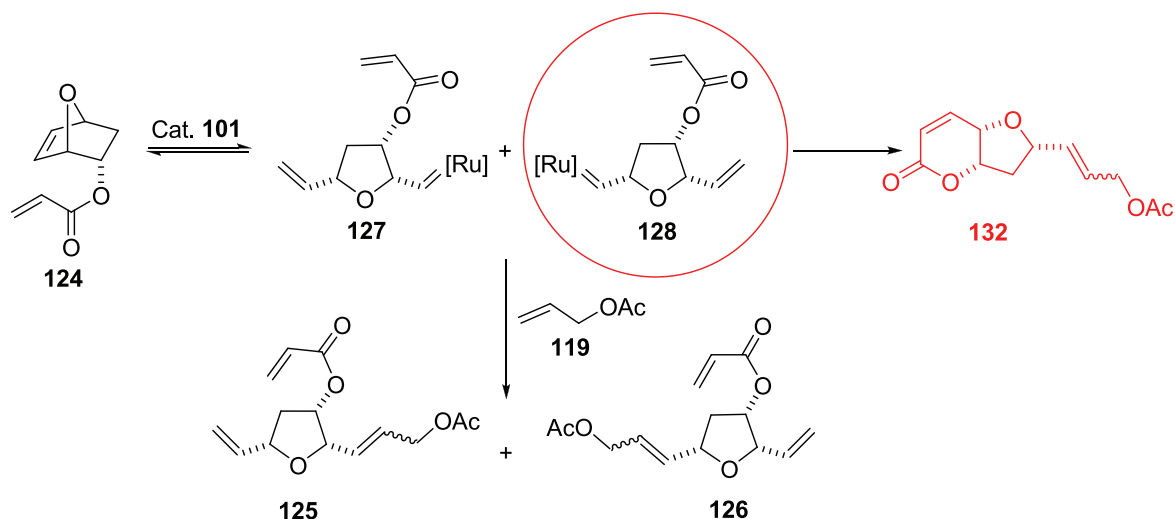
Ello es compatible con el curso de reacción indicado en el Esquema 43. La cicloadición [2+2] inicial sobre el doble enlace no acrílico, seguido del proceso de cicloreversión, proporcionará el intermedio indicado que experimentaría la reacción CM con etileno para generar **140**. Con tiempos de reacción más largos y/o temperaturas más altas, la reversión de **140** proporcionaría el producto de RCM **141** (Esquema 43).



Esquema 43

Aplicado a nuestro caso, lo anteriormente indicado significa que, a partir de **124** y tras la primera etapa de cicloadición-cicloreversión sobre el doble enlace endocíclico del sistema bicíclico, los dos intermedios formados **127** y **128** experimentan el proceso de CM con **119** antes que **128** pueda evolucionar a **132**, desplazando el equilibrio hacia la formación de este último compuesto. La reacción de CM de **127** y **128** con **119** es, probablemente, lo bastante rápida como para ser reflejo de la proporción en que se han formado los dos intermedios **127** y **128** tras el primer ciclo catalítico (Esquema 44).

¹⁴² D'Annibale, A.; Ciaralli, L.; Bassetti, M.; Pasquini, C. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6067-6074.



Esquema 44

Considerando estos antecedentes, y con el fin de acceder a los compuestos de estructura **143** y **144** (Figura 21), decidimos retomar el estudio de las secuencias metatéticas en derivados 7-oxanorbornénicos sustituidos por restos acrílicos, empleando como sustratos de partida los compuestos **124** y **142**. Para ello se ha ensayado el empleo de los catalizadores **101**, **102** y **103** en ausencia de alqueno de cruce.

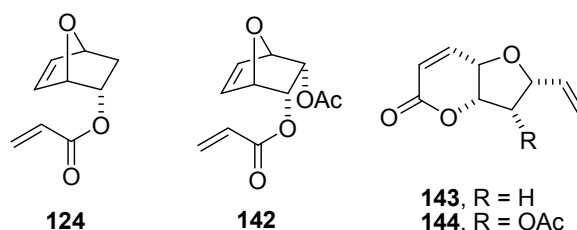


Figura 21

Hemos de indicar que el catalizador **103** de tercera generación¹⁴³ no ha sido empleado, que nosotros sepamos, en procesos como los aquí indicados (secuencia ROM-RCM en sistemas bicíclicos).

¹⁴³ Los catalizadores del tipo **103** se han desarrollado sobre la base de efectos coordinativos entre el resto isopropoxi unido al anillo aromático y el centro metálico, presentando una interesante combinación de actividad y tolerancia frente a grupos funcionales muy diversos. Específicamente, es capaz de catalizar reacciones RCM y CM en sustratos con dobles enlaces electrodeficientes. Como ya hemos indicado en la referencia 125, este catalizador es comercialmente accesible (Sigma-Aldrich catálogo **2009-2010**, ref.: 569755). Para algunas citas bibliográficas seleccionadas en relación con su empleo, véase la citada referencia.

Es de resaltar que los esqueletos de 5-oxo-6,7-dihidrofuranopirona **143** y **144** están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Tal es el caso, por ejemplo, de los compuestos pertenecientes a la familia de las estiril-lactonas,¹⁴⁴ con importantes propiedades biológicas¹⁴⁵ entre las que destaca su actividad antitumoral.¹⁴⁶ Miembros emblemáticos de esta familia de compuestos son la altolactona **145** y la isoaltolactona **146** (Figura 22).

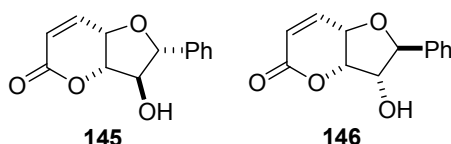


Figura 22

¹⁴⁴ Para una revisión general, véase: a) Blázquez, M. A.; Bermejo, A.; Zafra-Polo, M. C.; Cortés, D. *Phytochem. Anal.*, **1999**, *10*, 161-170. Para diferentes aproximaciones sintéticas a este tipo de compuestos, véase: b) Gesson, J. P.; Jacquesy, J. C.; Mondon, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3949-3952; c) Tadano, K.; Ueno, Y.; Ogawa, S. *Chem. Lett.*, **1988**, 111-114; d) Gillhouley, J. G.; Shing, T. K. M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1988**, 976-977; e) Gesson, J. P.; Jacquesy, J. C.; Mondon, M. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2627-2640; f) Ueno, Y.; Tadano, K.; Ogawa, S.; McLaughlin, J. L.; Alkofahi, A. *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **1989**, *62*, 2328-2337; g) Kang, S. H.; Kim, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5915-5918; h) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Honda, T. *Synlett*, **1993**, 653-655; i) Somfai, P. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11315-11320; j) Shing, T. K. M.; Gillhouley, J. G. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8685-8698; k) Shing, T. K. M.; Tsui, H. C.; Zhou, Z. H. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3121-3130; l) Mukai, C.; Hirai, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6619-6626; m) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2493-2514; n) Bermejo, A.; Leonce, S.; Cabedo, N.; Andreu, I.; Caignard, D. H.; Atáís, G.; Cortés, D. *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 1106-1109; o) Yadav, J. S.; Raju, A. K.; Rao, P. P.; Rajaiiah, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3283-3290; p) Prasad, K. R.; Gholao, S. L. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2-11.

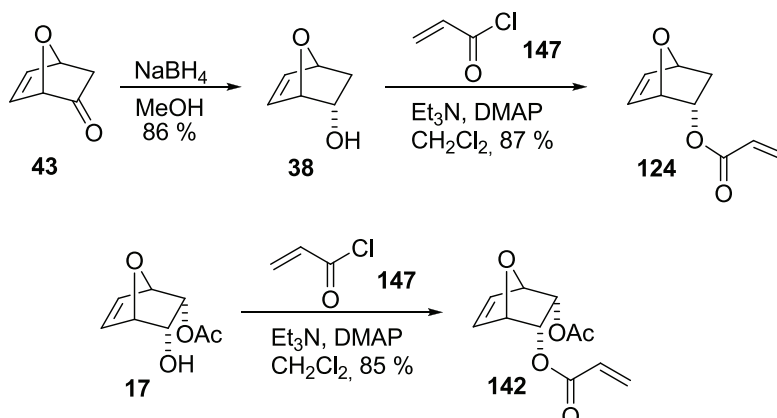
¹⁴⁵ Por ejemplo: 1 *inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial*: Peris, E.; Estornell, E.; Cabedo, N.; Cortés, D.; Bermejo, A. *Phytochemistry*, **2000**, *54*, 311-385. En términos muy simples, la cadena respiratoria mitocondrial consiste en el transporte electrónico desde un donador (NADH ó QH₂) hasta un aceptor, oxígeno, mediante una secuencia de reacciones bioquímicas bien determinadas. Véase: b) Elliott, W. H.; Elliott, D. C. en *"Biochemistry and Molecular Biology"*, Oxford University Press, **1997**, p. 123-124. 2 *Relajante muscular*: Mustafa, M. R.; Mohamad, R.; Din, L.; Wahid, S. *Phytotherapy Res.*, **1995**, *9*, 555-558.

¹⁴⁶ a) Revisión: Mereyala, H. B.; Joe, M. *Curr. Med. Chem: Anticancer Agents*, **2001**, *1*, 293-300. Para algunas referencias posteriores, seleccionadas, véase: b) López-Lázaro, M.; Martín-Cordero, C.; Bermejo, A.; Cortés, D.; Ayuso, M. J. *Anticancer Res.*, **2001**, *21*, 3493-3497; c) Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Taniguchi, L. *Toxicol. Lett.*, **2002**, *131*, 153-159; d) Tian, Z.; Chen, S.; Zhang, Y.; Huang, M.; Shi, L.; Huang, F.; Fong, C.; Yang, M.; Kiao, P. *Phytomedicine*, **2006**, *13*, 181-186.

4.3.2 Resumen de resultados.

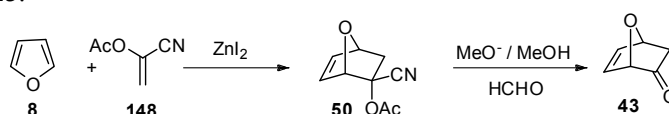
4.3.2.1 Preparación de los productos de partida 124 y 142.

El compuesto **124** se empleó en forma racémica. Su síntesis se llevó a cabo a partir de la 7-oxanorbornenona **43**¹⁴⁷ por reducción¹⁴⁸ con NaBH₄ en metanol seguido de reacción del alcohol resultante **38** con cloruro de acrililo **147** en CH₂Cl₂ y en presencia de Et₃N y DMAP. Por otra parte el compuesto (-)-**142** se preparó de manera análoga a partir de (-)-**17** (Esquema 45).



Esquema 45

¹⁴⁷ La cetona **43** se preparó por cicloadición Diels-Alder de furano **8** con 1,1-cianacetoxiacrilonitrilo **148** en presencia de ZnI₂. Se generó así el cicloadducto **50** que, por hidrólisis con metóxido sódico en metanol y formalina, proporcionó **43**.



¹⁴⁸ Véase ref. 91b: Vogel, P.; Fattori, D.; Gasparini, F.; Le Drian, C. *Synlett*, **1990**, 173-185. El protocolo experimental seguido corresponde al descrito en: Carmen Murcia, Tesis Doctoral, UCM, Madrid, **2000**.

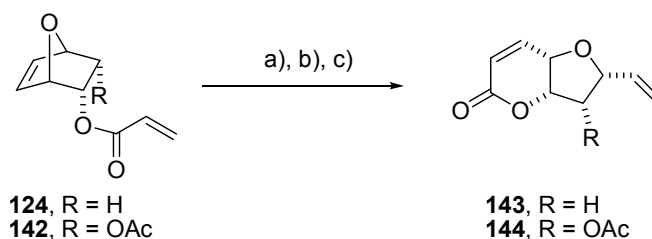
4.3.2.2 Secuencia ROM-RCM.

a) La reacción de los compuestos **124** y **142** en presencia del catalizador **101** dio lugar en todos los casos ensayados ó a la recuperación de los productos de partida ó a la formación de una mezcla compleja de reacción, en la cual no se detectaron señales claras atribuibles a los productos procedentes de la secuencia ROM-RCM, **143** y **144** respectivamente. Para ello se empleó CH_2Cl_2 y tolueno como disolventes, temperaturas comprendidas entre la ambiente (caso del empleo de CH_2Cl_2) y 85°C (caso del empleo de tolueno), concentración del catalizador del 5 % y 10 % y tiempos de reacción de 5 a 24 h. Se realizaron cuatro ensayos para **124** y cuatro ensayos para **142**.

b) La reacción de los compuestos **124** y **142** en presencia del catalizador **102** (5 %) en CH_2Cl_2 , ta, 12 h y en ausencia de etileno, proporcionó los compuestos **143** y **144** con rendimientos del 86 % y 76 % respectivamente (Esquema 46, condiciones a).

c) La reacción de los compuestos **124** y **142** en presencia del catalizador **103** (5 %) en CH_2Cl_2 , ta, 24 h y en ausencia de etileno, proporcionó los compuestos **143** y **144** con rendimientos del 89 % y 88 % respectivamente (Esquema 46, condiciones b).

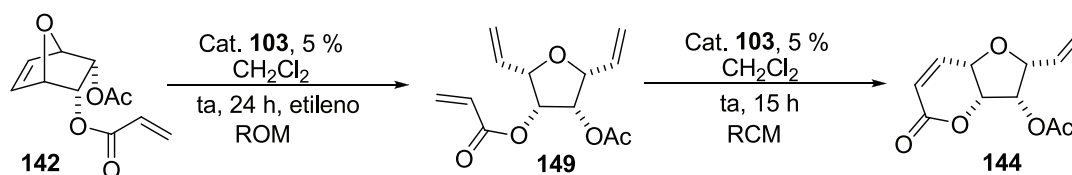
d) La reacción del compuesto **142** en presencia del catalizador **103** (10 %) en CH_2Cl_2 , ta, 12 h y **bajo atmósfera de etileno**, proporcionó el compuesto **144** con 90 % de rendimiento (véase la publicación adjunta). La reacción análoga de **124** no fue ensayada (Esquema 46, condiciones c).



Condiciones: a) **102**, 5 %, CH_2Cl_2 , ta, 12 h, 86 % para **143**; 76 % para **144**.
 b) **103**, 5 %, CH_2Cl_2 , ta, 24 h, 89 % para **143**; 88 % para **144**.
 c) **103**, 10 %, CH_2Cl_2 , ta, 12 h, atmósfera de etileno, 90 % para **144**.

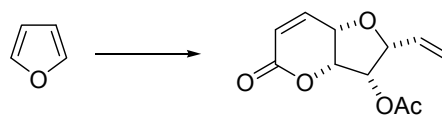
Esquema 46

El resultado indicado en el Esquema 46, apartado c, merece algún comentario. Como se indicará más adelante (Apartado 4.4), la reacción de **142** con **103** (5 %, 24 h, etileno) proporcionó el derivado tetrahidrofuránico **149** con un 92 % de rendimiento (Esquema 47). Este compuesto, aislado y sometido a tratamiento con el catalizador **103** (5 %, 15 h), proporcionó el compuesto **144** con 100 % de conversión. De ello puede deducirse que el derivado tetrahidrofuránico **149** es un intermedio en la transformación de **142** en **144**, al menos cuando se emplea el catalizador **103** en atmósfera de etileno.



Esquema 47

**A Concise Approach to the
5-oxo-6,7-Dihydro-Furano-Pyrone Skeleton**



Five steps, 31 % overall yield

Synlett **2006**, 831-832

A Concise Approach to the 5-oxo-6,7-Dihydro-Furano-Pyrone Skeleton

Ana Aljarilla, M. Carmen Murcia and Joaquín Plumet*

Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain

Received 24 January 2006

Dedicated to Prof. Armand Lattes, Univesité Paul Sabatier, Toulouse.

Abstract: An efficient, stereoselective route to the 3-acetoxy-5-oxo-6,7-dihydrofurano-pyrone skeleton from furan is described. The key steps in this approach include enzymatic desymmetrization of the *meso* diol **5a** and ROM-RCM sequence achieved on a conveniently substituted derivative **3**.

Key words: furan, metathesis, oxanorbornane, lipases, Diels-Alder

The substituted α,β -unsaturated δ -lactone skeleton is widely distributed in nature.¹ On the biological point of view, compounds such as altholactone **1a** and isoaltholactone **1b**, furanopyrones of the styryllactone family² (Figure 1) possess, among others,³ important antitumor properties.⁴

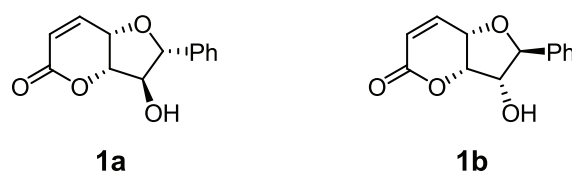


Figure 1

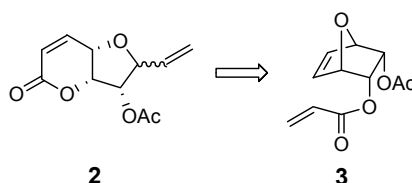
¹ Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 55; Herz, W.; Grisebach, H.; Kirb, G. W.; Tamm, C., Eds.; Springer-Verlag, New York, **1989**, 1.

² Review: Blázquez, M. A.; Bermejo, A.; Zafra-Polo, M. C.; Cortés, D. *Phytochem. Anal.* **1999**, *10*, 161.

³ See, for instance: (a) Sam, T. W.; Cheu, S. Y.; Matsjeh, S.; Gan, E. K.; Razak, D.; Mohamed, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2541; (b) Wu, Y. C.; Duh, C. Y.; Chang, F. R.; Chang, C. Y.; Wang, S. K.; Chang, J. J.; McPhail, D. C.; McPhail, A. T.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1077.

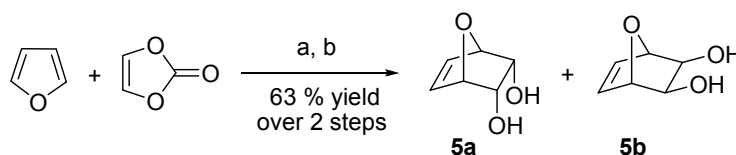
⁴ (a) Review: Mereyala, H. B.; Joe, M. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 293. (b) See also: Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Taniguchi, N. *Toxicol. Lett.* **2002**, *131*, 153.

Due to the biological importance of this class of compounds, a variety of synthetic approaches have been employed for their preparation.⁵ In this paper we wish to present a new alternative procedure for the synthesis of substituted 5-oxo-6,7-dihydro-furanopyrone skeleton **2** starting from furan. Our approach to this furanopyrone moiety is based on the metathesis reaction of compound **3** (Scheme 1).



Scheme 1

In order to prepare compound **3**, the 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-diol (**5a**) was first obtained by Diels-Alder reaction of furan with vinylene carbonate, followed by hydrolysis of the corresponding cycloadducts.⁶ However, the reported yield and the regioselectivity of the reaction were very low. Thus, we describe here an improved synthesis of **5a** performing the reaction in a sealed tube protected from the light, at 150 °C for 12 h. In these conditions and after hydrolysis, diols **5a** and **5b** were obtained in a 3.5:1 ratio in 63 % yield based on furan (Scheme 2).⁷



Scheme 2 *Reagents and conditions:* (a) sealed tube, 150 °C, 12 h; (b) K₂CO₃/MeOH, r.t., 24 h.

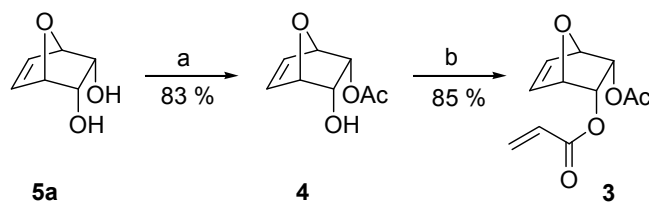
⁵ Review: Zhao, G.; Wu, B.; Wu, X. Y.; Zhang, Y. Z. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, *2*, 333.

⁶ (a) Kowarski, C. R.; Sarel, S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 117. (b) See also: Baran, A.; Kazaz, C.; Secen, H.; Sütbeyaz, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3643.

⁷ (a) A mixture of vinylene carbonate (9.89 g, 115 mmol) and furane (1.60 g, 23 mmol) was heated in a sealed tube protected from the light at 150 °C during 12 h. After this time, the reaction crude was distilled in vacuo to give 8.80 g (112 mmol) of vinylene carbonate and 610 mg (66 %) of mixture of *endo*- and *exo*- cycloadducts in ratio (*endo:exo*) of 3.5:1 (evaluate by ¹H NMR). (b) To a solution of *endo:exo* cycloadducts mixture (610 mg, 3.96 mmol) in MeOH (39.6 mL), K₂CO₃ (819.7 mg, 5.94 mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 24 h. After this time the reaction crude was filtered through a pad of Celite[®] and the solvent was distilled in vacuo. After purification by column chromatography (silica gel, hexane-AcOEt, 1:1) 379 mg (2.96 mmol) of **5a** and 107 mg (0.08 mmol) of **5b** were isolated (combined yield **5a** + **5b**, 486.8 mg, 3.8 mmol, 96 %).

5a: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.50 (d, 2 H, *J* = 0.9 Hz), 4.93 (dt, 2 H, *J* = 0.9, 2.20 Hz), 4.20 (m, 2 H), 2.30 (s, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 134.9, 80.31, 67.15 ppm. *R_f* = 0.24. Anal. Calcd. for C₆H₈O₃: C, 56.24; H, 6.29. Found: C, 56.08; H, 6.35.

For the enzymatic desymmetrization⁸ of compound **5a** different lipases were tested at room temperature using vinylacetate as solvent (Scheme 3). The best result was obtained using the lipase of *Candida cylindracea* (CCL). In this way the monoacetate **4** was prepared in 83 % yield with 92 % ee.⁹ Treatment of **4** with Et₃N and acryloyl chloride employing DMAP as catalyst, led to the formation of product (-)- **3**¹⁰ which was isolated pure in 85 % yield (flash chromatography).



Scheme 3 Reagents and conditions: (a) vinylacetate, CCL (3000 U/mmol), r.t., 5 h; (b) acryloyl chloride, Et₃N, DMAP cat., r.t., 24 h.

For the synthesis of compound **2** we used the sequence ROM-RCM achieved on **3**¹¹ as the key step. At this stage, all the chiral information contained in the starting material is conserved throughout the process.¹² Thus, treatment of **3** with Hoveyda-Grubbs (H-G)

⁸ For a comprehensive review on enantioselective enzymatic desymmetrizations in organic synthesis, see: Garcia-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313.

⁹ To a solution of 100 mg (0.78 mmol) of **5a** in 10 mL vinylacetate, 837 mg of CCL (Fluka) were added. The reaction mixture was stirred 5 h at r.t. After this time the reaction crude was filtered through a pad of Celite[®] and purified by column chromatography (silica gel, hexane-AcOEt, 7:3) giving 110 mg (0.65 mmol, 83 %) of compound **4** as a colorless oil.

Compound **4**: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.56 (dd, 1 H, *J* = 1.4, 5.6 Hz), 6.49 (dd, 1 H, *J* = 1.4, 5.6 Hz), 5.05 (dd, 1 H, *J* = 1.4, 3.8 Hz), 4.95 (m, 2 H), 4.40 (dd, 1 H, *J* = 4.4, 7.2 Hz), 2.06 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.43, 135.21, 135.02, 80.29, 78.77, 69.91, 67.86, 20.69 ppm. *R*_f = 0.22; [α]²⁴ -1.07 (*c* 0.93, CHCl₃). Anal. Calcd. for C₈H₁₀O₄: C, 56.47; H, 5.92. Found: C, 56.25; H, 6.12.

The ee was determined by ¹⁹F NMR spectroscopy of the Mosher's ester derivative of **4**. See ref. 9b.

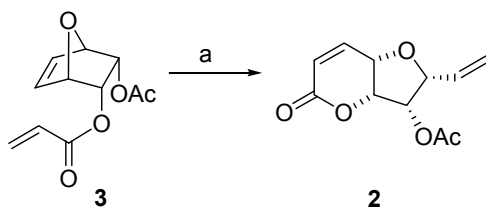
Compound **4**: ¹⁹F NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = -72.02 (major), -72.31 (minor) ppm; ee 92 %. (b) Dale J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

¹⁰ Compound **3**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.49 (s, 2 H), 6.36 (dd, 1 H, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 6.05 (dd, 1 H, *J* = 17.1, 10.5 Hz), 5.85 (dd, 1 H, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 5.21 (m, 2 H), 5.13 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.91, 165.04, 134.80, 134.71, 131.41, 127.50, 78.75, 78.67, 68.72, 68.67, 20.38 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₁₂O₅: C, 58.93; H, 5.39. Found: C, 57.89; H, 5.17. [α]²⁴ -2.0 (*c* 1.1, CHCl₃).

¹¹ For a review on the metathesis tandem reactions in oxa- and azanorbornene derivatives, see: (a) Arjona, O.; Csáký, A. G.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 611. (b) For a recent application, see: Maechling, S.; Norman, S. E.; McKendrick, J. E.; Basra, S.; Köppnerb, K.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 189.

¹² For a comprehensive review on synthetic applications of oxanorbornene derivatives, see: (a) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521. (b) Vogel, P. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 455. (c) Robina, I.; Vogel, P. *Synthesis* **2005**, 675. (d) Vogel, P. In *The Organic Chemistry of Sugars*; Levy, D. E.; Fugedi, P., Eds.; Taylor and Francis Group CRC, Boca Raton, **2006**, Chap. 13, 629-725.

catalyst¹³ in anhydrous CH₂Cl₂ under ethylene atmosphere led to the formation of the desired furanopyrone (-)-**2**¹⁴ in 90 % yield (Scheme 4).



Scheme 4 Reagents and conditions: (a) ethylene, H-G cat. (10 %), CH₂Cl₂, r.t., 12 h.

In conclusion, we have described a new approach to the furanopyrone **2** (the backbone of isoaltholactone) in 31 % overall yield from furan. This enantio- and diastereocontrolled route opens the way for the access to a variety of tetrahydrofuran-fused α,β -unsaturated δ -lactones and is expected to find more applications in the synthesis of other related natural products.

Acknowledgment

DGCYT (Ministerio de Educación y Ciencia, Spain, Projects BQU-2003-04967 and PTR1995-0678-OP) is gratefully acknowledged for financial support. A. A. thanks Ministerio de Educación y Ciencia for a predoctoral grant. We thank Prof. Aurelio G. Csáky for his encouragement and valuable discussions.

¹³ Commercially available Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation shows efficiencies similar to Grubb's Catalyst 2nd generation but with different substrate selectivity. Specifically, it catalyzes ring-closing, ring-opening, and cross-metathesis reactions of electron-deficient substrates.

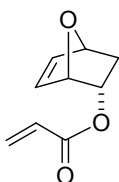
¹⁴ To a solution of **3** (23 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (2.2 mL) under Ar, was added Hoveyda-Grubbs catalyst (6.4 mg, 0.01 mmol, 10 mol %) in CH₂Cl₂ (0.6 mL). After bubbling of a stream of ethylene, the reaction mixture was stirred during 12 h at r.t. The solvent was removed in vacuo providing compound **2** (21 mg, 0.090 mmol, 90 %). Compound **2**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.43 (dd, 1 H, J = 1.5, 17.4 Hz), 6.13 (dd, 1 H, J = 10.5, 17.4 Hz), 5.90 (m, 1 H), 5.50 (m, 2 H), 5.36 (dm, 1 H, J = 17.2 Hz), 5.26 (dm, 1 H, J = 10.26 Hz), 4.58 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.33, 165.05, 133.70, 132.95, 132.37, 127.97, 119.76, 80.21, 79.89, 74.02, 20.38 ppm. Anal. Calcd. for C₁₁H₁₂O₅: C, 58.93; H, 5.39. Found: C, 58.84; H, 5.44. $[\alpha]_D^{24}$ -2.8 (c 0.7, CHCl₃).

4.3.3 Parte experimental.

4.3.3.1 Síntesis de los acrilatos de 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo (**124**) y 3-acetoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo (**142**).

A una disolución del correspondiente alcohol de partida, **17** ó **38**, (1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL/mmol) a 0° C, se añadió Et₃N (2 mmol), **147** (1.5 mmol) y DMAP (0.1 mmol), y se dejó reaccionar 24 h a temperatura ambiente con agitación. Tras este tiempo, el crudo de reacción se hidrolizó con HCl 0.5 N, se lavó con NaHCO₃ (sat) y NaCl (sat), y se secó sobre MgSO₄. Tras filtración y eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvo un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 8:2).

4.3.3.1.1 Síntesis del acrilato de 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo **124**.



A partir de 60 mg de **38** en 2.7 mL de CH₂Cl₂, 0.15 mL de Et₃N, 0.045 mL de **147** y 7.0 mg de DMAP, se obtuvieron 77 mg de **124** (87 %) como aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.57 (dd, 1 H, *J* = 5.90, 1.70 Hz, **H**₆), 6.36 (dd, 1 H, *J* = 17.20, 1.40 Hz, CH₂_{trans}=CH-), 6.28 (dd, 1 H, *J* = 5.90, 1.40 Hz, **H**₅), 6.04 (dd, 1 H, *J* = 17.20, 10.40 Hz, CH₂=CH-), 5.82 (dd, 1 H, *J* = 10.40, 1.40 Hz, CH₂_{cis}=CH-), 5.21 (ddd, 1 H, *J* = 7.90, 4.40, 2.40 Hz, **H**₂), 5.16 (dm, 1 H, *J* = 4.40 Hz, **H**₁), 5.00 (dm, 1 H, *J* = 4.70 Hz, **H**₄), 2.37 (ddd, 1 H, *J* = 12.10, 7.80, 4.70 Hz, **H**₃), 1.20 (dd, 1 H, *J* = 12.10, 2.40 Hz, **H**_{3'}) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 166.41 (CH₂=CHCO₂-), 138.26 (**C**₆), 132.25 (**C**₅), 131.53 (CH₂=CH-), 128.45 (CH₂=CH-), 79.55 (**C**₄), 78.30 (**C**₁), 71.33 (**C**₂), 33.49 (**C**₃) ppm.

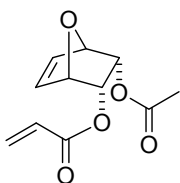
IR (CHCl₃) ν 3007, 2956, 1723, 1065, 1066 cm⁻¹.

Análisis elemental de C₉H₁₀O₃:

Calculado C: 65.05, H: 6.07.

Encontrado C: 65.31, H: 6.36.

4.3.3.1.2 Síntesis del acrilato de 3-acetoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo **142**.



A partir de 46 mg de **17** en 1.35 mL de CH₂Cl₂, 0.075 mL de Et₃N, 0.045 mL de **147** y 3.3 mg de DMAP, se obtuvieron 52 mg de **142** (85 %) como aceite incoloro.

$[\alpha_D]^{24}$ -2.0 (1.1, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.49 (s, 2 H, **H**₅, **H**₆), 6.36 (dd, 1 H, J = 17.1, 1.5 Hz, CH₂^{trans}=CHCO₂-), 6.05 (dd, 1 H, J = 17.1, 10.5 Hz, CH₂=CH-CO₂-), 5.85 (dd, 1 H, J = 10.5, 1.5 Hz, CH₂^{cis}=CH-CO₂-), 5.21 (m, 2 H, **H**₂, **H**₃), 5.13 (m, 2 H, **H**₁, **H**₄), 1.90 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.91 (CH₂=CH-COO-), 165.04 (CH₃COO-), 134.80 (**C**₆), 134.71 (**C**₅), 131.41 (CH₂=CH-COO-), 127.50 (CH₂=CH-COO-), 78.75 (**C**₁), 78.67 (**C**₄), 68.72 (**C**₂), 68.67 (**C**₃), 20.38 (CH₃COO-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 2922, 2852, 1735, 1266, 1185 cm⁻¹.

Análisis elemental de C₁₁H₁₂O₅ (224.07):

Calculado C: 58.93, H: 5.39.

Encontrado C: 57.89, H: 5.17.

4.3.3.2 Método experimental para las reacciones de metátesis de los compuestos **124** y **142** en presencia de los catalizadores **102** y **103** en ausencia de etileno.

Bajo argón, a una disolución del producto de partida **124** o **142** (1 mmol) en CH₂Cl₂ (22 mL/mmol) se añadió una disolución del catalizador **102** o **103** (0.05 mmol) en CH₂Cl₂ (55 mL/mmol de catalizador). Tras la consumición del producto de partida (ccf), se eliminó el disolvente a presión reducida, y el producto final se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 7:3).

4.3.3.2.1 Reacción de metátesis de **124** en presencia de **102**.

A partir de 50 mg de **124** en 6.6 mL de CH₂Cl₂ y 13 mg de **102** en 0.8 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 43 mg de **143** (86 %) como aceite incoloro.

4.3.3.2.2 Reacción de metátesis de **142** en presencia de **102**.

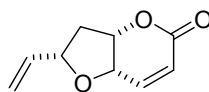
A partir de 50 mg de **142** en 4.9 mL de CH₂Cl₂ y 10 mg de **102** en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 38 mg de **144** (76 %) como aceite incoloro.

4.3.3.2.3 Reacción de metátesis de **124** en presencia de **103**.

A partir de 50 mg de **124** en 6.6 mL de CH₂Cl₂ y 10 mg de **103** en 0.8 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 44.5 mg de **143** (89 %) como aceite incoloro.

4.3.3.2.4 Reacción de metátesis de **142** en presencia de **103**.

A partir de 50 mg de **142** en 4.9 mL de CH₂Cl₂ y 7 mg de **103** en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 44 mg de **144** (88 %) como aceite incoloro.

4.3.3.3 Datos espectroscópicos.**4.3.3.3.1** 2-Vinil-2,3,3a,7a-tetrahidro-furo[3,2-b]piran-5-ona **143**.**143**

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.91 (dd, 1 H, *J* = 9.90, 5.00 Hz, **H**₇), 6.18 (d, 1 H, *J* = 5.00 Hz, **H**₆), 5.90 (ddd, 1 H, *J* = 17.10, 10.30, 7.40 Hz, -CH=CH₂), 5.29 (dm, 1 H, *J* = 17.10 Hz, -CH=CH_{2trans}), 5.18 (dm, 1 H, *J* = 10.30 Hz, -CH=CH_{2cis}), 5.07 (m, 1 H, **H**_{3a}), 4.47 (c, 1 H, *J* = 7.40 Hz, **H**₂), 4.27 (t, 1 H, *J* = 5.00 Hz, **H**_{7a}), 2.66 (dt, 1 H, *J* = 14.20, 7.40, 6.60 Hz, **H**₃), 2.18 (ddd, 1 H, *J* = 14.20, 6.60, 3.00 Hz, **H**₃) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 162.00$ (CO), 140.63 (C_7), 137.73 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 123.93 (C_6), 117.72 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 80.69 (C_{3a}), 79.99 (C_2), 70.40 (C_{7a}), 40.20 (C_3) ppm.

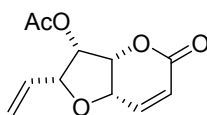
IR (CHCl_3) ν 3080, 3024, 2924, 2928, 1725, 1253, 1057 cm^{-1} .

Análisis elemental de $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$:

Calculado C: 65.05, H: 6.07.

Encontrado C: 65.20, H: 6.18.

4.3.3.3.2 3-Acetoxy-5-oxo-2-vinil-2,3,3a,7a-tetrahidro-2H-furo[3,2-b]pirano 144.



144

$[\alpha_D]^{24} -2.8$ (0.7, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 6.79$ (dd, 1 H, $J = 10.10, 3.40$ Hz, H_6), 6.12 (dd, 1 H, $J = 10.10, 1.10$ Hz, H_7), 5.79 (ddd, 1 H, $J = 17.20, 10.50, 6.30$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.57 (dd, 1 H, $J = 5.30, 4.60$ Hz, H_3), 5.41 (dt, 1 H, $J = 17.20, 1.20$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.31 (dt, 1 H, $J = 10.50, 1.20$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 5.29 (dd, 1 H, $J = 7.80, 5.30$ Hz, H_{3a}), 4.74 (ddd, 1 H, $J = 7.80, 3.40, 1.10$ Hz, H_{7a}), 4.56 (ddt, 1 H, $J = 6.30, 4.60, 1.20$ Hz, H_2), 2.07 (s, 3 H, CH_3CO_2 -) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 169.91$ ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 160.97 (C_5), 142.20 (C_7), 131.82 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 121.69 (C_6), 120.08 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.22 (C_2), 78.01 (C_{3a}), 73.54 (C_3), 67.43 (C_{7a}), 20.93 (CH_3CO_2 -) ppm.

IR (CHCl_3) ν 2924, 2854, 1739, 1375, 1223, 1123, 1099, 1045 cm^{-1} .

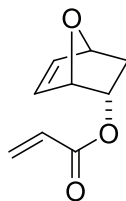
MS m/z (%) 224 (M), 139 (14), 97 (50) 71 (7), 55 (20), 43 (100), 39 (12).

Análisis elemental de $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (224.07):

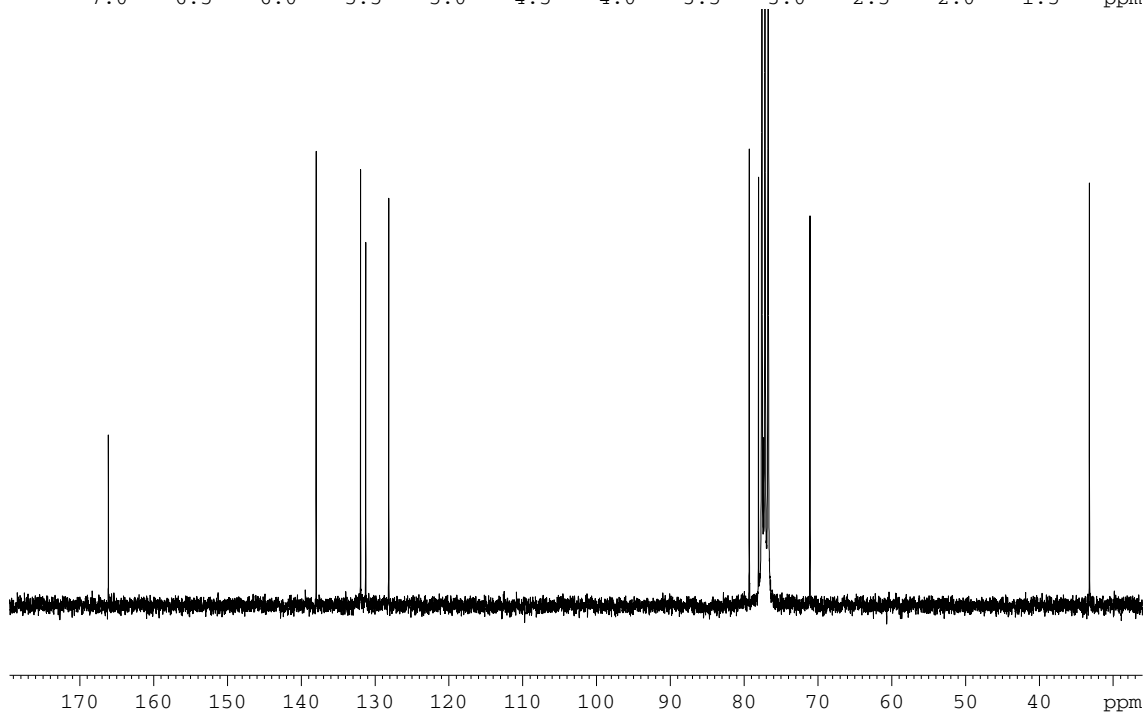
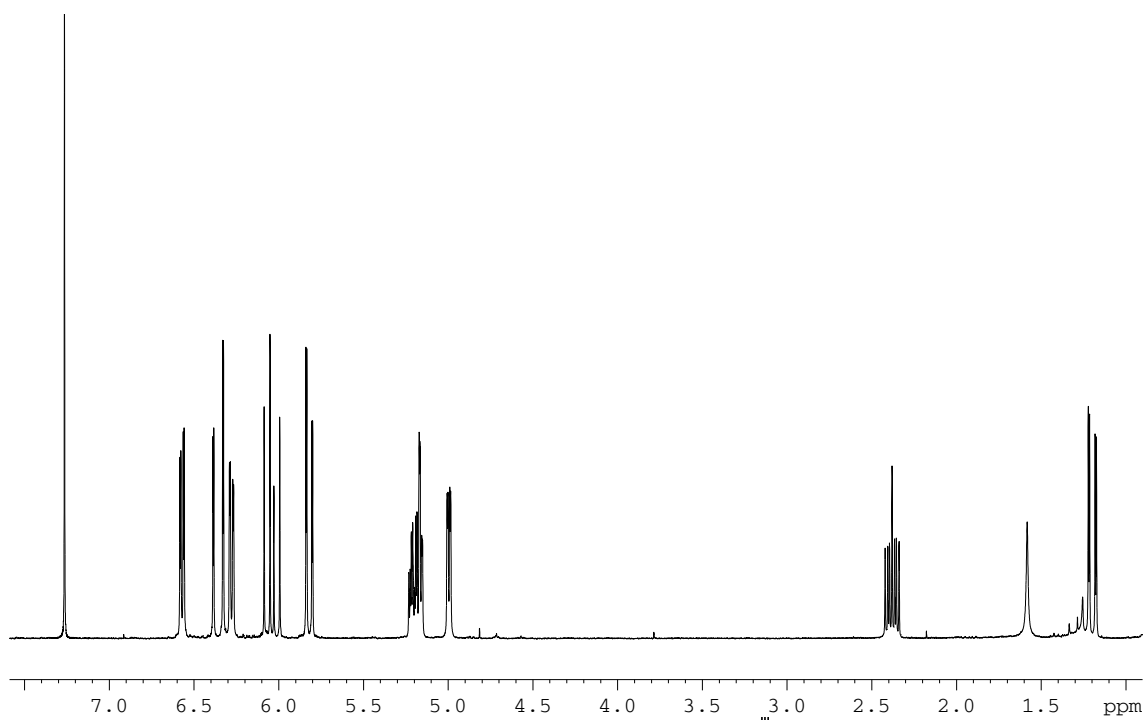
Calculado C: 58.93, H: 5.39.

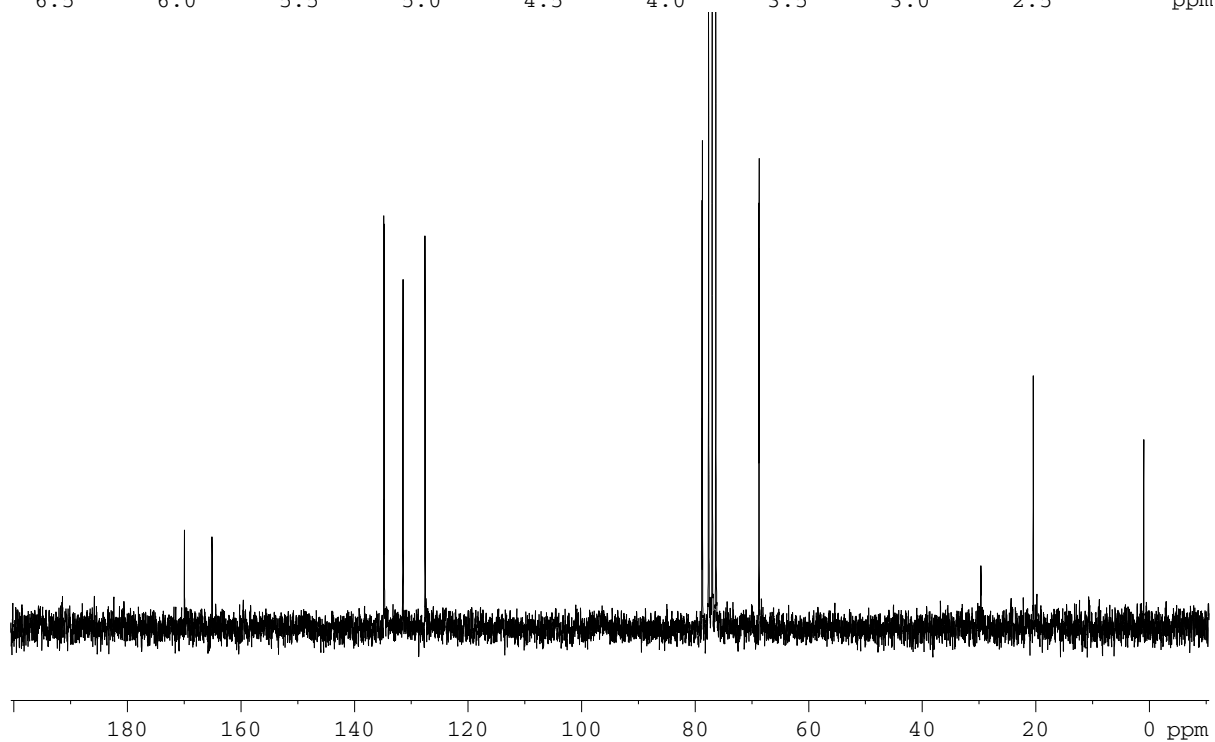
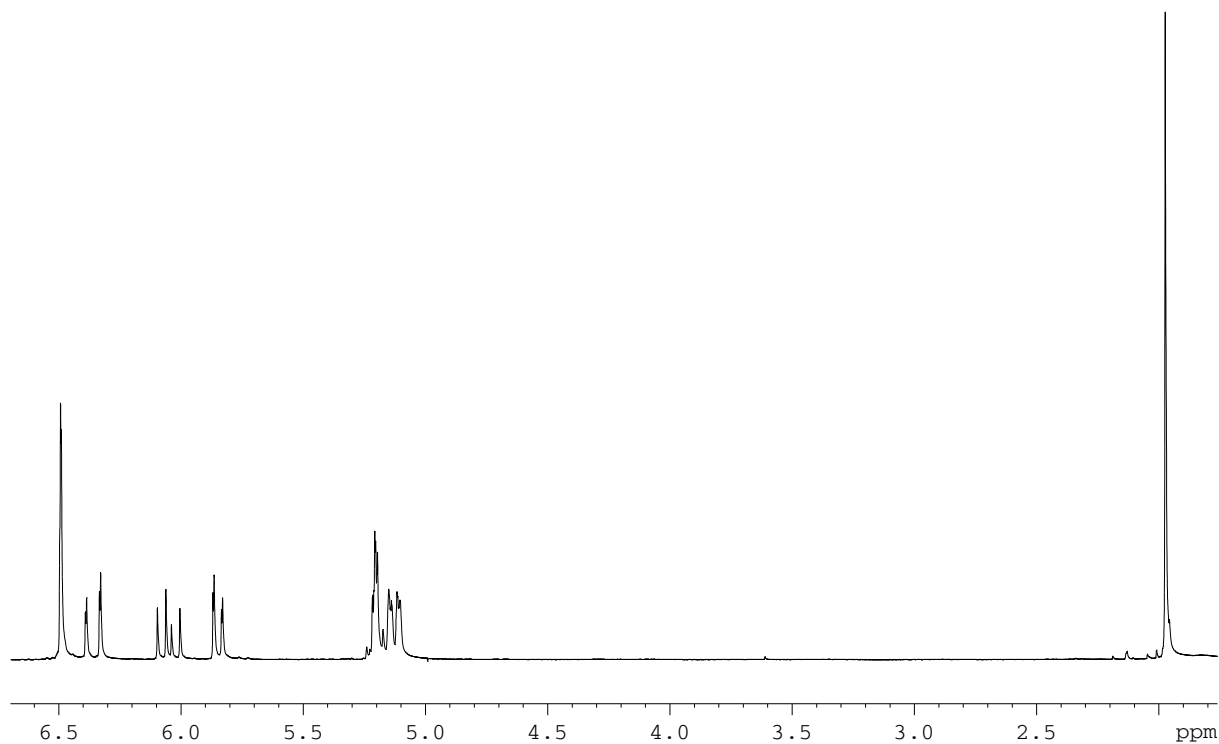
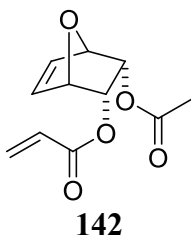
Encontrado C: 58.84, H: 5.44.

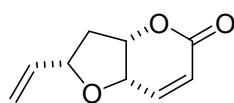
4.3.4 Colección de espectros.



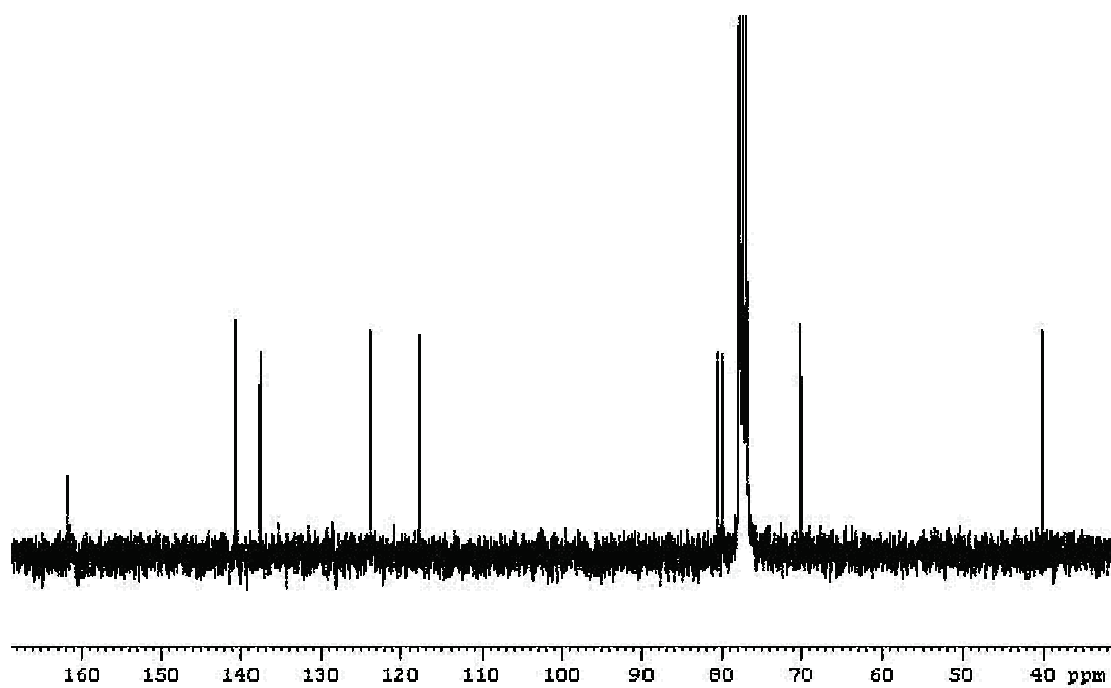
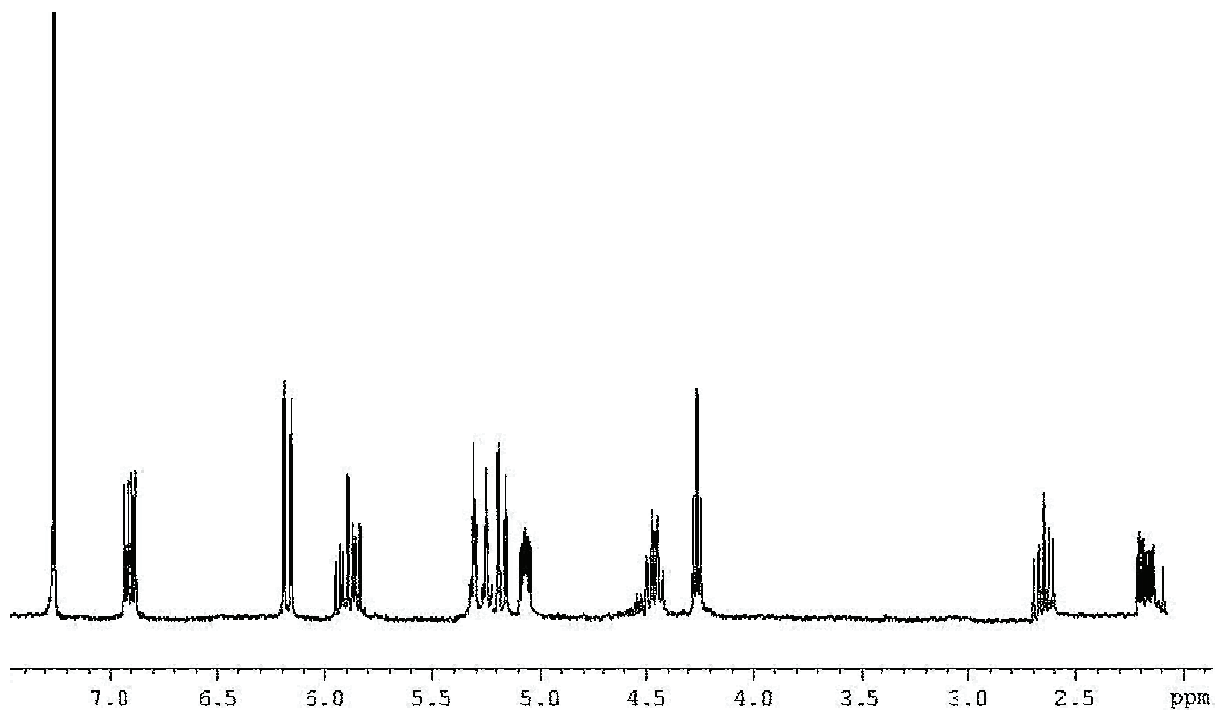
124

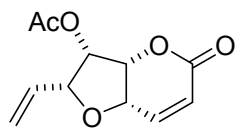




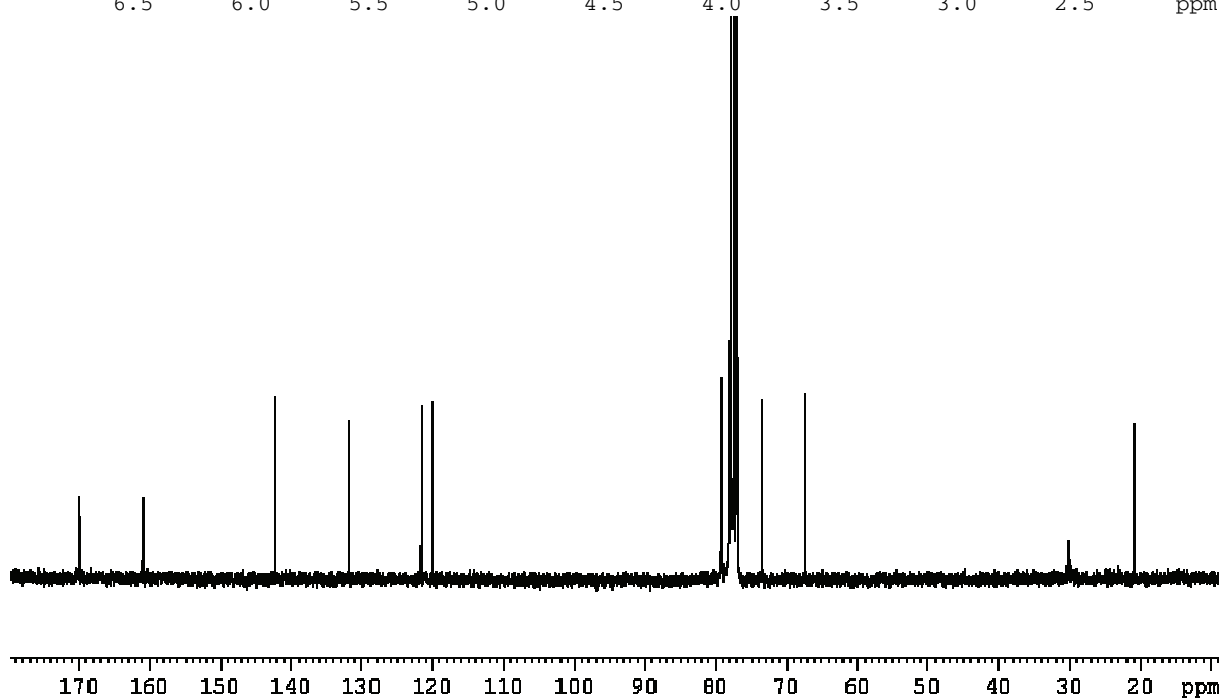
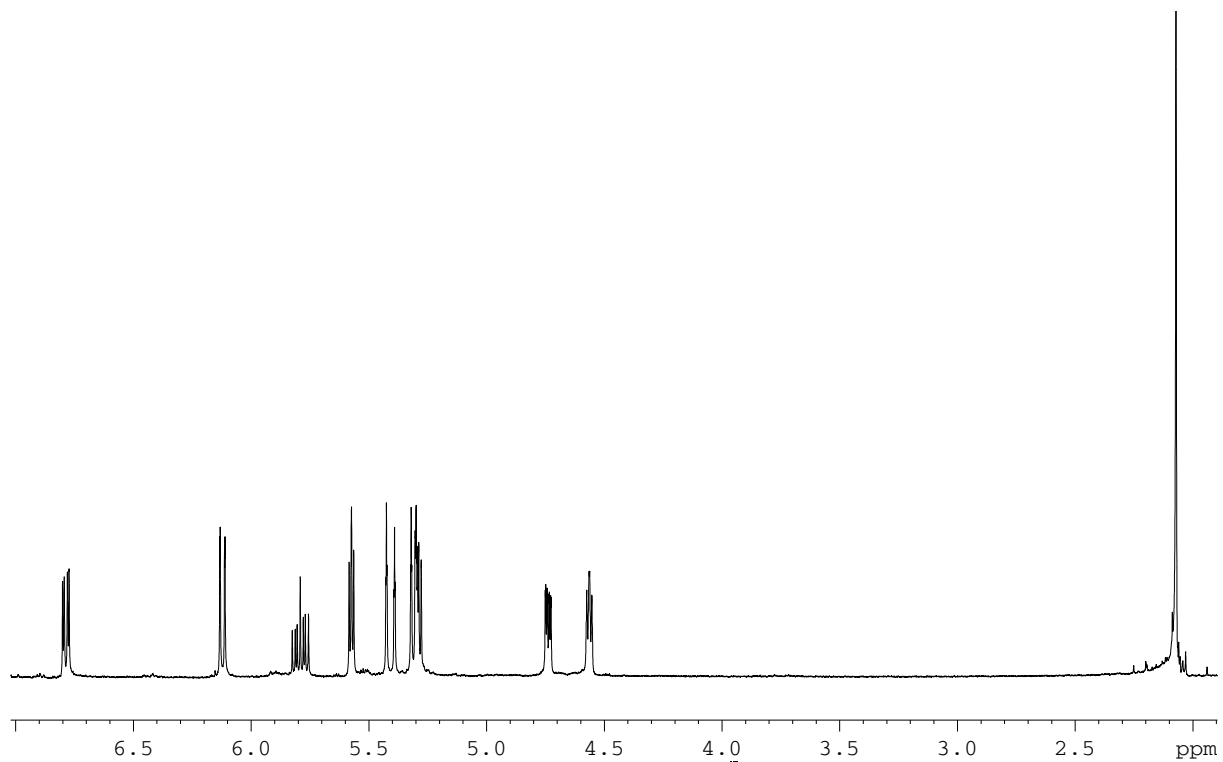


143





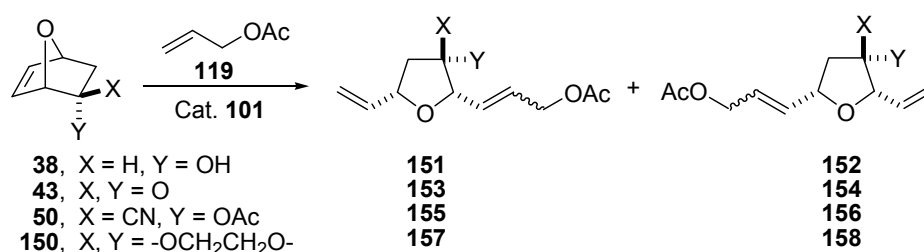
144



4.4 Secuencia ROM-CM en derivados 7-oxanorbornénicos 2,3-disustituidos: síntesis de compuestos tetrahidrofuránicos 2,3,4,5-tetrasustituidos.

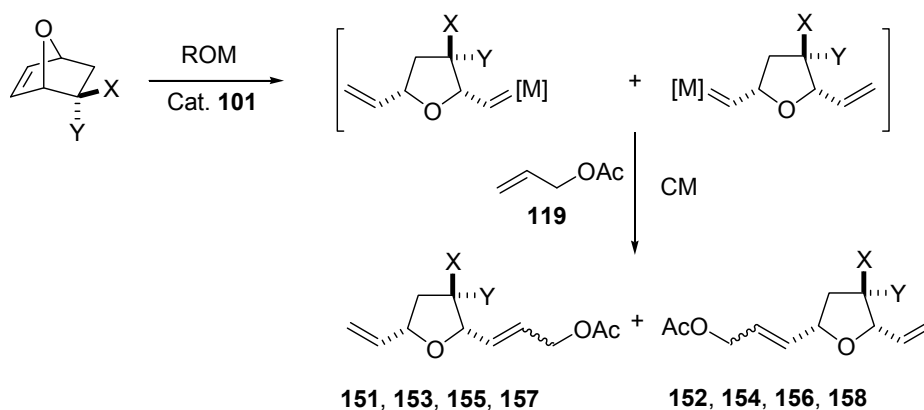
4.4.1 Objetivos.

La secuencia ROM-CM llevada a cabo sobre los derivados 7-oxanorbornénicos **38**, **43**, **50** y **150** permitió la preparación de los derivados tetrahidrofuránicos trisustituidos **151-158** cuando la reacción se llevó a cabo empleando el catalizador **101** y acetato alílico **119** como alqueno de cruce (Esquema 47).¹⁴⁹



Esquema 47

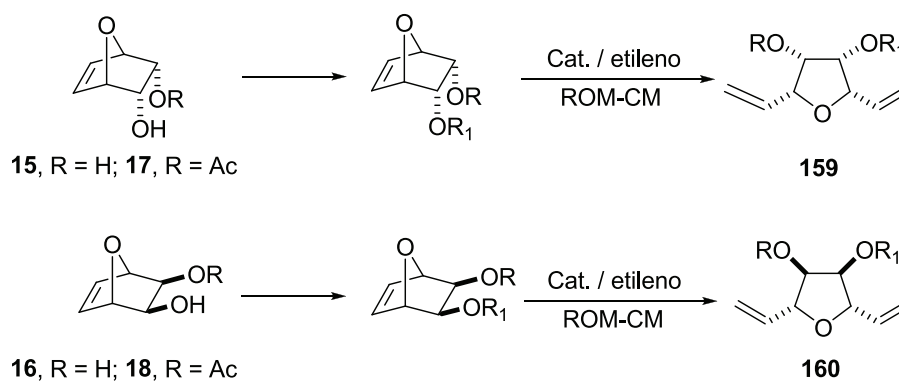
De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la reacción transcurre a través de una secuencia ROM-CM con **119** (Esquema 48).



Esquema 48

¹⁴⁹ Véase la referencia 128a: Arjona, O.; Csáky, A. G.; Murcia, C.; Plumet, J. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 9739-9741.

Teniendo en nuestras manos los compuestos **15**, **16**, **17** y **18** se abre la posibilidad de un sencillo acceso a derivados tetrahidrofuránicos tetrasustituídos de estructuras generales **159** y **160** sin más que llevar a cabo el proceso ROM-CM bajo atmósfera de etileno, como alqueno de cruce (Esquema 49).



Esquema 49

Para una descripción detallada en relación con la importancia de los derivados tetrahidrofuránicos tetrasustituídos como subunidades de productos naturales, así como para la descripción sucinta de los métodos de síntesis más importantes descritos para este tipo de compuestos (incluyendo procesos metatéticos), véase la publicación que acompaña a esta parte de la Memoria (páginas 127-128).

4.4.2 Resumen de resultados.

Los productos de partida empleados en esta parte de la Memoria se indican en la Tabla 10, así como los derivados tetrahidrofuránicos obtenidos mediante la reacción de estos compuestos con el catalizador **103** (5 %) en CH₂Cl₂, bajo atmósfera de etileno y tras 24 h de reacción. En la parte experimental de la publicación que acompaña a esta parte de la Memoria se describen los protocolos correspondientes, indicándose el número de cada compuesto según aparece en dicha publicación y en la presente Tesis.

Entrada	R ₁	R ₂	Producto de partida	Producto final	Rto. (%)
1	H	H	15	166	79
2	H	Ac	17	167	83
3	Ac	Ac	19	168	86
4	Ac	COCH=CH ₂	142	149	92
5	Ac	COCH ₂ CH=CH ₂	161^a	169	85
6	Ac	CO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	162	170	83
7	Ac	CO(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	163	171	86
8	Ac	CO(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	164	172	93
9	Ac	CO-C≡C-CH ₃	165	173	60 ^b

Entrada	R ₁	R ₂	Producto de partida	Producto final	Rto. (%)
10	H	H	16	174	72
11	H	Ac	18	175	74
12	Ac	Ac	33	176	81

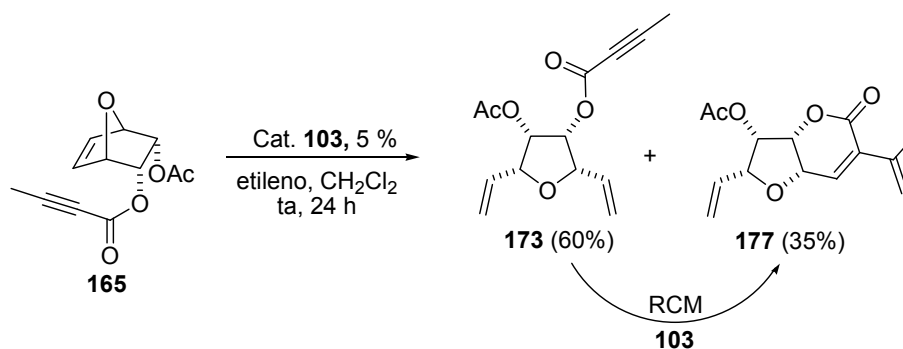
a) En las condiciones de preparación de este compuesto se obtuvo como coproducto el análogo conjugado **161a**.

b) Véase texto.

161a

Tabla 10 Síntesis de tetrahidrofuranos tetrasustituidos a través de la secuencia ROM-CM empleando etileno como alqueno de cruce.

Como se deduce de los resultados indicados en la Tabla 10, los rendimientos fueron en todos los casos buenos ó muy buenos y el único producto aislado fue el derivado tetrahidrofuránico esperado con una única excepción: el éster acetilénico **165**. En este caso se aisló, además del compuesto **173**, el derivado bicíclico **177** con un 35 % de rendimiento (Esquema 50).

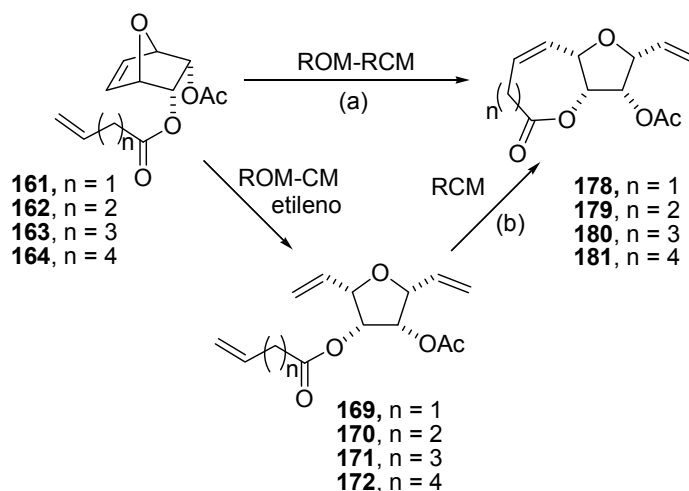


Esquema 50

El producto **177** debe proceder, como se indica en el Esquema 50, de **173** a través de una posterior reacción RCM.

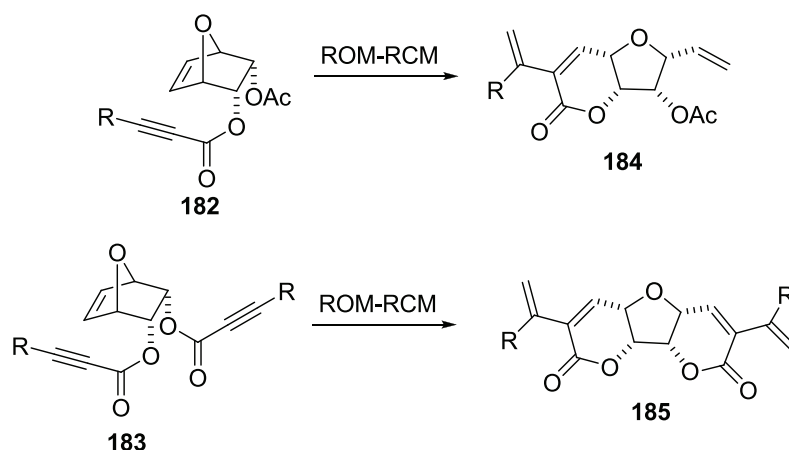
La obtención de **177** nos llevó a plantearnos la posibilidad de obtener compuestos bicíclicos análogos a través de dos posibles secuencias reactivas:

- a) A partir de los correspondientes compuestos oxanorbornénicos **161-164** (Esquema 51a).
- b) A partir de los derivados tetrahidrofuránicos **169-172**, previamente aislados (Esquema 51b).



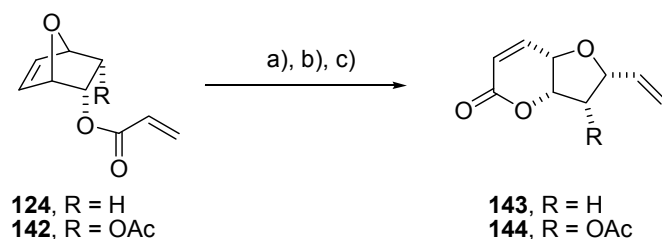
Esquema 51

Adicionalmente, decidimos explorar la transformación de algunos derivados acetilénicos de estructura general **182** y **183** en los correspondientes dienos **184** y **185** a través de la secuencia ROM-RCM (Esquema 52). Este último proyecto, que transcurrió con relativo éxito, será descrito en el apartado 4.7 de este mismo capítulo.



Esquema 52

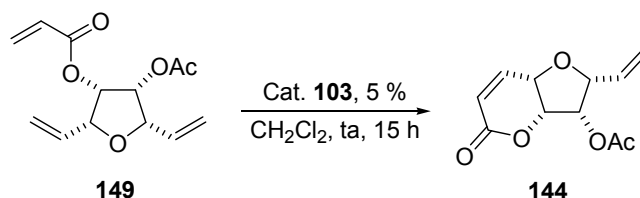
La posibilidad de éxito para la primera de las transformaciones (Esquema 51a) vendría avalada por la fácil transformación de los compuestos **124** y **142** en **143** y **144**, respectivamente empleando los catalizadores **102** y **103** (5 %, 24 h, CH₂Cl₂) en ausencia de etileno, y de **142** en **144** empleando **103** (10 %, 12 h, CH₂Cl₂) bajo atmósfera de etileno (véase el Esquema 46, que reproducimos a continuación).



Condiciones: a) **102**, 5 %, CH₂Cl₂, ta, 12 h, 86 % para **143**; 76 % para **144**.
 b) **103**, 5 %, CH₂Cl₂, ta, 24 h, 89 % para **143**; 88 % para **144**.
 c) **103**, 10 %, CH₂Cl₂, ta, 12 h, atmósfera de etileno, 90 % para **144**.

Esquema 46

Respecto a la segunda de las posibles secuencias sintéticas (Esquema 51b), ya hemos descrito un experimento previo sobre el compuesto **149** empleando **103** (5 %, CH₂Cl₂, ta, 15 h) como catalizador (p. 105).

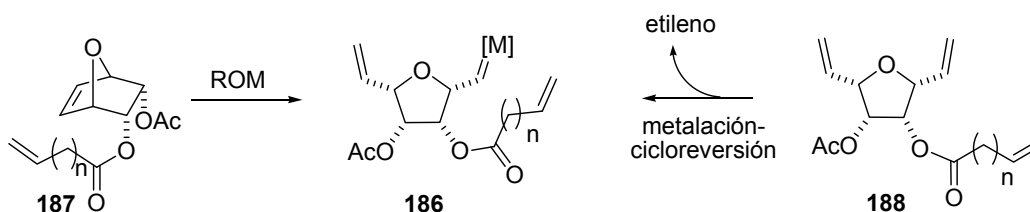


Esquema 53

Pese a las perspectivas favorables que se ofrecían para las transformaciones de los compuestos **161-164** ó **169-172** en las lactonas **178-181** (transformaciones indicadas en el Esquema 51), ninguna de ellas transcurrió con éxito. Así, cuando las reacciones se efectuaron a partir de los sistemas bicíclicos **161-164**, en atmósfera de etileno, variando el disolvente de CH₂Cl₂ a tolueno, variando la temperatura desde la ambiente (CH₂Cl₂) a 80 °C (tolueno), modificando el catalizador (**102** ó **103**, no fué empleado **101** debido a los antecedentes desfavorables de reacción con sustratos electrodeficientes), variando las concentraciones de ambos catalizadores (2 %, 5 % y 10 %) y los tiempos de reacción (12, 15, 24 y 48 h), tan sólo se obtuvieron rendimientos variables de los correspondientes derivados tetrahidrofuránicos **169-172** (36 experimentos para cada compuesto, **161-164**, en total 144 experimentos). Las reacciones de los sistemas bicíclicos **161-164** en ausencia de etileno, se llevaron a cabo variando las condiciones experimentales en el mismo intervalo que en el caso anterior. Pese a la total consumición total de los productos de partida, no fue posible aislar ningún producto caracterizable (15 experimentos para cada compuesto, **161-164**, en total 60 experimentos).

Por otra parte, las reacciones sobre los derivados tetrahidrofuránicos aislados **169-172** se llevaron a cabo solamente empleando el catalizador **103**, en CH₂Cl₂ (temperatura ambiente) y tolueno (80 °C), modificando las concentraciones (2 %, 5 % y 10 %) y los tiempos de reacción (12, 15 y 24 h). Los resultados en estos casos fueron variables, comprendiendo desde la recuperación de los productos de partida (ta, concentración del catalizador 2 %) hasta la obtención de mezclas complejas de reacción a partir de las cuáles no fue posible, en ningún caso, aislar producto alguno identificable (18 experimentos para cada compuesto **169-172**, en total 72 experimentos).

El hecho de que la reacción tenga lugar tan sólo para la obtención del sistema fusionado de 6 eslabones (**143** ó **144**) merece, en nuestra opinión, algún comentario. En todos los casos se está discutiendo sobre un proceso RCM llevado a cabo sobre la especie **186** generada a partir del alqueno bicíclico **187** ó a partir del derivado tetrahidrofuránico **188** (Esquema 54).



Esquema 54

La facilidad del proceso de ciclación vendrá determinada, al menos de forma parcial, por la entalpía de activación y por el factor probabilístico en cuanto al encuentro de los dos extremos reactivos (entropía de activación). El primero de los factores es el reflejo, al menos en parte, de la tensión anular del sistema formado, lo que depende de su tamaño. Si consideramos los valores de tensión anular $[\Delta H^{\circ}(t)]$ (Tabla 11) para los sistemas cíclicos (hidrocarburos) entre 6 y 10 eslabones¹⁵⁰ (tamaño de los anillos presentes en los compuestos **178-181**), podemos concluir que el compuesto de seis eslabones está claramente favorecido respecto a los de tamaño superior. Indudablemente, a este factor desfavorable habría que añadir el también desfavorable factor entrópico en el caso de los anillos de tamaño superior al de seis eslabones. Un buen número de ejemplos que corroboran esta tendencia han sido recogidos en una referencia antes citada.¹⁵¹

¹⁵⁰ Engler, E. M.; Andose, D. J.; Schleyer, P. Von R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8005. Referencia citada en 137m; Ghosh, S.; Ghosh, S.; Sarkar, N. *J. Chem. Sci.*, **2006**, *118*, 223-235; p. 228.

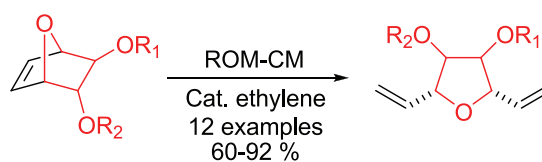
¹⁵¹ Véase la referencia 137m, recogida en la referencia inmediatamente anterior 150, p. 228-234.

Tamaño anular	$\Delta H^\circ(t)^a$ Kcal/mol
6	0.0
7	6.3
8	9.6
9	12.6
10	12.0

a) Valores relativos.

Tabla 11 Tensión anular en anillos de 6-10 eslabones.

A Straightforward Synthesis of 2,3,4,5-Tetrasubstituted Tetrahydrofuran Derivatives



Synthesis **2008**, 3516-3524

A Straightforward Synthesis of 2,3,4,5-Tetrasubstituted Tetrahydrofuran Derivatives

Ana Aljarilla and Joaquín Plumet*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain

Fax: 34913944103

E-mail: plumety@quim.ucm.es

Received 11 June 2008; revised 4 July 2008

Dedicated to Prof. José Maria Saá, Universitat de les Illes Balears, on the occasion of his 60th birthday

Abstract: A concise synthesis of 2,3,4,5-tetrasubstituted tetrahydrofurans starting from furan via 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-diol (2,3-dihydroxy-7-oxanorbornene) derivatives is reported. The key step of these transformations was the sequence ring-opening metathesis-cross metathesis (ROM-CM) reactions of the oxabicyclic compounds in the presence of ethylene and using commercially available 2nd generation Hoveyda-Grubbs catalyst.

Key words: metathesis, tetrahydrofurans, Hoveyda-Grubbs catalyst, oxabicyclic compounds

Substituted tetrahydrofurans are structural subunits of many natural products and other biologically active molecules such as annonaceous acetogenins,¹ polyethers ionophores,² lignans,³ and macrolides⁴ among others.⁵ On the other hand, densely substituted tetrahydrofuran derivatives are useful intermediates for the synthesis of more complex structures. As a result, the stereoselective construction of this kind of compound has been the

¹ See, for instance, the following reviews: (a) Bermejo, A.; Figadere, B.; Zafra-Polo, M. C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortés, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 269. (b) For a review on the synthesis of the tetrahydrofuran ring core of some of these compounds, see: Hu, T. S.; Wu, Y. L.; Yao, Z. J. *Med. Chem. Bioact. Nat. Prod.* **2006**, 399. (c) Maezaki, N.; Kojima, N.; Tanaka, T. *Synlett* **2006**, 993.

² Review: Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407.

³ Review: Saleem, M.; Kim, H. J.; Ali, M. S.; Lee, Y. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 696.

⁴ Review: Kang, E. J.; Lee, E. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4348.

⁵ For instance, furan fatty acids (F-acids), for a review see: Spitteller, G. *Lipids* **2005**, *40*, 755; and references therein.

subject of extensive research,⁶ although reports concerning the synthesis of tri- and tetrasubstituted tetrahydrofurans are relatively scarce.⁷

Metathesis reactions⁸ have been applied to the stereoselective synthesis of tetrahydrofurans using different reaction sequences. For instance, the two-steps sequence ring-closing metathesis (RCM)-catalytic hydrogenation (Scheme 1, route a) have been used for the synthesis of substituted tetrahydrofuran derivatives, mainly 2,5-disubstituted compounds.⁹ This sequence was also carried out in one-pot procedure via in situ generation of the appropriate ruthenium hydride (Scheme 1, route b).¹⁰ The procedure can be considered within the general method known as “Concurrent Tandem Catalysis (CTC)”¹¹ which has been especially useful in the field of the metathesis reactions.¹²

⁶ For a general review on the synthesis of tetrahydrofurans covering the literature published between 1993 and 2005 see: (a) For selected reviews on specific synthetic methods prior to this reference, see: Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261. (b) Martius da Silva, F.; Jones, J.; de Mattos, C. S. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 393. (c) Padwa, A. *J. Organometal. Chem.* **2005**, *690*, 5525. (d) Lee, E. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2073. (e) Wolfe, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 571; f) Piccialli, V. *Synthesis*, **2007**, 2585.

⁷ See ref. 6a. For other selected, more recent reports concerning the synthesis of tetrasubstituted tetrahydrofurans, see: (a) Akindele, T.; Marsden, S. P.; Cumming, J. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3685. (b) Kumar, V.; Gauniyal, H. M.; Shaw, A. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2069. (c) Hanessian, S.; Reddy, G. J. *Synlett* **2007**, 475. (d) Kollmann, S.; Frohlich, R.; Hoppe, D. *Synthesis* **2007**, 883. (e) Colobert, F.; Choppin, S.; Ferreira-Mederos, L.; Obringer, M.; Luengo-Arratta, S.; Urbano, A.; Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4451. (f) Nasveschuk, C. G.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 612.

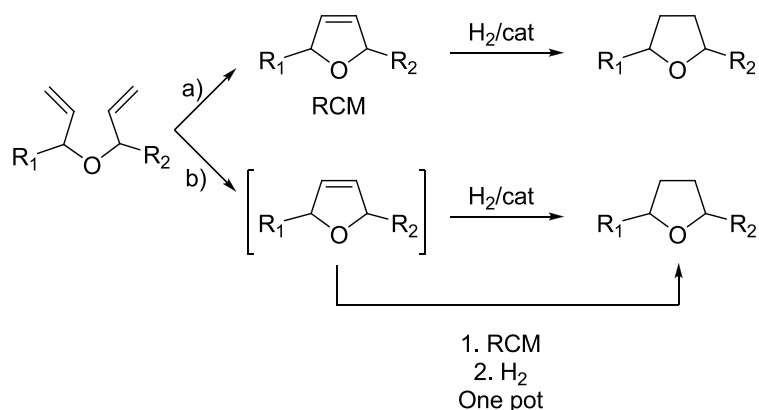
⁸ For a general treatise, see: (a) See also: *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**, see in particular, Vol. 2: *Applications in Organic Synthesis*. (b) For further selected reviews covering the synthesis of heterocyclic compounds using metathetical reactions, see: Grubbs, R. H.; Trnka, T. M. in “*Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis, In Ruthenium in Organic Synthesis*; Murahashi, S. I. Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, Chap. 6. (c) Felpin, F. X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693. (d) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239. (e) Walters, M. A. *Recent Advances in the Synthesis of Heterocycles via Ring-Closing Metathesis*, in *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Chap. 1, Vol. 15; Gribble, G. W.; Joule, J. A. Eds.; Pergamon: Oxford, **2003**. (f) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. (g) Martin, S. F. *Pure and Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1207. (h) Schmid, B.; Hermanns, J. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1363. (i) Clark, J. S. *Chem. Commun.* **2006**, 3571. (j) Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5109. (k) Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. L.; Rahman, H.; Roy, B. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3919.

⁹ See ref. 6a, p 276 and references therein.

¹⁰ Louie, J.; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312.

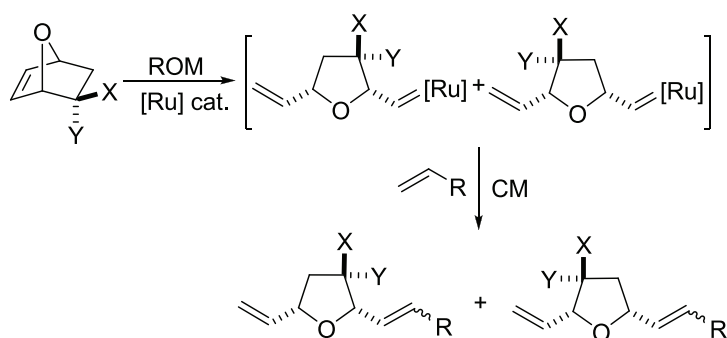
¹¹ Concurrent Tandem Catalysis methodology involves the cooperative action of two or more catalytic cycles in a single reactor. For general reviews, see: (a) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754. (b) Wasilke, J. C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.

¹² For selected reviews, see: (a) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865. (b) Schmidt, B. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 469. (c) Schmidt, B. *J. Mol. Catal.(A): Chem.* **2006**, *254*, 53. (d) Dragutan, V.; Dragutan, I. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5129.



Scheme 1 Metathetical reactions used for the synthesis of substituted tetrahydrofurans

One popular alkene metathesis strategy for the synthesis of tetrahydrofurans involves the ring-opening metathesis-cross metathesis (ROM-CM) tandem reactions of 7-oxanorbornene derivatives (Scheme 2).¹³



Scheme 2 The ROM-CM sequence in 2-substituted 7-oxanorbornene derivatives

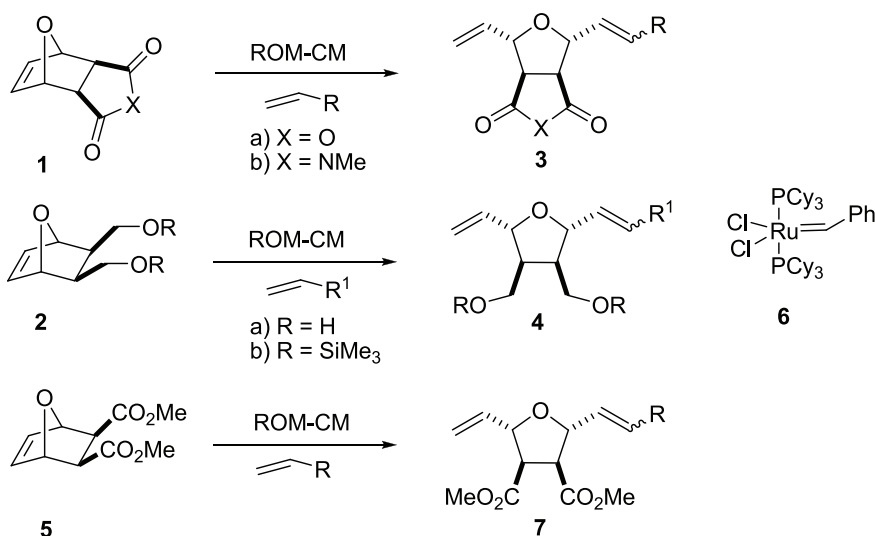
This sequence has been mainly applied to the synthesis of 2,3,4,5-tetrasubstituted tetrahydrofurans¹⁴ providing, in some cases, high levels of regioselectivity¹⁵ when an alkene different to ethylene was used as the CM partner. Regarding the application of this method to the synthesis of 2,3,4,5-tetrasubstituted tetrahydrofurans, only compounds showing the same substituents at the positions 2 and 3 in the starting 7-oxanorbornene derivative have, to the

¹³ (a) Review: Arjona, O.; Csáký, A. G.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 611. (b) See also: Arjona, O.; Csáký, A. G.; Plumet, J. *Synthesis* **2000**, 857. (c) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900.

¹⁴ Arjona, O.; Csáký, A. G.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9739.

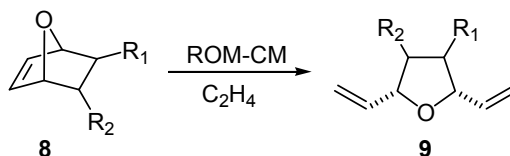
¹⁵ Liu, Z.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 131.

best of our knowledge, been tested. For instance, compounds **1** and **2** (Scheme 3)¹⁶ gave the tetrahydrofurans **3** and **4**, whereas **5** reacted with phenyl vinyl selenide in the presence of ruthenium carbene **6** to give **7** as 84:16 mixture of olefin diastereoisomers.¹⁷



Scheme 3 The ROM-CM sequence in 2,3-disubstituted-7-oxanorbornene derivatives

In this context, the synthesis of 2,3,4,5-tetrasubstituted tetrahydrofurans starting from 7-oxanorbornene derivatives with different substitution at the positions 2 and 3 (compounds **8**, Scheme 4), may complement the applicability of the method. In particular, using ethylene as CM reagent, tetrahydrofurans **9** should be expected. In this report we disclose our results in this field.

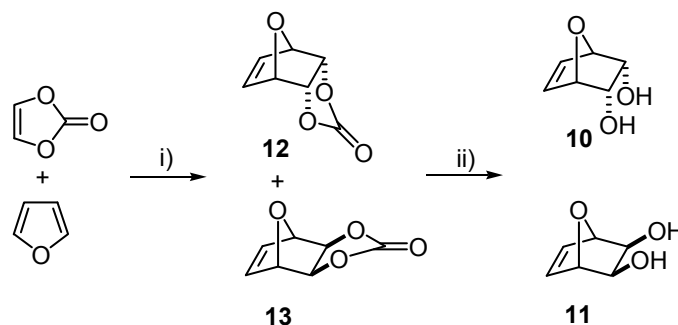


Scheme 4 Synthesis of tetrasubstituted tetrahydrofuran derivatives by ROM-CM of 2,3-disubstituted 7-oxanorbornenes

¹⁶ (a) Schneider, M. F.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 411. (b) Schneider, M. F.; Lucas, N.; Velder, J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 257.

¹⁷ Katayama, H.; Unishima, H.; Nishioka, T.; Wada, C.; Nagao, M.; Ozawa, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4513.

In a previous report¹⁸ we described the synthesis of diols **10** and **11** (Scheme 5) by reaction of furan and vinylene carbonate followed by hydrolysis and chromatographic separation of both compounds. Although the yield and stereoselectivity of the Diels-Alder reaction was improved regarding other previously reported synthesis,¹⁹ we have further improved the reaction in yield (90 %) and stereoselectivity (ratio **12/13** 4:1) achieving the reaction under high pressure (13 kbar) using furan as solvent.



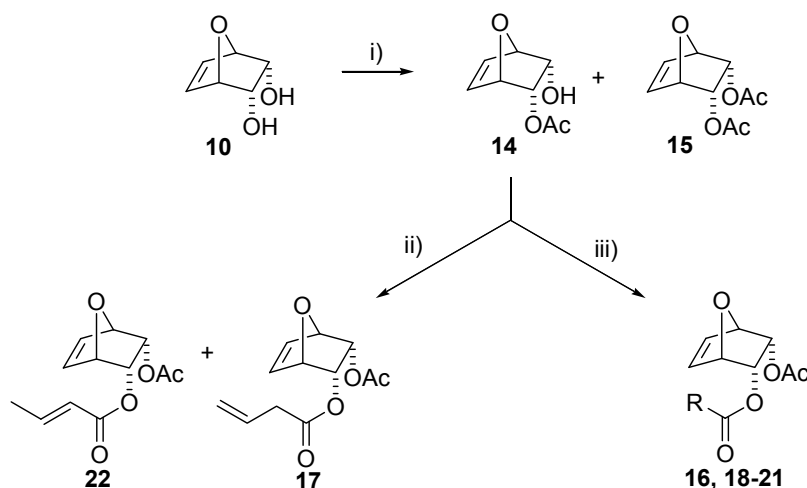
Scheme 5 Diels-Alder reaction of furan and vinylene carbonate; synthesis of 2,3-dihydroxy-7-oxanorbornenes. *Reagents and conditions:* (i) (a) sealed tube, 150 °C, 12 h, 66 %, ratio **12/13** 3.5:1;¹⁸ (b) high pressure (13 kbar), furan, 90 %, ratio **12/13** 4:1; (ii) (a) K₂CO₃, MeOH, r.t., 24 h; (b) Column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 1:1), combined yield **10** + **11** 96 %.¹⁸

Monoester **14** and diester **15** were isolated by reaction of **10** with vinyl acetate²⁰ in the presence of lipase of *Candida cylindracea* (CCL) after separation by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3, see experimental section). From **14**, compounds **16-21** were obtained by reaction with the corresponding carboxylic acid (DCC, DMAP, CH₂Cl₂, compound **17**) or by reaction with the respective acyl chloride (Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, compounds **16** and **18-21**). It should be pointed out that in the case of the synthesis of compound **17**, minor amounts (18-20 %) of **22** were also isolated under the described conditions (Scheme 6).

¹⁸ Aljarilla, A.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Synlett* **2006**, 831.

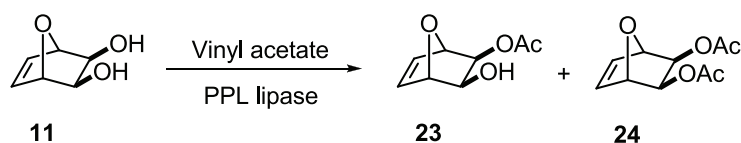
¹⁹ (a) Kowarsli, C. R.; Sarel, S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 117; (b) Baran, A.; Kazaz, C.; Secen, H.; Sütbeyaz, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3643.

²⁰ Enzymatic desymmetrization of diol **10** by transformation in enantiomerically enriched monoacetate (-)-**14** (83 %, 92 % ee) in the presence of CCL has been reported in ref. 18. In the present report products with different values of ee (not determined) have been used.



Scheme 6 Synthesis of 2,3-disubstituted-7-oxanorbornene derivatives **14-22** from diol **10**. *Reagents and conditions:* (i) vinyl acetate, CCL; (ii) but-3-enoic acid, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, then r.t., 24 h, isolated yields after column chromatography: **17** (75 %); **22** (20 %); (iii) RCOCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, r.t., 24 h, R = CH=CH₂ (**16**, 85 %); R = (CH₂)₂CH=CH₂ (**18**, 83 %); R = (CH₂)₃CH=CH₂ (**19**, 96 %); R = (CH₂)₄CH=CH₂ (**20**, 98 %); R = C≡CMe (**21**, 90 %).

In the same fashion, starting from diol **11**, compounds **23** and **24** (Scheme 7) were also obtained.²¹

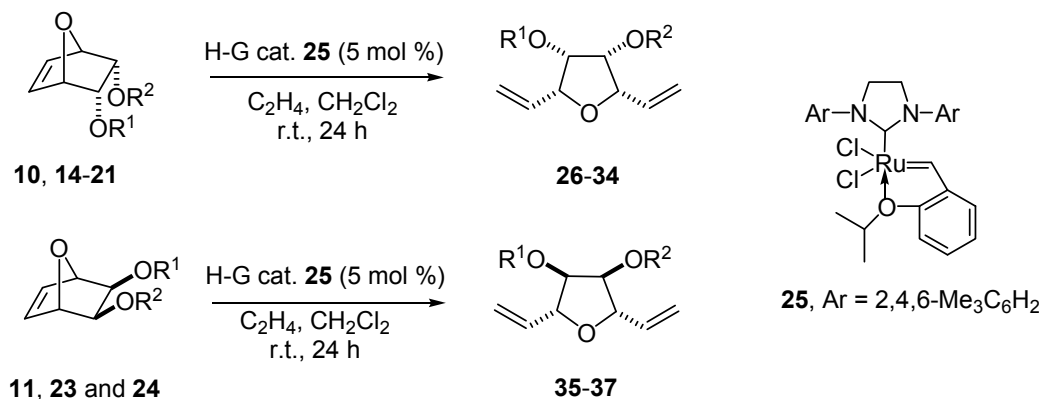


Scheme 7 Synthesis of 2,3-disubstituted 7-oxanorbornene derivatives **23** and **24** from diol **11**

According with our previous assumption, tetrahydrofurans **26-37** were obtained in excellent yields from the oxanorbornene derivatives **10-24** using 2nd generation Hoveyda-

²¹ Enzymatic desymmetrization of diol **11** has been carried out by transformation in enantiomerically enriched monoacetate (-)-**23** (83 %, 91 % ee determined by ¹⁹F NMR spectroscopy of the corresponding Mosher's ester derivative) using enzyme pig pancreatic lipase (PPL). Full details together with determination of the absolute configuration of compounds (-)-**14** and (-)-**23** are now in progress and will be reported in due course.

Grubbs (H-G) catalyst **25**²² under an ethylene atmosphere (CH₂Cl₂, r.t., 24 h). The results are summarized in Scheme 8 and Table 1.



Scheme 8 ROM-CM reactions of 2,3-disubstituted 7-oxanorbornenes

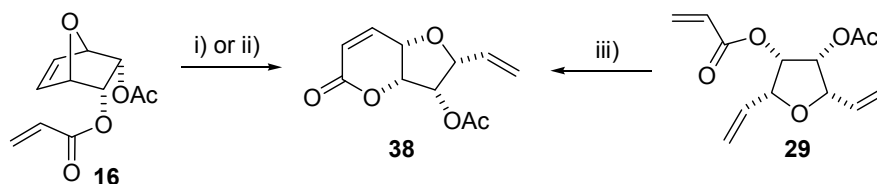
Table 1 ROM-CM reactions of 2,3-Disubstituted 7-Oxanorbornenes (Scheme 8)

Entry	Substrate	R ¹	R ²	Product	Yield (%)
1	10	H	H	26	79
2	14	H	Ac	27	83
3	15	Ac	Ac	28	86
4	16	Ac	COCH=CH ₂	29	92
5	17	Ac	COCH ₂ CH=CH ₂	30	85
6	18	Ac	CO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	31	83
7	19	Ac	CO(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	32	86
8	20	Ac	CO(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	33	93
9	21	Ac	COC≡CCH ₃	34	60 ^a
10	11	H	H	35	72
11	23	H	Ac	36	74
12	24	Ac	Ac	37	81

^a Obtained together with **39** (35 %), see Scheme 10.

²² Commercially available 2nd generation Hoveyda Grubbs shows efficiencies similar to 2nd generation Grubbs catalyst but with different substrate selectivity. Specifically it catalyzes RCM, ROM and CM reactions of electron deficient substrates.

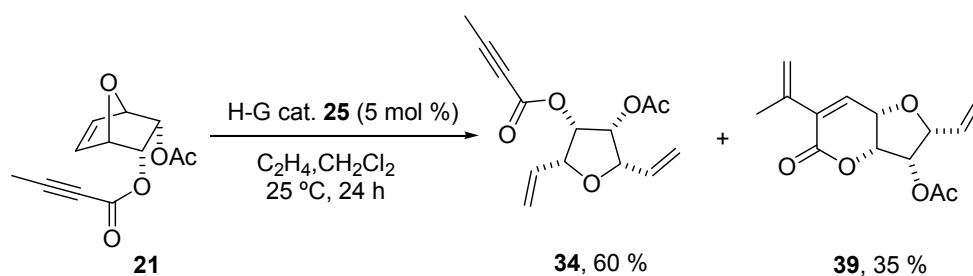
From the inspection of these results some comments are convenient. Previously we have described the transformation of compound **16** into lactone **38** (90 %, Scheme 9) achieving the reaction in the presence of ethylene and catalyst **25** (10 %) for 12 hours.²³ From the comparison of this result with that here described (Table 1, entry 4), we can conclude that modification of the reaction conditions (concentration of the catalyst and reaction time) may modify the chemoselectivity of the reaction giving tetrahydrofuran derivative **29** or lactone **38**. It should be pointed out that compound **16** was transformed into lactone **38** achieving the reaction in absence of ethylene (5 % H-G catalyst **25**, 24 h, 88 %).



Scheme 9 Synthesis of lactone **38** by ROM-RCM reactions. *Reagents and conditions:* (i) H-G catalyst **25** (10 %), ethylene, CH₂Cl₂, r.t., 12 h, 90 %;¹⁸ (ii) H-G catalyst **25** (5%), CH₂Cl₂, r.t., 24 h, 88 %; (iii) H-G catalyst **25** (5%), CH₂Cl₂, r.t., 15 h, conversion to **38**, 100 %. In this experiment compound **38** was not isolated from the crude reaction mixture.

These results prompted us to investigate the transformations of tetrahydrofurans **30-33** and the oxanorbornene derivatives **17-20** into the related bicyclic lactones. Unfortunately and after considerable experimentation using very different experimental conditions (catalyst, temperature, solvent, and reaction time) we were unable to achieve this objective. Only one exception to this general behaviour has been observed in the case of the reaction of compound **21**, in which 35 % of product **39** arising from the RCM reaction. In consequence the synthesis of bicyclic lactones appeared to be only possible starting from compounds **16** or **21** (Scheme 9 and 10). In the remaining cases only the transformation of these compounds into the tetrasubstituted tetrahydrofuran derivatives could be optimized.

²³ For a related transformation see: Chandler, C. L.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3493.



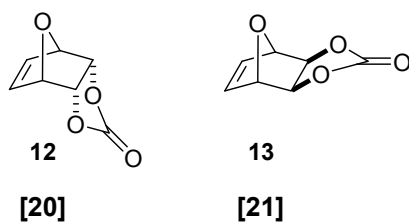
Scheme 10 Metathesis reaction of compound **21**

In summary, in this report a convenient procedure for the synthesis of 2,3,4,5-tetrasubstituted tetrahydrofuran derivatives starting from easily available compounds is reported. This procedure constitutes a new method for the transformation of the 7-oxabicyclo[2.2.1]heptene scaffold to be added to others previously reported involving the oxa-bridge cleavage.²⁴

All reactions were carried out under an argon atmosphere employing standard techniques in handling materials. All solvents were reagent grade. CH_2Cl_2 was freshly distilled from CaH_2 . All other reagents and solvents were used as supplied. Flash chromatography was performed with silica gel 60 (230-400 mesh). Yields refer to chromatographically and spectroscopically pure compounds unless otherwise noted. 1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker 300-AM (300 MHz) and Bruker AM-500 (500 MHz) spectrometers in $CDCl_3$. Assignments of proton (1H NMR) and carbon (^{13}C NMR) signals used DEPT 135, COSY-45, HMQC and HMBC experiments. MS data were obtained in a quadrupole mass spectrometer HP-5989-A at the Complutense University Madrid. Melting points are uncorrected and were determined using a Gallenkamp instrument. Optical rotations were recorded on a Perkin-Elmer 241 MC polarimeter. IR spectra were obtained on a Perkin-Elmer apparatus in soln of $CHCl_3$. Elemental analyses were carried out using a Perkin-Elmer 2400 CHN apparatus at the Complutense University Madrid. High-pressure reactions were carried out by using an ordinary high-pressure apparatus U-101 (Unipress Equipment Division, High Pressure Research Center, Polish Academy of Sciences) at the Department of Organic Chemistry, University of Extremadura, Badajoz, Spain.

²⁴ For selected reviews see: (a) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521. (b) Arjona, O.; Plumet, J. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 571. (c) Lautens, M.; Fagnou, K.; Hierbert, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 48.

The synthesis of compounds **12** and **13** (sealed tube, 150 °C, 12 h, 66%, ratio **12/13** 3.5:1) was previously described.¹⁸ Although the *exo/endo* mixture (**12** + **13**) may be used for the synthesis of diols **10** and **11** we have isolated both compounds by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3). Spectroscopic and analytical data for **12** and **13** match with those reported in ref. 19b. For instance, compound **12**: mp 143-146 °C (Lit.^{19b} 144-146 °C); compound **13**: mp 136-139 °C (Lit.^{19b} 130-132 °C).



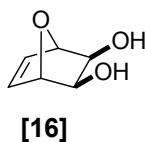
cis-endo and *cis-exo*-5,6-(Carbonyldioxy)-7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (**12** and **13**) [20, 21]

From furan (4.84 mL, 51.7 mmol, 20.0 equiv) and vinylene carbonate (0.16 mL, 2.5 mmol, 1.0 equiv). After 3 d at 13 kbar and r.t., 100 % conversion into a mixture **12/13** (4:1, ¹H NMR) was observed. From this mixture cycloadducts **12** and **13** were not isolated.

cis-endo-7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-diol (**10**) [15] and *cis-exo*-7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-diol (**11**) [16]

These compounds were obtained by hydrolysis (K₂CO₃, MeOH, r.t., 24 h)¹⁸ in 96 % combined yield. The spectroscopic data for **10** has been previously reported in ref. 18. Alternatively compounds **10** and **11** can be obtained by independent hydrolysis of **12** (96 %) and **13** (96 %), respectively.

cis-exo-7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-diol (**11**) [16]



White solid; mp 102-107 °C.

IR (CHCl₃): 3436, 3007, 1737, 1375, 1239, 1062 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.33 (t, *J* = 0.8 Hz, 2 H, *H*5, *H*6), 4.76 (t, *J* = 0.8 Hz, 2 H, *H*1, *H*4), 3.84 (s broad, 2 H, *H*2, *H*3), 2.29 (s broad, 2 H, 2 OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 135.62 (C5, C6), 84.17 (C1, C4), 68.41 (C2, C3).

MS (70eV): *m/z* (%) = 128 (M), 111 (10), 97 (18), 83 (18), 71 (31), 57 (55), 43 (100).

Anal. Calcd for C₆H₈O₃ (128.05): C, 56.24; H, 6.29. Found: C, 56.33; H, 6.41.

(1R*,2S*,3S*,4S*)-3-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-ol (14) [17] and *cis-endo*-5,6-Diacetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (15) [19]

Enantiomerically enriched (-)-**14** (92 % ee) was obtained as previously described.¹⁸ Spectroscopic and analytical data for **14** were reported in ref. 18. Compound **15** was obtained by reaction of **10** with vinyl acetate in presence of CCL under different experimental conditions. Details on the synthesis of compounds **14** and **15** using this method are showing in Table 2.

Table 2 Experimental Details for the Synthesis of **14** and **15** Using CCL and Vinyl Acetate

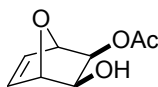
Entry	U (mmol)	Vinyl acetate		Yield	
		(mL/mmol)	t (h)	14	15
1	6000	25	24		80
2	5000	25	24	65	
3	3000	15	6	64	
4	4000	15	6		60
5	3500	10	6		5
6	3000	10	5	83	
7	1700	7.7	6	77	

Spectroscopic and analytical data for **15** match with those reported in ref. 19b; mp 87-88 °C (Lit.^{19b} 81-83 °C).

(1R*,2R*,3R*,4S*)-3-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (23) [18] and *cis-exo*-2,3-Diacetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (24) [33]

Enantiomerically enriched compound **23** (83 %, 91 % ee by ^{19}F NMR Mosher's ester) was obtained by reaction of **11** with vinyl acetate and pancreatic porcine lipase (PPL). Compound **24** was obtained as side product. A typical experimental procedure was as follows: to a soln of **11** (50 mg, 0.39 mmol) in vinyl acetate (2.7 mL, 7 mL/mmol) was added PPL (Fluka) (30 mg, 2000 U/mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 21 h. After this time the crude mixture was filtered through a pad of Celite and purified by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 1:1) to give **23** (54 mg, 83 %) and **24** (13 mg, 16 %) as white crystals. Analytical and spectroscopic data for **24** match with those described in ref. 19b; mp 92-95 °C (Lit.^{19b} 91-92 °C).

(1R*,2R*,3R*,4S*)-3-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (23) [18]



[18]

White solid; mp 103-104 °C.

$[\alpha_D]^{24} -1.96$ (0.92, CHCl_3).

IR (CHCl_3): 3436, 3007, 1737, 1375, 1239, 1062 cm^{-1} .

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 6.42 (dd, J = 6.00, 1.50 Hz, 1 H, H5), 6.37 (dd, J = 6.00, 1.50 Hz, 1 H, H6), 4.86 (t, J = 1.50 Hz, 1 H, H1), 4.78 (t, J = 1.50 Hz, 1 H, H4), 4.73 (d, J = 5.60 Hz, 1 H, H3), 4.00 (d, J = 5.60 Hz, 1 H, H2), 2.17 (s, 3 H, CH_3CO_2).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 170.56 (CH_3CO_2), 136.05 (C5), 135.01 (C6), 84.30 (C4), 81.39 (C1), 70.69 (C3), 68.42 (C2), 20.90 (CH_3CO_2).

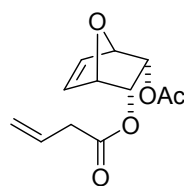
MS (70eV): m/z (%) = 170 (M), 111 (10), 97 (18), 83 (18), 71 (31), 57 (55), 43 (100).

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$ (170.06): C, 56.47; H, 5.92. Found: C, 56.60; H, 6.79.

(rac)-3-endo-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-yl But-3-enoate (17) [161] and (rac)-3-endo-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-yl (2E)-But-2-enoate (22) [161a]

To a soln of **14** (120.0 mg, 0.70 mmol) in CH₂Cl₂ (3.5 mL, 5mL/mmol), a mixture of but-3-enoic acid (0.08 mL, 0.92 mmol), DCC (175 mg, 0.85 mmol), and DMAP (26.0 mg, 0.22 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 24 h. After this time the crude mixture was filtered through Celite and the residue washed with CH₂Cl₂. The solvent was removed in vacuo to give a yellow product that was purified by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 4:1) to give pure **17** (126.0 mg, 75 %) and pure **22** (33.0 mg, 20 %).

But-3-enoate **17** [161]



[161]

Colorless oil.

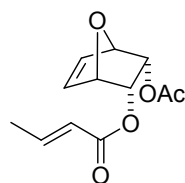
IR (CHCl₃): 3020, 1737, 1215, 667 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.49 (dd, J = 2.42, 1.61 Hz, 2 H, H5, H6), 5.69 (m, 1 H, CH₂=CHCH₂CO₂), 5.19 (t, J = 1.47 Hz, 1 H, H3), 5.17 (m, 3 H, H2, CH₂=CHCH₂CO₂), 5.12 (m, 2 H, H1, H4), 3.06 (dt, J = 6.99, 1.45 Hz, 2 H, CH₂=CHCH₂CO₂), 2.01 (s, 3 H, CH₃CO₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.92 (CH₃CO₂), 170.42 (CH₂=CHCH₂CO₂), 135.28, 135.14 (C5, C6), 130.13 (CH₂=CHCH₂CO₂), 119.23 (CH₂=CHCH₂CO₂), 79.31, 79.15 (C2, C3), 69.31, 69.14 (C1, C4), 39.15 (CH₂=CHCH₂CO₂), 20.91 (CH₃CO₂).

MS (70 eV): m/z (%) = 238 (M), 128 (3), 98 (9), 69 (100), 68 (23), 56 (40), 39 (6).

Anal. Calcd for C₁₂H₁₄O₅ (238.08): C, 60.50; H, 5.92. Found: C, 50.55; H, 5.94.

But-2-enoate 22 [161a]**[161a]**

Colorless oil.

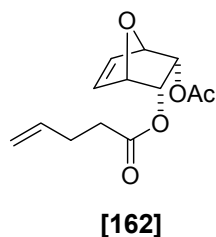
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.95 (m, 1 H, CH₃-CH=CHCO₂), 6.49 (s, 2 H, H5, H6), 5.78 (dq, J = 15.63, 1.71 Hz, 1 H, CH₃CH=CHCO₂), 5.19 (m, 2 H, H2, H3), 5.14 (m, 1 H, H1 or H4), 5.11 (m, 1 H, H1 or H4), 1.99 (s, 3 H, CH₃CO₂), 1.88 (dd, J = 6.98, 1.16 Hz, 3 H, CH₃CH=CHCO₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.92 (CH₃CO₂), 170.42 (CH₃CH=CHCO₂), 135.28, 135.14 (C5, C6), 130.13 (CH₃CH=CHCO₂), 119.23 (CH₃CH=CHCO₂), 79.31, 79.15 (C2, C3), 69.31, 69.14 (C1, C4), 39.15 (CH₃CH=CHCO₂), 20.91 (CH₃CO₂).

***rac*-3-endo-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-yl Alkenoates 16 and 18-21;
General Procedure**

To a soln **14** (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ was added Et₃N (1.5 equiv). The soln was cooled to 0° C and then a mixture of the corresponding acyl chloride and DMAP (0.1 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 24 h. After this time HCl 0.5 M was added. The crude mixture was washed with sat. NaHCO₃ soln and sat. NaCl soln and the organic layer dried (MgSO₄). After filtration, the solvent was removed in vacuo to give the corresponding crude diester, which was purified as indicated in each case.

Enantiomerically enriched (-)-3-endo-acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-yl acrylate (**16**) (92 % ee) was obtained as described in ref. 18. Spectroscopic and analytical data for this compound were also described therein.

***rac*-3-endo-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-yl Pent-4-enoate (18) [162]**

Following the general procedure using **14** (150.0 mg, 0.88 mmol) in CH_2Cl_2 (5.3 mL, 5 mL/mmol), Et_3N (0.18 mL, 1.76 mmol), pent-4-enoyl chloride (0.27 mL, 1.76 mmol), and DMAP (11.0 mg, 0.09 mmol). The crude yellow product was purified by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) to give pure **18** (185.0 mg, 83 %) as a colorless oil.

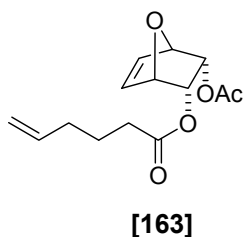
IR (CHCl_3): 3018, 2979, 1663, 1344, 855 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.46 (s, 2 H, H5, H6), 5.80 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.13 (m, 2 H, H2, H3), 5.09 (m, 2 H, H1, H4), 5.04 (d, J = 17.0 Hz, 1 H, $\text{CH}_{2\text{trans}}=\text{CH}$), 5.00 (d, J = 10.41 Hz, 1 H, $\text{CH}_{2\text{cis}}=\text{CH}$), 2.34 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 2.00 (s, 3 H, CH_3CO_2).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 172.43 [$(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2$], 170.42 (CH_3CO_2), 136.76 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 135.24, 135.21 (C5, C6), 116.11 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 79.20, 79.12 (C2, C3), 69.23, 69.08 (C1, C4), 33.56 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 29.06 ($=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 20.95 (CH_3CO_2).

MS (70 eV): m/z (%) = 252 (M), 153 (3), 142 (2), 127 (3), 109 (10), 99 (6), 85 (16), 83 (52), 55 (93), 43 (100), 39 (13).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (252.10): C, 61.90; H, 6.39. Found: C, 61.88; H, 6.36.

***rac*-3-endo-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-yl Hex-5-enoate (19) [163]**

Following the general procedure using **14** (80.0 mg, 0.47 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL, 5 mL/mmol), hex-5-enoic acid (0.085 mL, 0.71 mmol), DCC (146 mg, 0.71 mmol), and DMAP (12.0 mg, 0.12 mmol). The yellow product was purified by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) to give pure **19** (119.0 mg, 96 %) as a colorless oil.

IR (CHCl_3): 3077, 2977, 1739, 1235, 1087, 910, 727 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.46 (s, 2 H, H5, H6), 5.76 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.12 (m, 4 H, H1, H2, H3, H4), 5.02 (dm, J = 17.2 Hz, 1 H, $\text{CH}_{2\text{trans}}=\text{CH}$), 4.99 (dm, J = 10.42 Hz, 1 H,

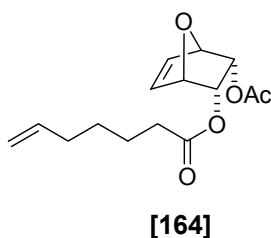
$CH_{2cis}=CH$), 2.23 (t, $J = 7.50$ Hz, 2 H, CH_2CO_2), 2.08 (q, $J = 7.50$ Hz, 2 H, $=CHCH_2$), 1.99 (s, 3 H, CH_3CO_2), 1.67 (q, $J = 7.50$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CO_2$).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.90$ [$(CH_2)_3CO_2$], 170.35 (CH_3CO_2), 137.76 ($CH_2=CH$), 135.14, 135.13 (C5, C6), 115.84 ($CH_2=CH$), 79.10, 79.04 (C2, C3), 69.15, 68.89 (C1, C4), 33.44 (CH_2CO_2), 33.22 ($=CH-CH_2$), 24.22 (CH_3CO_2), 20.88 ($CH_2CH_2CO_2$).

MS (70 eV): m/z (%) = 266 (M), 239 (24), 141 (29), 114 (39), 97 (93), 83 (27), 69 (82), 55 (80), 43 (69), 41 (100).

Anal. Calcd for $C_{14}H_{18}O_5$ (266.12): C, 63.15; H, 6.81. Found: C, 63.18; H, 6.84.

***rac*-3-endo-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-yl Hept-6-enoate (20) [164]**



Following the general procedure using **14** (80.0 mg, 0.47 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL, 5 mL/mmol), hept-6-enoic acid (0.096 mL, 0.71 mmol), DCC (145.0 mg, 0.71 mmol), and DMAP (12.0 mg, 0.12 mmol). The crude yellow product was purified by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) to give pure **20** (129.0 mg, 98 %) as a colorless oil.

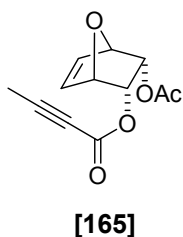
IR ($CHCl_3$): 3054, 2958, 1737, 1265, 739, 705 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.46$ (s, 2 H, H5, H6), 5.78 (m, 1 H, $CH_2=CH$), 5.12 (m, 4 H, H1, H2, H3, H4), 5.01 (dm, $J = 17.41$ Hz, 1 H, $CH_{2trans}=CH$), 4.96 (dm, $J = 10.00$ Hz, 1 H, $CH_{2cis}=CH$), 2.26 (t, $J = 7.60$ Hz, 2 H, CH_2CO_2), 2.26 (q, $J = 7.60$ Hz, 2 H, $CHCH_2$), 1.99 (s, 3 H, CH_3CO_2), 1.59 (q, $J = 7.60$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CO_2$), 1.41 (q, $J = 7.60$ Hz, 2 H, $CH_2(CH_2)_2CO_2$).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 173.09$ [$(CH_2)_4CO_2$], 170.46 (CH_3CO_2), 138.72 ($CH_2=CH$), 135.24, 135.22 (C5, C6), 115.22 ($CH_2=CH$), 79.20, 79.13 (C2, C3), 69.24, 68.98 (C1, C4), 34.14 (CH_2CO_2), 33.72 ($=CH-CH_2$), 28.63 ($CH_2(CH_2)_2CO_2$), 24.65 ($CH_2CH_2CO_2$), 20.99 (CH_3CO_2).

MS (70 eV): m/z (%) = 280 (M), 253 (4), 170 (4), 141 (3), 111 (27), 98 (9), 83 (43), 69 (15), 55 (100), 43 (50), 39 (13).

Anal. Calcd for $C_{15}H_{20}O_5$ (280.13): C, 64.27; H, 7.19. Found: C, 64.31; H, 7.22.

rac-3-endo-Acetoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-yl But-2-ynoate (21) [165]

Following the general procedure using **14** (90.0 mg, 0.53 mmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL, 5 mL/mmol), butynoic acid (89.0 mg, 1.06 mmol), DCC (218.3 mg, 1.06 mmol), and DMAP (13.0 mg, 0.13 mmol). The crude yellow product was purified by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 4:1) to give pure **21** (113.0 mg, 90 %) as a colorless oil.

IR (CHCl₃): 3394, 3029, 2925, 2238, 1744, 1708, 1265, 1233, 1102, 1031, 744 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.52 (dd, *J* = 3.10, 1.84 Hz, 2 H, H5, H6), 5.18 (t, *J* = 3.10 Hz, 2 H, H2, H3), 5.11 (m, 2 H, H1, H4), 2.03 (s, 3 H, CH₃CO₂), 1.98 (s, 3 H, CH₃C≡CCO₂).

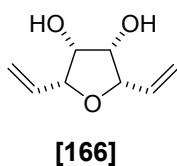
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.41 (CH₃CO₂), 153.00 (CH₃C≡CCO₂), 135.35, 135.08 (C1, C6), 87.21 (CH₃C≡CCO₂), 79.11, 78.85 (C1, C4), 72.00 (CH₃C≡CCO₂), 69.96, 68.78 (C2, C3), 20.89 (CH₃-CO₂), 4.23 (CH₃C≡CCO₂).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 236 (M), 209 (17), 161 (9), 141 (5), 127 (40), 110 (8), 98 (9), 83 (15), 67 (100), 56 (23).

Anal. Calcd for C₁₂H₁₂O₅ (236.02): C, 60.01; H, 5.12. Found: C, 60.04; H, 5.14.

Metathesis Reactions; General Procedure

To a soln of oxanorbornene derivative **10**, **11**, **14-21**, and **23-24** (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ under argon, catalyst **25** (0.05 equiv) in CH₂Cl₂ was added. This mixture was stirred under an atmosphere of ethylene at r.t. for 24 h. After this time, the solvent was removed in vacuo and the crude product was purified as indicated in each case.

(2R*,3R*,4S*,5S*)-2,5-Divinyltetrahydrofuran-3,4-diol (26) [166]

Following the general procedure using **10** (20.0 mg, 0.156 mmol) in CH₂Cl₂ (3.5 mL, 22 mL/mmol) and **25** (5.0 mg, 0.008 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **26** (19.0 mg, 79 %) as a colorless oil.

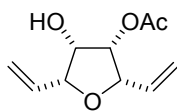
IR (CHCl₃): 3397, 3082, 2923, 2852, 1724, 1645, 1425, 1295, 1129, 993, 929 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.99 (ddd, *J* = 17.33, 10.3, 6.24 Hz, 2 H, 2 CH₂=CH), 5.47 (dt, *J* = 17.33, 1.64 Hz, 2 H, 2 CH_{2trans}=CH), 5.36 (dt, *J* = 10.3, 1.64 Hz, 2 H, 2 CH_{2cis}=CH), 4.40 (m, 2 H, H2, H5), 4.29 (m, 2 H, H3, H4).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 134.36 (2 CH=CH₂), 119.22 (2 CH=CH₂), 81.43 (C2, C5), 73.92 (C3, C4).

Anal. Calcd for C₈H₁₂O₃ (156.08): C, 61.52; H, 7.74. Found: C, 61.57; H, 7.77.

(2R*,3R*,4R*,5S*)-4-Acetoxy-2,5-divinyltetrahydrofuran-3-ol (27) [167]



[167]

Following the general procedure using **14** (40.0 mg, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (5.2 mL, 22 mL/mmol) and **25** (7.2 mg, 0.016 mmol) in CH₂Cl₂ (0.7 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **27** (37.0 mg, 83 %) as a colorless oil.

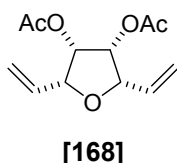
IR (CHCl₃): 3467, 3082, 2922, 1740, 1646, 1427, 1375, 1237, 1123, 993 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 (m, 2 H, 2 CH₂=CH), 5.41 (dm, *J* = 17.09 Hz, 1 H, CH_{2trans}=CH), 5.32 (m, 3 H, CH₂=CH, H3), 5.20 (dm, *J* = 10.29 Hz, 1 H, CH_{2cis}=CH), 4.52 (m, 1 H, H5), 4.42 (m, 2 H, H2, H4), 2.08 (s, 3 H, CH₃COO-), 1.96 (s, 1 H, OH).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.40 (COOCH₃), 133.95, 133.86 (2 CH=CH₂), 119.76, 118.86 (2 CH=CH₂), 81.44 (C2), 79.91 (C5), 75.53 (C3), 72.99 (C4), 21.13 (CO₂CH₃).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 198 (M), 169 (2), 149 (7), 131 (5), 97 (11), 83 (15), 71 (20), 57 (36), 55 (30), 43 (100), 39 (12).

Anal. Calcd for C₁₀H₁₄O₅ (198.08): C, 60.59; H, 7.12. Found: C, 60.63; H, 7.10.

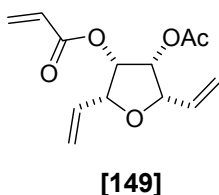
(2R,3S*,4R*,5S*)-3,4-Diacetoxy-2,5-divinyltetrahydrofuran (28) [168]

Following the general procedure using **15** (120.0 mg, 0.56 mmol) in CH_2Cl_2 (12.5 mL, 22 mL/mmol) and **25** (18.0 mg, 0.028 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **28** (15.0 mg, 86 %) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.91 (m, 2 H, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.51 (m, 2 H, H3, H4), 5.41 (m, J = 17.24, 4.00 Hz, 2 H, 2 $\text{CH}_{2\text{trans}}=\text{CH}$ -), 5.32 (m, J = 10.83, 4.00 Hz, 2 H, 2 $\text{CH}_{2\text{cis}}=\text{CH}$ -), 4.62 (m, 2 H, H2, H5), 2.14 (s, 6 H, 2 CH_3CO_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 170.08 (2 CH_3CO_2), 130.40 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.66 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 80.04 (C2, C5), 73.48 (C3, C4), 20.89 (2 CH_3CO_2).

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (240.10): C, 59.99; H, 6.71. Found: C, 59.96; H, 6.73.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-4-Acetoxy-2,5-divinyltetrahydro-furan-3-yl Acrylate (29) [149]

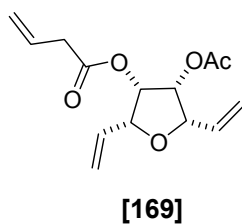
Following the general procedure using **16** (23.0 mg, 0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (2.2 mL, 22 mL/mmol) and **25** (3.2 mg, 0.005 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **29** (24 mg, 92 %) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.42 (dd, J = 17.23, 1.50 Hz, 1 H, $\text{CH}_{2\text{trans}}=\text{CHCO}_2$), 6.13 (dd, J = 10.5, 17.23 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2$), 5.90 (dd, J = 10.50, 1.50 Hz, 1 H, $\text{CH}_{2\text{cis}}=\text{CHCO}_2$), 5.89 (m, 2 H, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.51 (dt, J = 8.85, 4.93 Hz, 2 H, H3, H4), 5.37 (d, J = 17.00 Hz, 2 H, 2 $\text{CH}_{2\text{trans}}=\text{CH}$), 5.26 (d, J = 10.66 Hz, 2 H, 2 $\text{CH}_{2\text{cis}}=\text{CH}$), 4.59 (dd, J = 5.7, 7.14 Hz, 2 H, H2, H5), 2.05 (s, 3 H, CH_3CO_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 170.33 (CO_2CH_3), 165.05 ($\text{CH}_2=\text{CHCO}_2$), 133.00, 132.72 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.56 ($\text{CH}_2=\text{CHCO}_2$), 127.59 ($\text{CH}_2=\text{CHCO}_2$), 119.37, 119.15 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.16 ($\text{CH}_2=\text{CHCO}_2$), 79.77, 79.61 (C2, C5), 73.33, 73.22 (C3, C4), 20.38 (CO_2CH_3).

MS (70 eV): m/z (%) = 252 (M), 254 (1), 253 (6), 196 (9), 154 (6), 121 (18), 95 (6), 82 (5), 81 (62), 55 (100), 53 (11).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (252.10): C, 58.93; H, 5.39. Found: C, 58.84; H, 5.44.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-4-Acetoxy-2,5-divinyl-tetrahydrofuran-3-yl But-3-enoate (30) [169]

Following the general procedure using **17** (100.0 mg, 0.42 mmol) in CH₂Cl₂ (9.2 mL, 22 mL/mmol) and **25** (13.2 mg, 0.005 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **30** (95.1 mg, 85 %) as a colorless oil.

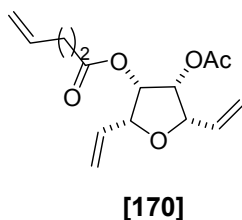
IR (CHCl₃): 3025, 2950, 1744, 1250, 1216, 739, 728 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.78 (m, 3 H, 2 CH₂=CH, CH₂=CHCH₂), 5.46 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H, H3 or H4), 5.46 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H, H3 or H4), 5.35 (dq, *J* = 17.50, 1.05 Hz, 2 H, 2 CH_{2trans}=CH), 5.25 (dt, *J* = 10.31, 1.26 Hz, 2 H, 2 CH_{2cis}=CH), 5.18 (m, 2 H, CH₂=CH-CH₂), 4.56 (dm, 2 H, H2, H5), 3.11 (dt, *J* = 6.93, 1.24 Hz, 2 H, CH₂=CHCH₂CO₂), 1.95 (s, 3 H, CH₃CO₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.66 (CO₂CH₂CH=CH₂), 170.16 (CO₂CH₃), 133.50, 133.27 (2 CH=CH₂), 130.10 (CO₂CH₂CH=CH₂), 119.91, 119.79 (2 CH=CH₂), 119.33 (CO₂CH₂CH=CH₂), 80.19, 80.13 (C2, C5), 73.82, 73.67 (C3, C4), 39.35 (CO₂CH₂CH=CH₂), 21.01 (CO₂CH₃).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 266 (M), 121 (3), 97 (6), 83 (11), 69 (36), 55 (45), 43 (100), 41 (64), 39 (21).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₈O₅ (266.12): C, 63.15; H, 6.81. Found: C, 63.13, H, 6.79.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-4-Acetoxy-2,5-divinyltetrahydrofuran-3-yl Pent-4-enoate (31) [170]

Following the general procedure using **18** (27.0 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (2.3 mL, 22 mL/mmol) and **25** (4.0 mg, 0.005 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **31** (25.0 mg, 83 %) as a colorless oil.

IR (CHCl₃): 3055, 2954, 1736, 1262, 735, 708 cm⁻¹.

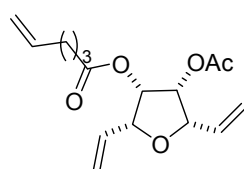
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (m, 3 H, 2 CH₂=CH, CH₂=CHCH₂), 5.45 (m, 2 H, H3, H4), 5.34 (d, *J* = 17.42 Hz, 2 H, 2 CH_{2trans}=CH), 5.25 (d, *J* = 10.45 Hz, 2 H, 2 CH_{2cis}=CH),

5.06 [dm, $J = 17.49$ Hz, 1 H, $\text{CH}_{2\text{trans}}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2$], 5.02 [dm, $J = 10.27$ Hz, 1 H, $\text{CH}_{2\text{cis}}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2$], 4.56 (m, 2 H, H2, H5), 2.40 (m, 4 H, $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2$), 2.06 (s, 3 H, CH_3CO_2).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.19$ [$\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2$], 170.19 (CO_2CH_3), 136.79 [$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$], 133.53, 133.41 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.85, 119.77 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 116.07 [$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$], 80.20, 80.11 (C2, C5), 73.67, 73.60 (C3, C4), 33.68 (CO_2CH_2), 29.03 ($\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 21.07 (CO_2CH_3).

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (280.13): C, 64.27; H, 7.19. Found: C, 64.19; H, 7.11.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-4-Acetoxy-2,5-divinyltetrahydrofuran-3yl Hex-5-enoate (32) [171]



[171]

Following the general procedure using **19** (70.0 mg, 0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (6.0 mL, 22 mL/mmol) and **25** (8.2 mg, 0.013 mmol) in CH_2Cl_2 (0.7 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **32** (66.0 mg, 86 %) as a colorless oil.

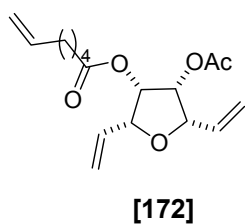
IR (CHCl_3): 2938, 1747, 1642, 1415, 1374, 1229, 1158, 991 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.82$ [m, 3 H, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}$, $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3$], 5.46 (m, 2 H, H3, H4), 5.34 (dd, $J = 17.20$, 1.30 Hz, 2 H, 2 $\text{CH}_{2\text{trans}}=\text{CH}$), 5.25 (d, $J = 10.39$ Hz, 2 H, 2 $\text{CH}_{2\text{cis}}=\text{CH}$), 5.01 [m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3$], 4.56 (m, 2 H, H2, H5), 2.34 (t, $J = 7.16$ Hz, 2 H, CH_2CO_2), 2.11 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 2.06 (s, 3 H, CH_3CO_2), 1.72 (q, $J = 7.95$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.59$ [$(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2$], 170.05 (CO_2CH_3), 137.77 [$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3$], 133.43, 133.32 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.68 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 115.80 [$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3$], 80.10, 79.99 (C2, C5), 73.64, 73.37 (C3, C4), 33.59 (CH_2CO_2), 33.17 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 24.21 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 20.38 (CO_2CH_3).

MS (70 eV): m/z (%) = 294 (M), 185 (1), 152 (4), 123 (7), 97 (35), 81 (14), 69 (55), 60 (21), 43 (100), 42 (11), 41 (54), 39 (24).

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (294.15): C, 65.29; H, 7.53. Found: C, 65.31; H, 7.51.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-4-Acetoxy-2,5-divinyltetrahydrofuran-3-yl Hept-6-enoate (33) [172]

Following the general procedure using **20** (90.0 mg, 0.32 mmol) in CH₂Cl₂ (7.0 mL, 22 mL/mmol) and **25** (10.0 mg, 0.016 mmol) in CH₂Cl₂ (0.9 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **33** (92.0 mg, 93 %) as a colorless oil.

IR (CHCl₃): 3079, 2937, 1747, 1642, 1414, 1374, 1230, 1151, 991, 755 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.84 (m, 3 H, CH₂=CH(CH₂)₄, 2 CH₂=CH), 5.46 (m, 2 H, H3, H4), 5.35 (dm, *J* = 16.7 Hz, 2 H, 2 CH_{2trans}=CH-), 5.26 (dm, *J* = 10.4 Hz, 2 H, 2 CH_{2cis}=CH-), 5.01 [dm, *J* = 17.58 Hz, 1 H, CH_{2trans}=CH(CH₂)₄], 4.96 [dm, *J* = 10.22 Hz, 1 H, CH_{2cis}=CH-(CH₂)₄], 4.56 (m, 2 H, H2, H5), 2.34 (t, *J* = 7.36 Hz, 2 H, CH₂CO₂), 2.07 (q, *J* = 6.67 Hz, 2 H, CH₂=CHCH₂), 2.06 (s, 3 H, CH₃CO₂), 1.64 (q, *J* = 7.41 Hz, 2 H, CH₂CH₂CO₂), 1.44 (q, *J* = 7.41 Hz, 2 H, CH₂(CH₂)₂CO₂).

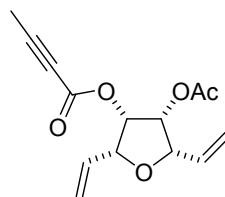
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 172.77 [(CH₂)₄CO₂], 170.15 (CO₂CH₃), 138.65 [CH₂=CH-(CH₂)₄], 133.58, 133.43 (2 CH=CH₂), 119.79, 119.72 (2 CH=CH₂), 115.22 [CH₂=CH(CH₂)₄], 80.22, 80.11 (C2, C5), 73.76, 73.46 (C3, C4), 34.31 (CH₂CO₂), 33.74 (CH₂=CHCH₂), 28.59 (CH₂CH₂CO₂), 24.69 (CH₂(CH₂)₂CO₂), 21.06 (CO₂CH₃).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 308 (M), 253 (2), 141 (9), 123 (8), 111 (24), 97 (6), 83 (40), 81 (20), 71 (20), 55 (100), 43 (90), 41 (38), 39 (15).

Anal. Calcd for C₁₇H₂₄O₅ (308.16): C, 66.21; H, 7.84. Found: C, 66.30; H, 7.67.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-4-Acetoxy-2,5-divinyltetrahydrofuran-3-yl But-2-ynoate (34) [173]
and (2R*,3S*,3aR*,7aS*)-5-Oxo-6-(prop-2-enyl)-2-vinyl-3,3a,5,7a-tetrahydro-2H-furo[3,2-b]pyran-3-yl Acetate (39) [177]

Following the general procedure using **21** (90.0 mg, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂ (8.4 mL, 22 mL/mmol) and **25** (12.0 mg, 0.019 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **34** (60.0 mg, 60 %) and **39** (35 mg, 35 %) both as a colorless oil.

But-2-ynoate 34 [173]**[173]**

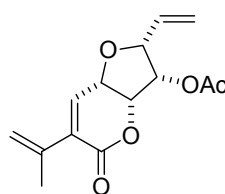
IR (CHCl₃): 3436, 2934, 2240, 1750, 1718, 1429, 1374, 1253, 1230, 1060 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 5.90 (m, 2 H, 2 CH₂=CH), 5.47 (dd, J = 4.0, 1.0 Hz, 2 H, H3, H4), 5.38 (dm, J = 17.35 Hz, 1 H, CH=CH_{2trans}), 5.35 (dm, J = 16.65 Hz, 1 H, CH=CH_{2trans}), 5.30 (dm, J = 10.50 Hz, 1 H, CH=CH_{2cis}), 5.27 (dm, J = 10.96 Hz, 1 H, CH=CH_{2cis}), 4.54 (m, 2 H, H2, H5), 2.08 (s, 3 H, CH₃CO₂), 2.01 (s, 3 H, CH₃C≡CCO₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.07 (CH₃CO₂), 152.83 (CH₃C≡CCO₂), 133.25, 132.78 (2, CH₂=CH), 120.21, 119.83 (2 CH₂=CH), 87.28 (CH₃C≡CCO₂), 80.15, 79.99 (C2, C5), 74.74, 73.27 (C3, C4), 71.98 (CH₃C≡CCO₂), 20.93 (CH₃CO₂), 4.26 (CH₃C≡CCO₂).

MS (70 eV): m/z (%) = 264 (M), 152 (3), 135 (5), 107 (7), 97 (4), 81 (12), 67 (100), 55 (26), 43 (86), 39 (24).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₆O₅ (264.10): C, 63.63; H, 6.10. Found: C, 63.73; H, 6.09.

Furo[3,2-b]pyran 39 [177]**[177]**

IR (CHCl₃): 3436, 3020, 2240, 1748, 1717, 1406, 1374, 1253, 1224, 1057, 754 cm⁻¹.

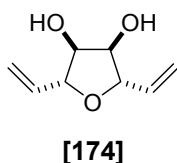
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.61 (d, J = 3.94 Hz, 1 H, H7), 5.78 (ddd, J = 17.13, 10.40, 6.61 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.53 (t, J = 5.1 Hz, 1H, H3), 5.40 (m, 1 H, CH₃C=CH₂), 5.37 (dm, J = 17.13 Hz, 1 H, CH=CH_{2trans}), 5.28 (dt, J = 10.40, 1.2 Hz, 1 H, CH=CH_{2cis}), 5.19 (m, 2 H, H7a, CH₃C=CH₂), 4.77 (dd, J = 3.94, 7.30 Hz, 1 H, H3a), 4.58 (dd, J = 4.80, 1.2 Hz, 1 H, H2), 2.05 (s, 3 H, CH₃CO₂), 2.01 (m, 3 H, CH₃C≡C).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 169.85 (CH_3CO_2), 160.66 ($\text{CH}=\text{CCO}_2$), 140.05 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 135.91 (C7), 134.83 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.17 (C6), 119.93 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.70 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 79.38 (C2), 77.43 (C7a), 73.58 (C3), 68.40 (C3a), 22.20 (CH_3CO_2), 20.90 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CCO}_2$).

MS (70 eV): m/z (%) = 264 (M), 209 (5), 166 (7), 137 (12), 127 (13), 97 (9), 83 (11), 81 (11), 69 (10), 67 (11), 55 (23), 43 (100), 41 (14) 39 (12).

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (264.10): C, 63.63; H, 6.10. Found: C, 63.61; H, 6.13.

(2R*,3S*,4R*,5S*)-2,5-Divinyltetrahydrofuran-3,4-diol (35) [174]



Following the general procedure using **11** (50.0 mg, 0.39 mmol) in CH_2Cl_2 (7.7 mL, 22 mL/mmol) and **25** (12.0 mg, 0.005 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **35** (43 mg, 72 %) as a colorless oil.

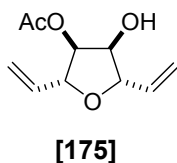
IR (CHCl_3): 3387, 2925, 1112, 1028, 990, 929 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.91 (ddd, J = 17.00, 10.50, 4.50 Hz, 2 H, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.42 (dt, J = 17.00, 1.00 Hz, 2 H, 2 $\text{CH}_{2\text{trans}}=\text{CH}$), 5.25 (dt, J = 10.50, 1.00 Hz, 2 H, 2 $\text{CH}_{2\text{cis}}=\text{CH}$), 4.27 (t, J = 4.50 Hz, 2 H, H2, H5), 3.92 (d, J = 3.50 Hz, 2 H, H3, H4).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 136.41 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.89 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 84.68 (C2, C5), 75.68 (C3, C4).

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$ (157.08): C, 61.52; H, 7.74. Found: C, 61.39; H, 7.61.

(2S*,3R*,4R*,5R*)-4-Acetoxy-2,5-divinyltetrahydrofuran-3-ol (36) [175]



Following the general procedure using **23** (100 mg, 0.59 mmol) in CH_2Cl_2 (13.0 mL, 22 mL/mmol) and **25** (18.0 mg, 0.005 mmol) in CH_2Cl_2 (1.6 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 1:1) gave **36** (86 mg, 74 %) as a colorless oil.

IR (CHCl₃): 3447, 2919, 2850, 1742, 1376, 1236, 1115, 1045, 991, 931 cm⁻¹.

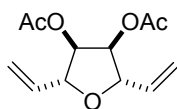
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.92 (m, 2 H, CH₂=CH), 5.47 (dt, *J* = 9.62, 1.31 Hz, 1 H, CH₂_{cis}=CH), 5.41 (dt, *J* = 9.62, 1.31 Hz, 1 H, CH₂_{cis}=CH), 5.29 (dt, *J* = 14.04, 1.31 Hz, 1 H, CH₂_{trans}=CH), 5.25 (dt, *J* = 14.04, 1.31 Hz, 1 H, CH₂_{trans}=CH), 4.90 (dd, *J* = 5.41, 4.09 Hz, 1 H, H4), 4.44 (ddt, *J* = 5.41, 4.09, 1.25 Hz, 1 H, H2), 4.42 (broad t, *J* = 6.70 Hz, 1 H, H5), 4.04 (dd broad, *J* = 6.70, 5.63 Hz, 1 H, H3), 2.18 (s, 3 H, CH₃CO₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.43 (CH₃CO₂), 135.22 (CH=CH₂), 118.05 (CH=CH₂), 117.31 (CH=CH₂), 83.40 (C5), 81.96 (C2), 76.97 (C4), 74.16 (C3), 20.81 (CH₃CO₂).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 198 (M), 173 (4), 171 (4), 149 (16), 131 (12), 121 (8), 111 (21), 99 (10), 97 (12), 71 (33), 57 (62), 55 (38), 43 (100), 41 (12).

Anal. Calcd for C₁₀H₁₄O₄ (198.09): C, 60.59; H, 7.12. Found: C, 60.51; H, 7.23.

(2R*,3R*,4S*,5S*)-3,4-Diacetoxy-2,5-divinyltetrahydrofuran (37) [176]



[176]

Following the general procedure using **24** (50.0 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (5.2 mL, 22 mL/mmol) and **25** (7.4 mg, 0.005 mmol) in CH₂Cl₂ (0.6 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) gave **37** (46 mg, 81 %) as a colorless oil.

IR (CHCl₃): 2924, 2853, 1759, 1375, 1243 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (ddd, *J* = 17.20, 10.20, 6.10 Hz, 2 H, 2 CH₂=CH), 5.43 (dm, *J* = 17.20 Hz, 2 H, 2 CH₂_{trans}=CH-), 5.28 (dm, *J* = 10.20 Hz, 2 H, 2 CH₂_{cis}=CH-), 5.06 (dm, *J* = 4.00 Hz, 2 H, H3, H4), 4.45 (m, 2 H, H2, H5), 2.10 (s, 6 H, 2 CH₃CO₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 170.56 (2 CH₃CO₂), 135.36 (2 CH=CH₂), 118.63 (2 CH₂=CH), 82.04 (C2, C5), 74.75 (C3, C4), 21.05 (2 CH₃CO₂).

Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O₅ (240.10): C, 59.59; H, 6.71. Found: C, 60.64; H, 6.84.

**(2R*,3S*,3aR*,7aS*)-5-Oxo-2-vinyl-3,3a,5,7a-tetrahydro-2H-furo[3,2-b]pyran-3-yl
Acetate **38** [144]**

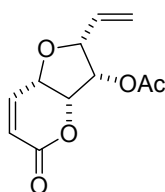
NOTE: Although the experimental conditions indicated in ref. 18, Scheme 4 are correct, the experimental procedure described in the same reference (footnote 14) corresponded to compound **29** of this paper and not to compound **38** (compound **2** in ref. 18). Analytical and spectroscopic data of optically enriched **38** were reported in ref. 18, footnote 14. The ^1H NMR (500 MHz) of racemic **38** is also described below.

*From **16** under ethylene atmosphere* (experimental conditions described in ref. 18, Scheme 4. The experimental procedure here described must substitute the footnote 14 of ref. 18).

To a soln of **16** (23.0 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (2.2 mL, 22 mL/mmol) under argon was added catalyst **25** (6.4 mg, 0.010 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL, 55 mL/mmol). The mixture was stirred under an ethylene atmosphere at r.t. for 12 h. After this time the solvent was removed in vacuo and the crude mixture was purified by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) to give **38** (20.0 mg, 90 %) as a colorless oil.

*From **16** in absence of ethylene:* To a soln of **16** (80.0 mg, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (7.8 mL, 22 mL/mmol) under argon was added catalyst **25** (12.0 mg, 0.005 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL, 55 mL/mmol). The mixture was stirred overnight at r.t. After this time the solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by column chromatography (silica gel, hexane-EtOAc, 7:3) to give **38** (70.0 mg, 88 %) as a colorless oil.

*From **29**:* To a soln of **29** (26.0 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL, 22 mL/mmol) under argon was added catalyst **25** (3.30 mg, 0.005 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL, 55 mL/mmol). The mixture was stirred during 24 h. After this time the inspection of the reaction crude (^1H NMR) revealed 100 % conversion into lactone **38**, which was not isolated.



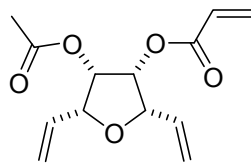
[144]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.79 (dd, J = 10.10, 3.40 Hz, 1 H, H6), 6.12 (dd, J = 10.10, 1.10, Hz, 1 H, H7), 5.79 (ddd, J = 17.20, 10.50, 6.30 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.57 (dd, J = 5.30, 4.60 Hz, 1 H, H3), 5.41 (dt, J = 17.20, 1.20 Hz, 1 H, CH=CH_{2trans}), 5.31 (dt, J = 10.50, 1.20 Hz, 1 H, CH=CH_{2cis}), 5.29 (dd, J = 7.80, 5.30 Hz, 1 H, H3a), 4.74 (ddd, J = 7.80, 3.40, 1.10 Hz, 1 H, H7a), 4.56 (ddt, J = 6.30, 4.60, 1.20 Hz, 1 H, H2), 2.07 (s, 3 H, CH₃CO₂).

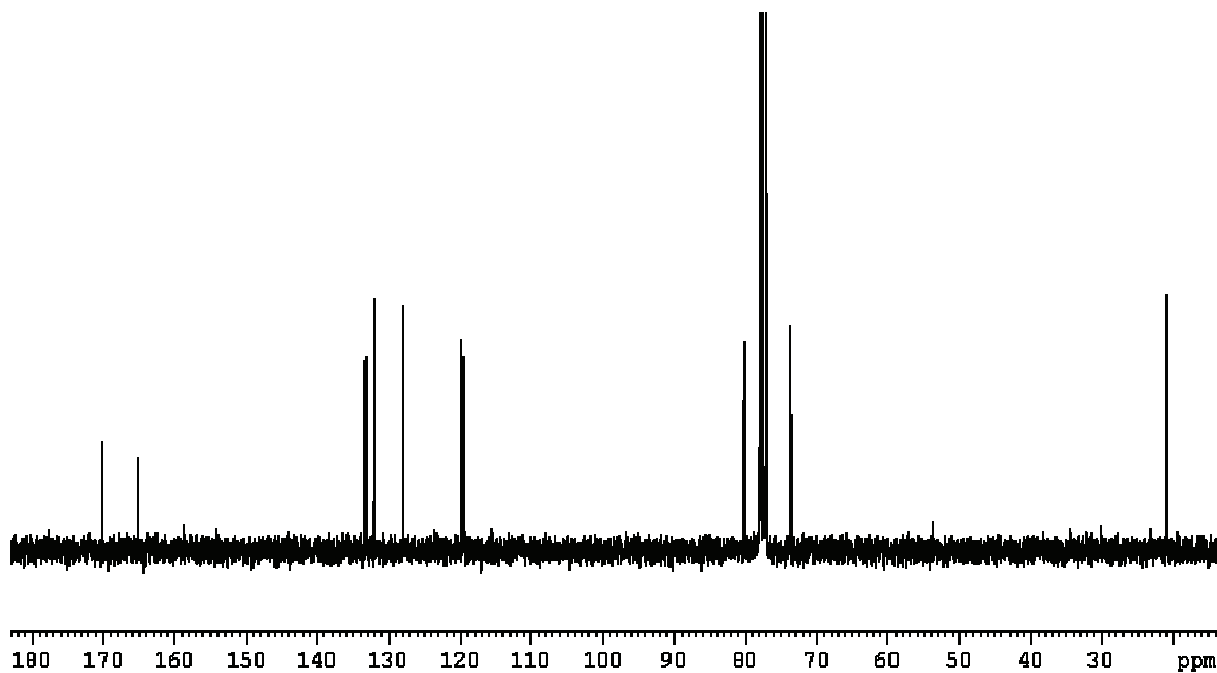
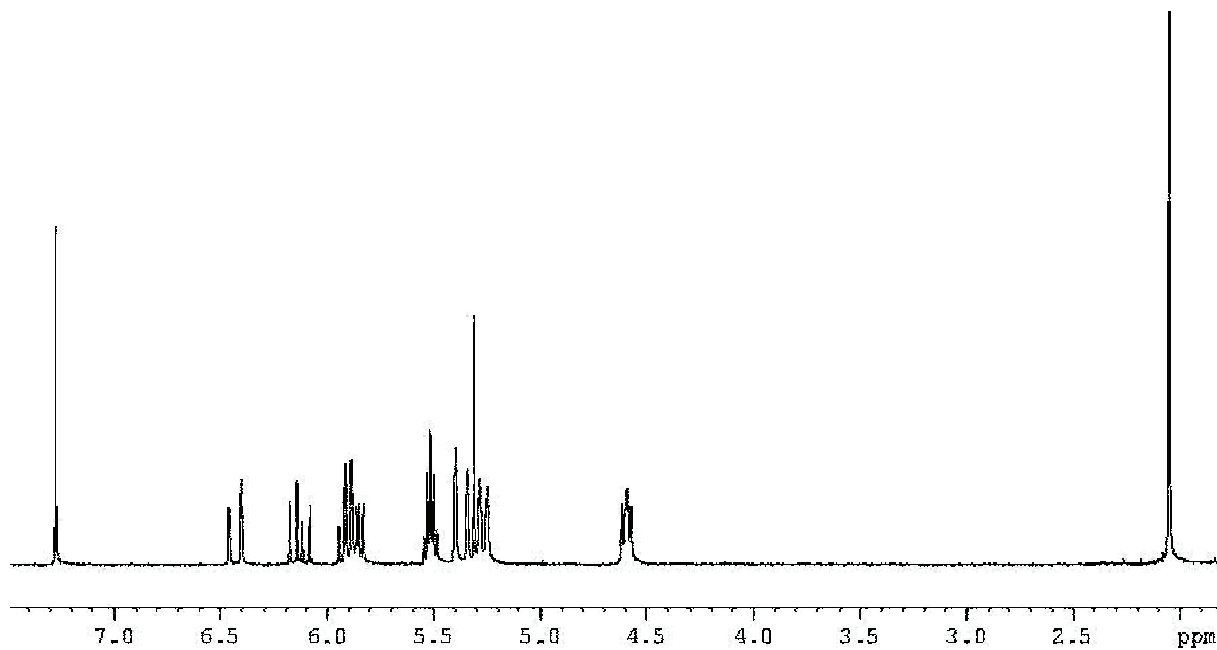
Acknowledgment

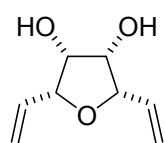
Ministerio de Educación y Ciencia, Spain (Project CTQ-2006-15279-03-01) is gratefully thanked for financial support. We wish to thank Prof. Pilar Areces and Graduated Rocío Rincón for carried out the high-pressure reactions at the Universidad de Extremadura, Badajoz, Spain. One of us (A. A.) thanks Ministerio de Educación y Ciencia for a Grant.

4.4.3 Colección de espectros.

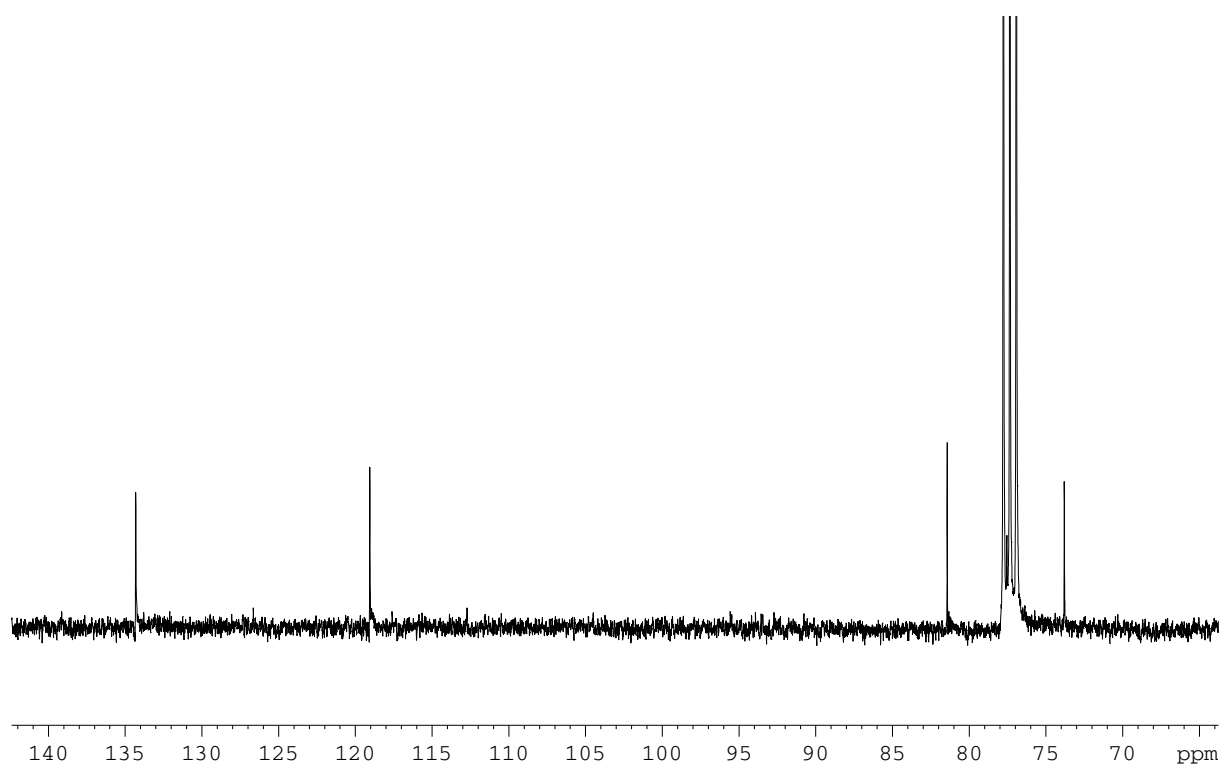
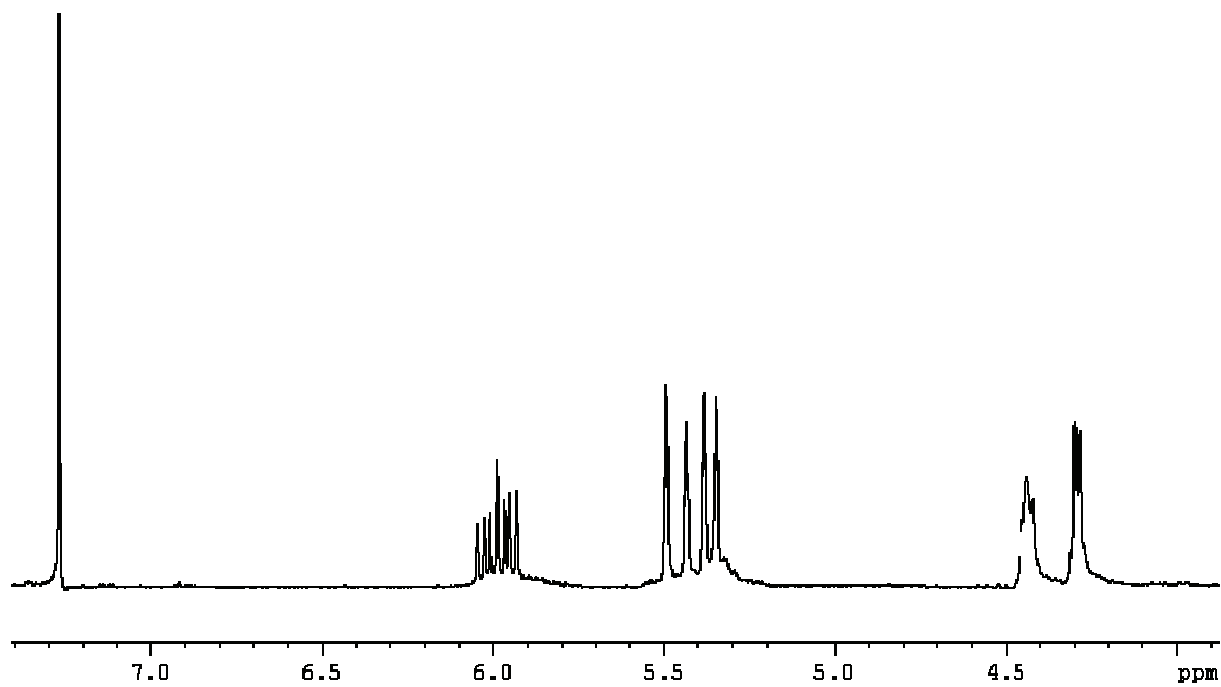


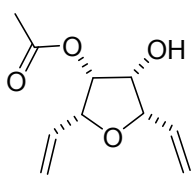
149



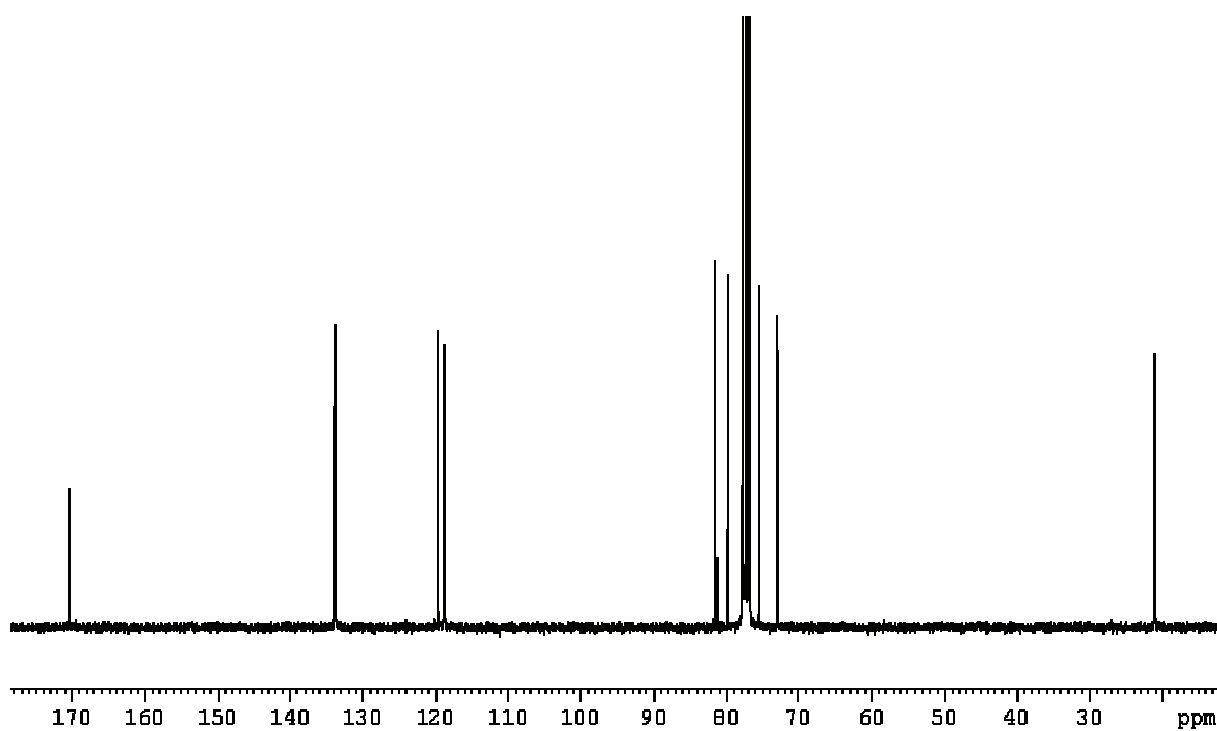
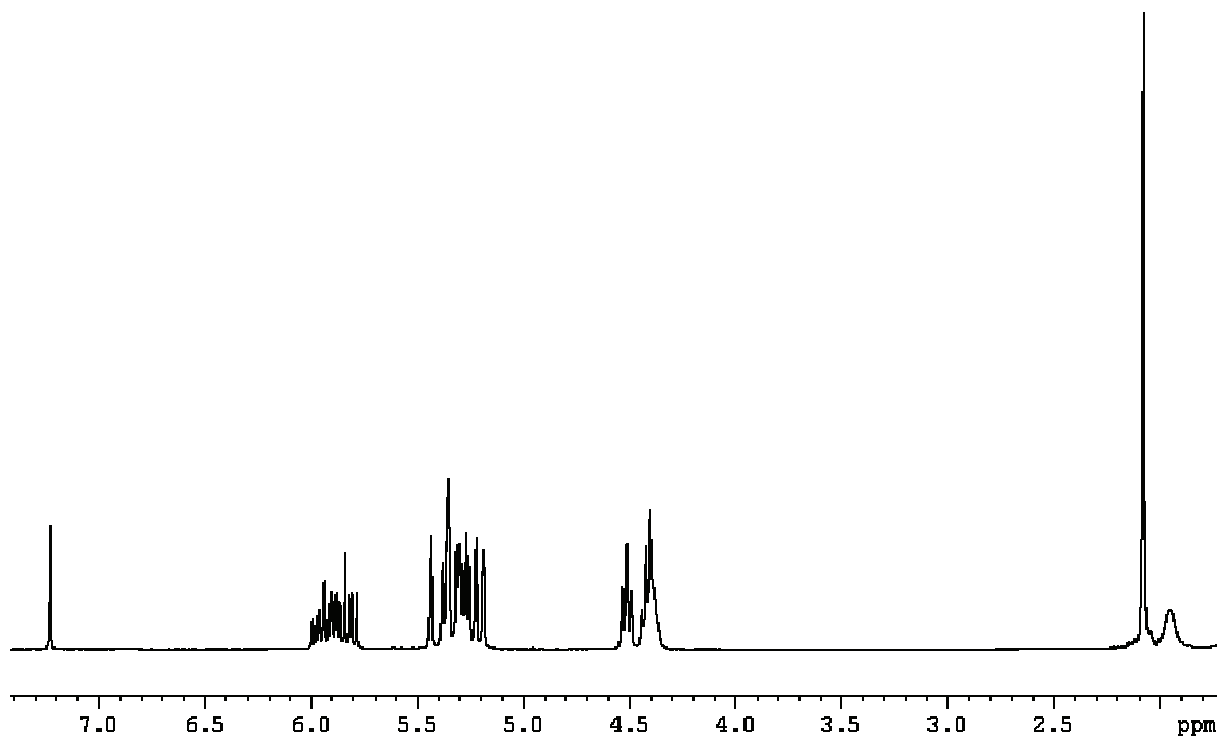


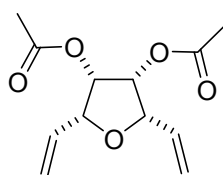
166



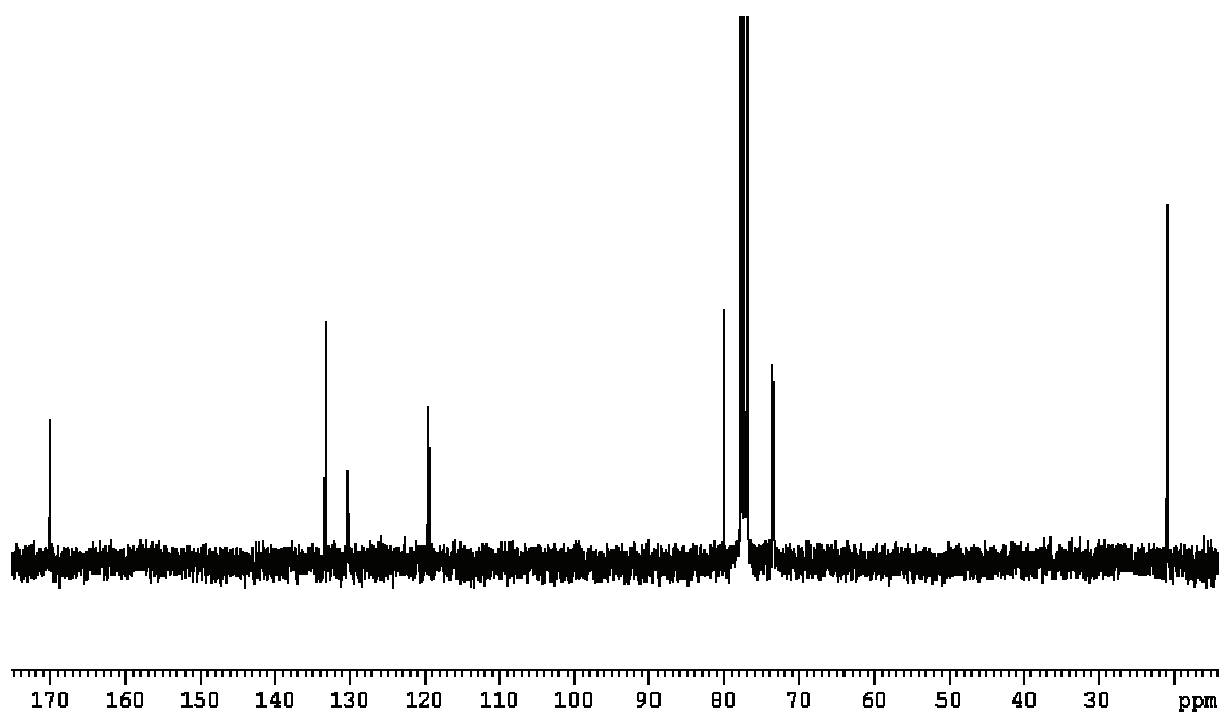
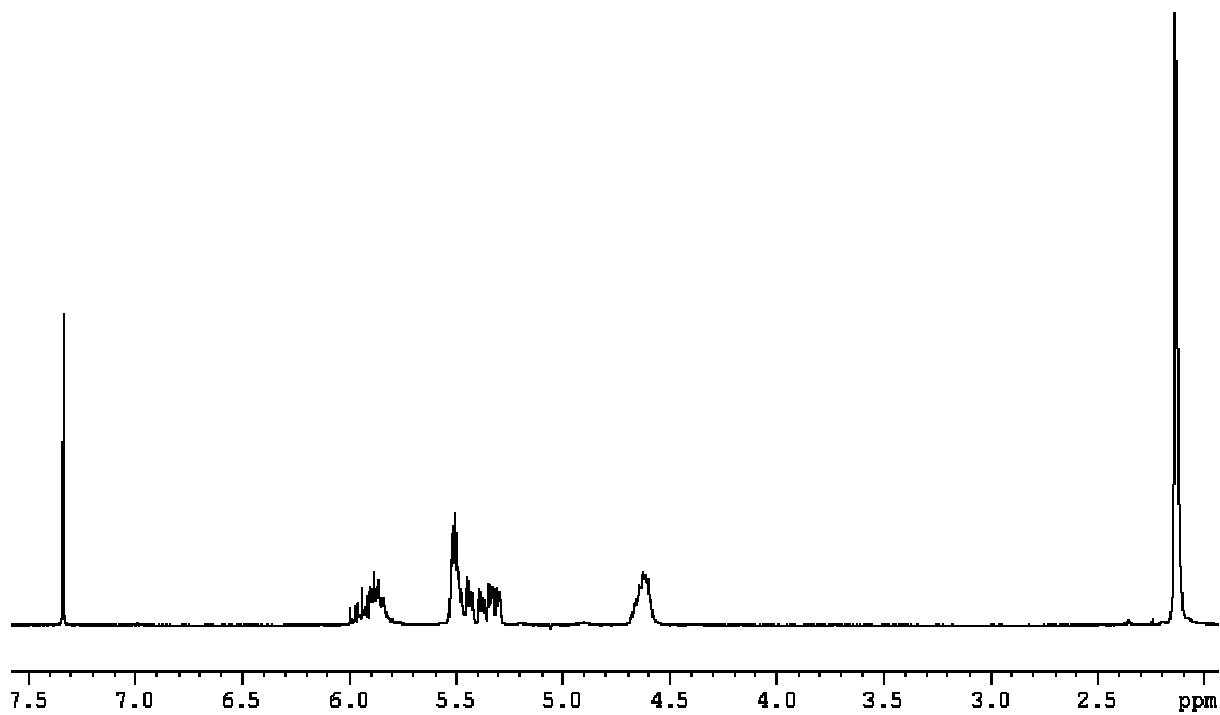


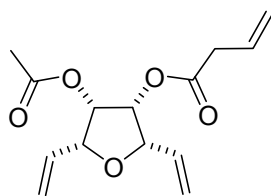
167



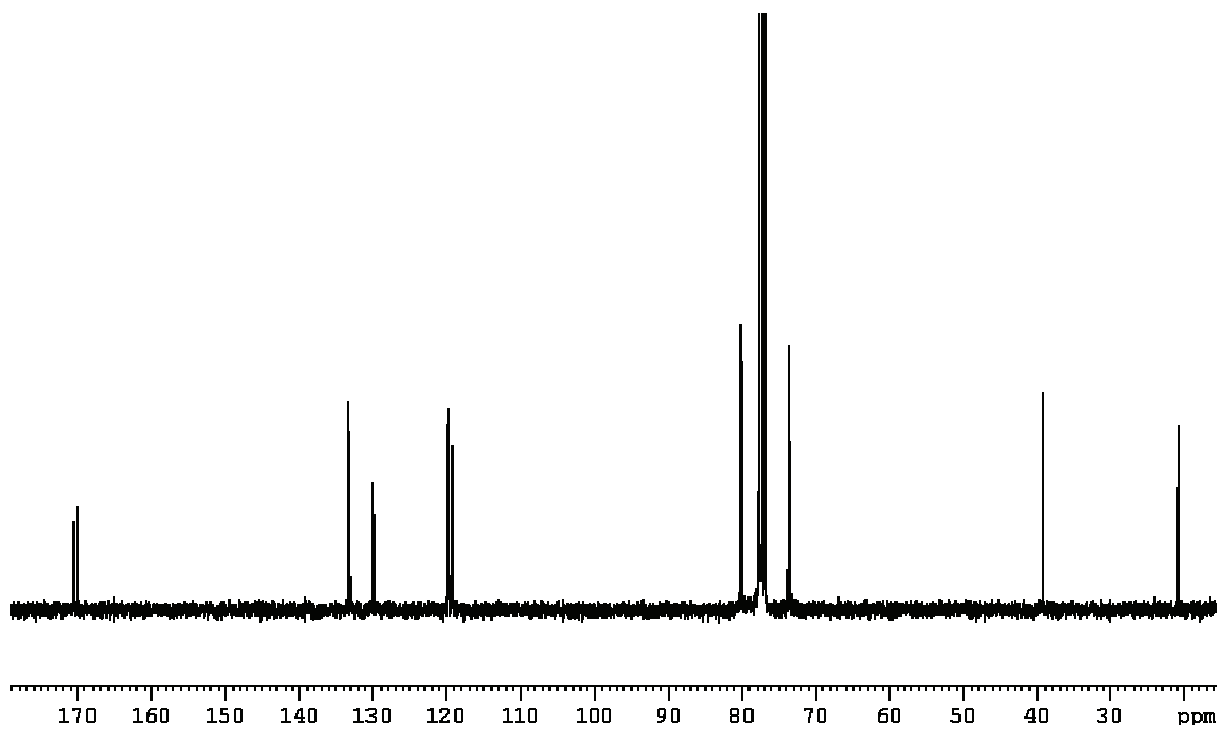
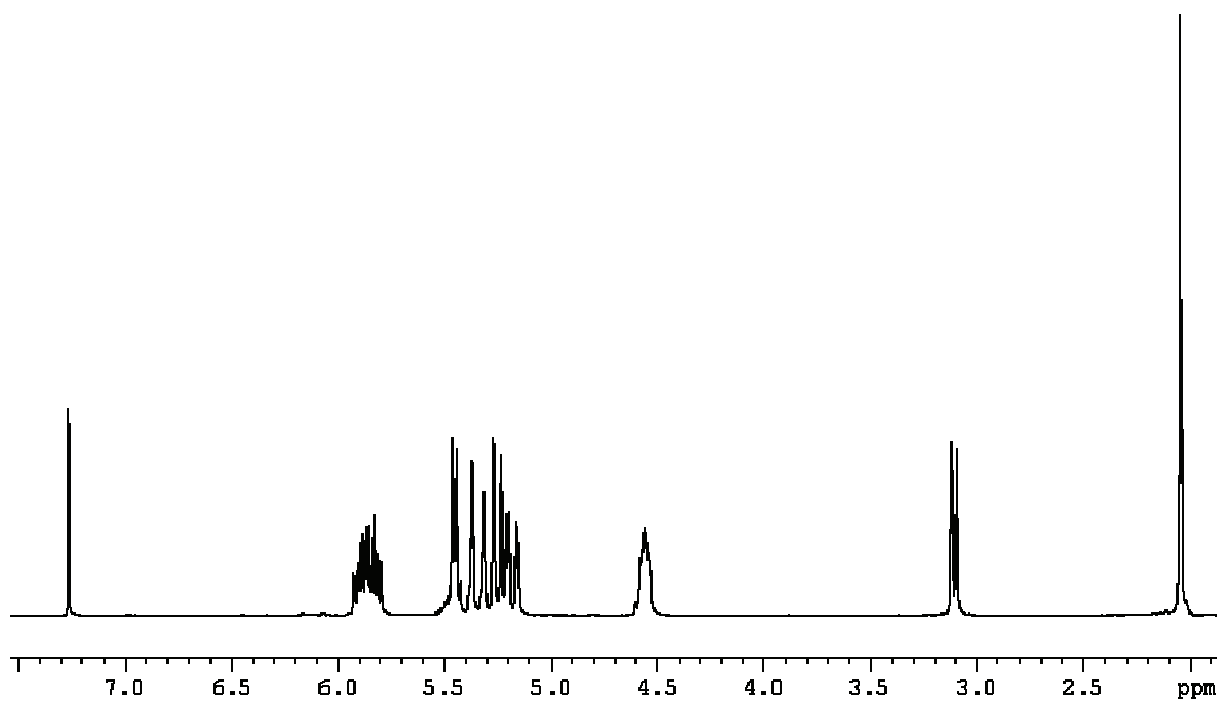


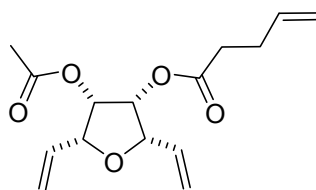
168



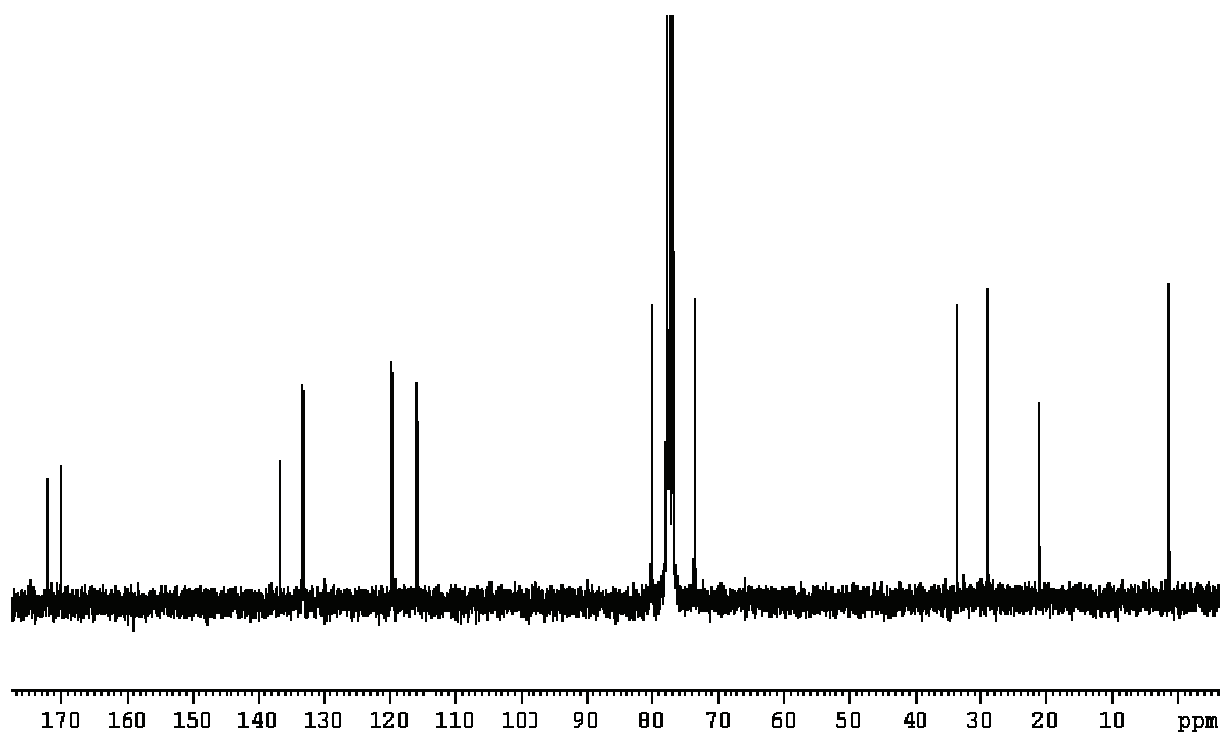
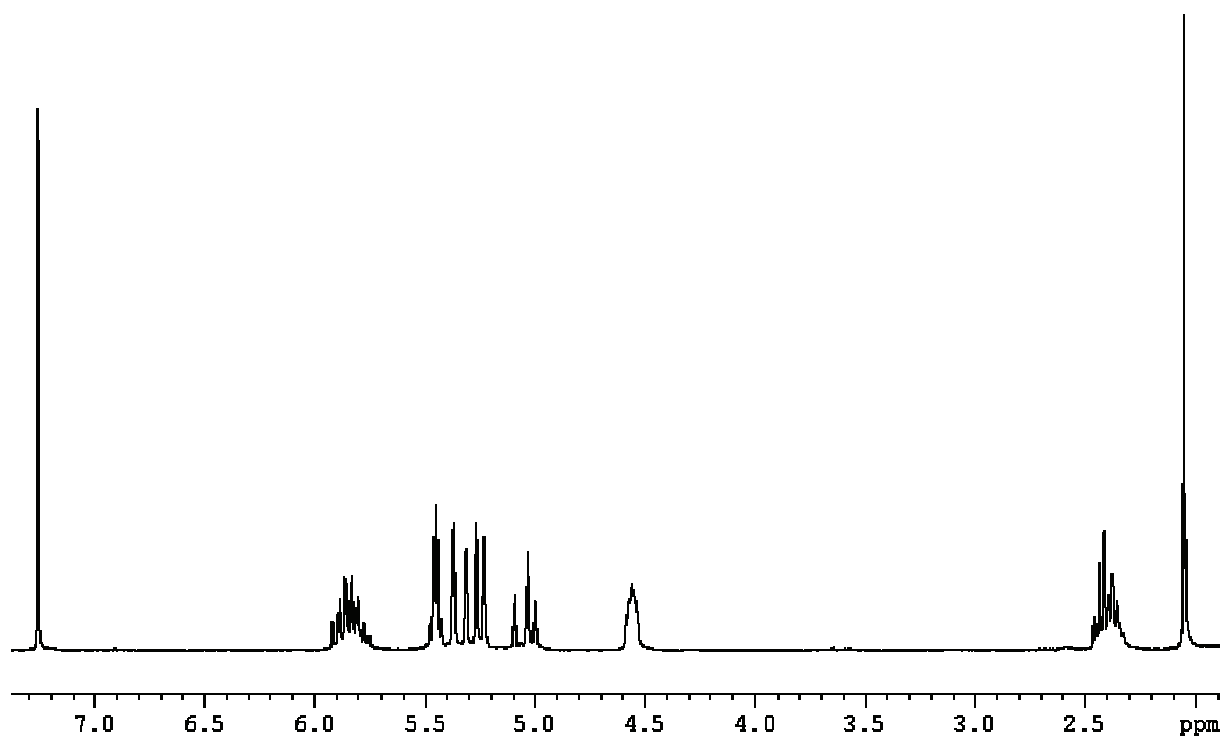


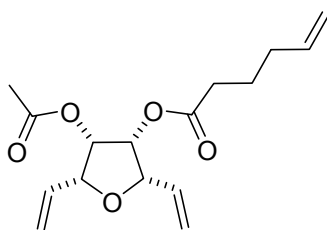
169



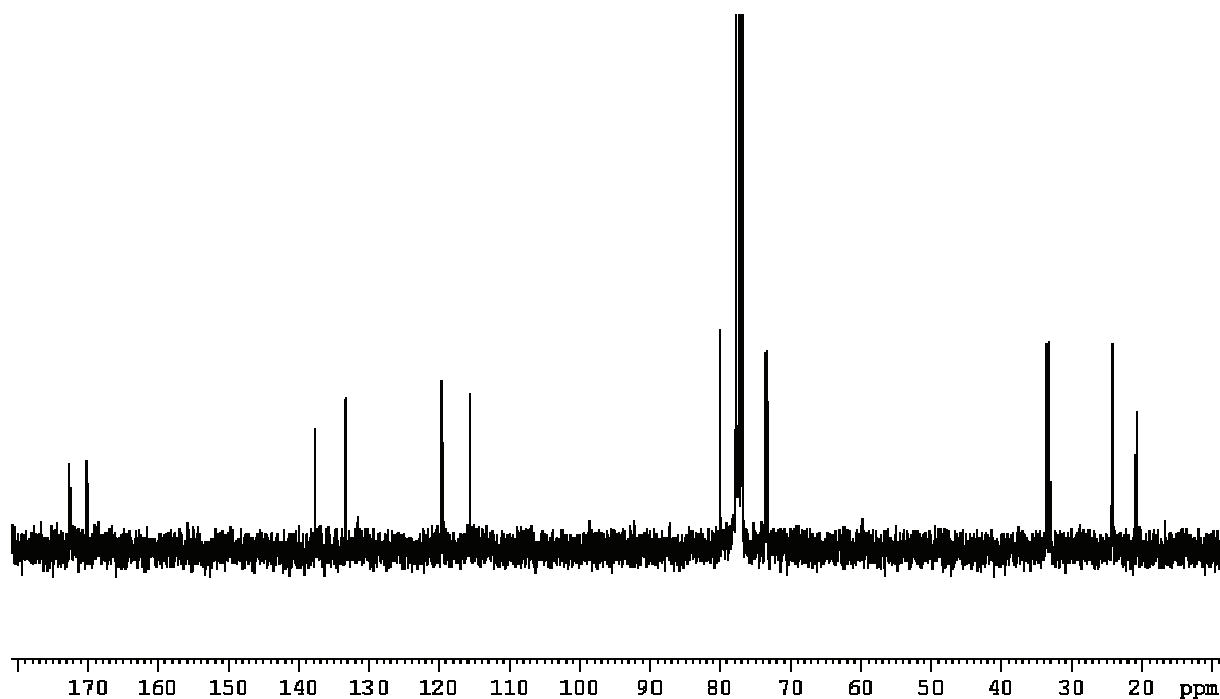
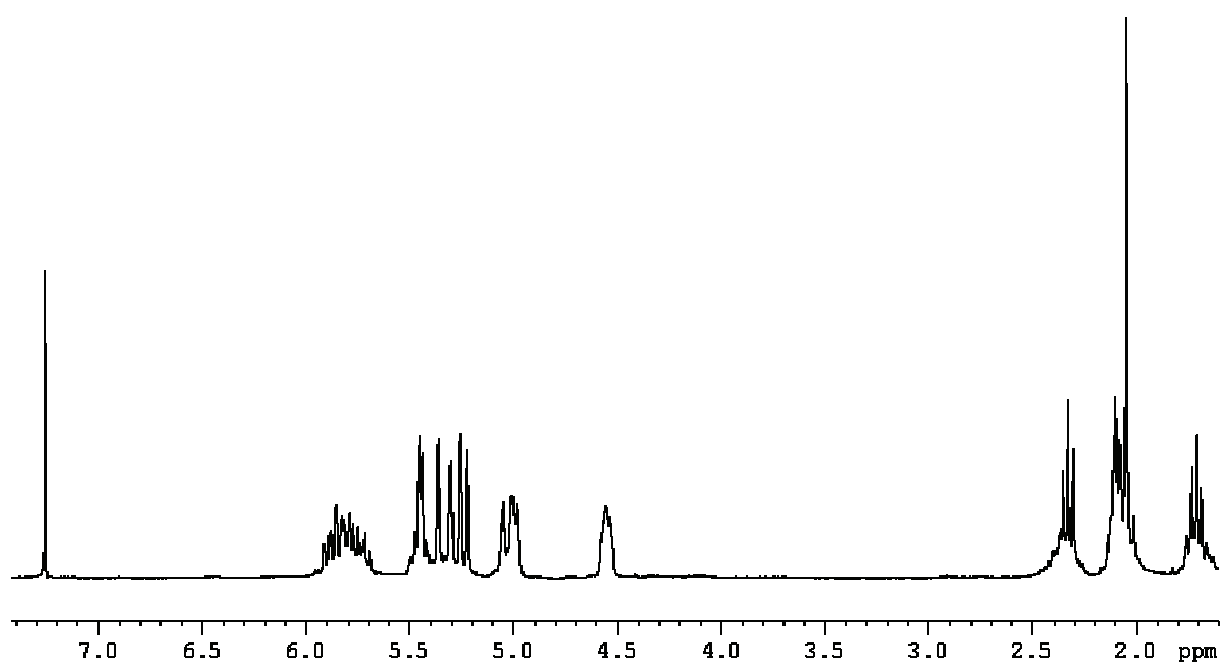


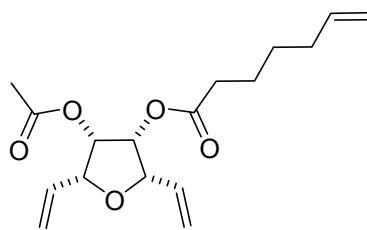
170



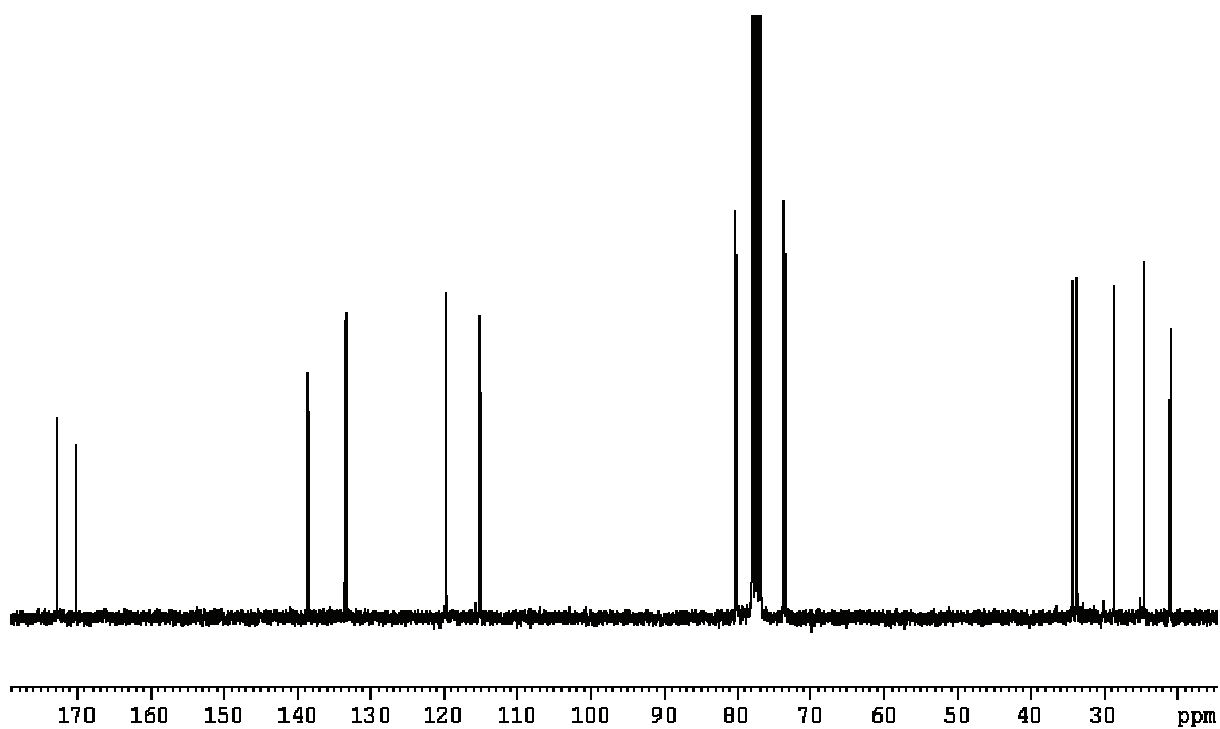
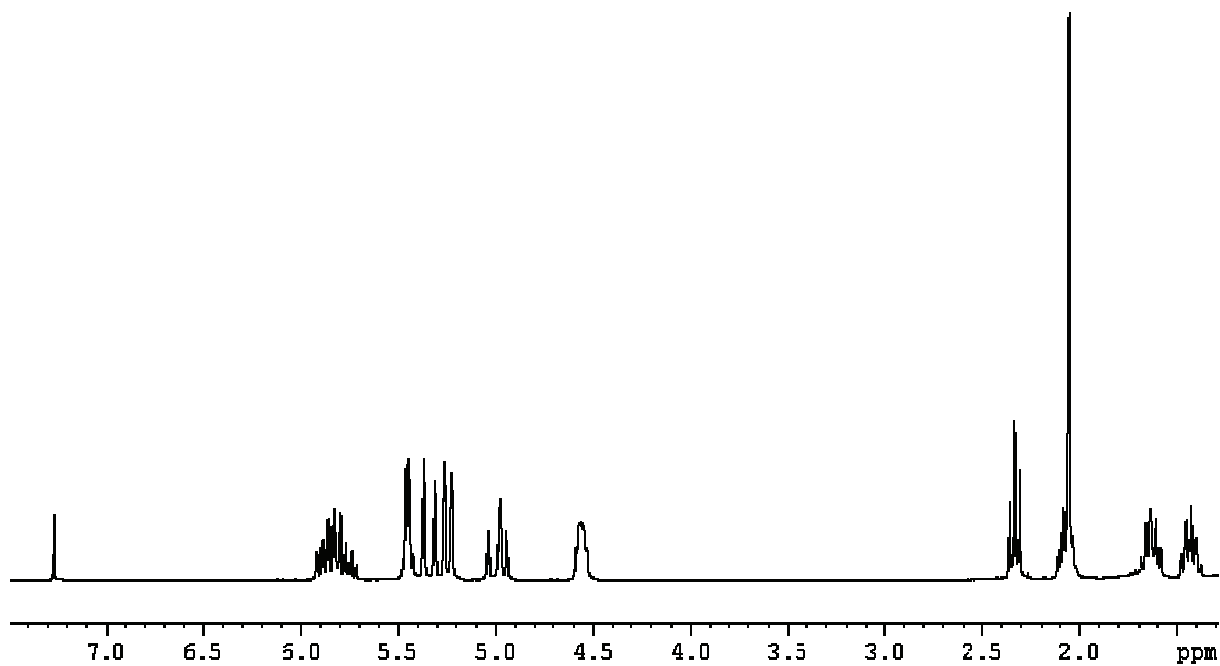


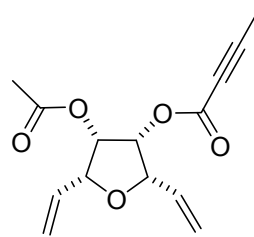
171



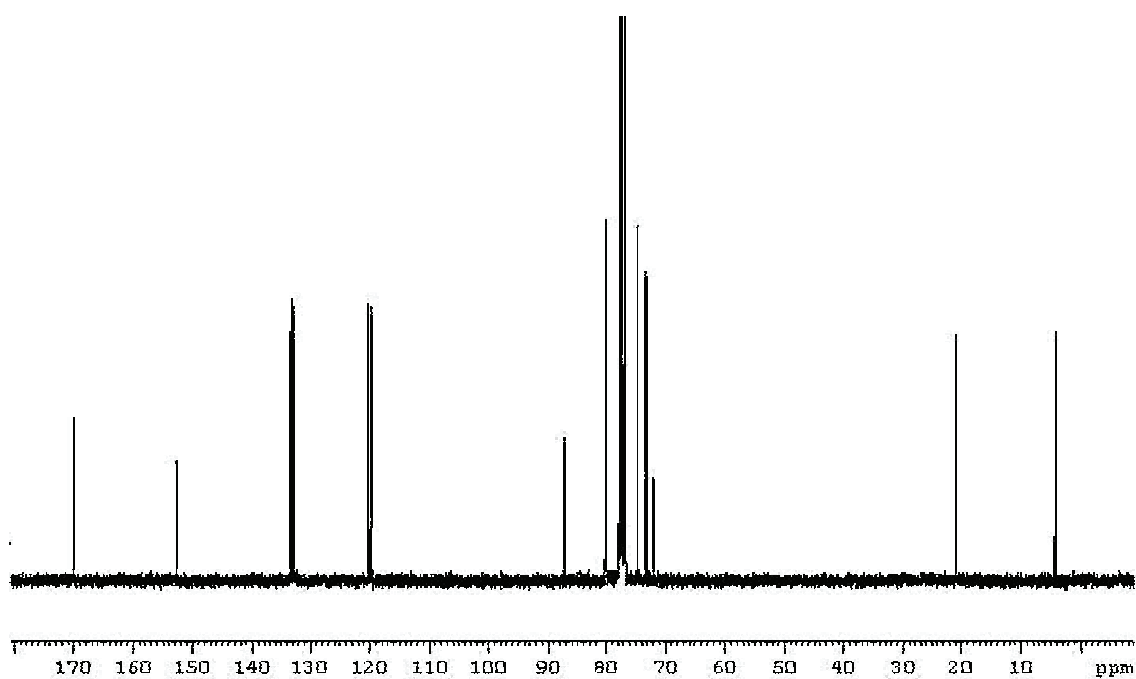
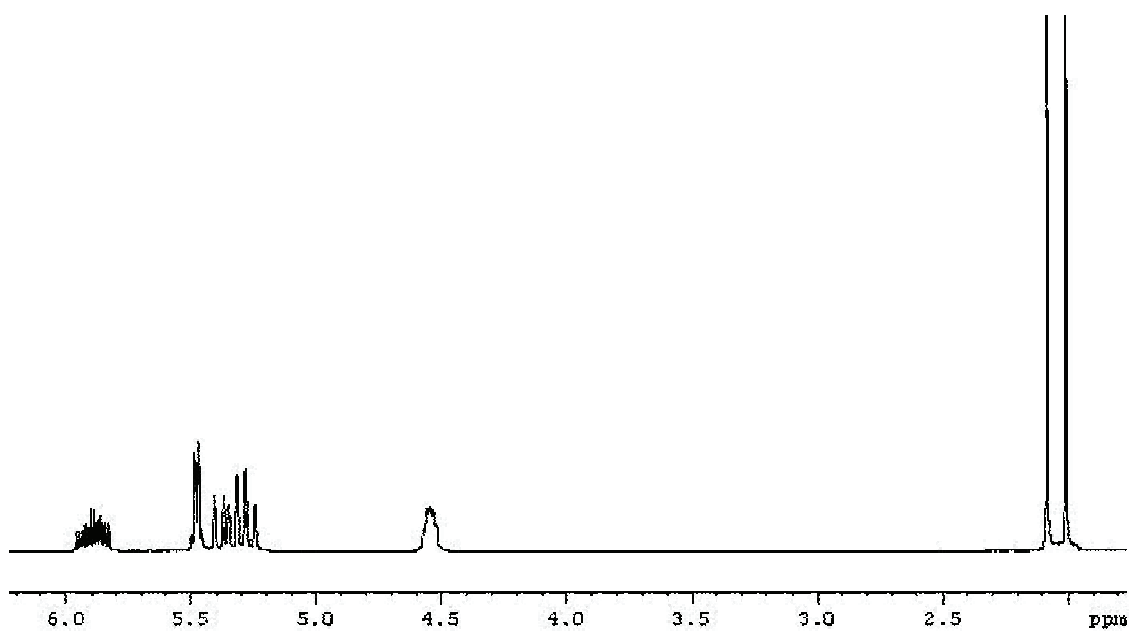


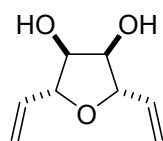
172



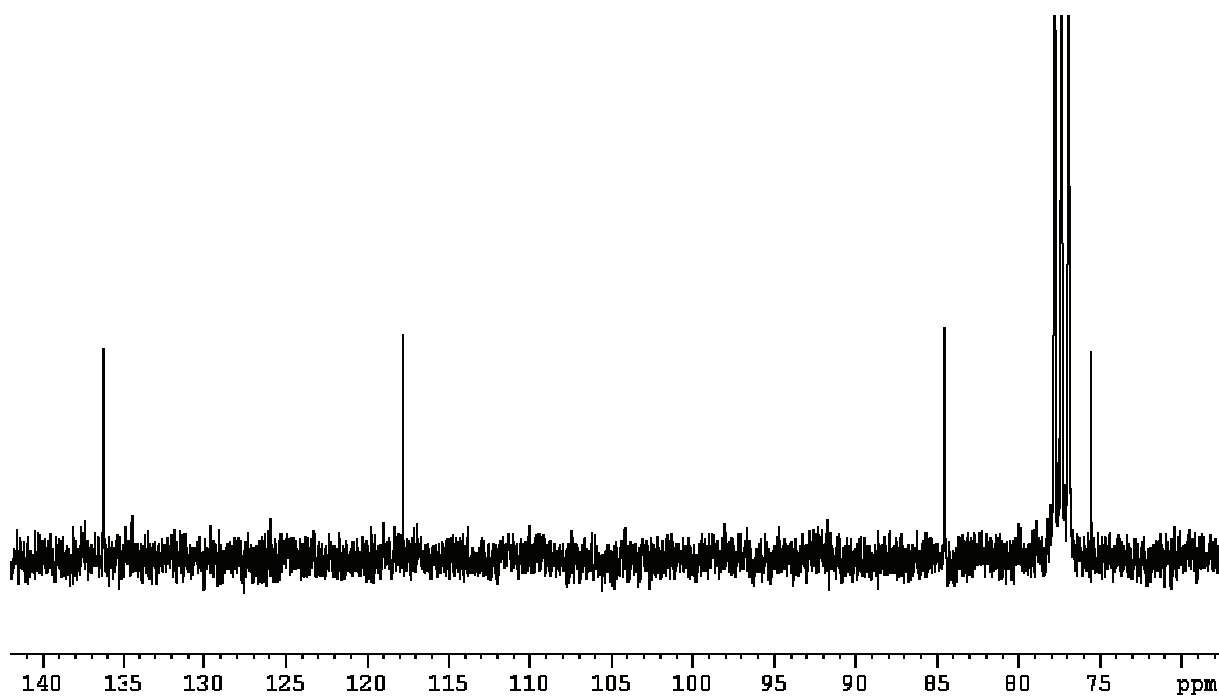
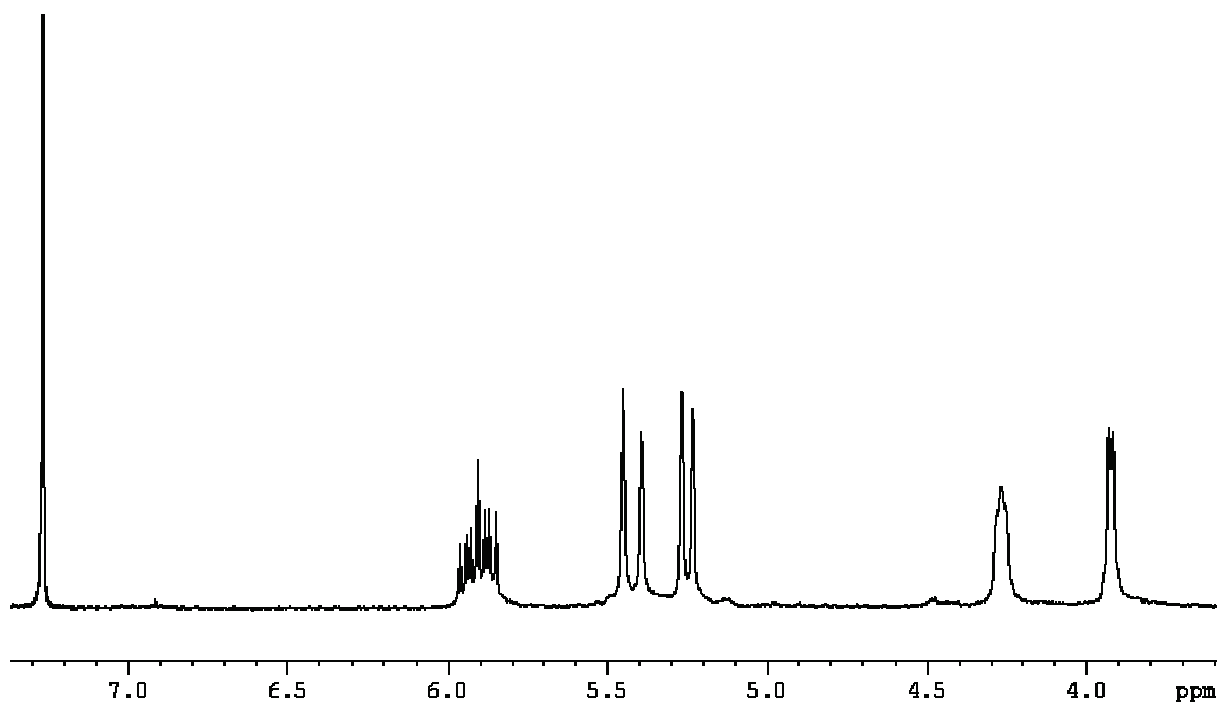


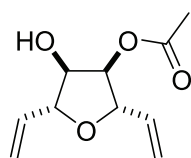
173



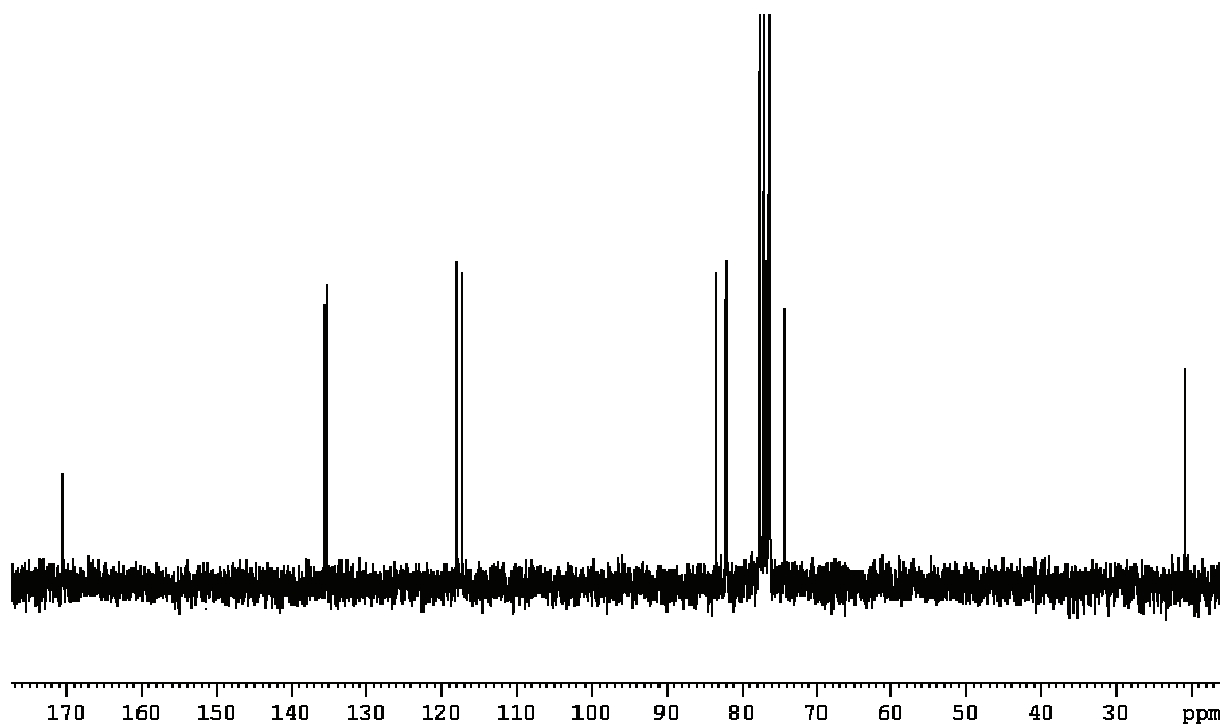
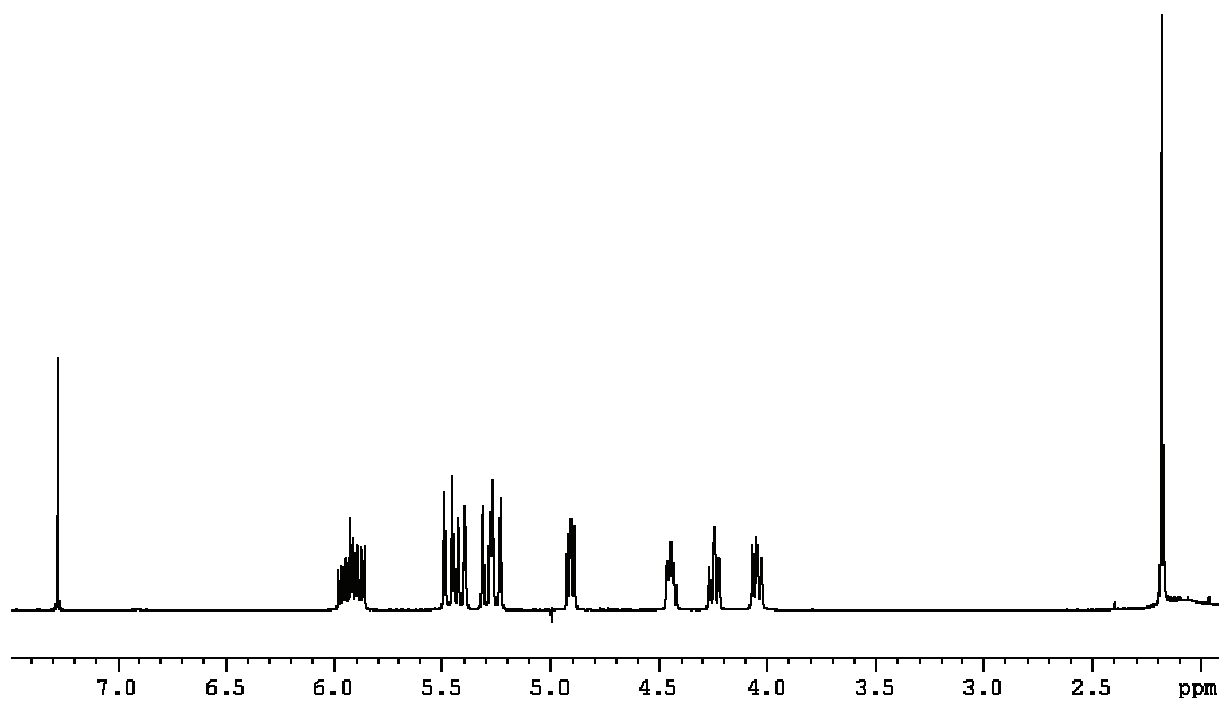


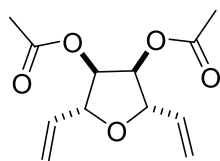
174



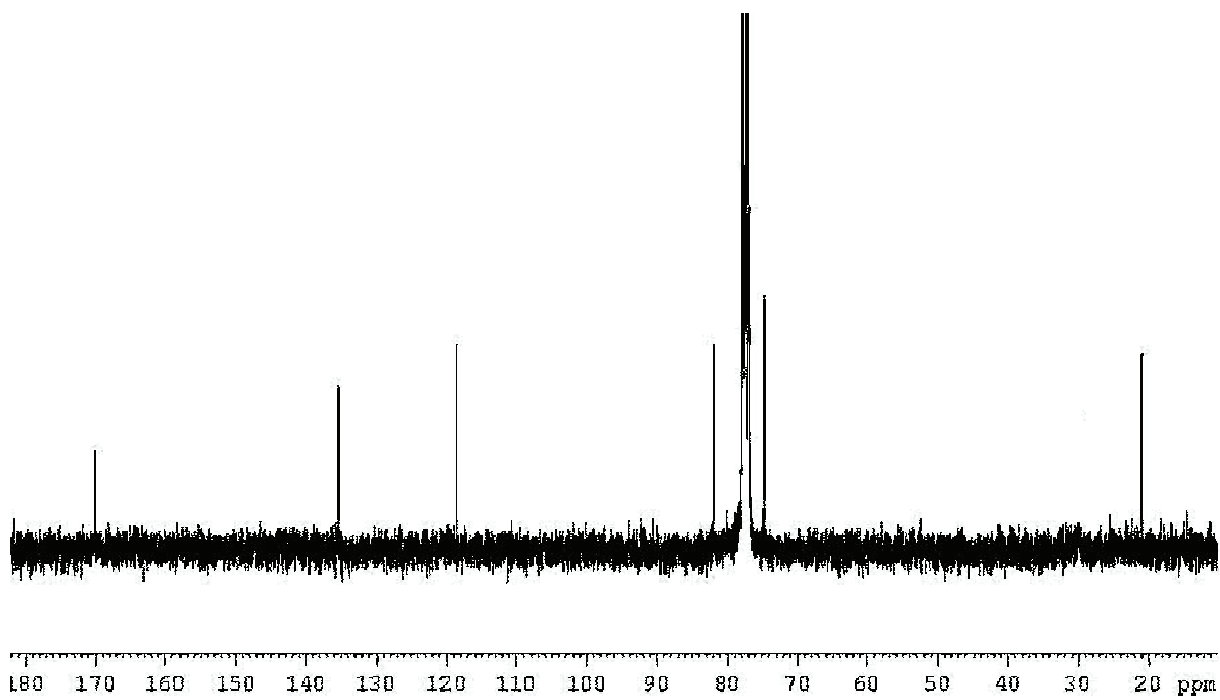


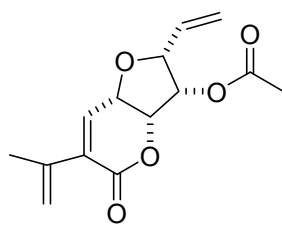
175



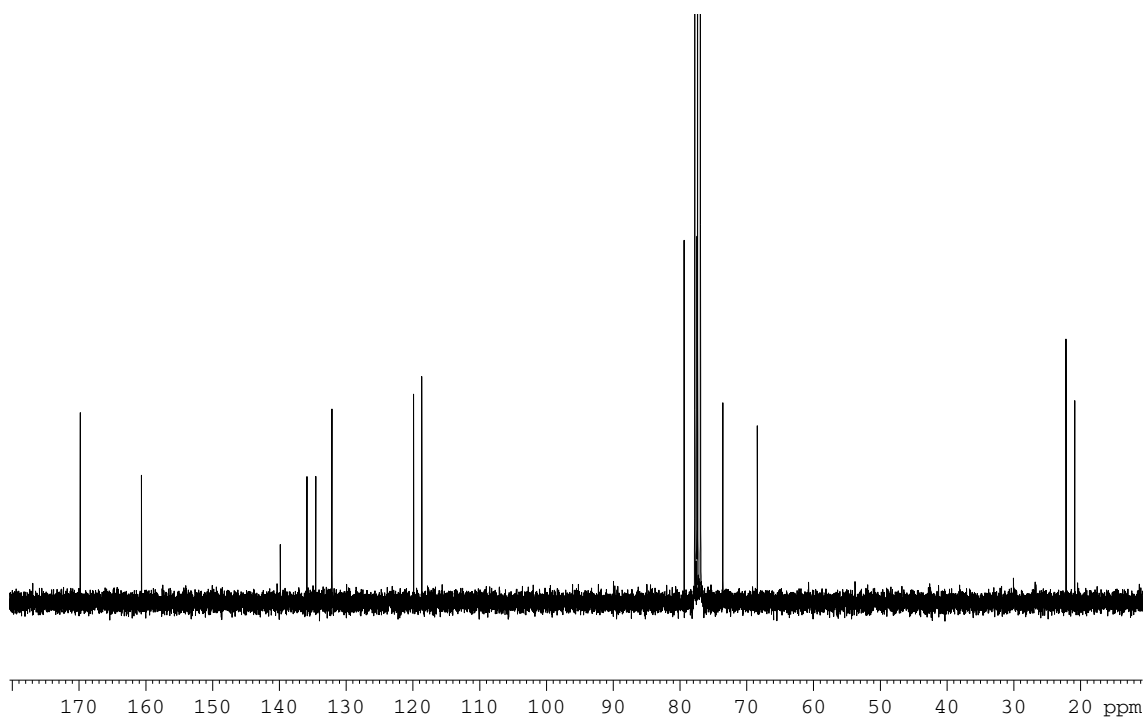
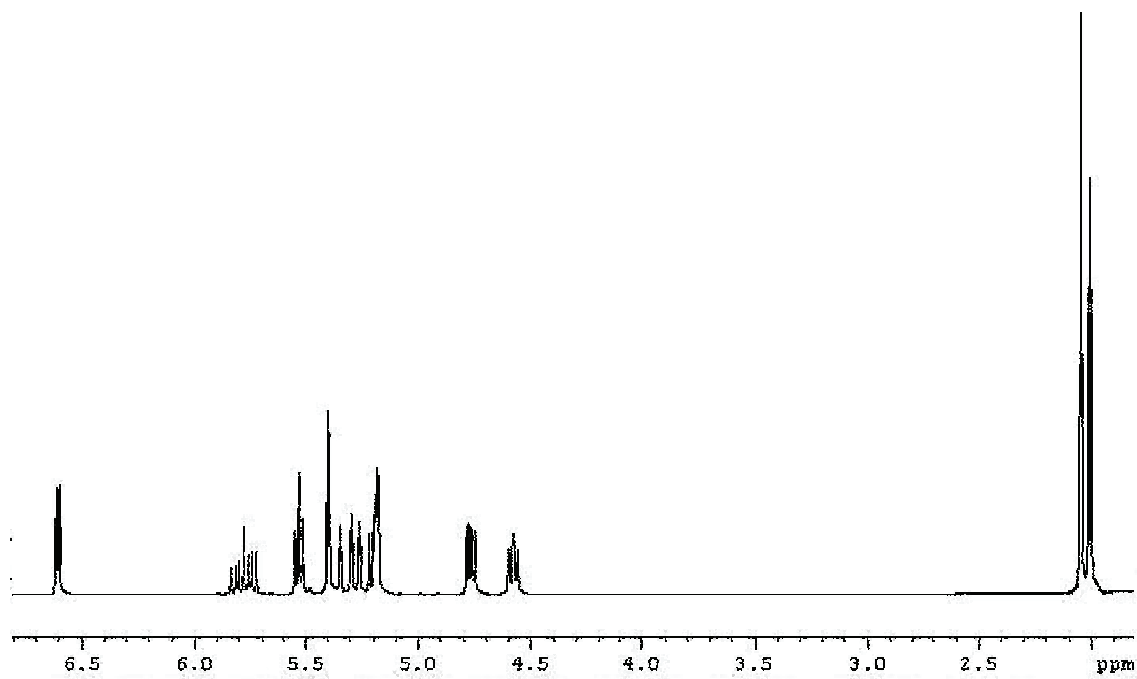


176





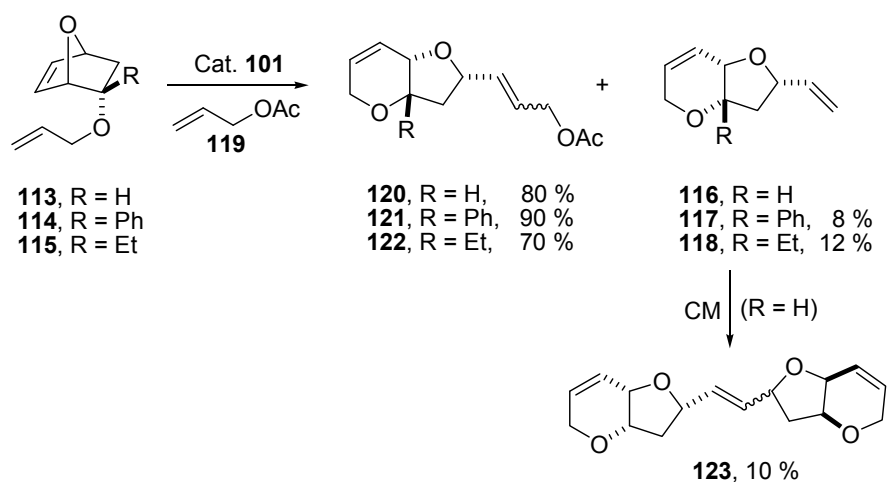
177



4.5 Secuencia ROM-RCM-Dimerización por metátesis cruzada (CMD) en derivados 7-oxanorbornénicos 2-sustituidos.

4.5.1 Objetivos.

Como se ha indicado con anterioridad (véase el Esquema 38, que reproducimos a continuación) en la reacción de los compuestos **113-115** con el acetato alílico **119**, en presencia del catalizador **101**, los productos mayoritarios **120-122** se obtuvieron junto a **117** y **118**, productos minoritarios, así como el dímero **123**. Evidentemente el compuesto **123** debe proceder de la reacción de dimerización por CM de **116**. El compuesto **116** no fue detectado en el crudo de reacción.



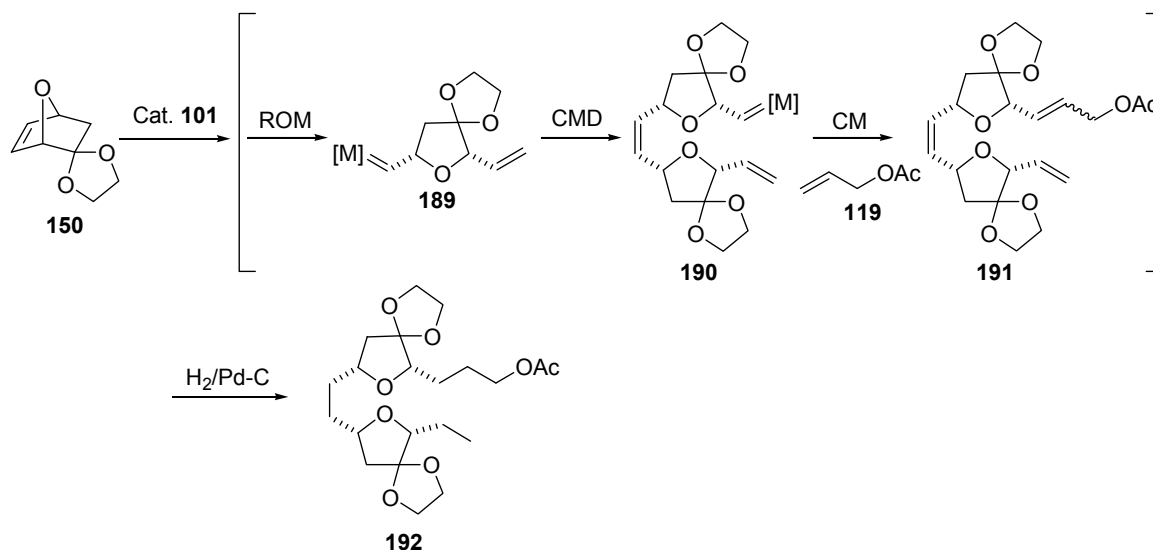
Esquema 38

La transformación **116-123** corresponde a una nueva secuencia metatética considerando **113** como producto de partida: ROM-RCM-dimerización por metátesis cruzada (CMD).¹⁵² Que nosotros sepamos, no existen antecedentes para este proceso secuencial, si bien un caso relacionado fue publicado por nuestro grupo.¹⁵³ Así, a partir del compuesto **150** y por tratamiento con el catalizador **101** y el acetato alílico **119**, se llegó, tras hidrogenación

¹⁵² Las reacciones del tipo CMD han sido empleadas en la síntesis de ciertos compuestos macrocíclicos. Véase la referencia 13 de la publicación que acompaña esta parte de la Memoria.

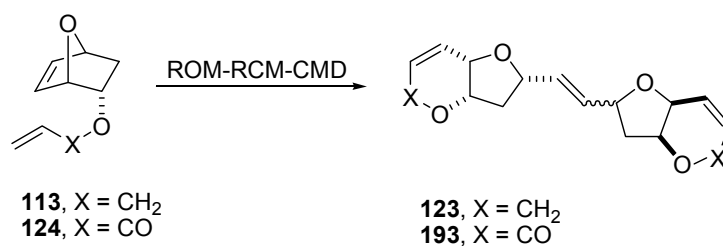
¹⁵³ Véase la referencia 130: Arjona, O.; Csáky, A. G.; Mula, M. B.; Murcia, C.; Plumet, J. *J. Organometallic Chem.*, **2001**, 627, 105-108.

catalítica, al compuesto **192**. Su precursor, **191**, debe proceder de una secuencia ROM-CMD-CM, como se indica en el Esquema 55.



Esquema 55

Con estos antecedentes pareció oportuno intentar encontrar las condiciones de reacción que permitieran optimizar la formación del compuesto **123** y su análogo **193** partiendo de los derivados bicíclicos **113** y **124** (Esquema 56).



Esquema 56

4.5.2 Resumen de resultados.

Los resultados obtenidos para las reacciones de metátesis en ausencia de etileno modificando la naturaleza del catalizador (**101** para **113**, **102** y **103** para **124**), concentración y tiempo de reacción se resumen en las Tablas 12 y 13.

Entrada	Tpo. (h)	Rto. 116 (%)	Rto. 123 (%)
1	1	87	11
2	12	-	88-91

Datos correspondientes a experimentos independientes.

Tabla 12 Secuencia ROM-RCM-CMD para el compuesto **113**.

Entrada	Cat.	% Cat.	Tpo. (h)	Rto. 143 (%)	Rto. 193 (%)
1	102	2	180	85	-
2	102	5	1.5	93	-
3	102	10	1 noche	20	43 ^a
4	103	2	3	80	-
5	103	5	2	87	-

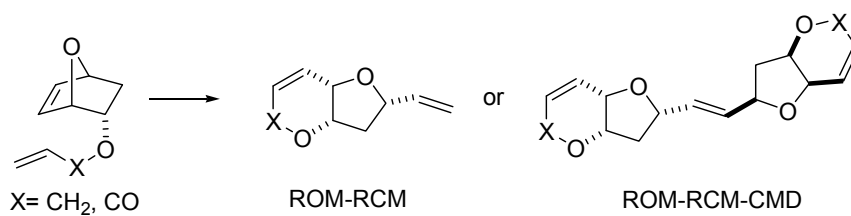
a) Véase texto.

Tabla 13 Secuencia ROM-RCM-CMD para el compuesto **124**.

Como puede deducirse de la consideración de las Tablas 12 y 13, los resultados fueron satisfactorios para la transformación del compuesto **113** en el **123**. Sin embargo, en el caso de la transformación del compuesto **124** en **193** tan solo se consiguió un rendimiento

máximo en este último compuesto del 43 %. Es importante reseñar que, mientras el compuesto **123** se obtuvo como una mezcla 1:1 de diastereómeros E:Z, en el caso del compuesto **193** tan sólo se aisló el diastereómero Z, si bien la reacción transcurrió con desaparición total del producto de partida. El diastereómero E-**193** no fue aislado y su detección en el crudo de reacción no pudo ser establecida debido al solapamiento de señales en la región correspondiente.

Tandem metathesis reactions cascade ring opening metathesis (ROM)-ring closing metathesis (RCM)-cross metathesis dimerization (CMD) in 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (7-oxanorbornene) derivatives



Heterocycles **2008**, *77*, 1333-1340

Tandem metathesis reactions cascade ring opening metathesis (ROM)-ring closing metathesis (RCM)-cross metathesis dimerization (CMD) in 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (7-oxanorbornene) derivatives

Ana Aljarilla and Joaquín Plumet*

Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University Complutense, 28040-Madrid, Spain

e-mail corresponding author: plumety@quim.ucm.es

Abstract: The domino metathesis sequence ROM-RCM-CMD achieved on conveniently substituted 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (7-oxanorbornene) derivatives is reported. Experimental conditions in order to carry out this tandem metathetical sequence in a chemoselective fashion is also established.

The use of olefin metathesis¹ in domino or cascade reactions² is a well established synthetic methodology which may be considered within the more general concept of “Concurrent Tandem Catalysis (CTC)”³. These reactions sequences may consist in the combination of different modes of olefin metathesis⁴ or in the combination of a metathesis step followed by a non-metathesis reaction catalyzed by the same catalytically active specie.⁵

¹ For an authoritative book on metathesis reactions see: a) “*Handbook of Metathesis*”. Three volume set. n ed. By R. H. Grubbs, Wiley-VCH, Weinheim, 2003. See in particular Vol. 2: “*Applications in Organic Synthesis*”. See also: b) R. H. Grubbs, and T. M. Trnka, in “*Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis*”. *Ruthenium in Organic Synthesis*. Ed. By S. I. Murahasi, Chp. 6, p. 153-179. Wiley-VCH, Weinheim, 2004. For a comprehensive general review see: c) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3013. For a concise overview see: d) A. H. Hoveyda and A. R. Zhugralin, *Nature*, 2007, **450**, 243.

² For a treatise on domino reactions, see: a) L. F. Tietze, G. Brasche, and K. Gericke, in “*Domino Reactions in Organic Synthesis*”. Wiley-VCH, Weinheim, 2006. For a general review, see: b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 115.

³ Review: J. C. Wasilke, S. J. Obrey, R. Tom Baker, and G. C. Bazan, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 1001.

⁴ See, for instance: a) S. Randl and S. Blechert, in “*Tandem Ring-Closing Metathesis*”. Ref. 1a, Vol. 2, Chp. 4, p. 151-175; b) T. O. Schrader and M. L. Snapper, in “*Ring-Opening-Cross Metathesis*”. Ref. 1a, Vol. 2, Chp. 6, p. 205-237. See also: c) S. Y. Han and S. Chang, in “*General Ring-Closing Metathesis*”. Ref. 1a, Vol. 2, Chp. 2. See, in particular, p. 88-92. For other selected accounts see: d) S. J. Connon and S. Blechert, *Topics in Organometallic Chem.*, 2004, **11**, 93; e) J. Mulzer and E. Oehler, *Topics in Organometallic Chem.*, 2004, **13**, 269; f) M. Mori, *J. Mol. Catalysis (A)*, 2004, **213**, 73; g) S. G. Aitken and A. D. Abell, *Aust. J. Chem.*, 2005, **58**, 3; h) B. Schmidt, and J. Hermanns, *Curr. Org. Chem.*, 2006, **10**, 1363.

⁵ See reference 3, p. 1011-1013 and: a) B. Schmidt, *Pure Appl. Chem.*, 2006, **78**, 469; b) V. Dragutan and I. Dragutan, *J. Organometal. Chem.*, 2006, **691**, 5129.

In the case of strained cycloolefins such as norbornene derivatives⁶ and considering only metathesis domino reactions, the sequences ring-opening metathesis (ROM)-cross metathesis (CM),⁷ ROM-ring-closing metathesis (RCM)⁸ (Scheme 1)⁹ and ring-opening metathesis dimerization (ROMD)-CM¹⁰ (Scheme 2) have been previously reported. Many synthetic applications of these procedures were also published.¹¹

⁶ For a review on sequential metathesis reactions in oxa- and azanorbornene derivatives, see: a) O. Arjona, A. G. Csáký, and J. Plumet, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 611. See also b) R. Medel, and J. Plumet, *Targets in Heterocyclic Systems*, 2004, **8**, 162.

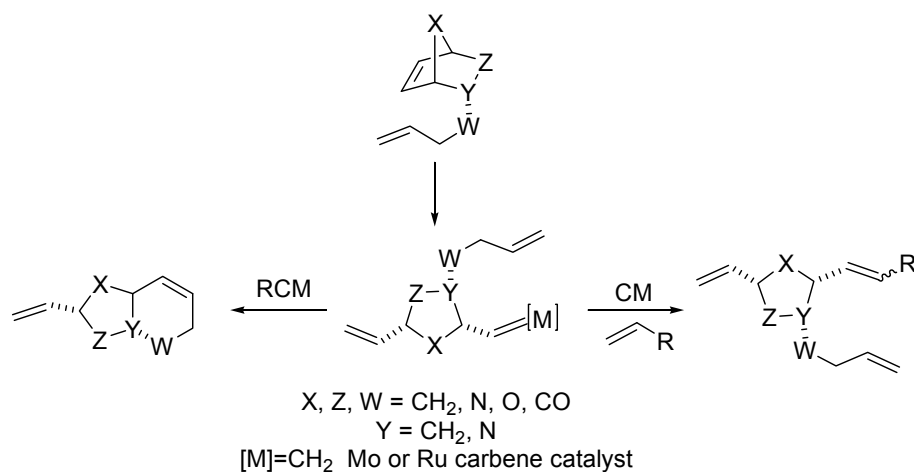
⁷ After the first reports concerning the ROM-CM of strained olefins [see: a) M. F. Schneider, and S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 411; b) M. F. Schneider, N. Lucas, J. Velder, and S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 257; c) O. Arjona, A. G. Csáký, M. C. Murcia, and J. Plumet, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 9739] a considerable amount of literature on this topic have been appeared. For a general account see reference 4b. In this context the concept of Asymmetric Ring-Opening Metathesis-Cross Metathesis (AROM-CM) in norbornene derivatives and other strained bicyclic alkenes is currently considered as a powerful method for the construction of complex organic molecules in enantiomerically pure form. See: d) A. H. Hoveyda, in "Catalytic Asymmetric Olefin Metathesis". Ref. 1a, Vol. 2, Chp. 2, p. 128-150. e) A. H. Hoveyda, in "Organic Synthesis Highlights". H. G. Schmalz and T. Wirth Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2003, p. 210. See also: f) A. H. Hoveyda, and R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 945.

⁸ See referente 4a. For some further recent reports on the application of this methodology to the construction of polycyclic and polyheterocyclic ring systems from norbornene derivatives, see: a) M. Mori, H. Wakamatsu, Y. Sato, and R. Fujita, *J. Mol. Catal. (A)*, 2006, **254**, 64. b) A. Aljarilla, M. C. Murcia, and J. Plumet, *Synlett*, 2006, 831. c) S. Maechling, S. E. Norman, J. E. McKendrick, S. Basra, K. Koppner, and S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 189. d) Z. Liu and J. D. Rainier, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 459. e) J. Carreras, A. Avenzoza, J. H. Busto, and J. M. Peregrina, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 1235. f) G. Calvet, N. Blanchard, and C. Kouklovsky, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 1485. g) C. K. Malik and S. Ghosh, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 2537. h) E. Groaz, D. Banti, and M. North, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 142. i) E. Groaz, D. Banti, and M. North, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 3727. j) S. Maity and S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* 2008, **49**, 1133. k) E. Groaz, D. Banti, and M. North, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 2470. l) M. Ikoma, M. Oikawa, and M. Sasaki, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 2740. m) A. Aljarilla, and J. Plumet, *Heterocycles*, 2008, **1**, 824.

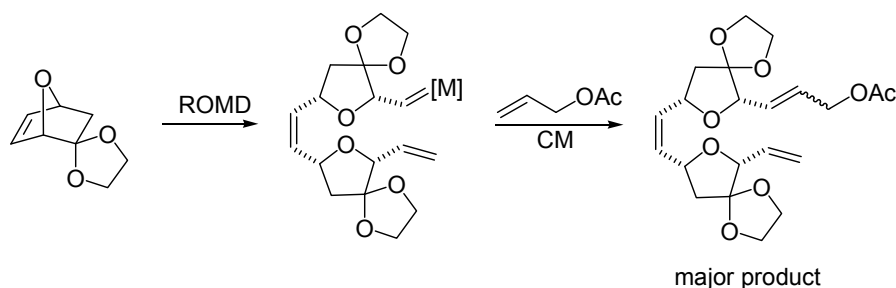
⁹ Convenient appendage on position Z (Z = CH₂, N) could induce the formation of the related tricyclic systems. See, for instance, references 8i and 8m. This possibility has been omitted in Scheme 1 for simplicity.

¹⁰ Only the specific case showed in Scheme 2 had, to the best of our knowledge, been reported for this tandem reaction. See O. Arjona, A. G. Csáký, M. C. Murcia, J. Plumet, and M. B. Mula, *J. Organometal. Chem.*, 2001, **627**, 105.

¹¹ For selected cases see reference 4. Other specific applications may be found in: a) J. A. Love, in "Olefin Methatesis Strategies in the Synthesis of Biologically Relevant Molecules". Ref. 1a, Vol. 2, Chp. 9, p. 296-352 with special contributions of K. C. Nicolaou, S. A. Snyder ("The Olefin Metathesis Reactions in Complex Molecule Construction" p. 323-337), and S. F. Martin ("Applications of RCM in Alkaloid Synthesis", p. 338-352). For more recent accounts, see: b) S. Kotha and K. Lahiri, *Synlett*, 2007, 2767. c) N. Holub and S. Blechert, *Chemistry Asian J.*, 2007, **2**, 1064.



Scheme 1



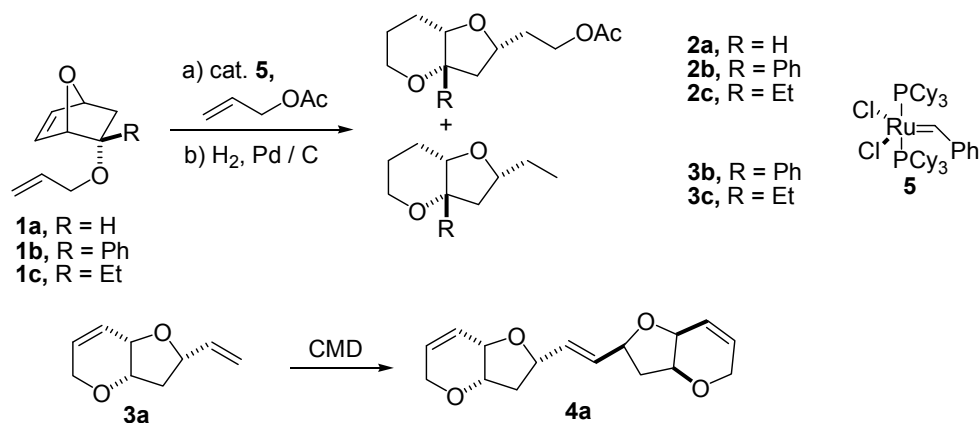
Scheme 2

In a previous report¹² we have accounted for the sequence ROM-CM-RCM reactions in 7-oxanorbornene derivatives **1a-c** using pre-catalyst **5** and in presence of allyl acetate to give, in good yields and after catalytic hydrogenation, substituted 2,6-dioxabicyclo[4.3.0]nonane derivatives **2a-c** (Scheme 3). In the case of compounds **1b** and **1c** bicyclic derivatives **3b** and **3c** were also isolated in minor amounts, whereas starting from **1a** dimer **4a** was also obtained in 10 % isolated yield as 1:1 mixture *E-Z* diastereomers. Obviously this product arises from the non-isolated intermediate **3a** via CM dimerization (CMD)¹³ reaction. On the other hand the presence of compound **4a** in the reaction mixture

¹² O. Arjona, G. Csáký, M. C. Murcia, and J. Plumet, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 9777.

¹³ CMD reactions have been employed in the synthesis of macrocyclic compounds such as cylindrophanes A and F (see: a. A. B. Smith III, S. A. Kozmin, C. M. Adams, and D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4984 and references therein), [3]-catenane (see b. H. Iwamoto, K. Itoh, H. Nagamiya, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 5773) and paracyclophanes (see c. J. Tae and Y. K. Yang, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 741). For a review on CM reactions including synthetic applications see: d. S. J. Connon and S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 1900.

makes evident that the sequence ROM-RCM-CMD is operative in this case. This sequence has, to the best of our knowledge, not optimized so far.¹⁴



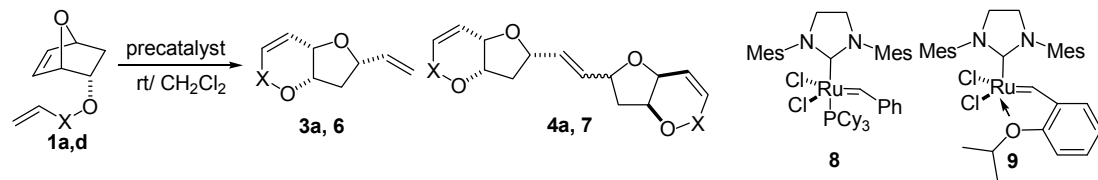
Scheme 3

Considering that the 2,6-dioxabicyclo[4.3.0]nonane skeleton appears widely distributed in nature¹⁵ and that the dimeric derivatives such as **4a** have, to the best of our knowledge, never been synthesized being also potentially useful derivatives of the parent compound, we decided to explore the search for experimental conditions in order to obtain chemoselectively bicyclic compounds **3** or dimeric derivatives **4** starting from a common oxanorbornene precursor and using tandem metathesis reaction sequences. For this purpose we reasoned that the modification of experimental conditions (in particular reaction time) and nature and concentration of the precatalyst can direct chemoselectively the reaction toward the monomeric or the dimeric bicyclic compound.

In a preliminary experiment we have observed (¹H NMR) that compound **1a** in absence of any external alkene (including ethylene) and in the presence of precatalyst **5** (5 % mol) was transformed after 30 min. in compound **3a**. Prolongation of the reaction time resulted in the evolution of **3a** to other compound showing ¹H NMR signals assignable to **4a**. After this first experiment we decided to carry out the appropriate synthetic study using compounds **1a** and **1d** as starting materials. The results are summarized in Table 1.

¹⁴ Analogous dimeric material was detected (LC-MS analysis) in a related process. See reference 81 p. 2743.

¹⁵ For recent review, see: J. D. More, *Org. Prep. Proc. Int.*, 2007, **39**, 107.

Table 1. Chemoselective synthesis of monomeric and dimeric 2,6-dioxabicyclo[4.3.0]non-4-ene derivatives.


Entry	X	Compound	Precat. (%)	Time (h.)	Isolated Yield ^a
1	CH ₂	1a	5 (5)	1	3a (87 %); 4a (11 %)
2	CH ₂	1a	5 (5)	12	4a (88 % and 91 %) ^b
3	CO	1d	8 (2)	180	6 (85 %)
4	CO	1d	8 (5)	1.5	6 (93 %)
5	CO	1d	8 (10)	Overnight	6 (20 %); 7 (43 %) ^c
6	CO	1d	9 (2)	3	6 (80 %)
7	CO	1d	9 (5)	2	6 (87 %)

a) Compound **4a** was isolated as 1:1 mixture of E-Z diastereomers. b) Two independent experiments. c) See text.

From the inspection of Table 1 could be deduced that the chemoselective synthesis of **4a** may easily be achieved using Grubb's precatalyst **5** by prolongation of the reaction time regarding the synthesis of **3a**. No other precatalysts or reaction conditions were tested. In the case of compounds **6** and **7** monomeric bicyclic derivative **6** was obtained in excellent yields using precatalysts **8** and **9** under different experimental conditions whereas dimeric derivative **7** was only obtained in the presence of precatalyst **8** in 10 % mol and overnight (approximate 12 h.). In contrast with **4a**, the synthesis of **7** was only possible by modification of both precatalyst concentration and reaction time. On the other hand, it should be pointed out that, under the experimental conditions described in Table 1, entry 5, the reaction took place with 100 % conversion of the starting material **1d**. Nevertheless compound **7** was only isolated in 43 % yield exclusively as Z-diastereomer (63 % overall yield in pure, isolated products). The E-diastereomer of **7** did not obtain from the crude reaction mixture.

In summary, in this report we have described a new metathesis tandem sequence ROM-RCM-CMD starting from conveniently substituted 7-oxanorbornene derivatives. The experimental conditions in order to carry out ROM-RCM or ROM-RCM-CMD cascades in a chemoselective fashion have also been established.

EXPERIMENTAL

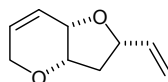
General Methods

All reactions were carried out under an argon atmosphere employing techniques in handling materials. All solvents were reagents grade. Dichloromethane was freshly distilled from calcium hydride. All other reagents and solvents were used as supplied. Flash chromatography was performed on silica gel columns (Kieselgel 60, 230- 400 mesh). Yields refer to chromatographically and spectroscopically pure compounds. Melting points were determined on a Gallenkamp apparatus and are uncorrected. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AM-300 and Bruker AM-500 spectrometers at room temperature in CDCl_3 as solvent. Coupling constants are given in Hz and chemical shift are expressed in δ values (ppm). IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 781 apparatus in solution of dichloromethane (compound **3a**, **4a**, **6** and **7**). Elemental analyses were carried out Perkin Elmer 2400 CHN apparatus at the Complutense University, Faculty of Pharmacy, Madrid.

Experimental procedure for metathesis reactions of compounds **1a** and **1d**: to a solution of 1.0 eq. oxanorbornene derivative in CH_2Cl_2 (22 mL/mmol) under Ar, catalysts **5**, **8** or **9** was added in CH_2Cl_2 (55 mL/mmol). After the appropriate reaction time, the solvent was removed at atmospheric pressure in the case of **1a** or *at vacuo* for **1d**. The reaction crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane-EtOAc, 4:1. Compounds **6** and **7** were also separated using a mixture pentane-Et₂O, 7:3).

Spectroscopic and analytical data for compounds **3a**, **4a**, **6** and **7**.

Compound **3a** [116]



[116]

Colourless oil.

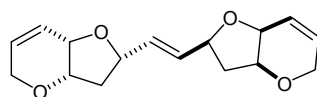
IR: ν_{max} (CH_2Cl_2) 3041, 2939, 2875, 1155, 1089.

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (152.08): C, 71.03, H, 7.95. Found: C, 71.11, H, 7.80.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 6.11 (dd, 1 H, J = 10.3, 3.45 Hz, H_7), 6.07 (m, 1 H, H_6), 6.00 (ddd, 1 H, J = 17.10, 10.30, 7.40 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (dm, 1 H, J = 17.10 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ *trans*), 5.13 (dm, 1 H, J = 10.30 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ *cis*), 4.33 (q, 1 H, J = 7.40 Hz, H_2), 4.24 (dd, 1 H, J = 16.60, 3.45 Hz, H_5), 4.09 (m, 1 H, H_{3a}), 4.06 (dq, 1 H, J = 16.80, 3.45 Hz, $\text{H}_{5'}$), 3.84 (q, 1 H, J = 3.40 Hz, H_{7a}), 2.51 (ddd, 1 H, J = 13.90, 8.00, 6.90 Hz, H_3), 1.83 (ddd, 1 H, J = 13.90, 7.40, 1.88 Hz, $\text{H}_{3'}$), ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 138.87 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.61 (C_7), 122.71 (C_6), 116.64 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.93 (C_2), 76.39 (C_{3a}), 73.42 (C_{7a}), 64.52 (C_5), 39.89 (C_3) ppm.

Compound 4a [123]



[123]

Colourless oil.

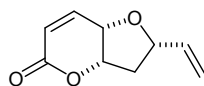
IR: ν_{max} (CH_2Cl_2) 3040, 2939, 2876, 1087, 1049.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (276.14): C, 69.54, H, 7.30. Found: C, 69.69, H, 7.51.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.13-6.00 (m, 4 H, H_6 , H_7), 5.86 (dd, 1 H, J = 4.00, 2.00 Hz, $-\text{CH}_{\text{cis}}=\text{CH}$), 5.83 (dd, 1 H, J = 5.00, 2.50 Hz, $-\text{CH}_{\text{trans}}=\text{CH}$), 4.32 (m, 2 H, H_2), 4.18 (dm, 2 H, J = 16.20 Hz, H_5), 4.05 (m, 2 H, H_{3a}), 4.02 (dm, 2 H, J = 16.20 Hz, $\text{H}_{5'}$), 3.80 (q, 2 H, J = 3.20 Hz, H_{7a}), 2.49 (dt, 2 H, J = 14.00, 7.40 Hz, H_3), 1.81 (m, 2 H, $\text{H}_{3'}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 132.05 ($-\text{CH}_{\text{trans}}=\text{CH}$), 131.05 ($-\text{CH}_{\text{cis}}=\text{CH}$), 130.03 and 129.93 (C_7), 121.02 and 120.95 (C_6), 77.36 and 76.97 (C_2), 74.76 and 74.65 (C_{3a}), 71.73 and 71.61 (C_{7a}), 62.86 and 62.81 (C_5), 38.31 and 38.13 (C_3) ppm.

Compound 6 [143]



[143]

Colourless oil.

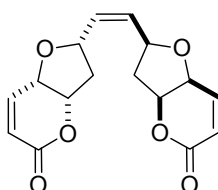
IR: ν_{max} (CH_2Cl_2) 3080, 3024, 2924, 2928, 1725, 1253, 1057.

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ (166.06): C, 65.05, H, 6.07. Found: C, 65.20, H, 6.18.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.91$ (dd, 1 H, $J = 9.90, 5.00$ Hz, H_7), 6.18 (d, 1 H, $J = 5.00$ Hz, H_6), 5.90 (ddd, 1 H, $J = 17.10, 10.30, 7.40$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.29 (dm, 1 H, $J = 17.10$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ *trans*), 5.18 (dm, 1 H, $J = 10.30$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ *cis*), 5.07 (m, 1 H, H_{3a}), 4.47 (q, 1 H, $J = 7.40$ Hz, H_2), 4.27 (t, 1 H, $J = 5.00$ Hz, H_{7a}), 2.66 (dt, 1 H, $J = 14.20, 7.40, 6.60$ Hz, H_3), 2.18 (ddd, 1 H, $J = 14.20, 6.60, 3.00$ Hz, $\text{H}_{3'}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 162.00$ (CO), 140.63 (C_7), 137.73 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 123.93 (C_6), 117.72 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 80.69 (C_{3a}), 79.99 (C_2), 70.40 (C_{7a}), 40.20 (C_3) ppm.

Compound 7 [193]



[193]

Colourless oil.

IR: ν_{max} (CH_2Cl_2) 2923, 2853, 1724, 1256, 1050.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (304.09): C, 63.15, H, 5.30. Found: C, 63.26, H, 5.50.

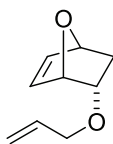
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.83$ (dt, 2 H, $J = 9.90, 4.00$ Hz, H_7), 6.11 (dd, 2 H, $J = 9.90, 6.90$ Hz, H_6), 5.70 (ddd, 2 H, $J = 4.38, 2.10, 0.8$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 4.98 (m, 2 H, H_{3a}), 4.42 (m, 2 H, H_2), 4.17 (td, 2 H, $J = 4.80, 2.10$ Hz, H_{7a}), 2.55 (m, 2 H, H_3), 2.10 (m, 2 H, $\text{H}_{3'}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 160.88$ (CO), 140.60 and 140.412 (C_7), 132.93 and 132.58 ($-\text{CH}=\text{CH}$), 124.15 and 123.95 (C_6), 80.79 and 80.69 (C_{3a}), 78.95 and 78.72 (C_2), 70.28 and 70.16 (C_{7a}), 40.23 (C_3) ppm.

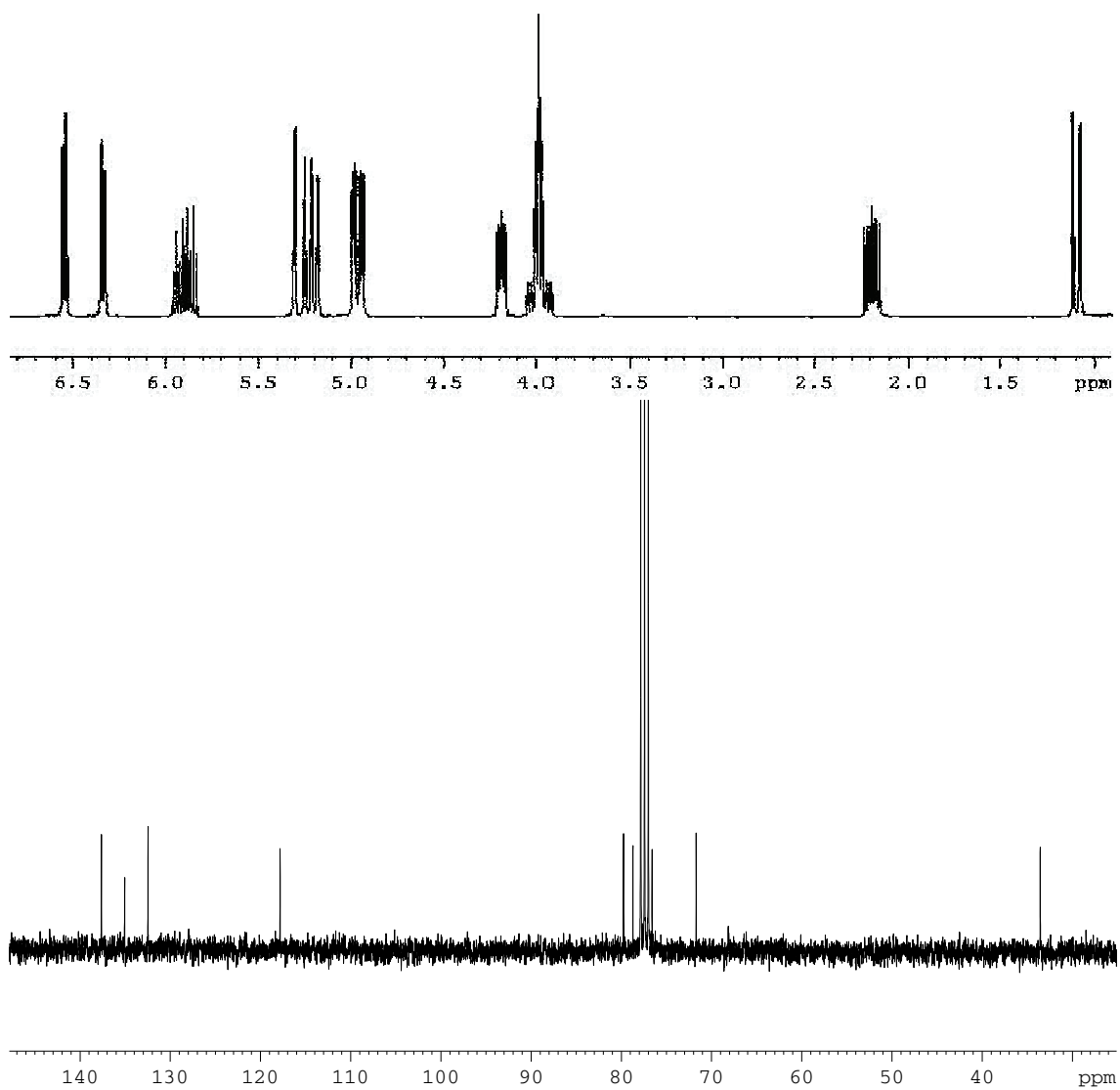
ACKNOWLEDGEMENTS

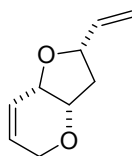
Ministerio de Educación y Ciencia, Spain (Project CTQ-2006-15279-03-01) is gratefully thanked for financial support. One of us (A. A.) thanks Ministerio de Educación y Ciencia for a Grant.

4.5.2 Colección de espectros.

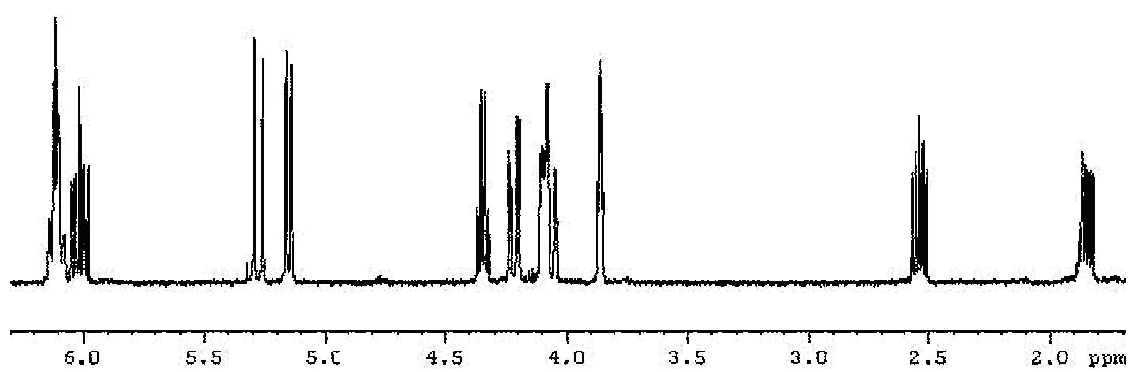


113

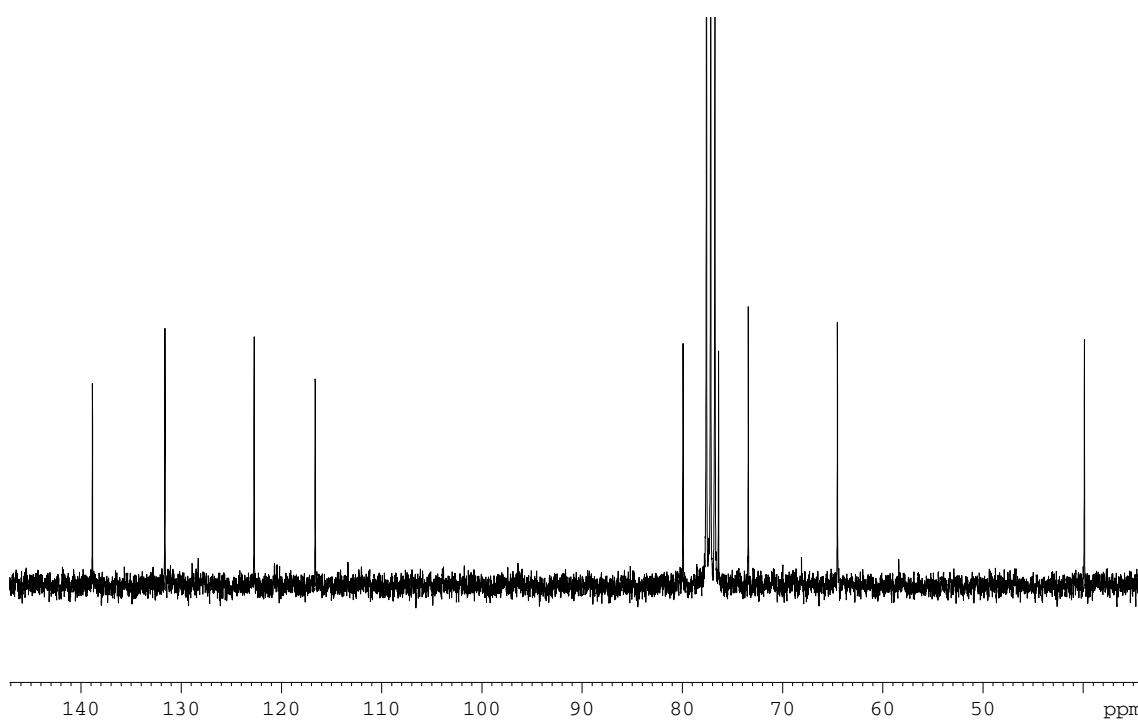


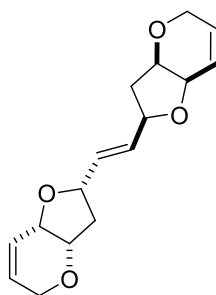


116

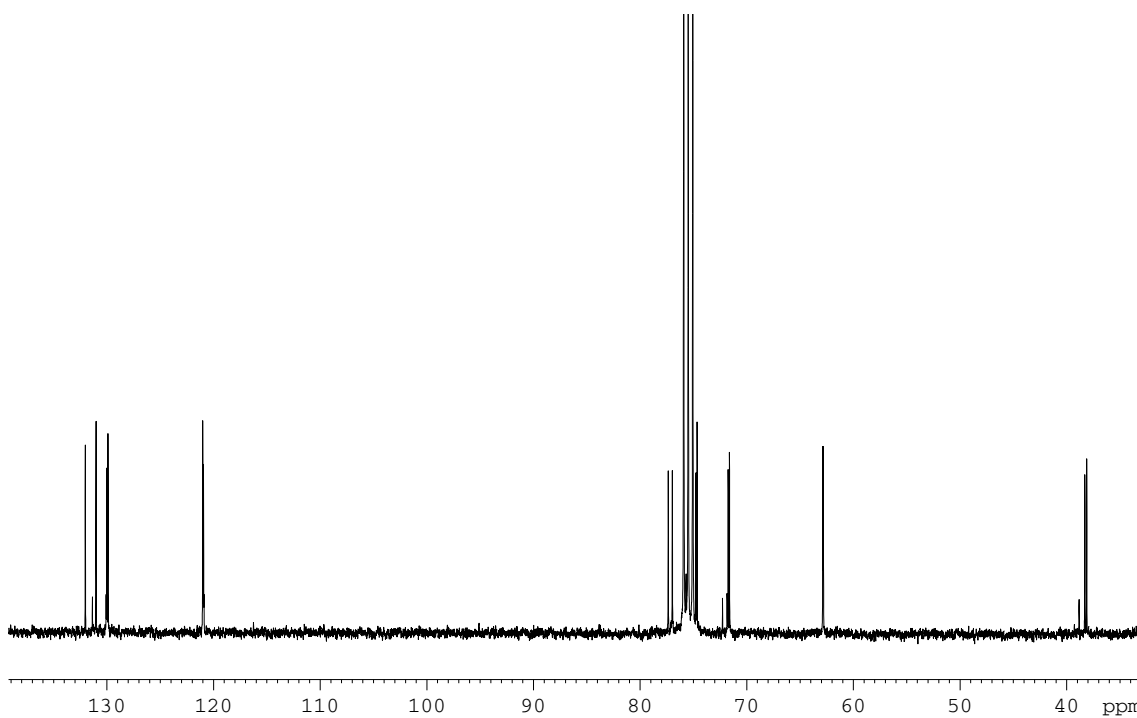
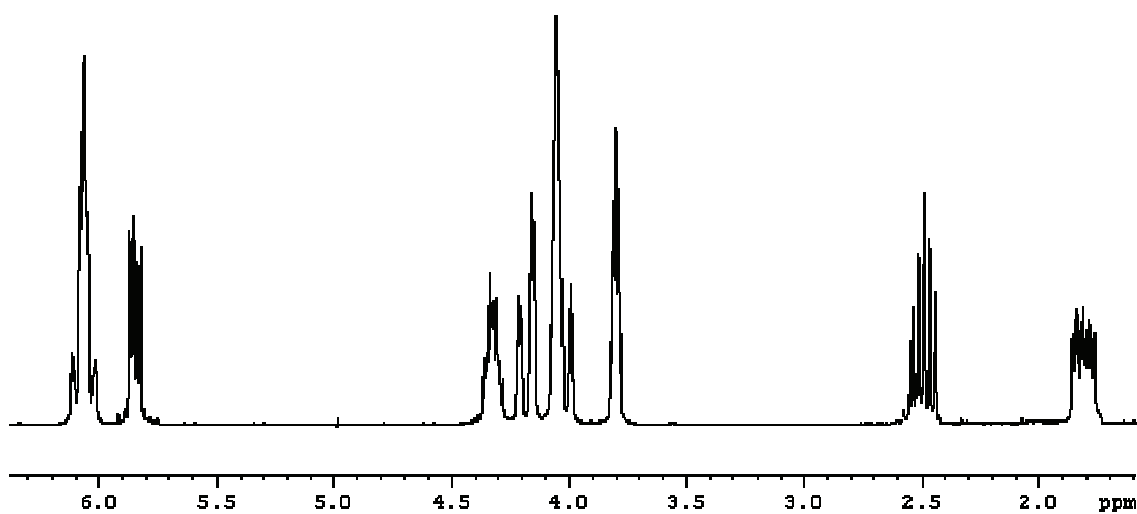


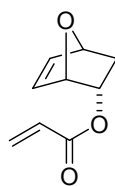
500 MHz



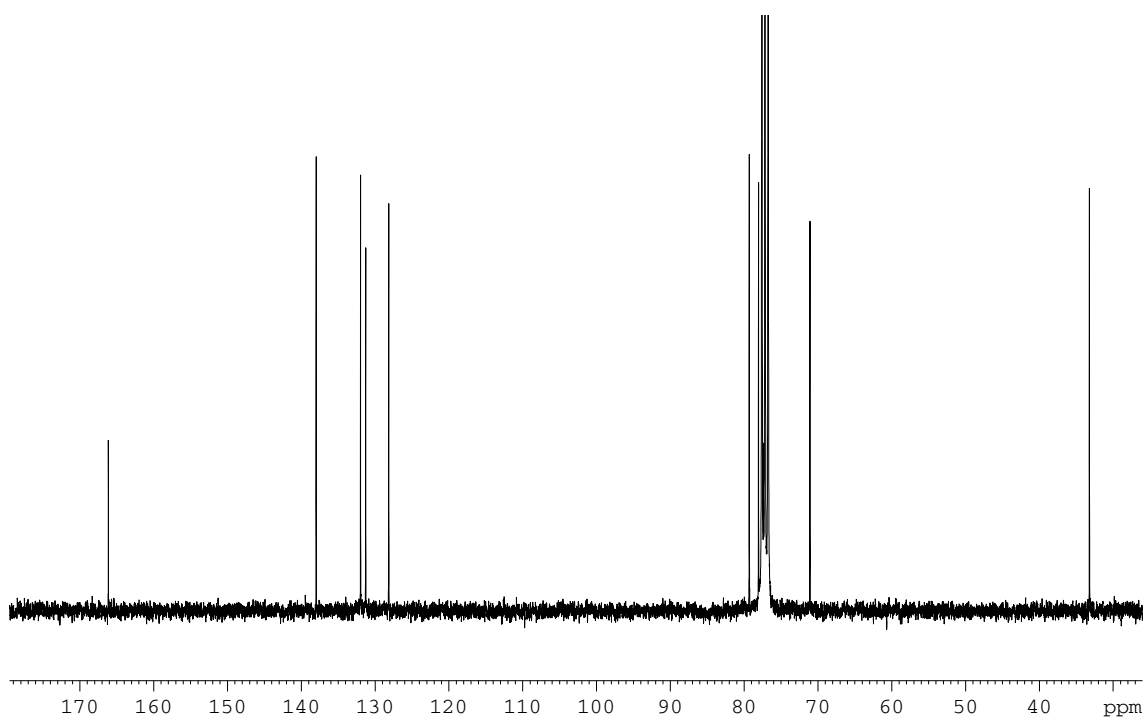
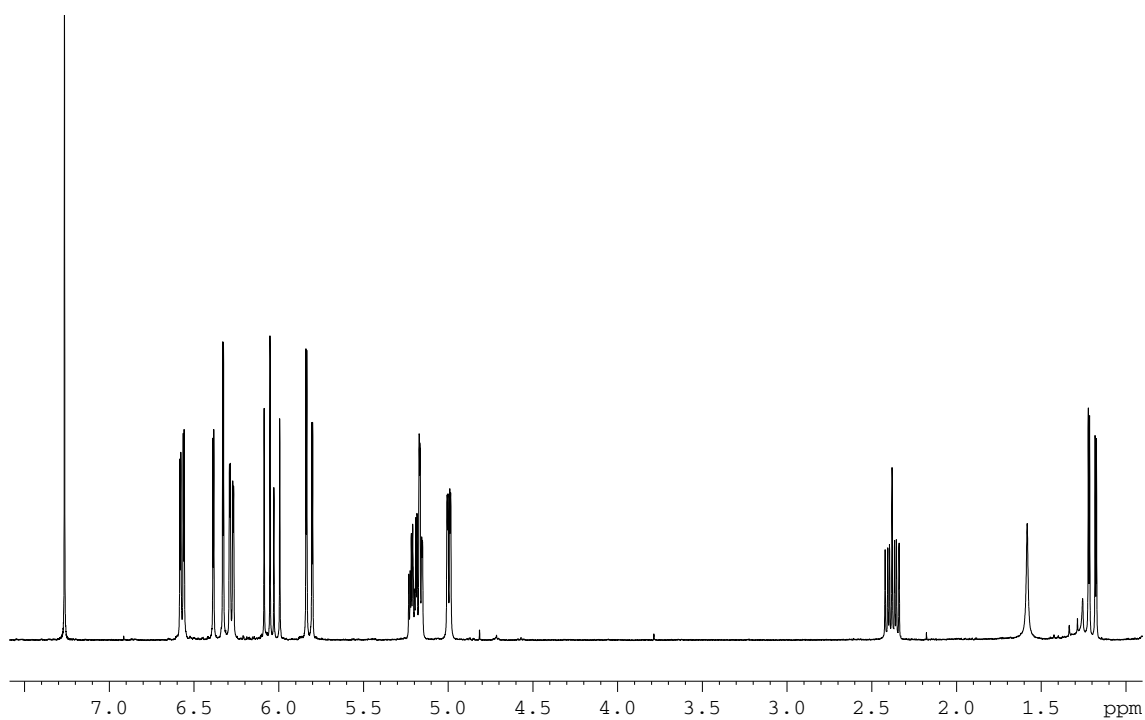


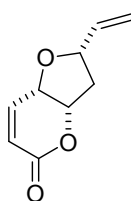
123



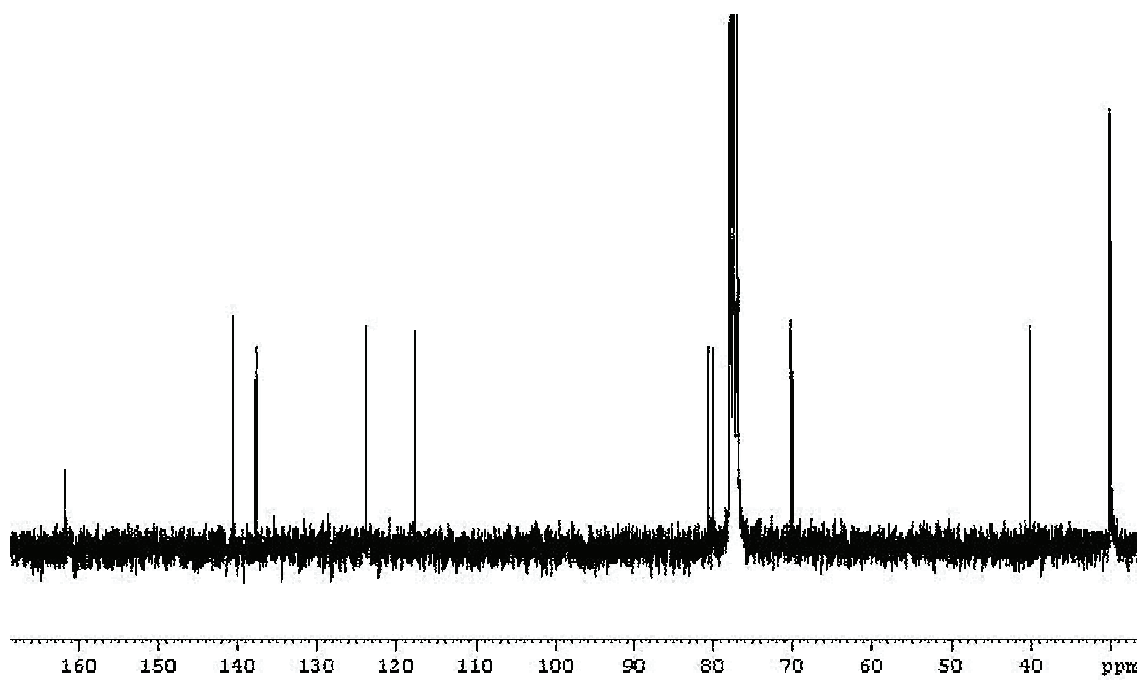
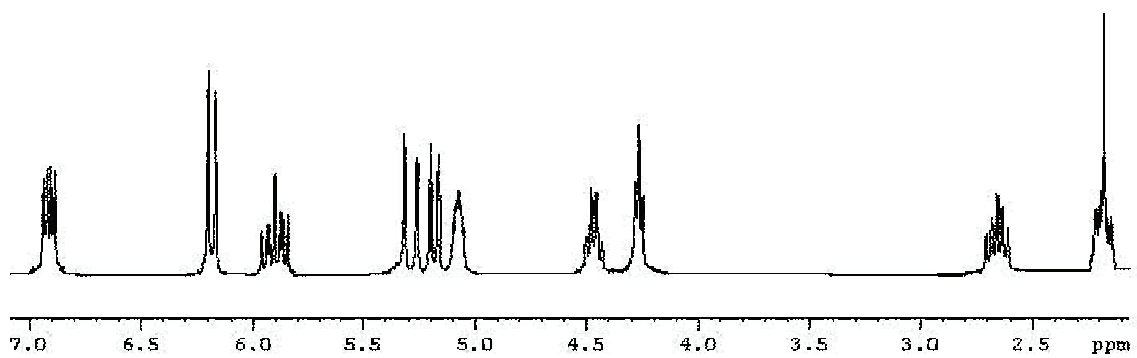


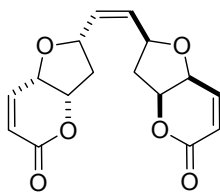
124



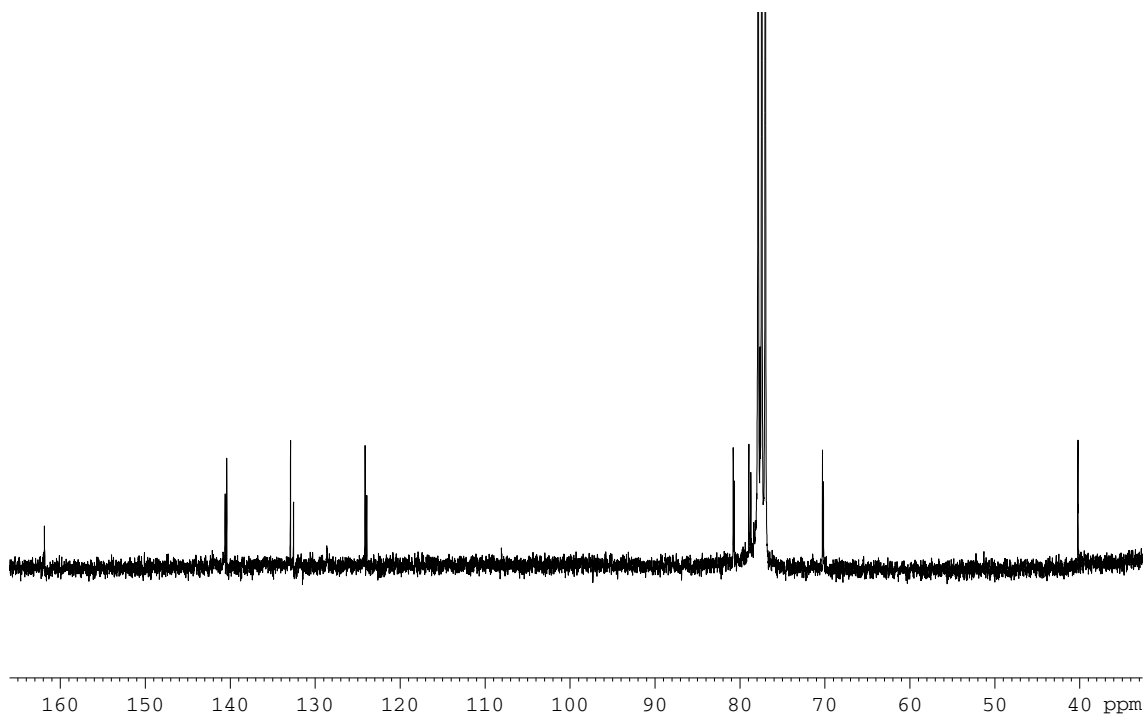
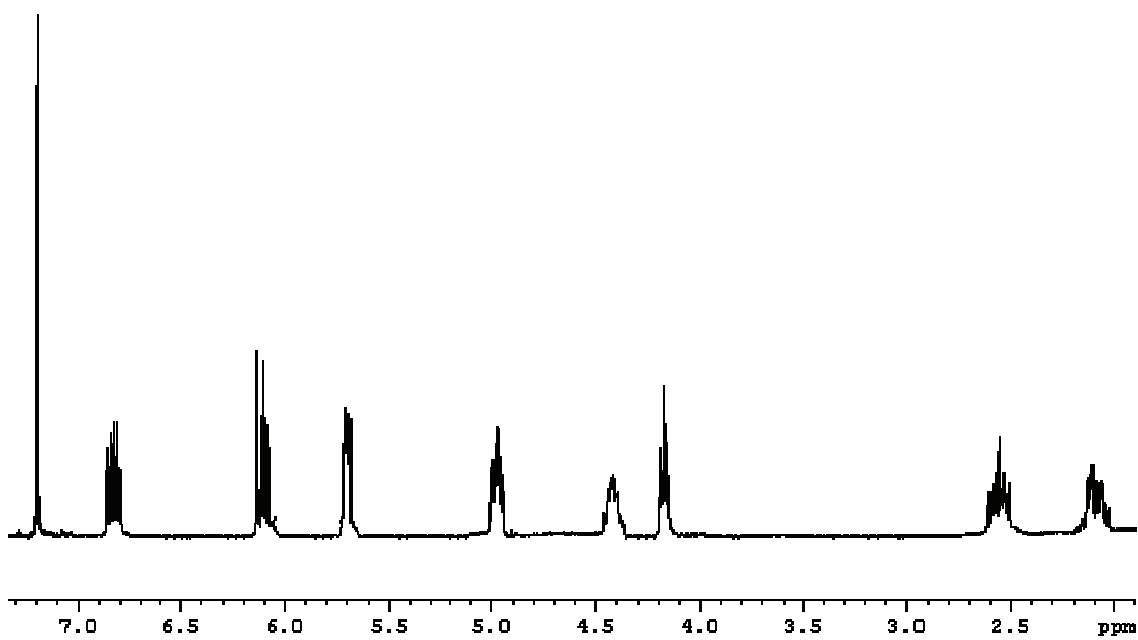


143





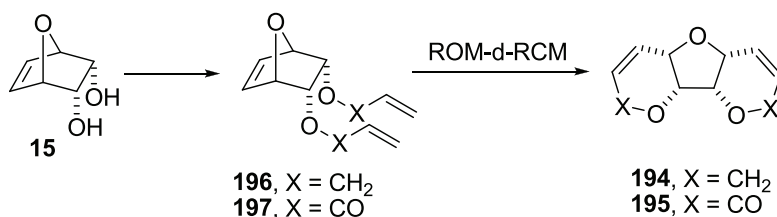
193



4.6 Secuencia ROM-doble RCM (d-RCM) en derivados 7-oxanorbornénicos 2,3-disustituídos: síntesis del sistema de pirano[2',3':4,5]furo[3,2-b]pirano (3,4a,4b,6,8a,9a-hexahidro-4,5,9-trioxafluoreno).¹⁵⁴

4.6.1 Objetivos.

El fácil acceso al diol **15** y los resultados previamente descritos en nuestro grupo¹⁵⁵ y en el apartado 4.3 de esta Memoria, nos llevó a plantear la posibilidad de sintetizar los sistemas tricíclicos **194** y **195** (Esquema 57) a partir de **15** en una secuencia en dos etapas consistentes en la doble sustitución de los grupos hidroxilo de **15** por dos restos alilo (compuesto **196**) ó dos restos acrililo (compuesto **197**), seguidos de una secuencia ROM-doble RCM (d-RCM). Hemos de indicar que, hasta donde sabemos, las estructuras resultantes **194** y **195** no han sido nunca sintetizadas.^{156, 157}



Esquema 57

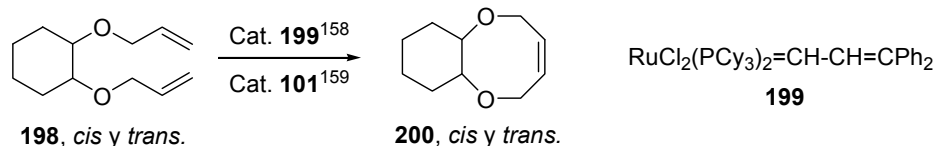
¹⁵⁴ Agradecemos a la Profesora Mercedes Pardo Criado su ayuda en la determinación del nombre de estas y otras moléculas policíclicas que aparecen a lo largo de la presente Memoria. En lo que concierne a los compuestos indicados y, si bien los dos nombres que aparecen son admisibles, hemos preferido nombrarlos, en lo que sigue, como derivados del sistema de furo[3,2-b]pirano mejor que como derivados del hexahidrotioxafluoreno, al ser el primero más indicativo, en nuestra opinión, de su estructura heterocíclica.

¹⁵⁵ Véase la Referencia 132 previamente citada: Arjona, O.; Csáký, A. G.; Murcia, C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9777-9779.

¹⁵⁶ Si bien los compuestos con estructura de éteres policíclicos fusionados aparecen ampliamente distribuidos en la naturaleza formando parte, por ejemplo, de muchos metabolitos secundarios de origen marino, las estructuras del tipo **191** y **192** no se han encontrado formando parte de estos tipos de productos naturales. Quizás por esta razón los compuestos con estos esqueletos no han sido antes sintetizados. Para algunas revisiones sobre la síntesis poliéteres policíclicos fusionados, véase: a) Martín, V. S.; Ode, J. M.; Padrón, J. M.; Palazón, J. M.; Ramírez, M. A.; Soler, M. A. *An. Quim.*, **1993**, *89*, 67-72; b) Fujiwara, K.; Hayashi, N.; Tokiwano, T.; Murai, A. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 561-593; c) Marmsater, F. P.; West, F. G. *Chemistry Eur. J.*, **2002**, *8*, 4346-4353; d) Inoue, M.; Hirama, M. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 961-968; e) Kadota, I.; Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 423-432; f) Nakata, T. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4314-4347; g) Inoue, M. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4379-4405; h) Valentine, J. C.; McDonald, F. E. *Synlett*, **2006**, 1816-1828. Para una revisión sobre la síntesis de poliéteres policíclicos fusionados empleando procesos de RCM, véase: i) Clark, J. S. *Chem. Comm.*, **2006**, 3571-3581.

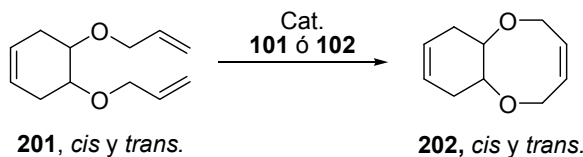
¹⁵⁷ Para un comentario adicional sobre los motivos estructurales “poliéter fusionado” presentes en los compuestos indicados en la referencia anterior, véase al final de este apartado en el “Apéndice bibliográfico”.

Por lo que respecta al procedimiento como tal, un proceso análogo lo constituye la reacción d-RCM llevada a cabo sobre bis-alil derivados con estructura ciclohexánica **198**, empleando los catalizadores **199**¹⁵⁸ y **101**¹⁵⁹ (Esquema 58).



Esquema 58

Análogamente, en el caso de los derivados ciclohexénicos **201** (Esquema 59), la reacción de metátesis empleando los catalizadores **101** y **102** proporcionó los compuestos **202** con rendimientos comprendidos entre el 49 % y el 97 % según las condiciones de reacción empleadas.^{159, 160}



Esquema 59

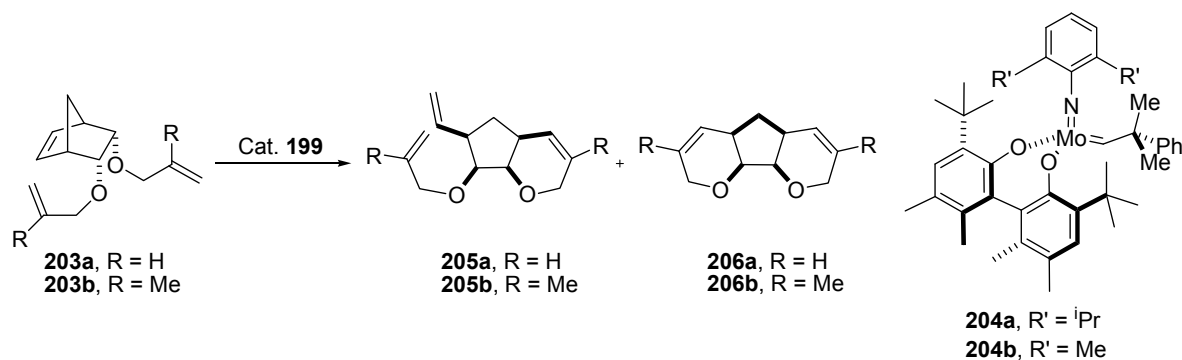
Aún más próximo a nuestros casos es el descrito por Hoveyda, Schrock y *col.*¹⁶¹ En esta publicación los derivados norbornénicos **203a** y **203b** (Esquema 60 y Tabla 14) se hicieron reaccionar con los catalizadores quirales de Mo **204a** y **204b**, proporcionando mayoritariamente los productos procedentes de una secuencia ROM-RCM **205a** y **205b** y cantidades inferiores de los sistemas tricíclicos **206a** y **206b**. Nuevamente la reacción se llevó a cabo en ausencia de etileno.

¹⁵⁸ Miller, S. J.; Kim, S. H.; Chen, Z. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2108-2109.

¹⁵⁹ Véase la referencia 131g: Groaz, E.; Banti, D.; North, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3727-3745.

¹⁶⁰ Baylon, C.; Heck, M. P.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3354-3360. Aparecen algunas discrepancias entre los resultados obtenidos en esta referencia y los de North y *col.* considerados en la referencia 159. En esta última referencia se explican las posibles razones para estas discrepancias, derivadas fundamentalmente de las condiciones de reacción empleadas.

¹⁶¹ Weatherhead, G. S.; Ford, J. G.; Alexanian, E. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1828-1829.



Esquema 60

Entrada	Producto de partida	Cat.	Conc.	Rto. % (ee%)
1	203a	204a	5 %	205a , 76 (98); 206a , 20
2		204b	1 %	205a , 55 (84); 206a , <2
3	203b	204a	5 %	205b , 42 (92); 206b , 35
4		204b	1 %	205b , 84 (>98); 206b , 10

Tabla 14 Secuencia ROM-RCM y ROM-d-RCM en los compuestos **203a** y **203b**.

Con estos antecedentes decidimos llevar a cabo la secuencia ROM-d-RCM sobre los compuestos **196** y **197** con el objetivo de acceder a los sistemas tricíclicos **194** y **195** respectivamente, empleando los catalizadores **101** y **103** y trabajando en ausencia de etileno.

Apéndice bibliográfico.

Referencia 157.

Entre los productos naturales con estructura de poliéter fusionado, fundamentalmente de origen marino, una característica estructural común es la posición “anti” de los dos átomos de oxígeno presentes en cada subunidad. Por lo que respecta a la estereoquímica de la fusión, ésta puede ser *cis* ó *trans* y en lo que concierne a los tamaños de las subunidades anulares, se han descrito compuestos con todo tipo de estructuras entre las que destacan (considerando los sistemas como triadas) las 6,6,6 (a, Figura 23) y la 6,7,6 (b, Figura 23). Otras muchas subunidades también han sido encontradas en este tipo de compuestos como pueden ser las 7,6,6 (c, Figura 23), 9,7,6 (d, Figura 23), 5,8,6 (e, Figura 23) y 9,8,8 (f, Figura 23). Que nosotros sepamos, la fusión 6,5,6 no se ha encontrado nunca ni en este tipo de compuestos ni en ningún otro descrito hasta el momento.

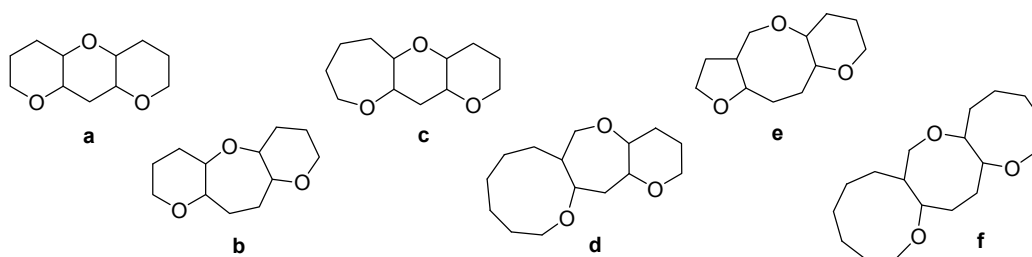


Figura 23

Ejemplos representativos de este tipo de compuestos son la maitotoxina, la ciguatoxina y las brevetoxinas B y C que indicamos en las Figuras 24-26 respectivamente.

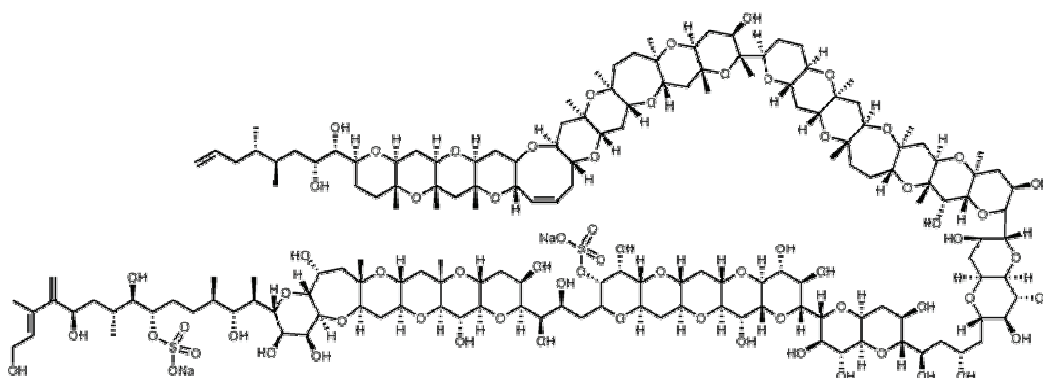


Figura 24 Estructura de la maitotoxina, imagen tomada de:

<http://flickr.com/photos/23776859@N05/2327919157/>

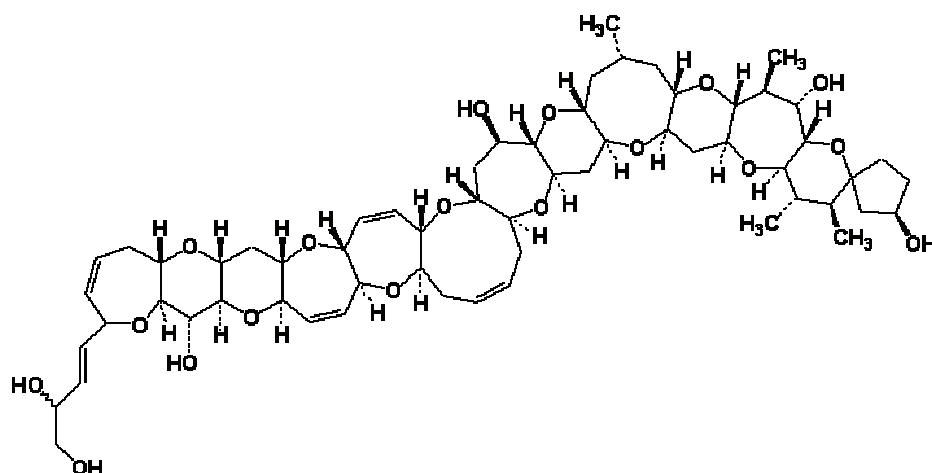


Figura 25 Estructura de la ciguatoxina, imagen tomada de:

<http://spedr.com/2fkjiv>

(U.S. Food and Drug Administration).

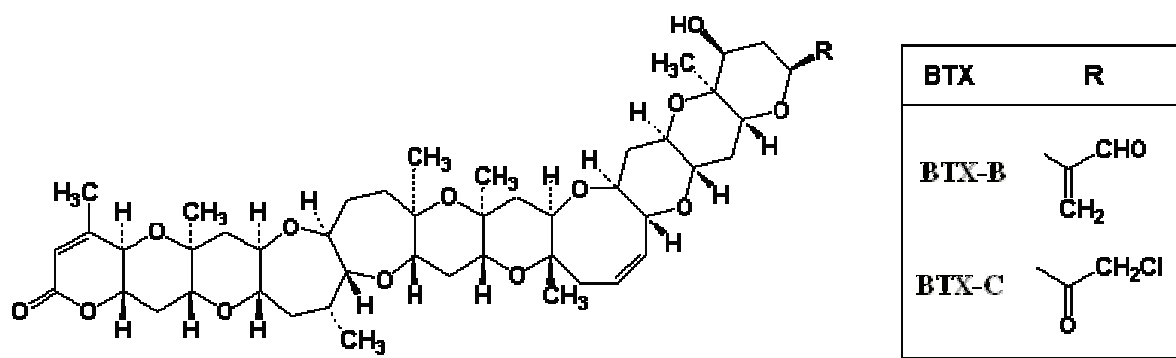


Figura 26 Estructuras de las brevetoxinas (BTX) B y C, imagen tomada de:

<http://spedr.com/4bxz0>

(U.S. Food and Drug Administration).

Por lo que respecta a la síntesis total de estos compuestos, en el caso de los dos primeros se trata de dos trabajos realmente espectaculares tanto en lo que concierne al diseño como a la ejecución. Un resumen de las metodologías empleadas puede encontrarse en: Hudlický, T.; Reed, J. W. en *"The Way of Synthesis. Evolution of Design and Methods for Natural Products"*, J. Wiley, 2007. Véanse las páginas 843 y siguientes.

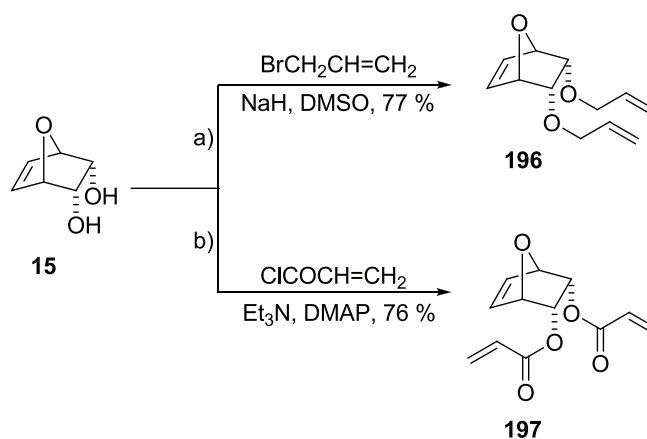
En el caso de la ciguatoxina, un resumen de la metodología empleada en su síntesis total puede verse en: Inoue, M.; Miyazaki, K.; Uehara, H.; Maruyama, M.; Hirama, M. *Proc. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 12013-12018. Un resumen análogo para el caso de la síntesis total de las brevetoxinas así como comentarios sobre su estructura y acción biológica (apertura y cierre de los canales iónicos del sodio), puede verse en: Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Shi, G.; Gunzner, J. L.; Agrios, K. A.; Gärtner, P. *Nature*, **1998**, *392*, 264-269.

En lo que concierne a la maitotoxina su síntesis total no se ha publicado, que nosotros sepamos, hasta el momento. Si se han llevado a cabo la preparación de diferentes subunidades. Por ejemplo, véase: a) Morita, M.; Ishiyama, S.; Koshino, H.; Nakata, T. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1675-1678; b) Morita, M.; Haketa, T.; Koshino, H.; Nakata, T. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1679-1682; c) Satoh, M.; Koshino, H.; Nakata, T. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1683-1685 y referencias citadas en estas publicaciones. Por otra parte, la determinación de la estructura total de la maitotoxina constituye un excelente ejemplo de empleo racional de técnicas RMN. Para una revisión que explica metodológicamente el trabajo realizado, véase: Murata, M.; Yasumoto, T. *Nat. Prod. Report*, **2000**, *17*, 293-314.

4.6.2 Resumen de resultados.

4.6.2.1 Preparación de los productos de partida **196** y **197**.

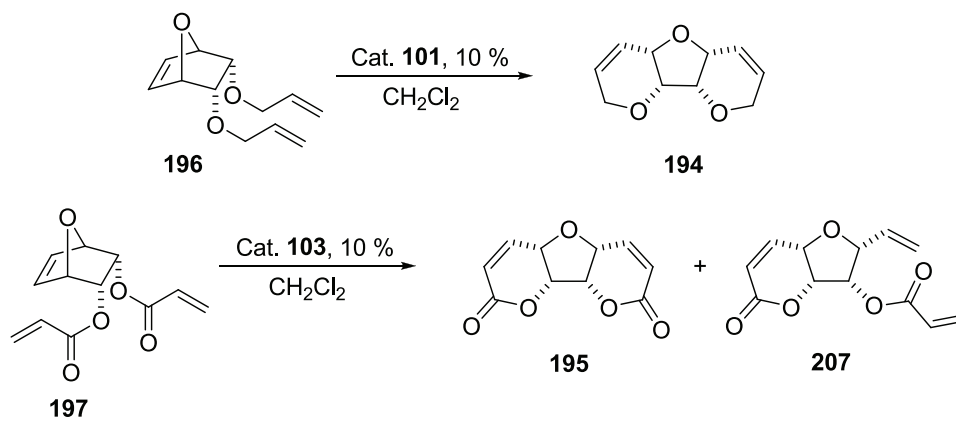
La síntesis del producto de partida **196** se llevó a cabo a partir del diol **15** por reacción con 2.2 equivalentes de bromuro de alilo y 2.2 equivalentes de NaH en DMSO. Se llegó así al producto deseado con un rendimiento del 77 % (Esquema 61a). Por su parte, el compuesto **197** se preparó también a partir de **15** por reacción con 2.9 equivalentes de cloruro de acrililo, 2.9 equivalentes de Et₃N y 0.4 equivalentes de DMAP. Se obtuvo **197** con un rendimiento del 76 % (Esquema 61b).



Esquema 61

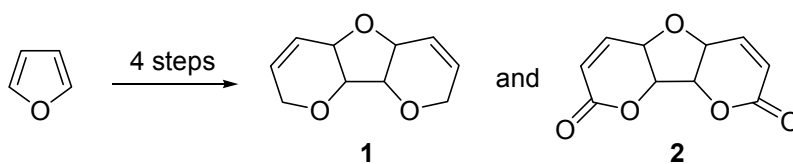
4.6.2.2 Reacciones de metátesis.

Los resultados obtenidos estuvieron de acuerdo con las expectativas. Así, cuando el compuesto **196** se hizo reaccionar con **101** (10 %, CH₂Cl₂) se llegó a **194** con un 89 % de rendimiento, mientras que la reacción de **197** con **103** (5 %, CH₂Cl₂) proporcionó un 90 % de **195** junto con un 5 % del producto **207** procedente de una sola secuencia ROM-RCM (Esquema 62).



Esquema 62

**A straightforward synthesis of
pyrane[2', 3': 4, 5]furo[3, 2-b]pyran from furan**



Heterocycles **2008**, 76, 827-832

A straightforward synthesis of pyrane[2',3':4,5]furo[3,2-b]pyran from furan

Ana Aljarilla and Joaquín Plumet*

Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University Complutense, 28040-Madrid, Spain

e-mail corresponding author: plumety@quim.ucm.es

Abstract: A convenient synthesis of the title compound **1** and the related lactone **2** has been achieved through a sequence involving a Diels-Alder reaction with vinylene carbonate followed by a ring-opening metathesis (ROM)-ring closing metathesis (RCM) tandem reaction of the corresponding oxabicyclic intermediate.

Polycyclic ethers feature widely in nature being found, for instance, in many marine metabolites,¹ nucleoside antibiotics,² excitatory aminoacids³ and some antitumoral styryl lactones from terrestrial origin.⁴ Different synthetic strategies have been employed for the synthesis of such systems,⁵ including ring-closing metathesis (RCM) reactions.⁶ Among the variety of structural motifs present in these compounds, the system of pyrane[2',3':4,5]furo[3,2-b]pyran **1** and the related lactone **2** (Figure 1) have not been found and, perhaps by this reason, these structures have never been synthesized.

¹ For some reviews, see: a) K. Fujiwara, N. Hayashi, T. Tokiwano, and M. Murai, *Heterocycles*, 1999, **50**, 561. b) Y. Shimizu, *Current Opinion in Microbiology*, 2003, **6**, 236. c) B. Bowden, *Toxin Reviews*, 2006, **25**, 137.

² For instance, herbicidin B, a tricyclic-sugar adenine nucleoside antibiotic. See, S. Shuto, S. Ichikawa, and A. Matsuda, *Nucleic Acid Symposium Series*, 1999, N° 42, pp. 21-22. Oxford University Press and references therein.

³ For instance, neodysiherbaine A and analogues. See: M. Shoji, N. Akiyama, K. Tsubone, L. L. Lash, J. M. Sanders, G. T. Swanson, R. Sakai, K. Shimamoto, M. Oikawa, and M. Sasaki, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 5208 and references therein.

⁴ Review: G. Zhao, B. Wu, X. Yu, and Y. Z. Zhang, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2005, **2**, 333.

⁵ For selected recent reviews, see: a) F. P. West, *Chemistry*, 2002, **8**, 4346. b) M. Inoue, *Organic Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 1811. c) K. Fujiwara and A. Murai, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 2004, **77**, 2129. d) I. Kadota and Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.*, 2005, **38**, 423. e) T. Nakata, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 4314. f) M. Inoue, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 4379. g) J. C. Valentine and F. E. McDonald, *Synlett*, 2006, 1816. h) M. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 2007, **80**, 856. See for the same author: *Topics in Heterocyclic Chem.*, 2006, **5**, 149.

⁶ Reviews: S. J. Clark, *Chem. Commun.*, 2006, 3571.

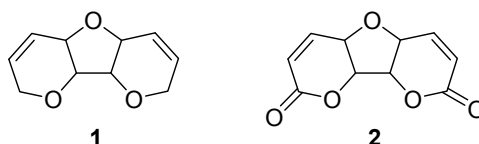
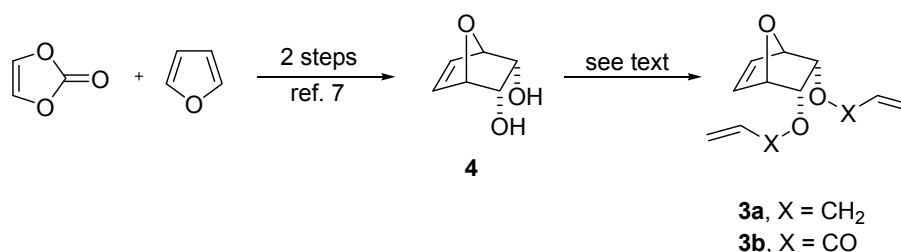


Figure 1. The pyrane[2',3':4,5]furo[3,2-b]pyran ring systems

In this report, we wish account for a convenient synthesis of compound **1** and **2** using as key steps the Diels-Alder reaction of furan and vinylene carbonate⁷ (Scheme 1) and the ROM-RCM reaction of the oxabicyclic intermediate⁸ **3a** and **3b**.



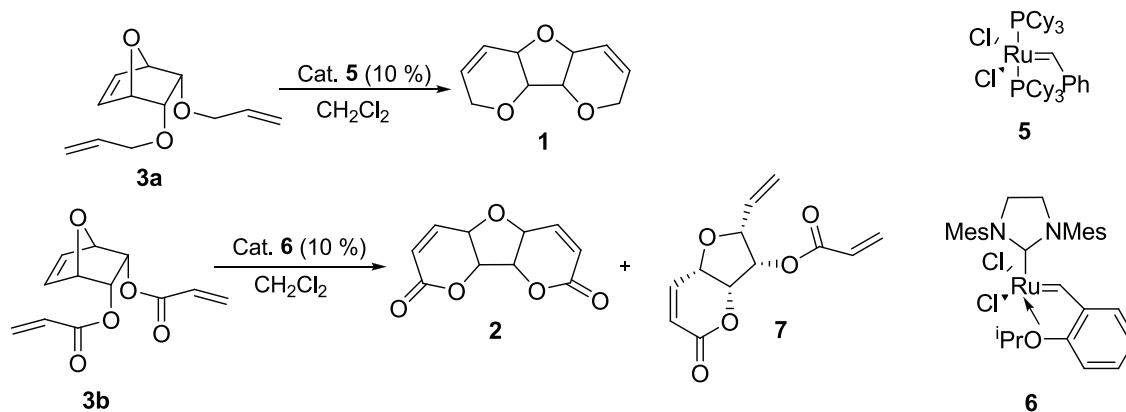
Scheme 1

Thus reaction of *endo*-diol **4** with allyl bromide (DMF, NaH, rt, 12 h.) or acryloyl chloride (DMAP, CH₂Cl₂, rt, 24 h.) afforded compounds **3a** (77 %) and **3b** (76 %) respectively. Treatment of **3a** with Grubbs' Ru catalyst **5** (10 %, CH₂Cl₂) and of **3b** with Hoveyda-Grubbs' catalyst **6** (10 %, CH₂Cl₂) (Scheme 2) afforded compounds **1** (89 %) and **2** (90 %). In this last case 5 % of compound **7**, arising from ROM and RCM reaction on only one side of the starting material **3b** was also isolated.

In summary, in this report a convenient synthesis of the hitherto not synthesized fused tricyclic furopyran derivatives **1** and **2** starting from furan has been carried out in a convenient fashion and using a tandem sequence ROM-RCM reaction as key step.

⁷ A. Aljarilla, C. Murcia, and J. Plumet, *Synlett*, 2006, 831.

⁸ For a review on the synthetic uses of metathesis reactions in oxanorbornene derivatives, see: O. Arjona, A. G. Csakÿ, and J. Plumet, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 611.



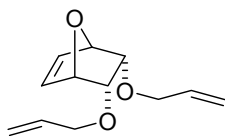
Scheme 2

Nota: en la publicación original se indicaba, por error, el empleo de 5 % del catalizador **6**. Como puede comprobarse en la parte experimental, en ambas transformaciones se emplearon concentraciones del 10 % de la especie catalítica.

EXPERIMENTAL

General Methods

All reactions were carried out under an argon atmosphere employing techniques in handling materials. All solvents were reagents grade. Dichloromethane was freshly distilled from calcium hydride. All other reagents and solvents were used as supplied. Flash chromatography was performed on silica gel columns (Kieselgel 60, 230-400 mesh). Yields refer to chromatographically and spectroscopically pure compounds. Melting points were determined on a Gallenkamp apparatus and are uncorrected. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AM-200 and Bruker AM-300 at room temperature in CDCl_3 as solvent. Coupling constants are given in Hz and chemical shift are expressed in δ values (ppm). IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 781 apparatus in solution of dichloromethane (compounds **1**, **3a** and **3b**) or as a thin film on NaCl plates (compound **2** and **7**). Elemental analyses were carried out Perkin Elmer 2400 CHN apparatus at the Complutense University, Faculty of Pharmacy, Madrid.

5S*,6R*-Bis-(allyloxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (3a) [196]**[196]**

To a solution of diol **4**⁷ (50.0 mg, 0.39 mmol) in DMSO (2.5 mL), at 0 °C were added NaH (34.4 mg, 0.86 mmol) and allyl bromide (0.075 mL, 0.86 mmol).

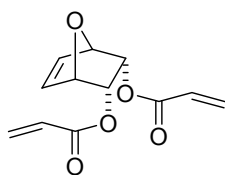
Then the reaction was stirred at rt for 24 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was treated with 1 N HCl (10 mL) and then extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with 5 % NaHCO₃ (3 x 5 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt, 7:3) to afford 62.0 mg of **3a** (colourless oil, 77 %).

IR: ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3054, 2986, 1727, 1422, 1265.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O₃ (208.2): C, 69.21, H, 7.74. Found: C, 69.31, H, 7.83.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ = 6.52 (broad s, 2 H, H-2, H-3), 5.92 (ddt, 2 H, J = 17.33, 10.30, 6.0 Hz, H-2'), 5.27 (dq, 2 H, J = 17.33, 1.44 Hz, H-3' *trans*), 5.20 (dq, 2 H, J = 10.30, 1.44 Hz, H-3' *cis*), 4.93 (m, 2 H, H-1, H-4), 4.07 (qd, 2 H, J = 12.8, 5.65 Hz, H-5, H-6), 3.98 (dd, 4 H, J = 2.51, 1.44 Hz, H-1) ppm.

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃) δ = 134.97 (C2, C3), 134.73 (C2'), 117.72 (C3'), 79.74 (C5, C6), 75.43 (C1, C4), 72.15 (C1') ppm.

2S*,3R*-Bis-(acryloyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (3b) [197]**[197]**

To a solution of diol **4** (120.0 mg, 0.94 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) was added Et₃N (0.4 mL, 2.81 mmol). On this mixture cooled at 0 °C were added acryloyl chloride (0.16 mL, 2.81 mmol) and 4-dimethyl-aminopyridine (46.0 mg, 0.375 mmol).

Then the reaction was stirred at rt for 24 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was treated with saturated 1 N HCl (15 mL) and then extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 x 10 mL), saturated aqueous of NaCl (3 x 10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt, 7:3) to afford 160.0 mg of **3b** (colourless oil, 76 %).

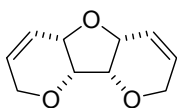
IR: ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3016, 2921, 2852, 1728, 1409, 1184, 809.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₂O₅ (236.2): C, 61.01, H, 5.12. Found: C, 61.27, H, 5.22.

¹H NMR: (200 MHz, CDCl₃) δ = 6.50 (t, 2 H, J = 0.91 Hz, H-5, H-6), 6.32 (dd, 2 H, J = 17.10, 1.75 Hz, H-3' *trans*), 6.02 (dd, 2 H, J = 17.10, 10.34 Hz, H-2'), 5.82 (dd, 2 H, J = 10.34, 1.71 Hz, H-3' *cis*), 5.26 (dd, 2 H, J = 3.0, 1.64 Hz, H-2, H-3), 5.177 (m, 2H, H-1, H-4) ppm.

¹³C RMN: (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 165.39 (C-1'), 135.14 (C5, C6), 131.89 (C-3'), 127.88 (C-2'), 79.17 (C-1, C-4), 69.16 (C-2, C-3) ppm.

Pyrane[2',3':4,5]furo[3,2-b]pyran (1) [194]



[194]

To a solution of **3a** (40.0 mg, 0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (4.2 mL) at rt was added a solution of **5** (16.5 mg, 0.022 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 mL).

Then the reaction was stirred at rt for 24 h. After the reaction was completed, the solvent was evaporated *in vacuo* and the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt, 7:3) to afford 31.0 mg of **1** (colourless oil, 89 %).

IR: ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3039, 2927, 2854, 2804, 1736, 1082, 1065, 1016.

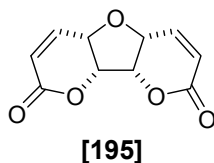
Anal. Calcd for C₁₀H₁₂O₃ (180.2): C, 66.65, H, 6.71. Found: C, 66.45, H, 6.67.

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.15 (ddt, 2 H, J = 10.33, 4.08, 1.52 Hz, H3, H7), 6.06 (ddt, 2 H, J = 10.33, 2.15, 1.33 Hz, H4, H6), 4.37 (ddm, 2 H, J = 16.32, 4.08 Hz, H2, H8), 4.30 (dd, 2 H, J = 2.86, 1.33 Hz, H9a, H9b), 4.06 (dq, 2 H, J = 16.33, 2.15 Hz, H2', H8'), 3.87 (m, 2 H, H4a, H5a) ppm.

¹³C RMN: (75.5 MHz, CDCl₃) δ = 132.04 (C3, C7), 122.34 (C4, C6), 76.37 (C9a, C9b), 72.28 (C4a, C5a), 69.87 (C2, C8) ppm.

Pyrane[2',3':4,5]furo[3,2-b]pyran-8,9-dione (2) [195]

To a solution of **3b** (60.0 mg, 0.25 mmol) in CH₂Cl₂ (5.6 mL) at rt was added a solution of **6** (16.0 mg, 0.025 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 mL). Then the reaction was stirred at rt for 24 h. After the reaction was completed, the solvent was evaporated *in vacuo* and the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt, 7:3) to afford 46.0 mg of **2** (white solid, mp 200.1-200.4 °C, CH₂Cl₂:hexane, 90 %), and 5.0 mg of **7** (colourless oil, 5 %).

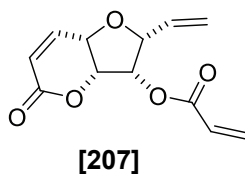
Compound 2 [195]

IR: ν_{\max} (film) 2922, 2852, 1732, 1640, 1388, 1125, 1046.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{12}O_3$ (210.0): C, 57.70, H, 3.87. Found: C, 57.84, H, 3.69.

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.72 (dd, 2 H, J = 10.03, 4.00 Hz, H4, H6), 6.16 (dd, 2 H, J = 10.03, 0.71 Hz, H3, H7), 5.21 (dd, 2 H, J = 4.75, 1.60 Hz, H9a, H9b), 4.72 (tm, 2 H, J = 4.75 Hz, H4a, H5a) ppm.

^{13}C RMN: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.49 (C2, C8), 140.21 (C4, C6), 123.31 (C3, C7), 78.18 (C9a, C9b), 67.00 (C4a, C5a) ppm.

Compound 7 [207]

IR: ν_{\max} (film) 2922, 2853, 1732, 1640, 1388, 1125, 1046.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{12}O_5$ (236.22): C, 61.01, H, 5.12. Found: C, 62.03, H, 5.93.

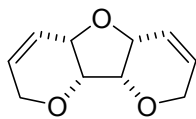
1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.79 (dd, 1 H, J = 10.15, 3.42 Hz, H7), 6.38 (dd, 1 H, J = 17.27, 1.37 Hz, H3'*trans*), 6.11 (d, 1 H, J = 10.15 Hz, H6), 6.03 (dd, 1 H, J = 17.27, 10.43 Hz, H2'), 5.89 (dd, 1 H, J = 10.43, 1.37 Hz, H3'*cis*), 5.77 (ddd, 1 H, J = 17.25, 10.43, 6.25 Hz, H4'), 5.64 (dd, 1 H, J = 5.20, 4.70 Hz, H3), 5.39 (dt, 1 H, J = 17.36, 1.30 Hz, H5'*trans*), 5.32 (dd, 1 H, J = 7.88, 5.20 Hz, H3a), 5.28 (dt, 1 H, J = 10.43, 1.30 Hz, H5'*cis*), 4.76 (ddd, 1 H, J = 7.88, 3.42, 1 Hz, H7a), 4.60 (ddt, 1 H, J = 6.25, 4.70, 1 Hz, H2) ppm.

^{13}C RMN: (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ = 164.81 (C1'), 160.68 (C5), 142.23 (C7), 132.66 (C3'), 131.66 (C4'), 127.54 (C2'), 121.51 (C6), 120.09 (C5'), 79.28 (C2), 78.04 (C3a), 73.53 (C3), 67.38 (C7a) ppm.

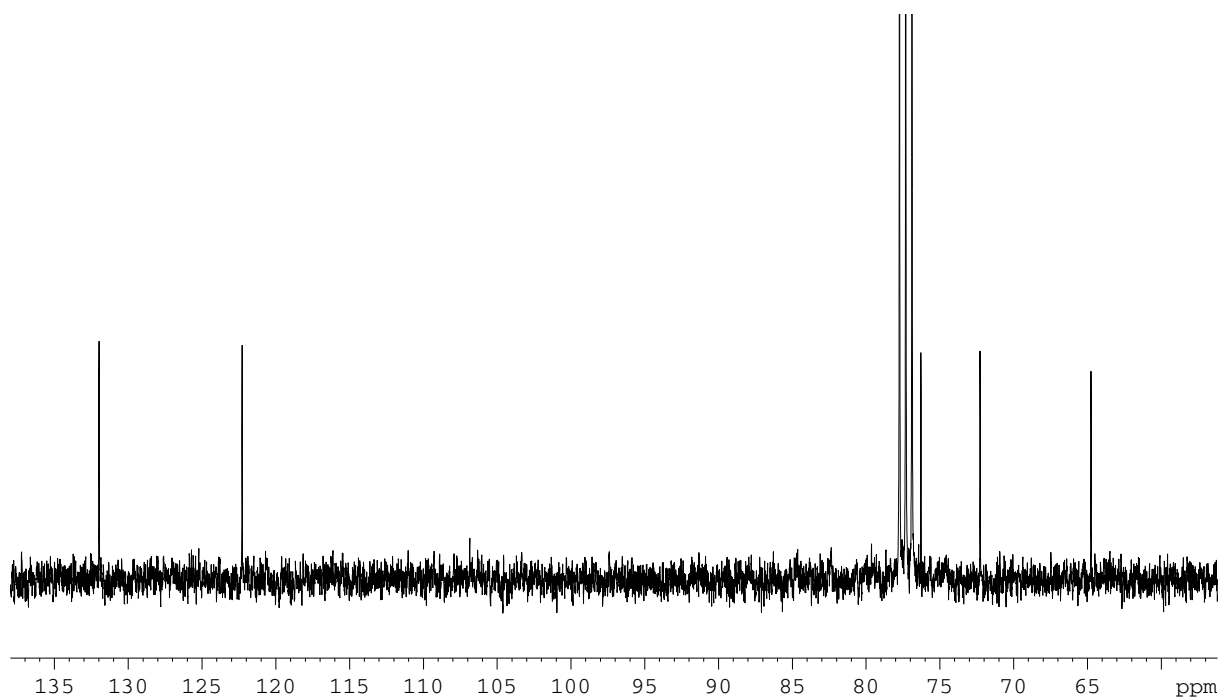
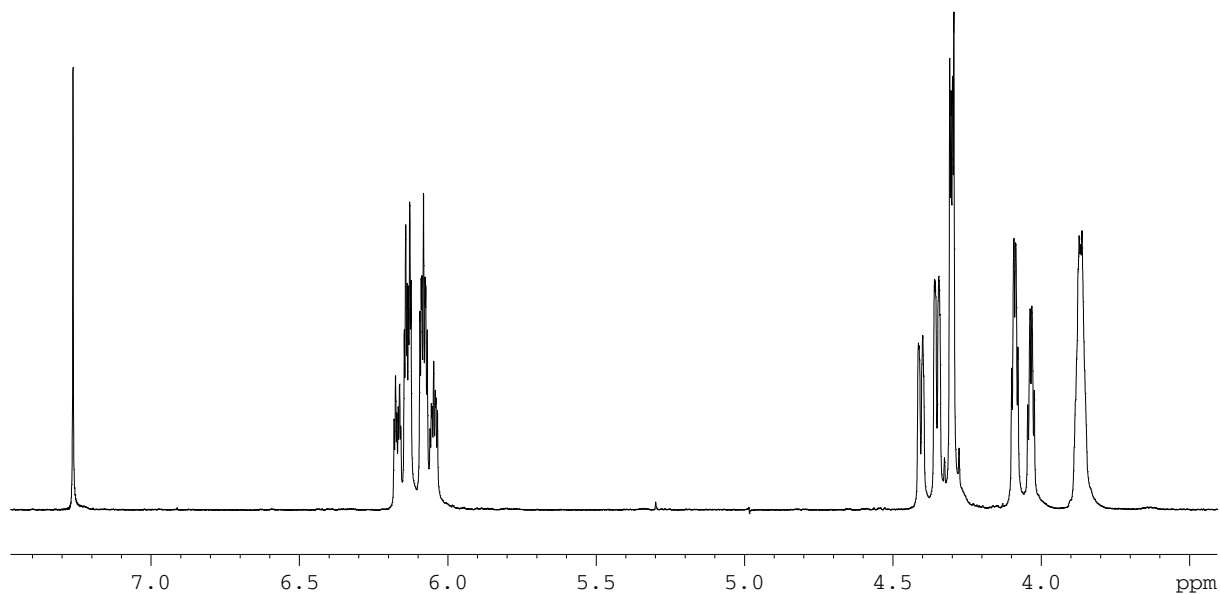
ACKNOWLEDGEMENTS

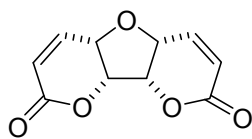
This work was supported by the “Ministerio de Educación y Ciencia”, Spain, Grant N° CTQ2005-07676. A. A. thanks “Ministerio de Educación y Ciencia” for a predoctoral fellowship.

4.6.3 Colección de espectros.

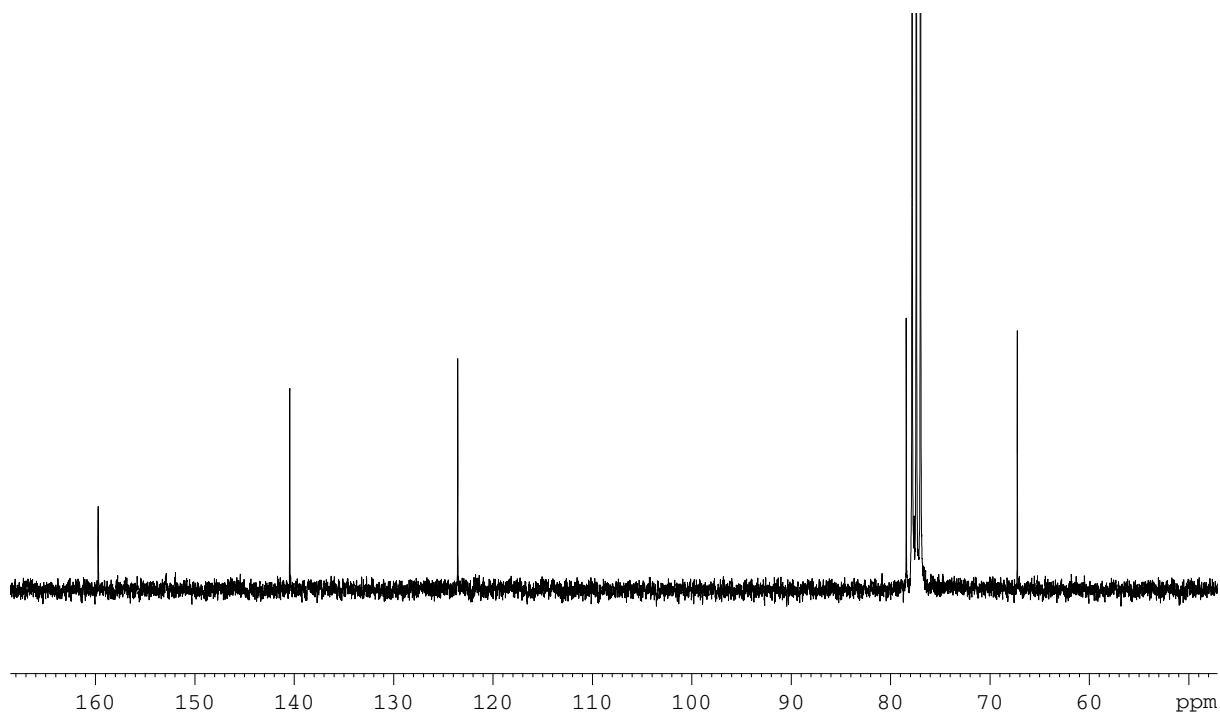
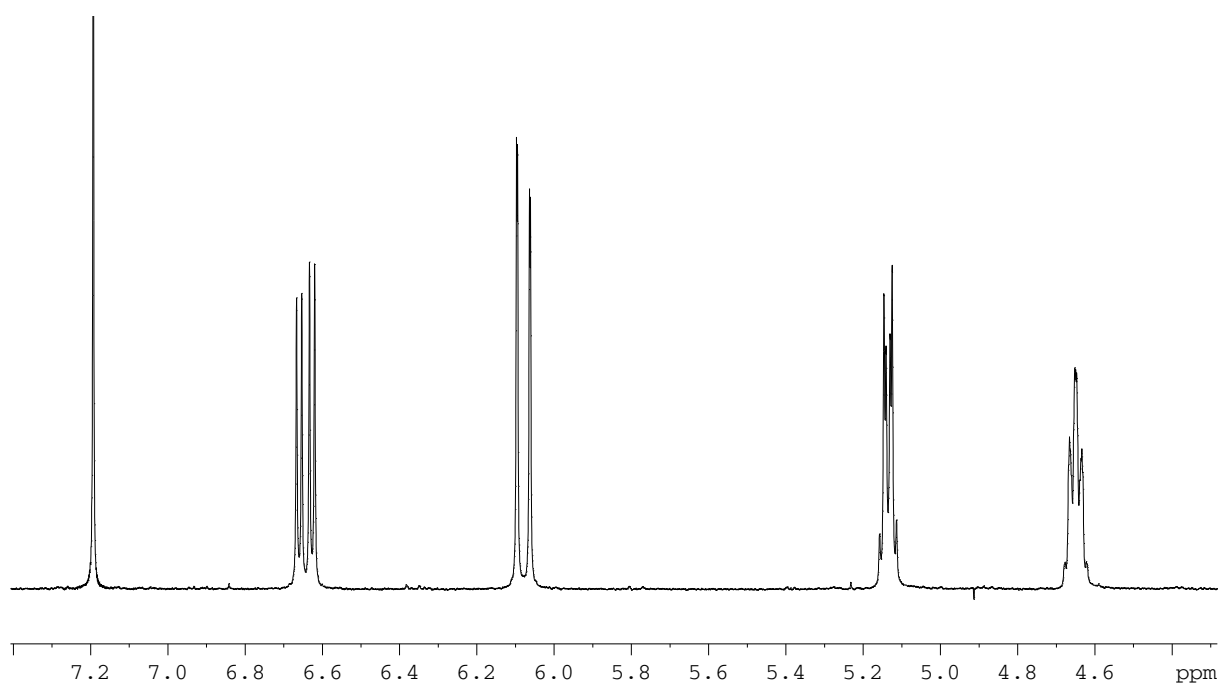


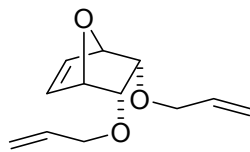
194



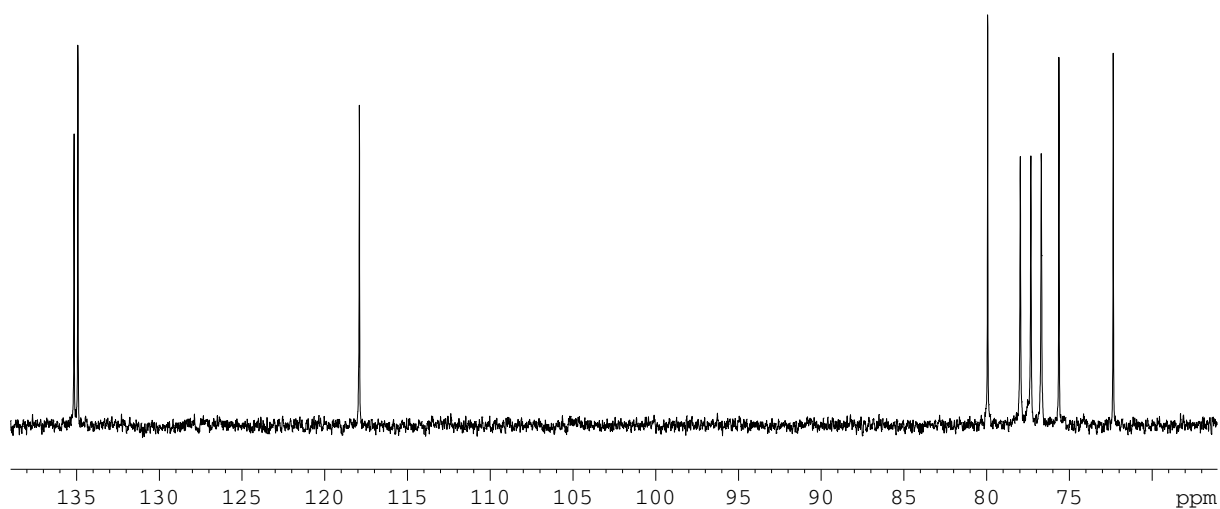
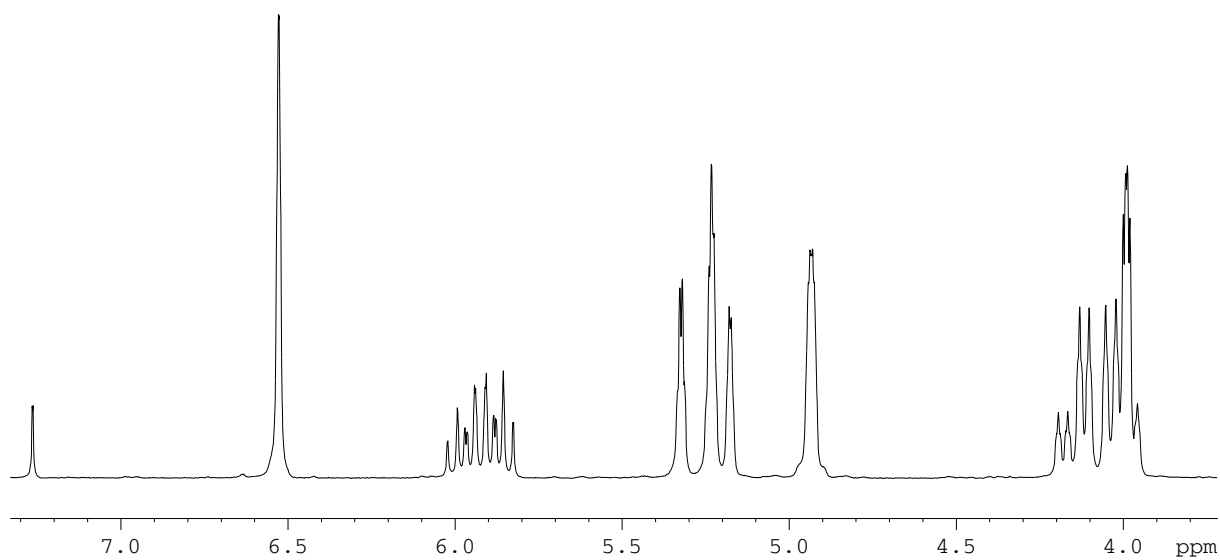


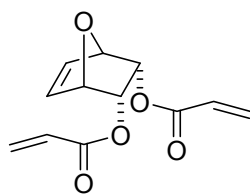
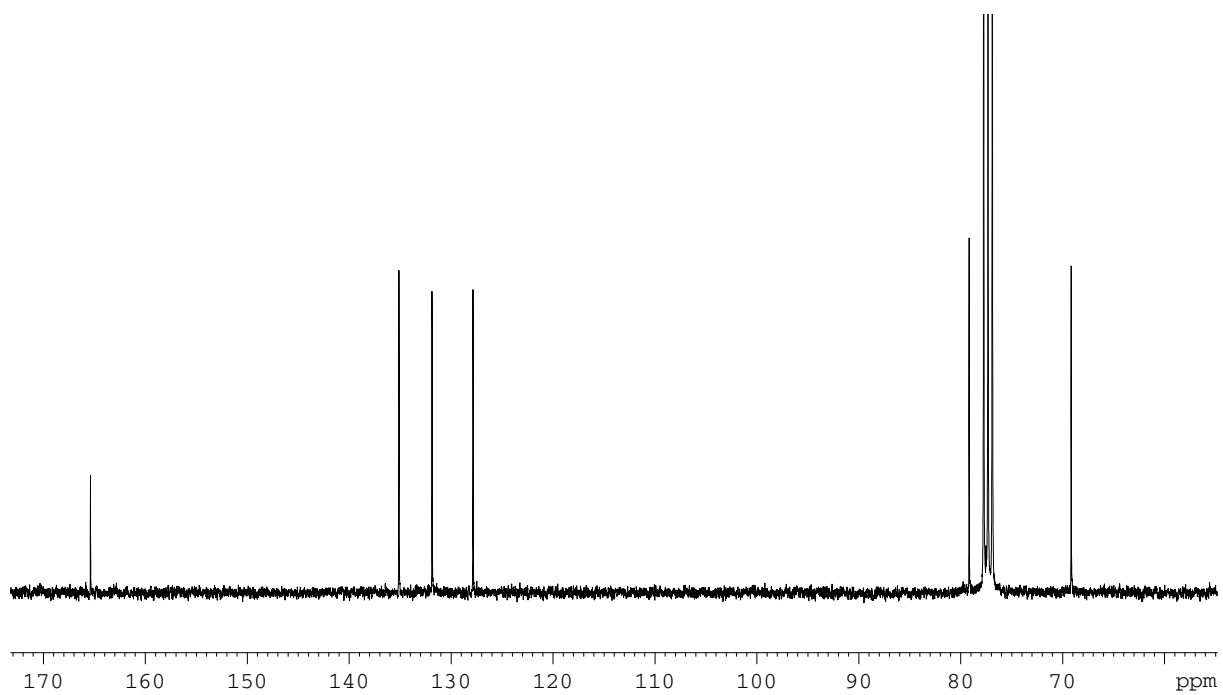
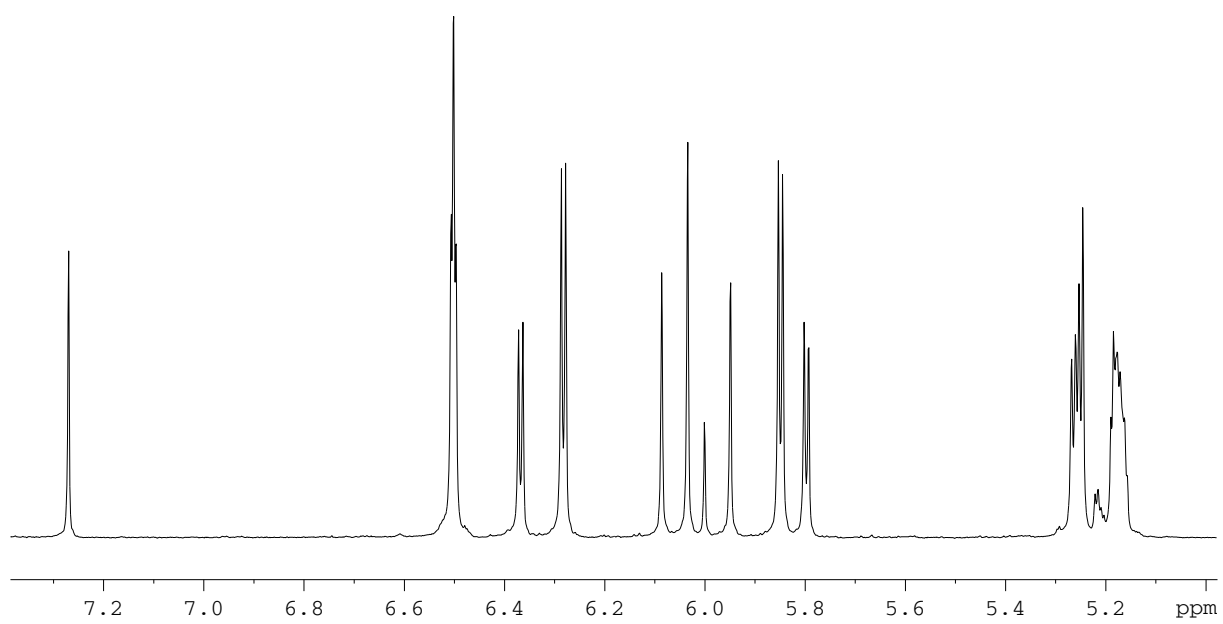
195

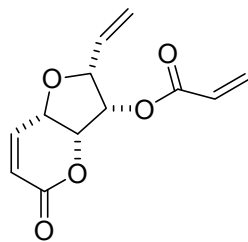




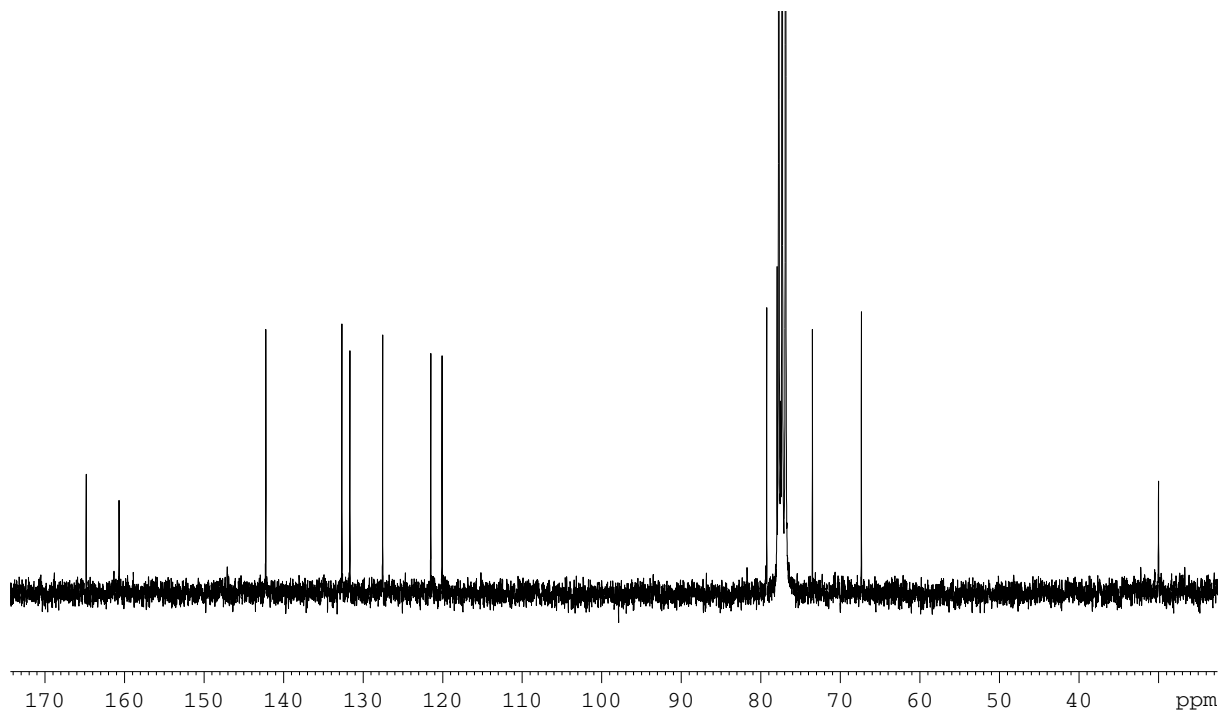
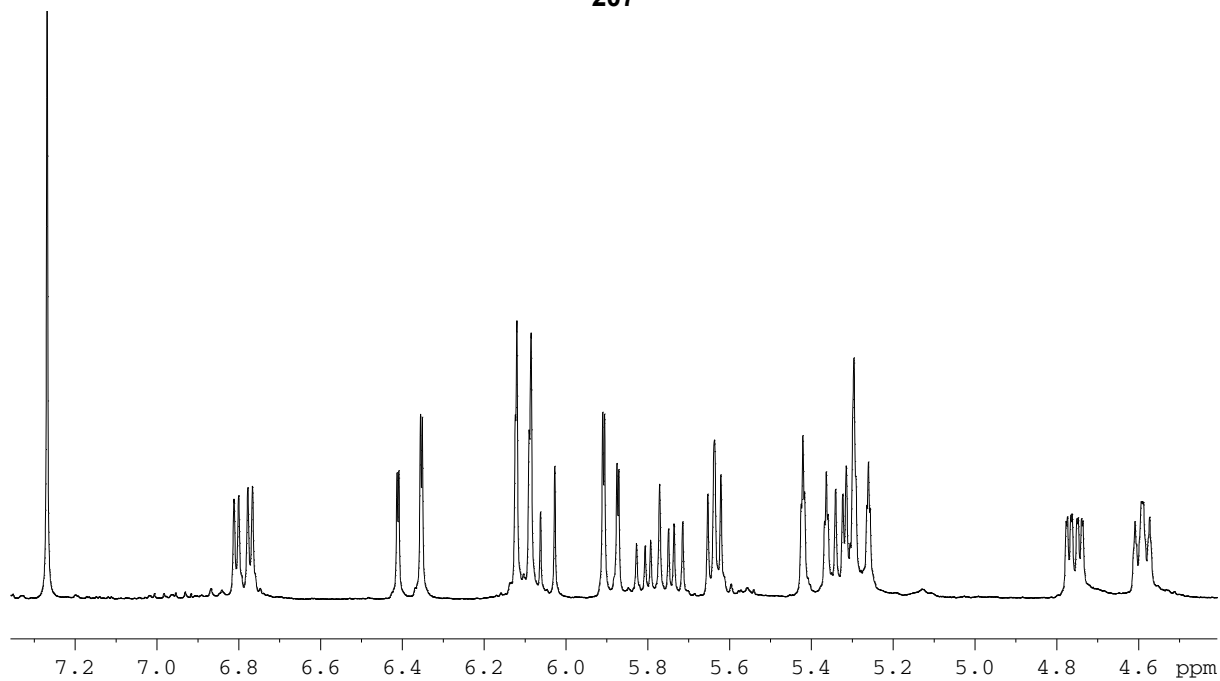
196



**197**



207

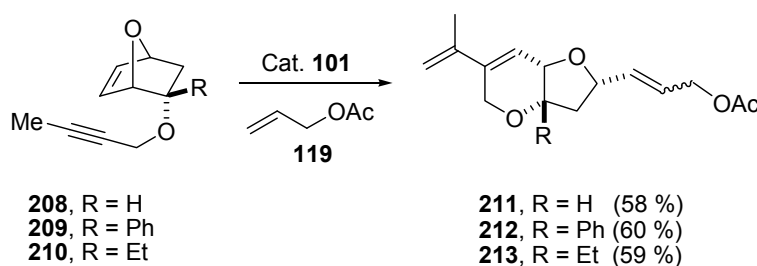


4.7 Secuencia ROM-(*en-ino*)-RCM-reacción Diels-Alder en derivados 7-oxanorbornénicos 2-monosustituidos y 2,3-disustituidos.

4.7.1 Introducción y objetivos.

La reacción de metátesis alquino-alqueno¹⁶² había sido considerada con anterioridad en nuestro grupo de trabajo en el caso de sistemas 7-oxanorbornénicos.¹⁶³

Así, el tratamiento de los compuestos **208-210** con el acetato alílico **119** en presencia del catalizador **101** proporcionó los compuestos **211-213** con los rendimientos indicados en cada caso (Esquema 63).



Esquema 63

En lo que concierne al mecanismo del proceso,¹⁶⁴ y admitiendo que la especie catalíticamente activa es el alquilidén derivado de rutenio $M=CH_2$ **214**,¹⁶⁵ el curso de la reacción propuesto en su momento se puede resumir de la siguiente manera: el primer paso del ciclo catalítico implicaría la generación de **214** a partir de **101** y del alqueno de cruce **119**

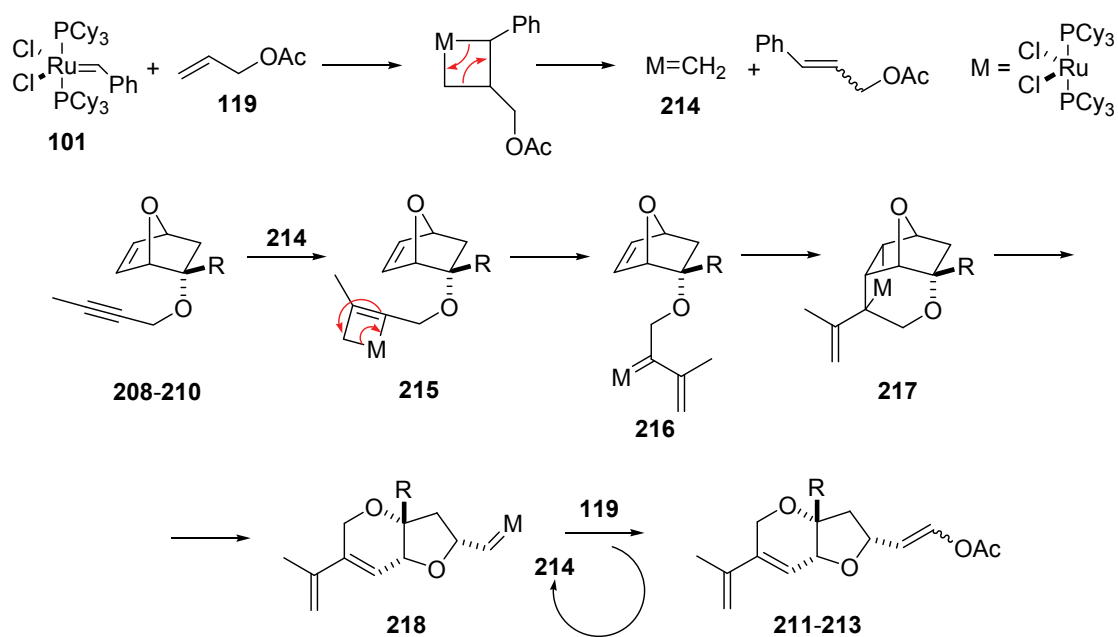
¹⁶² Para revisiones recientes sobre metátesis de alquinos, véase: a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Comm.*, **2005**, 2307-2320; b) Mortreux, A.; Coutelier, O. *J. Mol. Catalysis, A.*, **2006**, *254*, 96-104; c) Hansen, E.; Lee, D. *Acc. Chem. Res.*, **2006**, *39*, 509-519; d) Zhang, W.; Moore, J. S. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *349*, 93-120; e) Mori, M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *319*, 121-135. Para revisiones recientes sobre metátesis de eninos, véase: f) Maifeld, S. V.; Lee, D. *Chemistry Eur. J.*, **2005**, *11*, 6118-6128; g) Kaliappan, K. P. *Letters in Org. Chem.*, **2005**, *2*, 678-686; h) Diver, S. T. *J. Mol. Catalysis A*, **2006**, *254*, 29-42; i) Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 55-66; j) Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy, B. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3919-3952; k) Cota, S.; Lahiri, K. *Synlett*, **2007**, 2767-2784.

¹⁶³ Véase la referencia 132: Arjona, O.; Csáky, A. G.; Murcia, C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9777-9779.

¹⁶⁴ Los comentarios mecanísticos que se incluyen en este apartado conciernen a la revisión de resultados previos no obtenidos experimentalmente en esta Memoria.

¹⁶⁵ Blechert, S. *Pure Appl. Chem.*, **1999**, *71*, 1393-1399.

a través de un proceso CM como se indica en el Esquema 64.¹⁶⁶ Si la ciclometalación inicial tiene lugar sobre el triple enlace de la cadena lateral de los compuestos **208-210** (intermedio **215**, Esquema 64),¹⁶⁷ la cicloneversión del intermedio así formado daría lugar a **216**. Para justificar la formación de los productos experimentalmente observados es necesario admitir ahora una segunda ciclometalación, en este caso por la cara *endo* del sistema bicíclico generándose así el intermedio **217**. La cicloneversión de éste proporcionaría **218**, cuya metátesis cruzada con **119** daría lugar a los productos observados **211-213** con regeneración de la especie catalíticamente activa **214**.



Esquema 64

En una comunicación privada al Director de este trabajo,¹⁶⁸ el Prof. Rolf Huisgen (Universidad de Munich) criticaba este curso de reacción argumentando que la bien conocida y excepcional reactividad del doble enlace endocíclico de los sistemas norbornénicos frente a

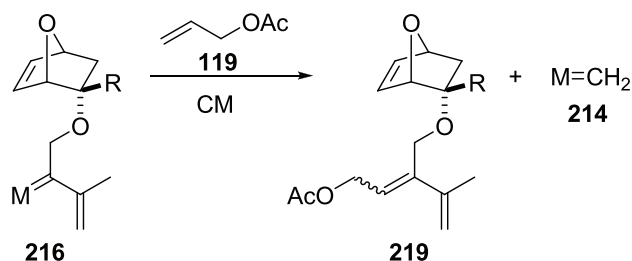
¹⁶⁶ Este tipo de proceso inicial ha sido puesto de manifiesto posteriormente por North y *col.* en el caso del empleo de aliltrimetilsilano como alqueno de cruce y mediante experimentos RMN, véase la referencia 123d: Groaz, E.; Banti, D.; North, M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *349*, 142-146.

¹⁶⁷ Véase la referencia 165. Este camino de reacción se adaptó del propuesto originalmente por Mori y *col.* para el curso general de las reacciones (*en-ino*)-RCM, véanse: a) Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett*, **1994**, 1020-1023; b) Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6082-6084.

¹⁶⁸ Este comentario se hizo durante una visita del Prof. Joaquín Plumet a la Universidad de Munich en el año 2004 durante la cuál, y en una conferencia sobre los resultados indicados, se propuso el mecanismo representado en el Esquema 64.

muy diferentes procesos de cicloadición¹⁶⁹ hacía muy difícil admitir que el proceso de ciclometalación inicial tuviera lugar sobre el triple enlace y no sobre el doble enlace endocíclico.

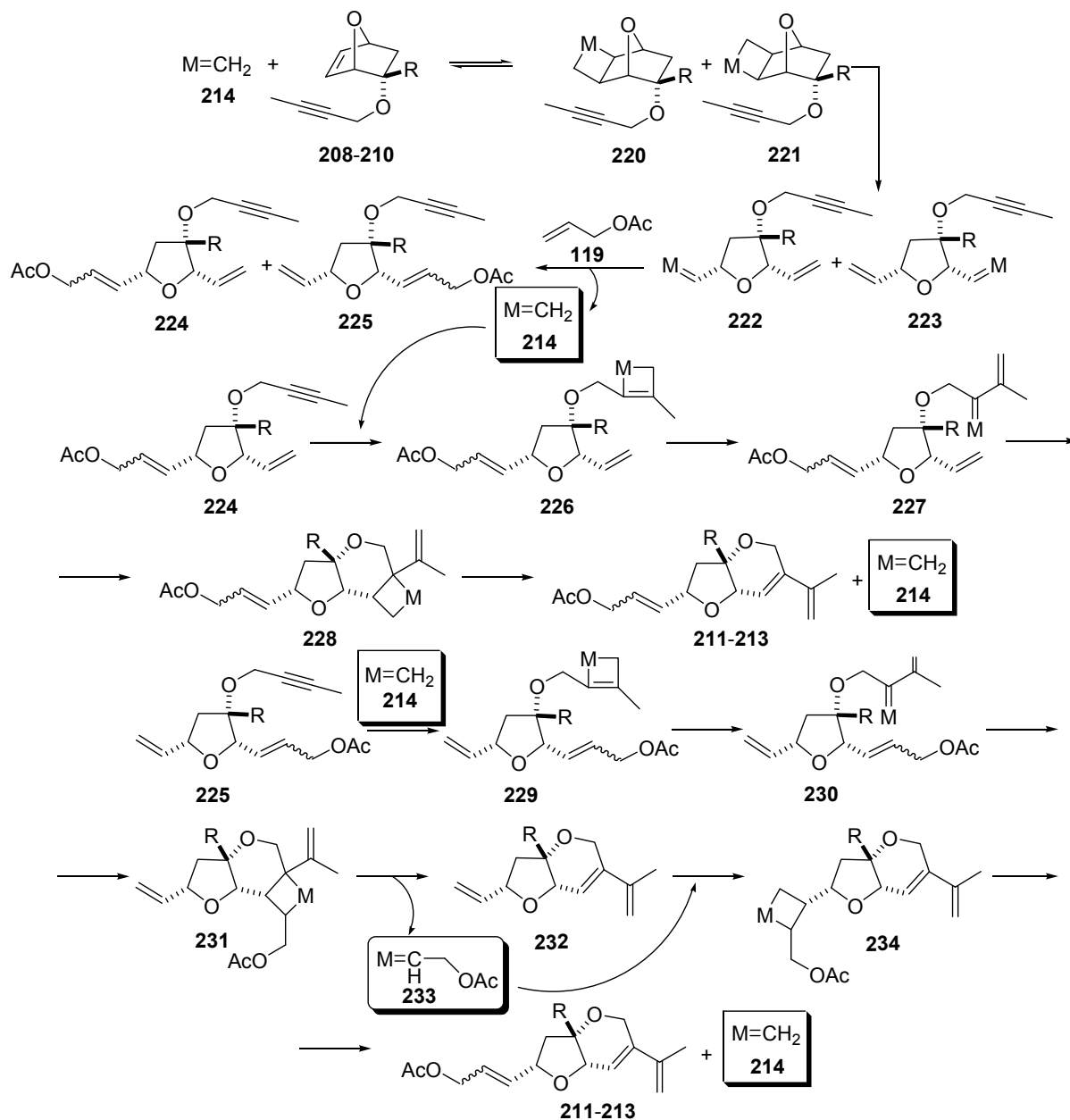
La formación del intermedio **217** tampoco es fácil de admitir. El proceso que conduce a **217** implica una ciclometalación *endo* del sistema bicíclico, reacción muy raramente observada,^{169a} con formación de un compuesto tricíclico muy tenso. En estas condiciones parece más razonable que **216** evolucione a **219** mediante una reacción CM con **119** (Esquema 65). Este producto no ha sido nunca aislado ni observado.



Esquema 65

Considerando estos argumentos es posible proponer un curso de reacción alternativo, que describimos a continuación (Esquema 66):

¹⁶⁹ En una publicación, en nuestra opinión de extraordinaria claridad, el Prof. Rolf Huisgen estableció este hecho, aventurando también algunas posibles razones que permitían su justificación, véase: a) Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.*, **1981**, *53*, 171-187. Véanse, en concreto, las páginas 178-186. En esta publicación ya se apuntaba como causa de esta anormal reactividad la “no equivalencia orbitalica del sistema π en el norborneno”. De manera casi simultánea, Houk y Caramella demostraron, mediante cálculo, esta suposición explicando, al mismo tiempo, la total *exo* selectividad observada en los procesos de cicloadición Diels-Alder y 1,3-dipolar a este tipo de compuestos, véanse: b) Rondan, N. G.; Padow-Row, M. N.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2436-2438; c) Caramella, P.; Rondan, N. G.; Padow-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2438-2440. Años más tarde y a partir de medidas cinéticas y de parámetros de activación, nuestro grupo demostró que, al menos en procesos de cicloadición 1,3-dipolar a sistemas 7-oxanorbornénicos, este efecto se asociaba a la entropía de activación de la reacción, véase: d) Arjona, O.; Domínguez, C.; de la Pradilla, R. F.; Mallo, A.; Manzano, C.; Plumet, J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5883-5890.

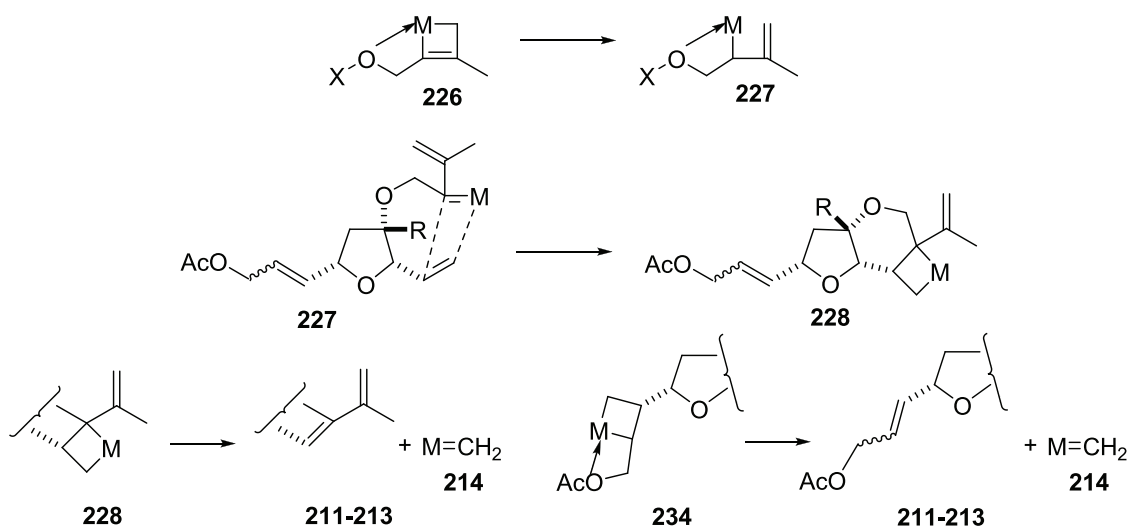


Esquema 66

Tras la generación de la especie catalíticamente activa **214** y el proceso de ciclometalación-cicloversión para dar lugar a **222** y **223**, la reacción de ambos intermedios con **119** daría lugar a los derivados tetrahidrofuránicos **224** y **225**, que no fueron aislados ni detectados. Ambos productos pueden ser precursores de los compuestos finales de la siguiente manera: en el caso de **224**, la secuencia ciclometalación-cicloversión sobre el triple enlace proporcionaría el intermedio **227**. Este compuesto experimentaría un proceso RCM para genera los productos finales con liberación de **214**, que volvería al ciclo catalítico. Una

secuencia análoga sobre **225** daría lugar a **230**, generando la nueva especie catalítica **233**. La ciclometalación de **232** proporcionaría **234** que, tras cicloversión, daría lugar a **211-213** con regeneración de **214**.

Un detalle de los procesos de cicloversión y RCM implicados en este curso de reacción se indica en el Esquema 67.

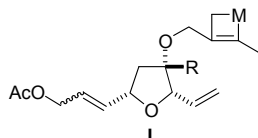


Esquema 67

La regioselectividad de la ciclometalación para formar **226** y **229** (Esquema 66)¹⁷⁰ vendría justificada por la estabilización adicional de este intermedio a través de la coordinación con el átomo de oxígeno de la cadena lateral, como se indica en el Esquema 67.¹⁷¹

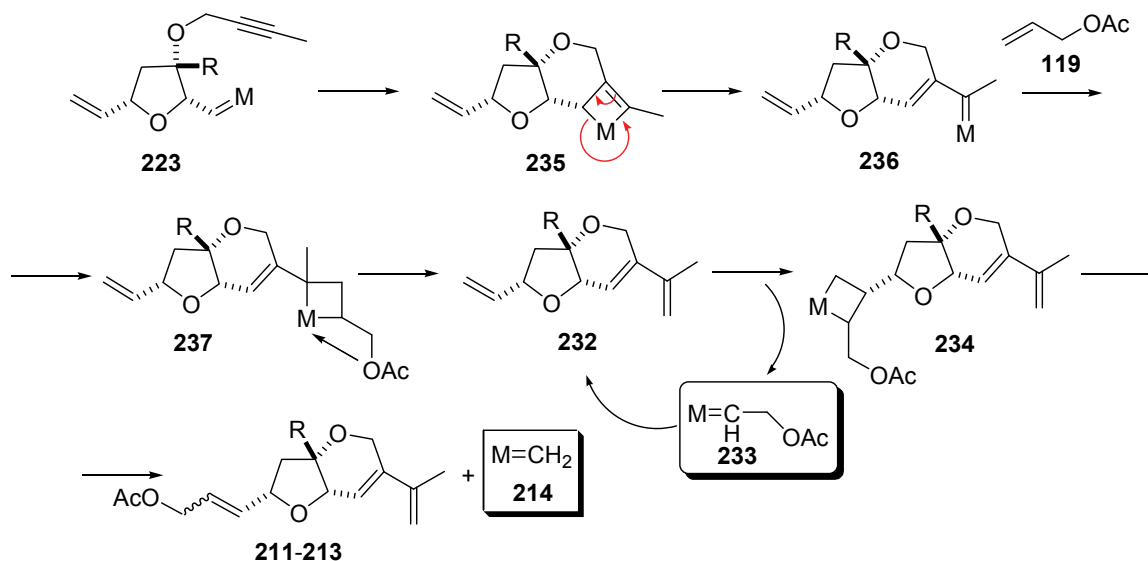
Un curso de reacción alternativo al anterior se indica en el Esquema 68. En este caso los productos **211-213** podrían proceder de **223** a través de una reacción RCM (que sería más rápida que la reacción CM con **119**) para dar lugar a **236** con desplazamiento del equilibrio entre **222** y **223** hacia este último. Tras reacción CM de **236** con **119**, se generaría **237**. Su

¹⁷⁰ Además de los argumentos indicados, la orientación alternativa **I** sería metatéticamente improductiva, revirtiendo a los productos de partida.



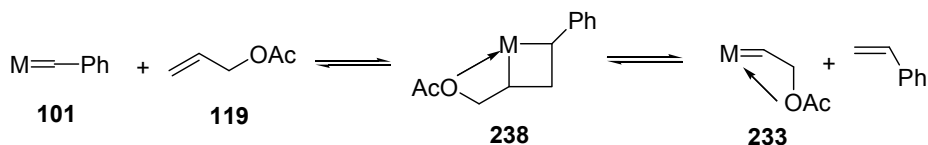
¹⁷¹ Los efectos de quelación entre el Ru y heteroátomos del sustrato en procesos metatéticos, en especial reacciones CM, han sido muy bien descritos y racionalizados por Connon y Blechert. Véase la referencia 5a: Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1900-1923. Véanse, en concreto, las páginas 1906-1907. Este efecto de estabilización puede gobernar la selectividad de ciertas reacciones CM.

cicloreversión, con formación de **233**, proporcionaría **232**. Este compuesto evolucionaría como se ha indicado previamente en el Esquema 66.



Esquema 68

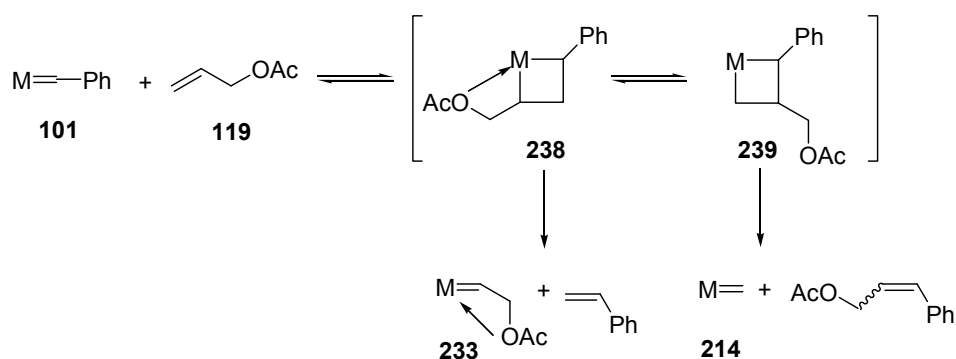
Como se deduce de los supuestos mecanísticos anteriormente planteados, el papel del alqueno de cruce en este tipo de procesos no es trivial. Por ejemplo, en lo que concierne a la generación de la especie catalíticamente activa, la cicloadición [2+2] para generar **214** también podría tener lugar con la regioquímica opuesta (Esquema 69) con formación del metalociclobutano **238**. Este, tras cicloreversión, proporcionaría **233** como especie catalíticamente activa, y estireno. Hemos de indicar que, como se ha expresado con anterioridad, **238** estaría estabilizado por quelación por lo que, si bien su formación sería preferente, su cicloreversión también sería más lenta y la actividad de la especie catalítica generada **233** también sería menor.¹⁷²



Esquema 69

¹⁷² Son varios los ejemplos en los que se demuestra la pérdida de actividad catalítica en especies que presentan fuerte estabilización por quelación. Véanse las referencias citadas en 5a y, específicamente: a) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1451-1454; b) Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Taylor, R. E. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2209-2212; c) Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Yuan, H.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 2964-2969.

Por otra parte, y aunque se formaran en el equilibrio los dos metalociclobutanos, la mayor velocidad de cicloneversión de **239** respecto a **238**, unido a la mayor actividad catalítica de **214** respecto a **233**, desplazaría el equilibrio hacia la formación de **239** (Esquema 70).



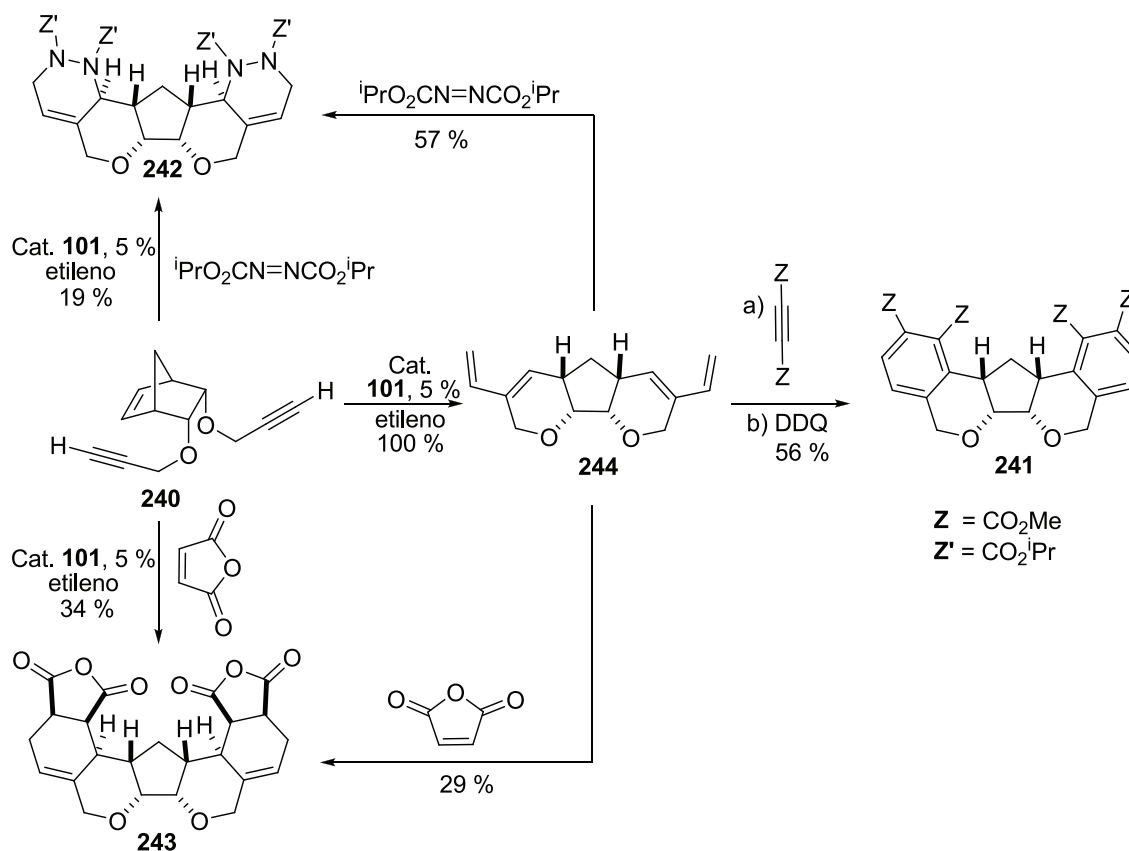
Esquema 70

De acuerdo con lo expuesto en párrafos anteriores, el papel del alqueno de cruce, ya sea acetato alílico **119** ó etileno (cuando las reacciones de metátesis se llevan a cabo en atmósfera de este compuesto), además de generar la especie catalíticamente activa, es la entidad que finaliza la secuencia metatética a través de una reacción CM. Considerando que algunas transformaciones descritas en apartados anteriores han sido llevadas a cabo en ausencia de etileno o de cualquier otro alqueno de cruce, la proposición de un curso de reacción para estos casos es un aspecto a considerar que no ha sido tratado en esta Memoria. Sin embargo, y como se ha puesto de manifiesto en apartados anteriores de este mismo capítulo, algunas transformaciones que implican procesos metatéticos han sido efectuadas en ausencia de etileno ó de cualquier otro alqueno de cruce.

Un objetivo adicional a desarrollar está basado en dos publicaciones de North y *col.* aparecidas en 2002.¹⁷³ Estos autores describieron una interesante secuencia reactiva ROM-RCM-cicloadición Diels-Alder empleando como producto de partida el derivado norbornénico bis-propargílico **240** (Esquema 71). El tratamiento de **240** con **101** bajo atmósfera de etileno y en presencia de dienófilos como el acetiléndicarboxilato de metilo, el azodicarboxilato de diisopropilo y el anhídrido maléico proporcionaron respectivamente los compuestos **241-243**. Evidentemente, y así se comprueba en las referencias citadas cuya secuencia reactiva transcribimos en el Esquema 71 tal como aparece en estas publicaciones, el

¹⁷³ a) Banti, D.; North, M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1561-1564; b) Banti, D.; North, M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2002**, *344*, 694-704.

compuesto diénico **244** es el primer producto formado procedente de una secuencia ROM-RCM sobre **240**.



Esquema 71

Es de destacar que, como consecuencia de la secuencia descrita en el Esquema 71, se crea un sistema heptacíclico con hasta diez centros estereogénicos de configuración única. De acuerdo con los autores, la estereoquímica de la cicloadición Diels-Alder “*es la esperada ya que la cara exo de los dienos en el compuesto 244 es más accesible que la endo y la reacción Diels-Alder tiene preferencia cinética para tener lugar a través de un estado de transición endo*”.

Bajo el punto de vista experimental, los autores establecen dicha estereoquímica sobre la base de “*la observación de un NOE entre Ha y Hb, resultado que, de acuerdo con el modelo tridimensional indicado (en las referencias 173 no se indica ningún modelo tridimensional) es sólo consistente con el producto mostrado*” (véase Figura 27, que transcribimos de la citadas publicaciones).

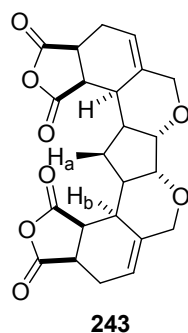
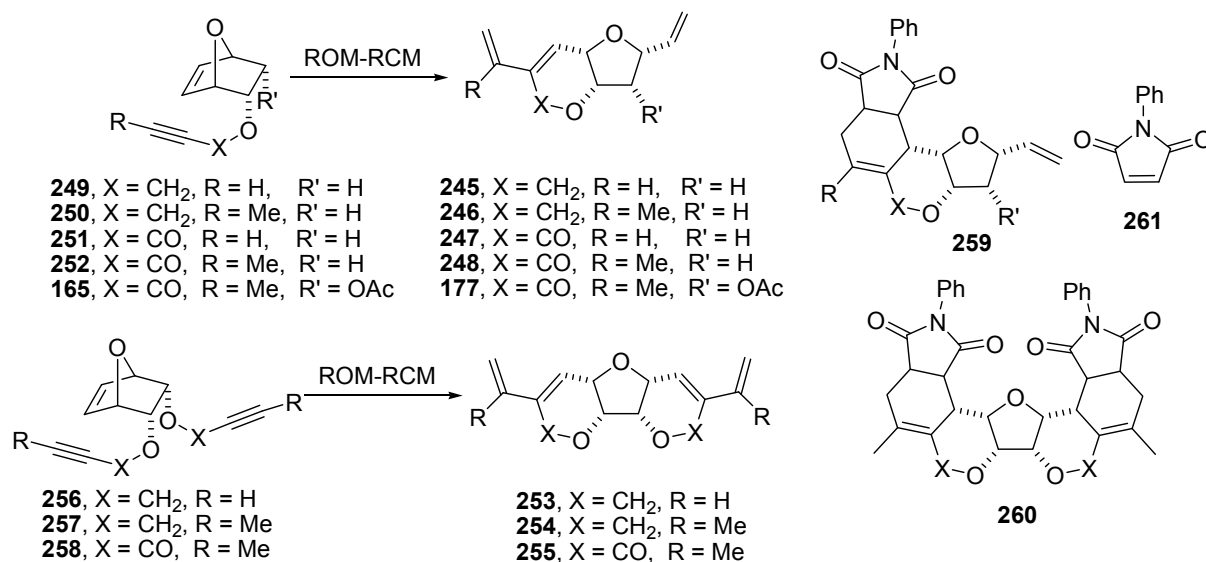


Figura 27

De acuerdo con estos precedentes, la posibilidad de acceder a los sistemas diénicos de estructura **177** y **245-248** a partir de los compuestos 7-oxanorbornénicos **165** y **249-252** y a los bisdiénicos **253-255** a partir de los derivados 7-oxanorbornénicos **256-258** (en todos los casos empleando una secuencia ROM-RCM), abre el camino para la preparación de los correspondientes compuestos tetracíclicos y heptacíclicos de estructura general **259** y **260**, empleando *N*-fenilmaleimida **261** como componente dienofílico (Esquema 72).

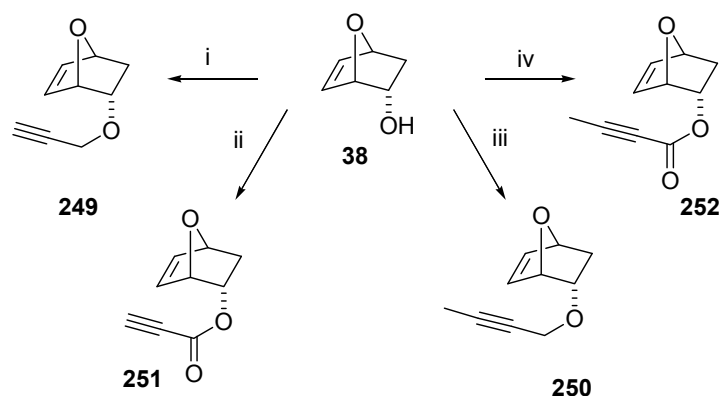


Esquema 72

4.7.2 Resumen de resultados.

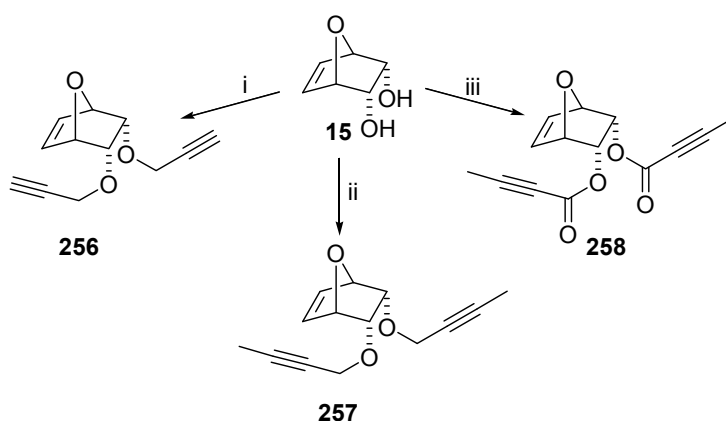
4.7.2.1 Preparación de los productos de partida.

El compuesto **165** se preparó como se ha indicado anteriormente (véase p.143). Los restantes compuestos se sintetizaron como se indica en los Esquemas 73 y 74.



Reactivos y condiciones: i) 3-bromopropino (80 %, tolueno), NaH, DMF, 12 h, ta, 94 %; ii) cloruro de propionilo (previamente preparado a partir de ácido propiónico y cloruro de oxalilo), CH₂Cl₂, DMAP, una noche, ta, 71 %; iii) 1-bromobut-2-ino, NaH, DMF, una noche, ta, 86 % ó 24 h (80 %); vi) ácido but-2-inóico, CH₂Cl₂, DCC, Et₃N, DMAP, una noche, ta, 75 %.

Esquema 73

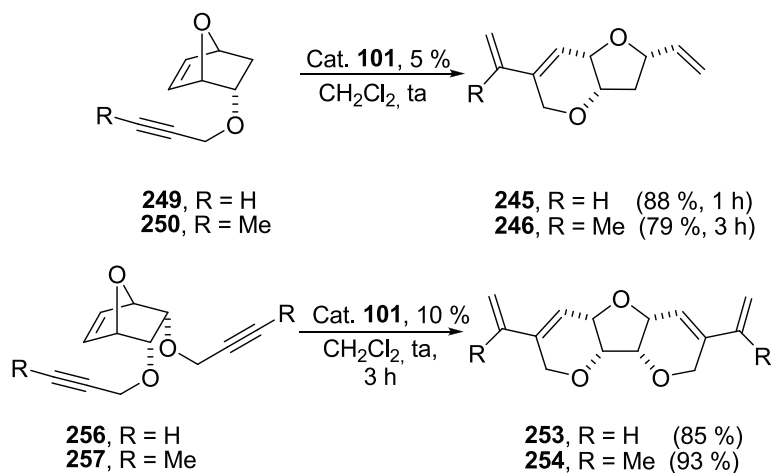


Reactivos y condiciones: i) 3-bromopropino (80 %, tolueno), NaH, DMF, una noche, ta, 91 %; ii) 1-bromobut-2-ino, NaH, DMF, una noche, ta, 89 %; iii) ácido but-2-inóico, CH₂Cl₂, Et₃N, DCC, DMAP, una noche, ta, 72 %.

Esquema 74

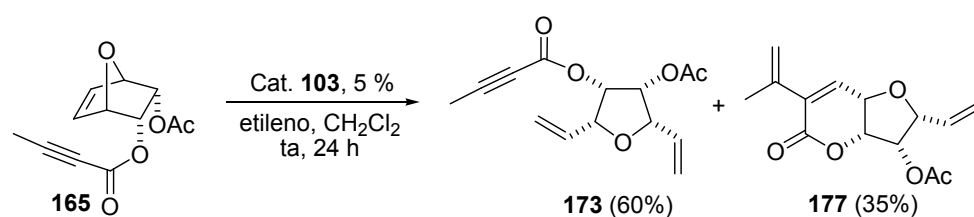
4.7.2.2 Reacciones de metátesis.

Las reacciones de metátesis de los derivados **249**, **250**, **256** y **257** en presencia del catalizador **101** y en ausencia de etileno, condujeron a los derivados bicíclicos y tricíclicos esperados **245**, **246**, **253** y **254** respectivamente, con buenos rendimientos (Esquema 75).



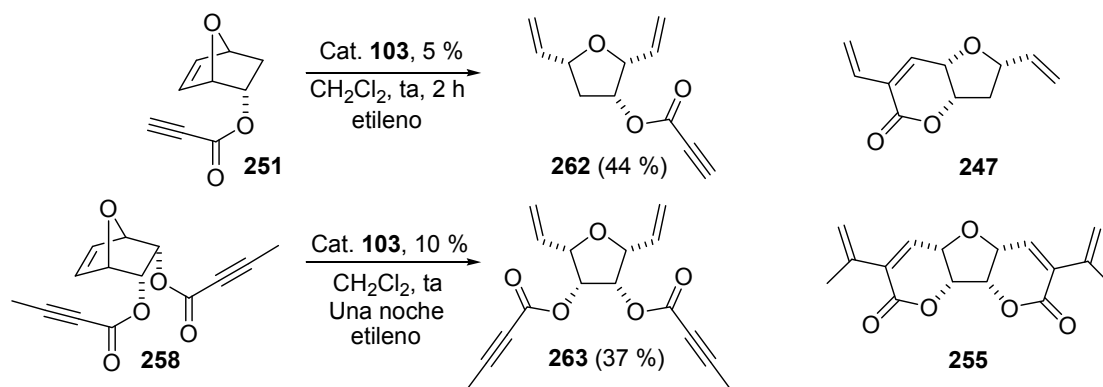
Esquema 75

En lo que concierne a los ésteres **165**, **252** y **258**, su reacción en presencia de los catalizadores **101**, **102** ó **103**, en ausencia de etileno, condujo a la recuperación de los productos de partida (la recuperación de los productos de partida tuvo lugar entre el 65 y 90 %), contaminados en extensión variable con sustancias cuya composición no pudo ser determinada. Hemos de indicar, no obstante, que en lo que concierne al compuesto **177**, éste se obtuvo con un 35 % de rendimiento llevando a cabo la reacción de metátesis de **165** en presencia de etileno y usando **103** (5 %) como catalizador (véase Esquema 50, que reproducimos a continuación). Los datos espectroscópicos y analíticos de **177** están descritos en las páginas 149-150 de esta Memoria.



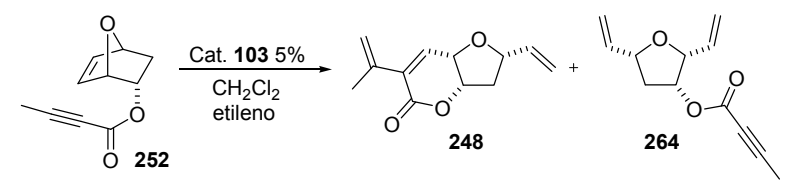
Esquema 50

Un tratamiento similar llevado a cabo sobre los compuestos **251**, **252** y **258** proporcionaron resultados diferentes. En el caso de los compuestos **251** y **258**, y empleando los catalizadores **102** y **103**, se obtuvieron tan sólo los derivados tetrahidrofuránicos **262** y **263** respectivamente, sin observarse trazas de los compuestos **247** y **255**. Los mejores resultados en cuanto a rendimientos de los compuestos **262** (44 %) y **263** (37 %) se obtuvieron empleando el catalizador **103** a las concentraciones y durante los tiempos de reacción indicados en el Esquema 76.



Esquema 76

En lo que concierne al compuesto **252**, su tratamiento con el catalizador **103** (5 % en CH_2Cl_2) bajo atmósfera de etileno, proporcionó el sistema bicíclico esperado **248** con un 93 % de rendimiento tras 75 min. de reacción (Tabla 15). Es de destacar la importancia del tiempo de reacción en este proceso. A tiempos de reacción mayores (90 min.) el rendimiento en el producto **248** disminuye hasta el 38 % con aparición del derivado tetrahidrofuránico **264** que fue aislado con un 59 % de rendimiento. El incremento del tiempo de reacción hasta 12 h ó el incremento de la temperatura (CH_2Cl_2 , tubo cerrado) no variaron esencialmente esta relación de productos.



Entrada	Tpo.	T (°C)	Rto. 248 (%)	Rto. 264 (%)
1	75 min	ta	93	
2	90 min	ta	38	59
3	12 h	ta	50	33
4	4 h	tc, 50-60 °C	43	56

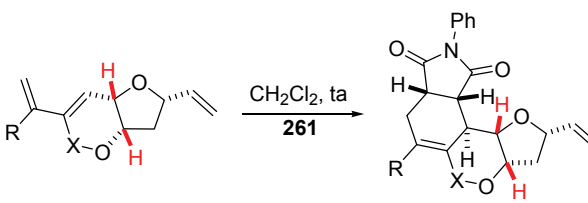
Tabla 15

4.7.2.3 Reacciones Diels-Alder.

Los ensayos para llevar a cabo la secuencia ROM-(*en-ino*)-RCM-reacción Diels-Alder en una sola etapa, empleando *N*-fenilmaleimida **261** como dienófilo y los catalizadores **101** para **249**, **250**, **256** y **257**, y **102** para **252**, resultaron infructuosos. Se emplearon las condiciones de reacción indicadas en el Esquema 75 para los compuestos **249**, **250**, **256** y **257** y en la Tabla 15, entrada 1 para el compuesto **252**, añadiendo al producto de partida y al catalizador un equivalente de **261**, condiciones idénticas a las descritas por North y col.¹⁷⁴ En estas condiciones, y en todos los casos ensayados, se llegó a un crudo de reacción formado por una mezcla compleja de productos de los cuáles no consiguió aislarse ninguno identificable.

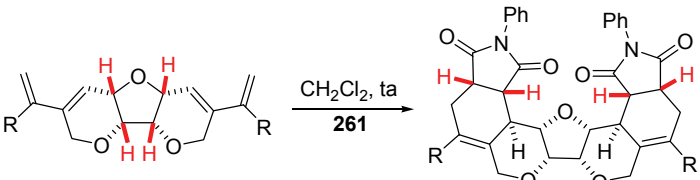
Ante este resultado, decidimos llevar a cabo la reacción Diels-Alder sobre los correspondientes sistemas diénicos previamente aislados. En este caso, los resultados fueron satisfactorios y, así, la reacción de los compuestos **245**, **246**, **248**, **253** y **254** con **261** en las condiciones especificadas en las Tablas 16 y 17, proporcionaron los cicloaductos esperados con los rendimientos que se indican.

¹⁷⁴ Véase ref. 173: a) Banti, D.; North, M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1561-1564; b) Banti, D.; North, M. *Adv. Synth. Catalysis*, **2002**, *344*, 694-704.



Entrada	X	R	P. Partida	Tpo. (días)	Producto	Rto. (%)
1	CH ₂	H	245	7	265	86
2	CH ₂	CH ₃	246	5	266	81
3	CO	CH ₃	248	4	267	68

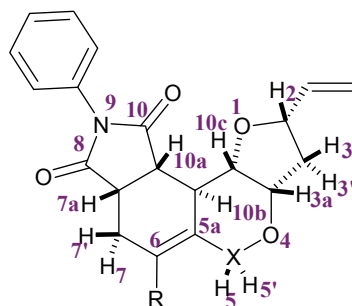
Tabla 16



Entrada	R	P. Partida	Tpo. (días)	Producto	Rto. (%)
1	H	253	4	268	90
2	CH ₃	254	4	269	81

Tabla 17

La determinación estructural, en el caso de los compuestos tetracíclicos obtenidos, se llevo a cabo a partir de sus datos espectroscópicos de ¹H y ¹³C RMN tratados conjuntamente con los experimentos DEPT 135, COSY-45, HMQC y HMBC. En las Tablas 18 y 19 se indican las asignaciones ¹H y ¹³C RMN de los compuestos **265-267**. En las Figuras 27-30 se muestran los correspondientes experimentos COSY-45, HMQC y HMBC para el compuesto **265**, tomado como modelo.

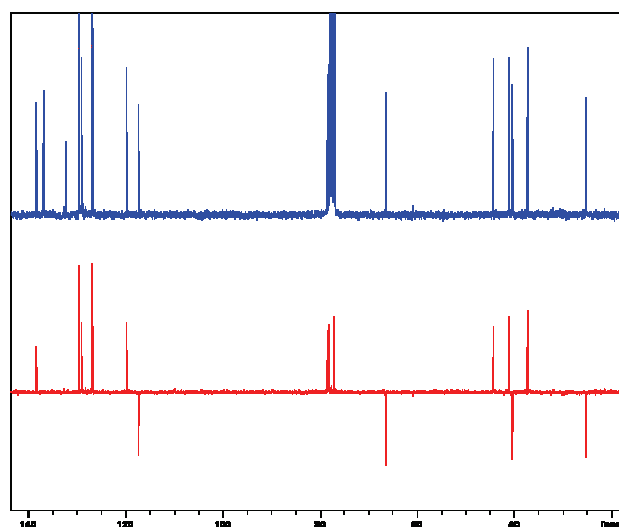


265, R = H, X = CH₂
 266, R = CH₃, X = CH₂
 267, R = CH₃, X = CO

	265	266	267		265	266	267
H2	4.21	4.22	4.50	C2	78.44	78.45	78.80
H3	2.57	2.56	2.56	C3	40.23	40.22	40.76
H3'	1.82	1.83	2.19	C3a	78.18	77.61	79.15
H3a	4.40	4.31	5.03	C5	66.27	63.45	162.75
H5	4.32	4.49	-	C5a	136.88	127.21	117.12
H5'	3.88	3.92	-	C6	119.76	128.21	157.78
H6	5.73	-	-	C7	25.09	31.70	35.41
H7	2.85	2.68	3.01	C7a	40.94	40.87	44.08
H7'	2.27	2.38	2.56	C8	178.09	178.35	177.05
H7a	3.34	3.34	3.53	C10	178.91	178.85	177.49
H10a	3.49	3.44	3.53	C10a	44.23	44.77	39.46
H10b	2.80	2.78	3.06	C10b	37.22	37.63	37.84
H10c	4.50	4.49	4.56	C10c	77.00	77.45	76.91
H_{Ar}	7.42-7.34	7.49-7.34	7.51-7.38	2xCH_{Ar}	129.55	129.62	129.74
H_{Ar}	7.22-7.16	7.18-7.13	7.14-7.10	2xCH_{Ar}	126.82	126.80	129.51
-CH=	5.97	5.93	5.93	CH_{Ar}	129.10	129.13	126.69
=CH_{2trans}	5.32	5.30	5.23	C_{Ar}	132.18	132.19	131.59
=CH_{2cis}	5.18	5.17	5.13	=CH	138.34	138.51	138.90
-CH₃	-	1.71	2.45	=CH₂	117.24	117.22	117.15
				-CH₃	-	18.84	24.00

Tabla 18

Tabla 19

Figura 27 Espectros de ¹³C (azul) y DEPT 135 (rojo) para 265.

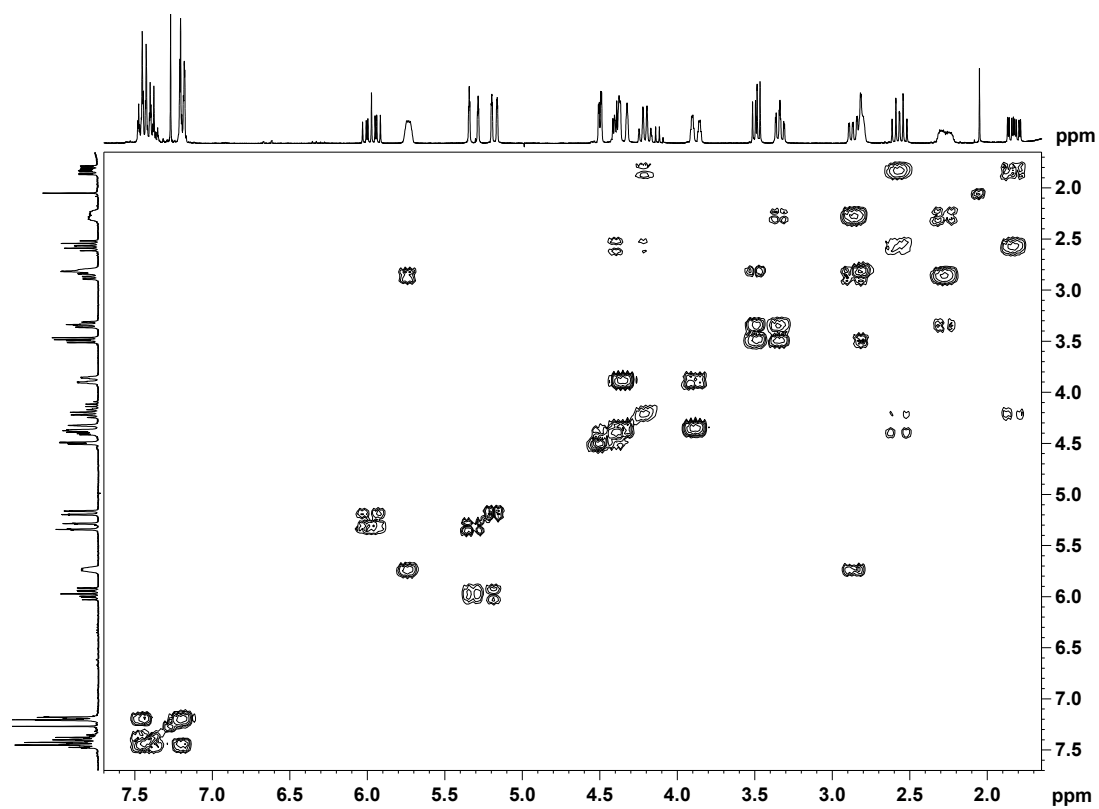


Figura 28 Espectro de COSY-45 para 265.

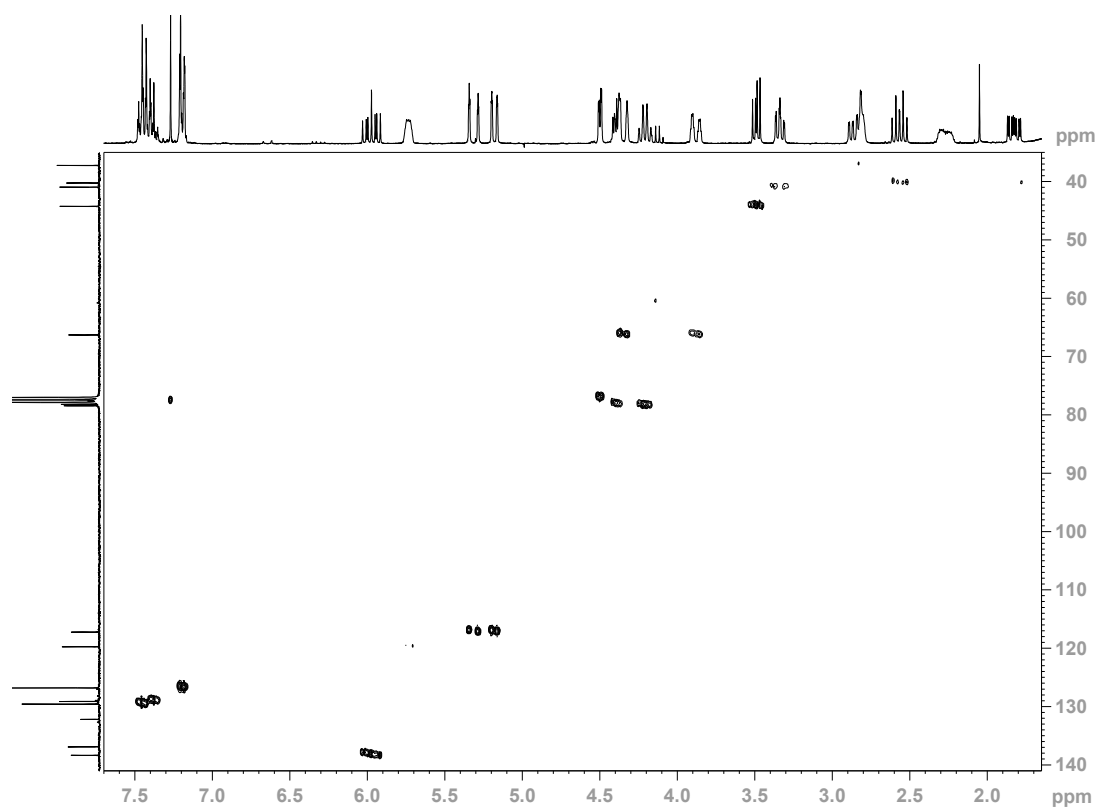


Figura 29 Espectro de HMQC para 265.

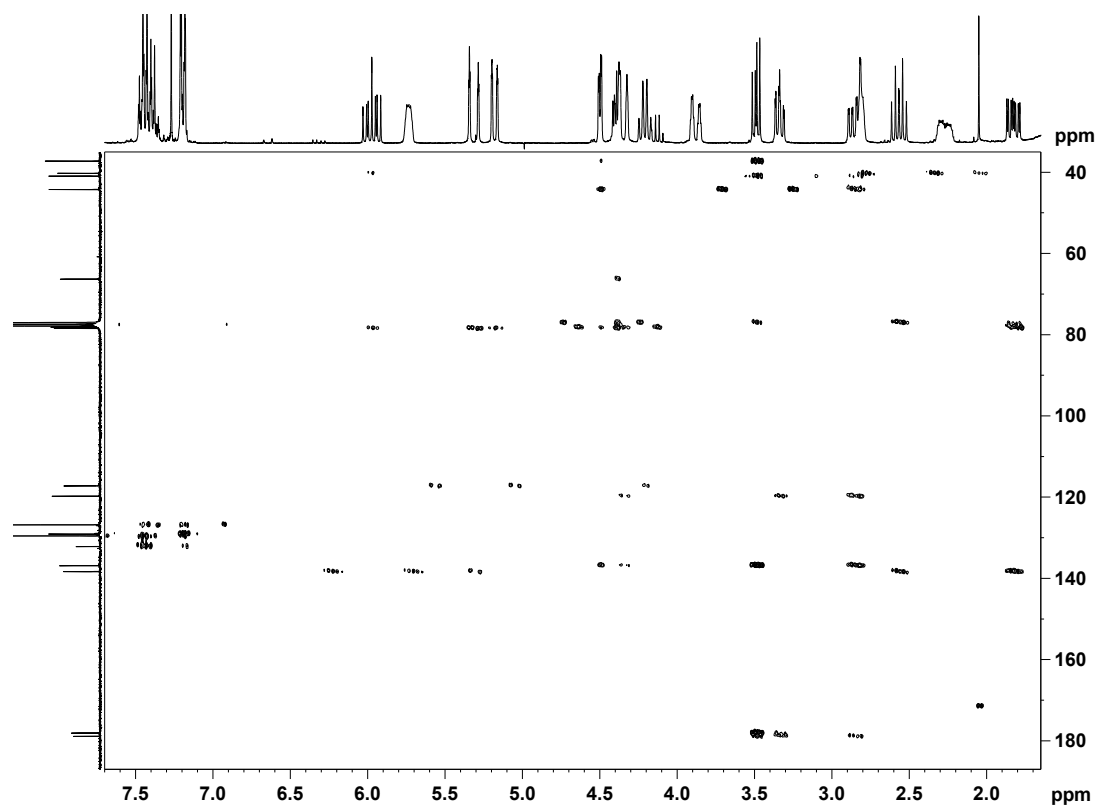
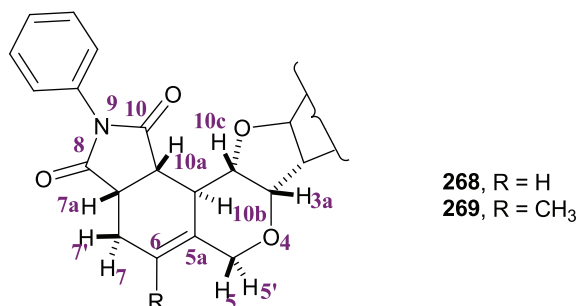


Figura 30 Espectro de HMBC para **265**.

En el caso de los compuesto heptacíclicos, la simetría de la molécula se confirmó por la simplificación de sus espectros correspondientes a la mitad de la misma. La asignación de las señales se realizó como en el caso de los compuestos tetracíclicos. En las Tablas 20 y 21 se indican las asignaciones ^1H y ^{13}C RMN de los compuestos **268** y **269**.



	268	269
H5	4.46	4.67
H5'	3.95	3.91
H6	5.76	-
H7	2.86	2.69
H7'	2.30	2.45
H7a	3.35	3.32
H10a	3.53	3.4
H10b	2.79	2.61
H10c	4.68	4.67
H3a	4.46	4.43
-CH₃	-	1.72
H_{Ar}	7.50-7.34	7.50-7.35
H_{Ar}	7.22-7.16	7.19-7.14

Tabla 20

	268	269
C5	67.81	64.74
C5a	136.11	126.81
C6	119.89	128.22
C7	24.29	31.46
C7a	40.21	40.11
-CON	178.57	178.57
-CON	177.67	177.89
C10a	43.29	43.60
C10b	37.26	37.86
C10c	74.05	74.23
C3a	78.15	77.77
-CH₃	-	18.86
C_{Ar}	131.82	131.84
CH_{Ar}	129.32	129.37
CH_{Ar}	128.90	128.91
CH_{Ar}	126.53	126.50

Tabla 21

Una vez asignadas las señales, la estereoquímica de estos compuestos se determinó mediante los correspondientes experimentos NOESY. En las Figuras 31 y 32 están representados estos experimentos para los compuestos **265** y **269** respectivamente, tomados como modelos, indicándose asimismo los acoplamientos clave que permiten proponer las estructuras finales para estos compuestos.

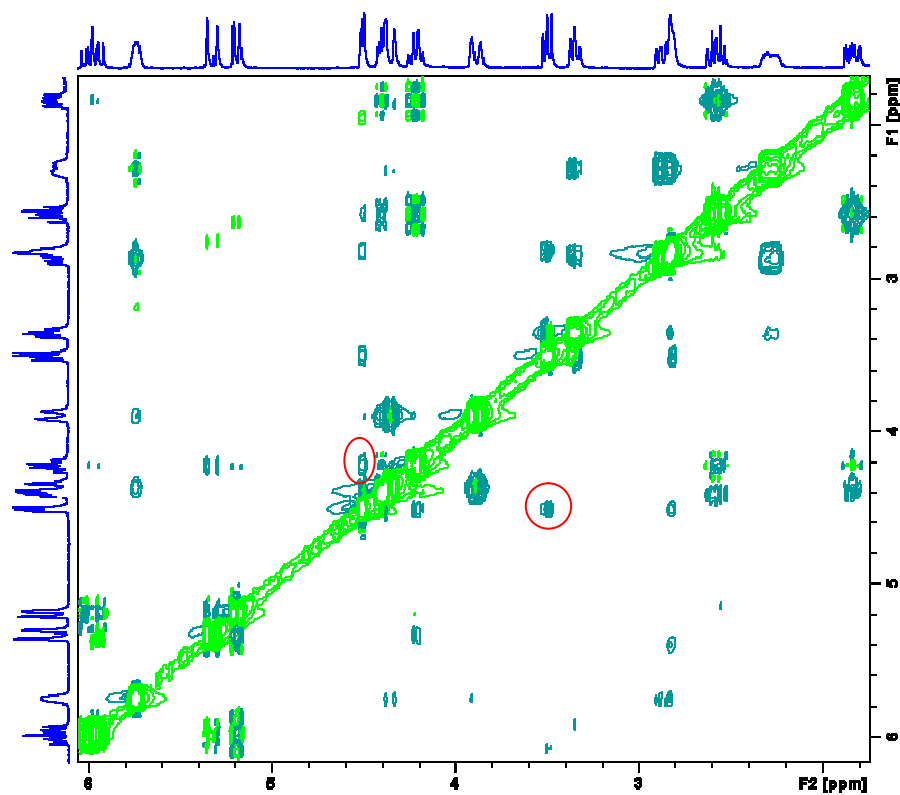


Figura 31 NOESY para 265.

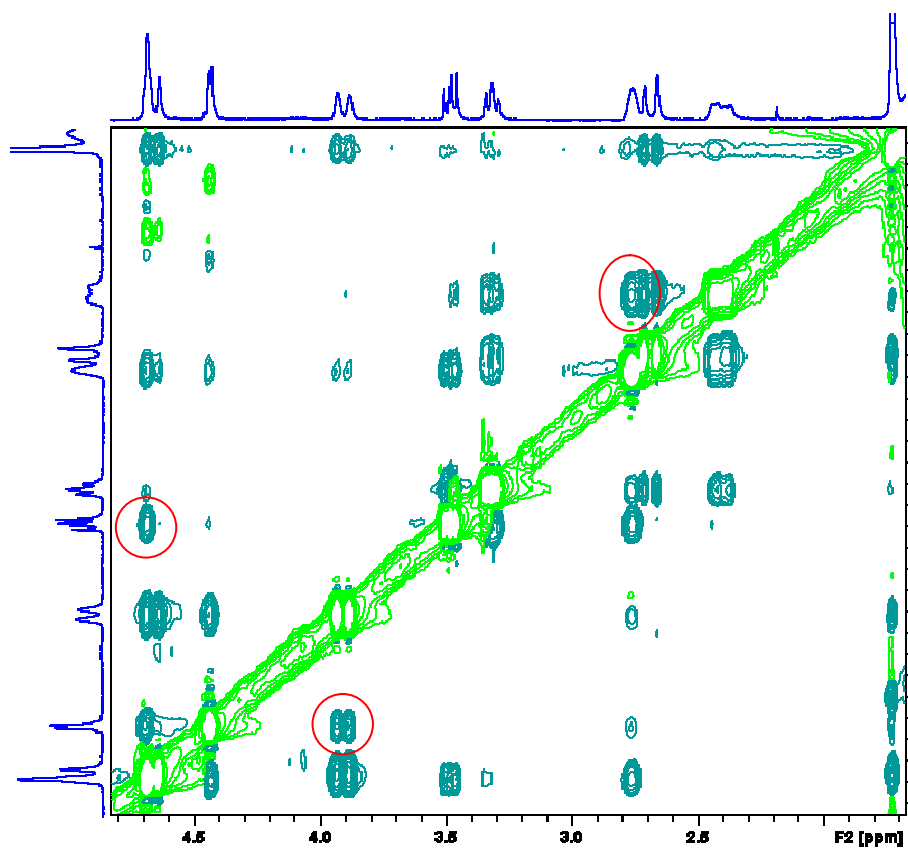
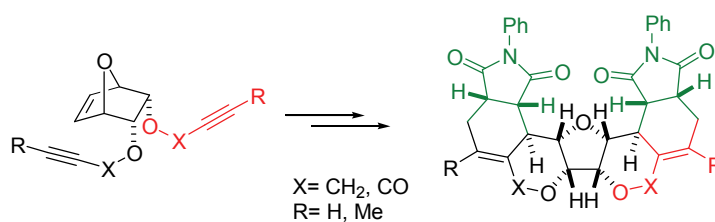


Figura 32 NOESY para 269.

**A Convenient Approach to Polycyclic Derivatives with a *cis*-Fused
2,6-Dioxabicyclo[4.3.0]nonane System by the Sequence Ring-
Opening/Intramolecular Ring-Closing Enyne Metathesis/
Diels-Alder Reaction**



Eur. J. Org. Chem. **2009**, 822-832

A Convenient Approach to Polycyclic Derivatives with a *cis*-Fused 2,6-Dioxabicyclo[4.3.0]nonane System by the Sequence Ring-Opening/Intramolecular Ring-Closing Enyne Metathesis/Diels-Alder Reaction

Ana Aljarilla, Maria C. Murcia, Aurelio G. Csáky, Joaquín Plumet*

Universidad Complutense. Facultad de Química. Departamento de Química Orgánica, 28040, Madrid, Spain

E-mail: plumety@quim.ucm.es

Phone: 34 91 3945181

Fax: 34 91 3944231

Dedicated to Professor Rosa Fernández of the University of Oviedo

Abstract: 7-Oxanorbornene derivatives functionalized with alkyne appendages undergo intramolecular enyne metathesis reactions to give *cis*-fused 2,6-dioxabicyclo[4.3.0]nonane derivatives. These compounds show a diene functionality which allows for the reaction with dienophiles (*N*-phenylmaleimide) to yield densely functionalized polycyclic compounds.

Key words: Metathesis / Cycloaddition / Diels-Alder reaction / Ruthenium / Polycycles

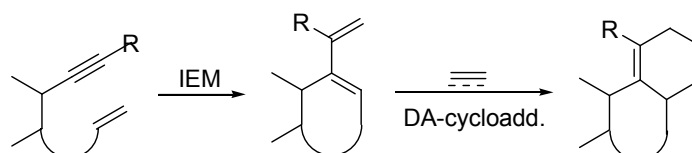
Introduction

Nowadays, olefin metathesis constitutes today a standard method for the formation of C-C bonds.¹ Because the three main groups of metathesis reactions, that is, ring-opening

¹ For a general treatise, see: a) R. H. Grubbs (Ed.), *Handbook of Metathesis*, three-volume set, Wiley-VCH, 2003. See, in particular, vol. 2, "Applications in Organic Synthesis". For other selected, comprehensive and recent accounts, see: b) R. H. Grubbs, T. M. Trnka, "Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis" in *Ruthenium in Organic Synthesis* (Eds.: S.I. Murahashi), Wiley-VCH, 2006 chapter 6; c) M. Mori, "Recent Progress in Metathesis Reactions" in *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* (Eds.: M. Koinichi, M. Lautens), Wiley-VCH, 2007, chapter 6, pp. 153-206; d) J. C. Mol, P. W. N. M. van Leeuwen, "Metathesis of Alkenes" in *Handbook of Heterogeneous Catalysis* (Eds.: G. Ertl, H. Knözinger, F. Schüth, J. Weitkamp), 2nd ed. Wiley-VCH, 2008, vol 7; pp. 3240-3256.

metathesis (ROM), ring-closing metathesis (RCM) and cross metathesis (CM), allow the synthesis of complex molecules, they are now widely used in an almost routine fashion.²

In the case of intramolecular enyne metathesis reactions³ (IEM, Scheme 1), the final product is an exocyclic 1,3-diene which can be further transformed into polycyclic structures through Diels-Alder cycloaddition reactions.



Scheme 1 The intramolecular enyne metathesis (IEM)/Diels-Alder cycloaddition sequence.

Since the first reports of the diene synthesis by enyne metathesis,⁴ this methodology has been lavishly applied in organic synthesis. For instance, the construction of very different types of complex carbo- and heterocyclic compounds has been reported, including conformational constrained amino acids,⁵ polycyclic β -lactams⁶ and C-glycosides or other sugar derivatives,⁷ among many other molecular architectures.⁸ From a methodological point

² For two selected reviews, see: a) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243-251; b) S. Kotha, K. Lahiri, *Synlett* **2007**, 2767-2784.

³ Recent reviews, see: a) S. T. Diver, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *254*, 29-42; b) E. C. Hansen, D. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 509-519; c) H. Villar, M. Frings, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55-66; d) M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 121-135.

⁴ a) For the first report, see: A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388-12389; For the first review, see: b) M. Mori, *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer, Berlin, **1998**, vol.1, pp. 133-154.

⁵ a) S. Kotha, N. Sreenivasachary, E. Brahmachary, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2805-2808; b) S. Kotha, N. Sreenivasachary, E. Brahmachary, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 787-792; c) S. Kotha, S. Halder, E. Brahmachary, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9203-9208; d) S. Kotha, K. Mandal, S. Banerjee, S. M. Robin, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1244-1255; e) S. Kotha, P. Khedkar, *Synthesis* **2008**, 2925-2928.

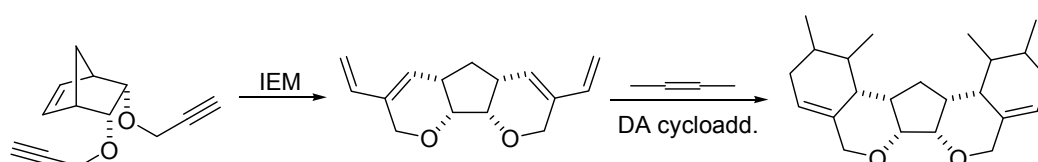
⁶ a) R. Duboc, Ch. Henaut, M. Savignac, J. P. Genet, H. Bhatnager, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2461-2464; b) N. Desroy, F. Robert-Peillard, J. Toueg, R. Duboc, Ch. Henaut, M. N. Rager, M. Savignac, J. P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4840-4849; c) N. Desroy, F. Robert-Peillard, J. Toueg, Ch. Henaut, R. Duboc, M. N. Rager, M. Savignac, J. P. Genet, *Synthesis* **2004**, 2665-2672.

⁷ a) K. P. Kaliappan, V. Ravikumar, *Org. Biol. Chem.* **2005**, *3*, 848-851; b) K. P. Kaliappan, A. V. Subrahmanyam, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1121-1124.

⁸ a) S. C. Schurer, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1877-1880; b) S. Bentz, S. Laschat, *Synthesis* **2000**, 1766-1773; c) M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, A. Santamaria, *Synlett* **2001**, 1784-1786; d) H. Guo, R. Madhusaw, F. W. Shen, R. S. Liu, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5627-5637; e) S. Imhof, S. Blechert, *Synlett* **2003**, 609-614; f) H. Y. Lee, H. Y. Kim, H. Tae, B. G. Kim, J. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3439-3442; g) Y. K. Yang, J. Tae, *Synlett* **2003**, 2017-2020; h) M. Rosillo, G. Domínguez, L. Casarrubios, U. Amador, J. Pérez-Castells, *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 2084-2093; i) S. Mix, S. Blechert, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2015-2018; j) K. C. Majumdar, H. Rahaman, S. Muhuri, B. Roy, *Synlett* **2006**, 466-468; k) S. K. Chattopadhyay, T. Bisnas, K. Neogi, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 376-377; l) F. D. Boyer, I. Hanna, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 715-718; m) L. Evanno, A. Deville, B. Bodo, B. Nay, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4331-4333; n) J. C. Lovely, Y. Chen, E. V. Ekanayake, *Heterocycles* **2007**, *74*,

of view, this procedure is also a valuable alternative to the transformation of carbohydrates into carbocycles.⁹ Moreover, many kinds of dienophilic components have been used, including singlet oxygen¹⁰ and fullerene C-60.¹¹

Norbornene derivatives have been used as convenient substrates in metathesis reactions because the release of the ring-strain during the metathetical process (in particular those which include ROM reactions), makes the reaction essentially irreversible.¹² For this reason norbornene derivatives are valuable monomers in ring-opening metathesis polymerization (ROMP) reactions.¹³ Also, bis-propargylic norbornene derivatives have been used as starting materials for the construction of pentacyclic ring systems by the IEM/DA reaction sequence (Scheme 2).¹⁴



Scheme 2 The intramolecular enyne metathesis/Diels-Alder cycloaddition sequence in norbornene derivatives.

However, it is surprising that, to the best of our knowledge, in the case of the related 7-oxanorbornene derivatives,¹⁵ with the exception of an isolated report,¹⁶ this process has not yet been explored. In this case the oxabicyclic aminoacid derivative **1** was transformed into bicyclic compounds **2** through the IEM protocol. Further reaction of **2** with *N*-benzylmaleimide or diethylazodicarboxylate afforded tetracyclic **3** or tricyclic **4** derivatives, respectively (Scheme 3).

873-894; o) R. Ben-Othman, M. Othman, S. Coste, B. Decroix, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 559-567; p) S. Aritmitsu, B. Fernández, C. del Pozo, S. Fustero, G. B. Hammond, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2656-2661.

⁹ C. S. Poulsen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4441-4449.

¹⁰ Y. K. Yang, J. H. Choi, J. Tae, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6995-6998.

¹¹ G. Zheng, T. J. Dougherty, R. K. Pandey, *Chem. Commun.* **1999**, 2469-2470.

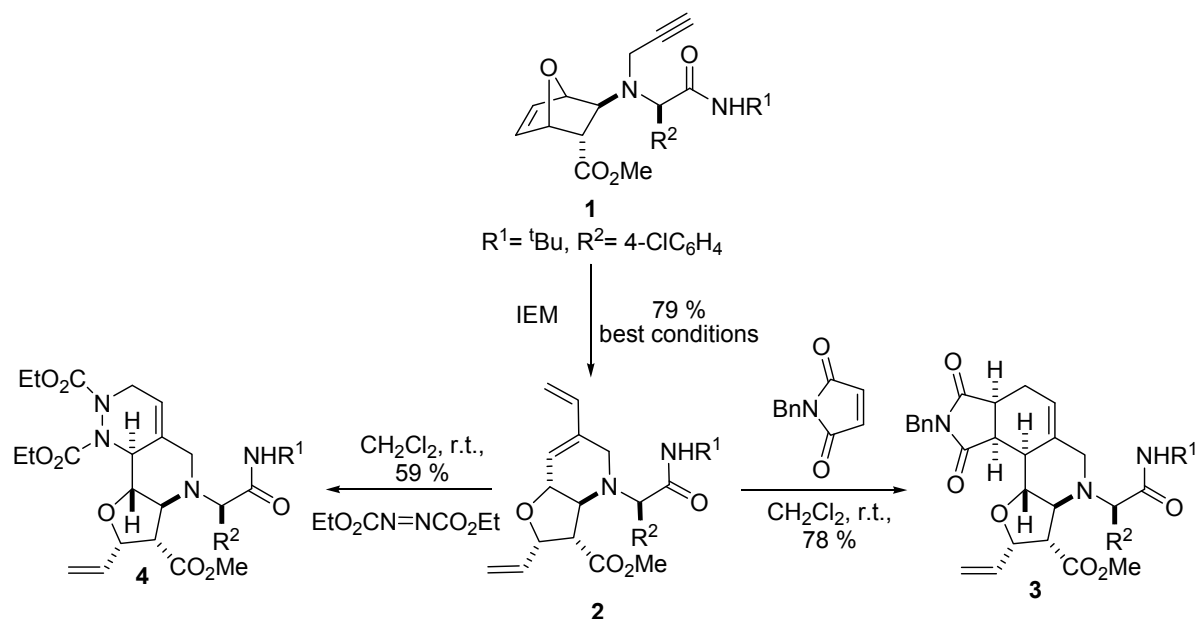
¹² For a review, see: M. North, *Adv. Strain. Interesting Molecules* **2000**, *8*, 145-185.

¹³ For a review, see: R. Madan, A. Srivastava, R. C. Anand, J. K. Varma, *Progress Polym. Sci.*, **1998**, *23*, 621-663.

¹⁴ a) D. Banti, M. North, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1561-1564; b) D. Banti, M. North, *Adv. Synthesis Catalysis* **2002**, *344*, 694-704; see also: c) E. Groaz, D. Banti, M. North, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3727-3745.

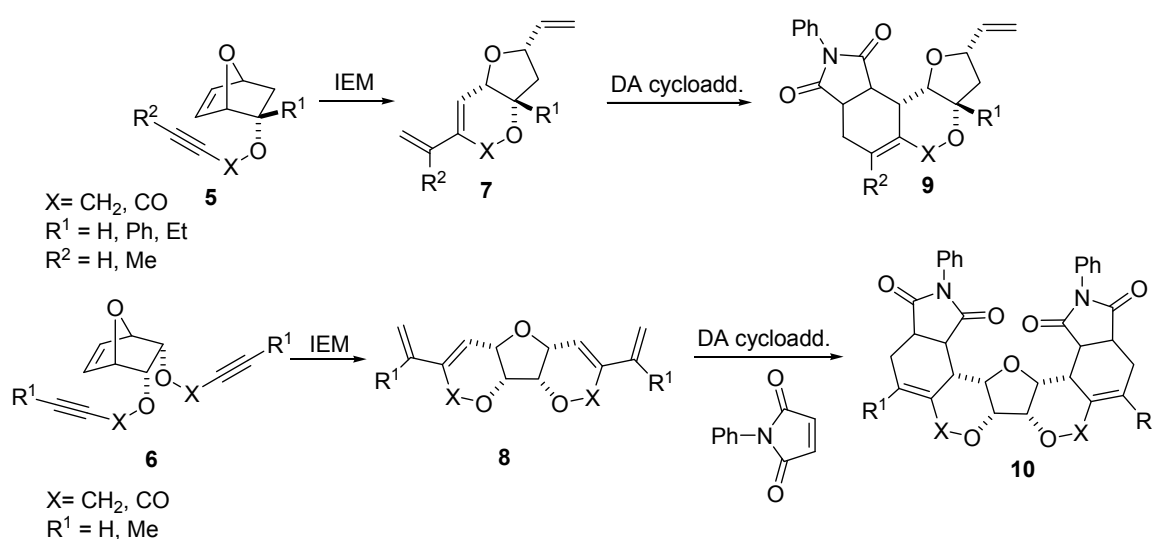
¹⁵ For a review on the metathesis reactions in oxa- and azanorbornene derivatives, see: a) O. Arjona, A. G. Csáky, J. Plumet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 611-622; see also: b) O. Arjona, A. G. Csáky, J. Plumet, *Synthesis* **2000**, 857-861, c) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923; d) R. Medel, J. Plumet, *Targets in Heterocyclic Systems* **2004**, *8*, 162-186.

¹⁶ A. Basso, L. Banfi, R. Riva, R. Guanti, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8830-8837.



Scheme 3 The intramolecular enyne metathesis/Diels-Alder cycloaddition sequence for an oxanorbornene derivative (see ref.16).

On the basis of these previous reports, we thought that the IEM reactions in the mono- and 2,3-bis-substituted derivatives of 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene framework **5** and **6** (Scheme 4), should give respectively bi- and tricyclic dienic compounds **7** and **8** respectively. Subsequent DA reactions of **7** and **8** with the appropriate dienophile pave the way for the preparation of the densely functionalized polycyclic compounds **9** and **10**.



Scheme 4 The intramolecular enyne metathesis/Diels-Alder cycloaddition sequence for 2-mono- and 2,3-disubstituted derivatives of 7-oxanorbornene **5** and **6**.

Note that the central core of these compounds is a fused *cis*-2,6-dioxabicyclo[4.3.0]nonane skeleton, a motif widely distributed in nature. For instance, compounds such as dysiherbaine **11a** and neodysiherbaine **11b** (Figure 1) are excitatory amino acids with potent convulsant activity.¹⁷ On the other hand some pyranonaphtoquinone antibiotics¹⁸ such as kalafungin **12a**, frenolicin **12b** and arizomicin **12c** (Figure 1), bear the naphto[2,3-*c*]pyran-5,10-dione substructure as the basic skeleton. These compounds exhibit activity against a variety of Gram-positive bacteria, pathogenic fungi and yeasts as well as antiviral activity. Finally some furanopyrones of the styryl lactone family,¹⁹ such as altholactone **13a** and isoaltholactone **13b**, possess, among others, interesting antitumor properties. Therefore compounds **9** and **10** may be considered as potentially useful derivatives of this basic skeleton.

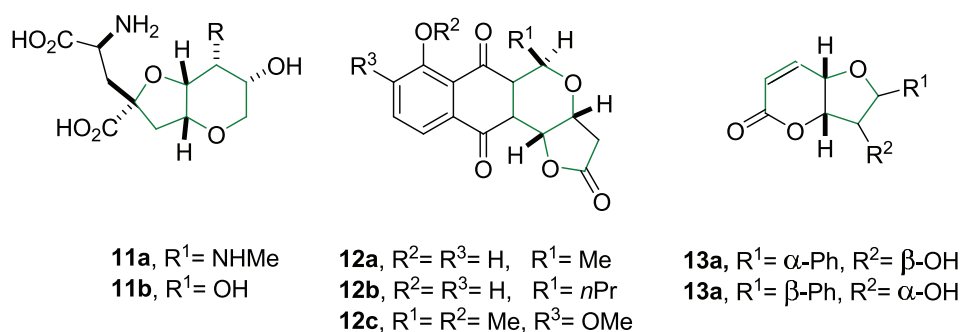


Figure 1 Some natural products containing the *cis*-2,6-dioxabicyclo[4.3.0]nonane skeleton.

¹⁷ For reviews, see: a) M. Oikawa, M. Sasaki, *Tohoku J. Agricultural Res.* **2006**, *57*, 59-65; b) R. Sakai, G. T. Swanson, M. Sasaki, K. Shimamoto, H. Kamiya, *Central Nervous System Agent in Med. Chem.* **2006**, *6*, 83-108; for recent synthetic approaches to these compounds and derivatives, see: c) M. Sasaki, N. Akiyama, K. Tsubone, M. Shoji, M. Oikawa, R. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5697-5700; d) K. Takahashi, T. Matsumura, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2007**, 4158-4160; e) M. Sasaki, K. Tsubone, K. Aoki, N. Akiyama, M. Shoji, M. Oikawa, R. Sakai, K. Shimamoto, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 264-273, and references cited within these papers.

¹⁸ For reviews, see: a) M. A. Brimble, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1937-1992; b) J. Sperry, P. Bachu, M. A. Brimble, *Nat. Prod. Reports* **2008**, *25*, 376-400, and references cited therein; see also: c) M. A. Brimble, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1635-1639; d) S. Claessens, G. Verniest, J. Jacobs, E. Van Hende, P. Habonimana, T. N. Van, L. Van Puyvelde, N. De Kimpe, *Synlett* **2007**, 829-850.

¹⁹ For reviews, see: a) H. B. Meretyala, M. Joe, *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 293-300; b) G. Zhao, B. Wu, X. Y. Wu, Y. Z. Zhang, *Mini Rev. Org. Chem.* **2005**, *2*, 333-353; c) A. de Fátima, L. V. Modolo, L. S. Conegero, R. A. Pilli, C. V. Ferrera, L. K. Kohn, J. E. de Carvalho, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3371-3384; d) M. Mondon, J. P. Gesson, *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 41-75; see also: e) S. H. Inayat-Hussein, A. B. Osman, L. B. Din, N. Taniguchi, *Toxicol. Lett.* **2002**, *131*, 153-159.

In this report we wish to describe our efforts directed to the synthesis of compounds **7-10** (Scheme 4) starting from the appropriate oxabicyclic compounds **5** and **6** and using a IEM/DA reaction sequence. Note that, at least in two cases, compounds showing the *cis*-fused 2,6-dioxabicyclo[4.3.0]nonane system have been synthesized by metathesis reactions²⁰ and that a part of this report has been published in a preliminary account.²¹

Results and Discussion

Synthesis of the General Structure **5** and **6** as Starting Materials

Racemic compounds have been used in this research. It should be indicated that precursor 7-oxanorbornenone **14**²² (Scheme 5) has previously been obtained in optically pure form²² and thus compounds **16-21** could also be synthesized in optically pure form.

Monosubstituted derivatives of the type **5** (Scheme 4) were prepared by reduction of **14**²³ (NaBH₄, MeOH, 90 %, compound **15**) or by addition of the corresponding organolithium or Grignard reagent²⁴ (compound **20a**, 90 % with PhLi, ratio *endo/exo* 3.6:1, 80 % with PhMgBr, only the *endo* alcohol; compound **20b**, 75 % with EtMgI, only the *endo* alcohol) followed by etherification or esterification of the alcohols with the appropriate propargyl derivative. The experimental conditions and yields are summarized in Scheme 5.

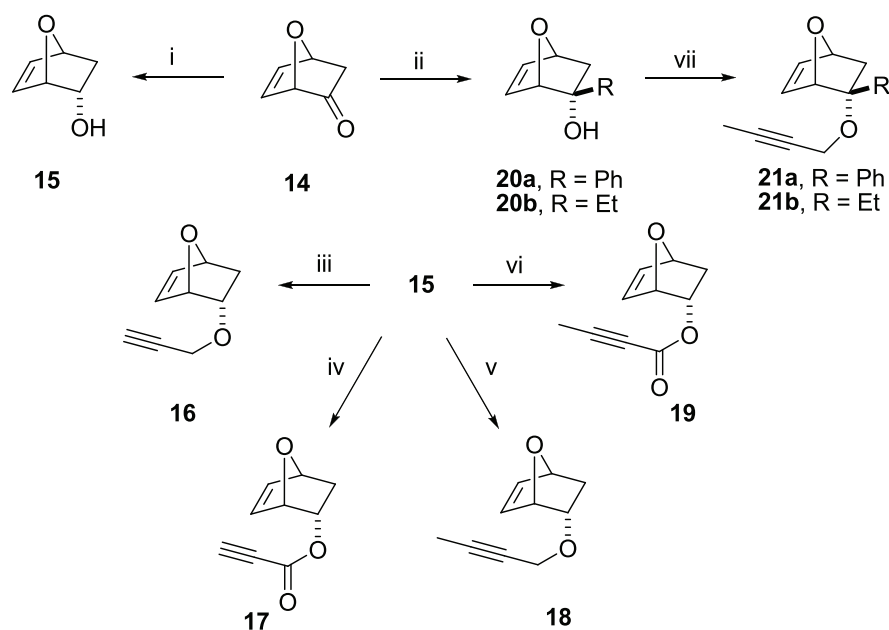
²⁰ a) M. S. M. Timmer, M. Verdoes, L. A. J. M. Sliedregt, B. A. van der Marel, J. H. van Boom, H. S. Overkleeft, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9406-9411; b) A. Aljarilla, M. C. Murcia, J. Plumet, *Synlett* **2006**, 831-832.

²¹ O. Arjona, A. G. Csákÿ, M. C. Murcia, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9777.

²² a) For a review, see: P. Vogel, J. Cossy, J. Plumet, O. Arjona, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521-13642; for another method for the synthesis of **14** in an optically pure form, see: b) A. Forster, T. Kovac, H. Mosimann, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 567-571.

²³ P. Vogel, D. Fattori, F. Gasparini, C. le Drian, *Synlett* **1990**, 173-185.

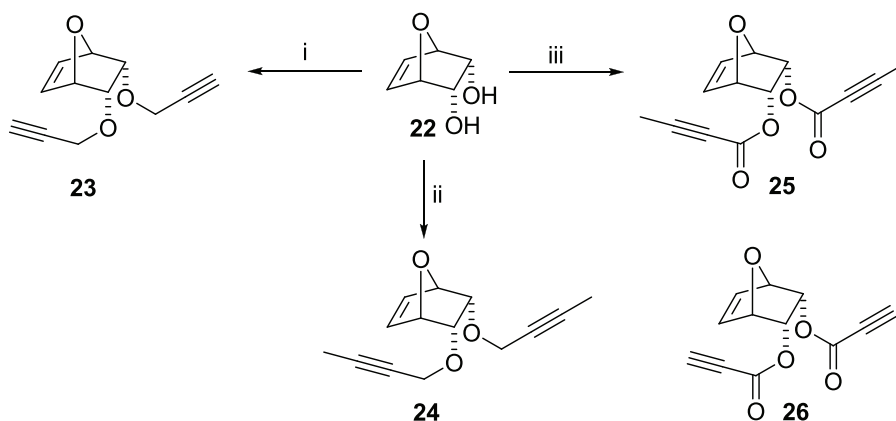
²⁴ O. Arjona, R. Fernández, A. Mallo, S. Pérez, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4158-4164.

**Reagents and conditions**

i) Ref. 23; ii) ref. 24; iii) 3-bromopropyne (80 % toluene), NaH, DMF, overnight, r.t., 94 %; iv) propioly chloride (previously prepared from propiolic acid and oxalyl chloride), CH_2Cl_2 , DMAP, overnight, r.t., 71 %; v) 1-bromobut-2-yne, NaH, DMF, overnight, r.t., 86 % or 24 h (80 %); vi) but-2-ynoic acid, CH_2Cl_2 , DCC, Et_3N , DMAP, overnight, r.t., 75 %; vii) 1-bromobut-2-yne, NaH, DMF, 24 h., r.t., **21a** (83 %); **21b** (55 %).

Scheme 5 Synthesis of 2-propargyl derivatives of 7-oxanorbornene.

Disubstituted derivatives of type **6** (Scheme 4) were synthesized from diol **22** by reaction with the appropriate propargyl derivative. The experimental conditions and yields are summarized in Scheme 6. Unfortunately all efforts to prepare compound **26** were unsuccessful under a variety of experimental conditions. Extensive decomposition of the reaction mixture was observed even at low temperatures (-5 to 0 °C) when the acid chloride or carboxylic acid were used under the experimental conditions indicated in Scheme 5 and Scheme 6.



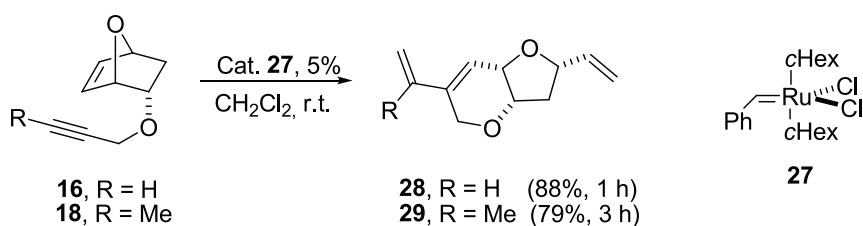
Reagents and conditions

i) 3-Bromopropyne (80 % in toluene), NaH, DMF, overnight, r.t., 91 %; ii) 1-Bromobut-2-yne, NaH, DMF, overnight, r.t., 89 %; iii) But-2-ynoic acid, CH₂Cl₂, Et₃N, DCC, DMAP, overnight, r.t., 72 %.

Scheme 6 Synthesis of propioloyl derivatives of 7-oxanorbornene.

Metathesis Reactions

First we explored the IEM reactions of compounds **16** and **18** using first-generation Grubb's ruthenium catalyst **27** in the absence of ethylene atmosphere (Scheme 7). The reactions worked well and bicyclic derivatives **28** and **29** were obtained in 88 % and 79 % yields, respectively.²⁵

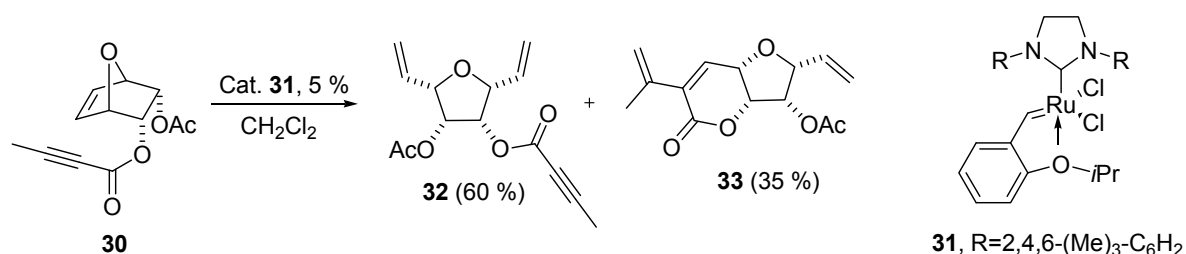


Scheme 7 Intramolecular enyne metathesis reactions of propargyl ethers **16** and **18**.

On the base of these results, two comments appear to be opportune at this point. First, the reactions were satisfactorily achieved with both terminal and internal alkynes. Secondly,

²⁵ The structures of the compounds synthesized in this paper were secured by IR and ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and combustion analysis. In some cases HMQC, HMBC, and COSY 45 together MS experiments were also used; see supporting information.

the reactions were conducted in absence of ethylene atmosphere. Regarding the first point, this result is noteworthy because, in general, alkyne metathesis reactions are often limited to internal acetylenic compounds,²⁶ although some solutions to this problem have been reported by the use of the appropriate catalyst²⁷ or by selection of suitable experimental conditions.²⁸ Nevertheless, note also that the IEM reactions involving terminal alkynes have been previously observed in the norbornene series.¹⁴ Secondly, although the beneficial effect of ethylene in IEM reactions has been previously reported,²⁹ we have verified³⁰ that the reaction of enyne **30** with catalyst **31** (5 %, CH₂Cl₂, 24 h, under ethylene atmosphere), afforded tetrahydrofuran **32** as major product (60 %) together with only 35 % of compound **33** arising from IEM reaction (Scheme 8).



Scheme 8 Metathesis reaction of 3-methyl-propiolate **30**.

cis-Fused 2,6-dioxabicyclo[4.3.0]non-8-enes with an alkenyl side chain at C-3 and C-8 and also with a quaternary stereogenic center at C-5 was synthesized in the presence of catalyst **27** and 1.0 equivalents of allyl acetate **34** starting from compounds **16** and **20a,b** (Scheme 9).²¹ In this way the bicyclic derivatives **35-37** were prepared in 58, 60 and 55 % yields, respectively. All these compounds were obtained as 1:1 mixtures of the *E* and *Z* isomers.

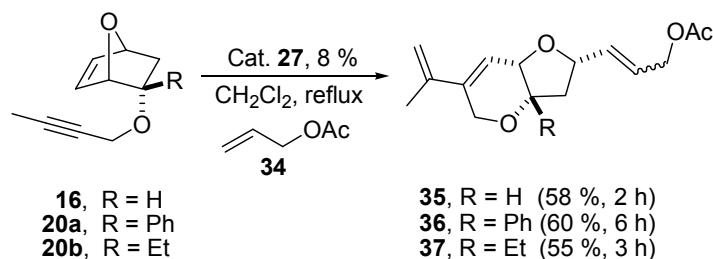
²⁶ For illustrative accounts on alkyne metathesis, see: a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320; b) A. Mortreux, O. Coutellier, *J. Mol. Catal.* **2006**, *254*, 96-104; for an interesting note on the mechanism of alkyne metathesis, see: c) U.H.F. Bunz, *Science* **2005**, *308*, 216-217.

²⁷ See, for instance: O. Coutellier, A. Mortreux, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2259-2263, and references therein.

²⁸ a) J. A. Smulik, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2271-2274; b) J. A. Smulik, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1788-1792.

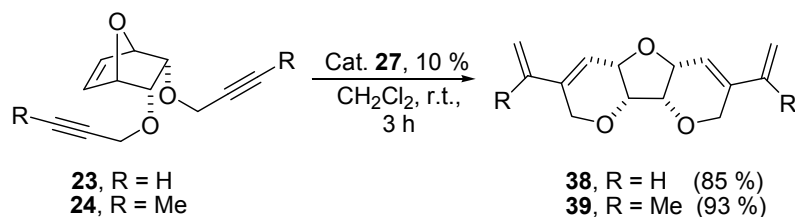
²⁹ M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083.

³⁰ A. Aljarilla, J. Plumet, *Synthesis* **2008**, 3516-3524.



Scheme 9 Metathesis reactions of propargyl ethers **16** and **20a, b** in the presence of allyl acetate **34**.

Finally, the tricyclic bis-dienes **38** and **39** were synthesized in a similar fashion starting from compounds **23** and **24**, respectively, by using catalyst **27** in the absence of ethylene (Scheme 10).



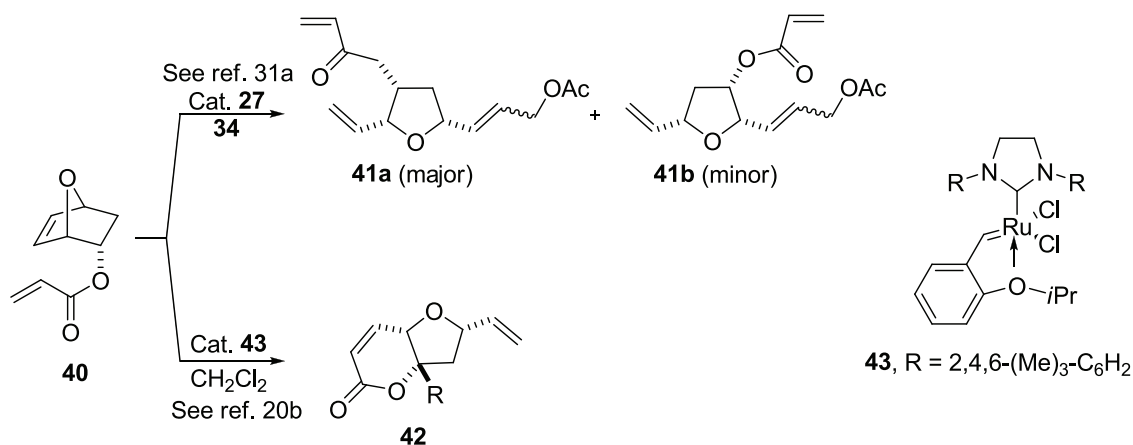
Scheme 10 Intramolecular enyne metathesis reactions of the 2,3-bis-propargyl ethers **23** and **24**.

Having successfully the IEM reactions of the propargyl ethers we turned our attention on the related esters. In these cases some previous considerations should be indicated. First, the ROM/CM/RCM sequence performed on acrylates such as **40** in the presence of catalyst **27** resulted in the formation of tetrahydrofurans **41**. No traces of the bicyclic compound **42** were observed (Scheme 11).³¹ Nevertheless compound **42** was prepared using second-generation Hoveyda-Grubb's catalyst **43**.³² On the other hand, catalyst **31** (Scheme 8) has proven to be

³¹ a) O. Arjona, A. G. Csáky, M. C. Murcia, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9739-9741. For a discussion on the compatibility of catalyst **27** with conjugated electron deficient alkenes, see pp. 1903-1904 of ref. [15c]. For a ROM-RCM reaction of a oxanorbornenic α,β -unsaturated ketone, see: C. L. Chandler, A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3493-3495.

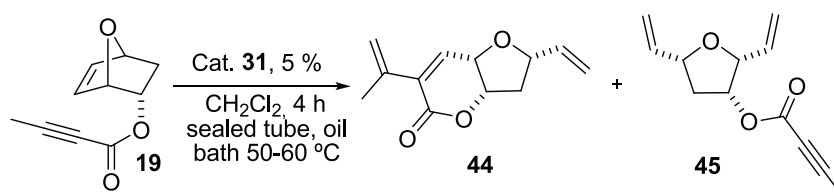
³² See ref. [20b]. Commercially available catalyst **43** shows efficiencies similar to catalyst **31** but with different substrate selectivity. Both catalysts promote ROM-CM reactions even in unstrained cycloalkenes. See, for instance: S. Randl, S. J. Connon, S. Blechert, *Chem. Commun.* **2001**, 1796-1797.

very active in the presence of conjugated electron-deficient olefins³³ allowing CM reactions between α,β -unsaturated carbonyl compounds and terminal olefins. For these reasons we decided to use catalyst **31** in the IEM reactions of our 3-methylpropiolates.



Scheme 11 Metathesis reaction of acrylate **40**.

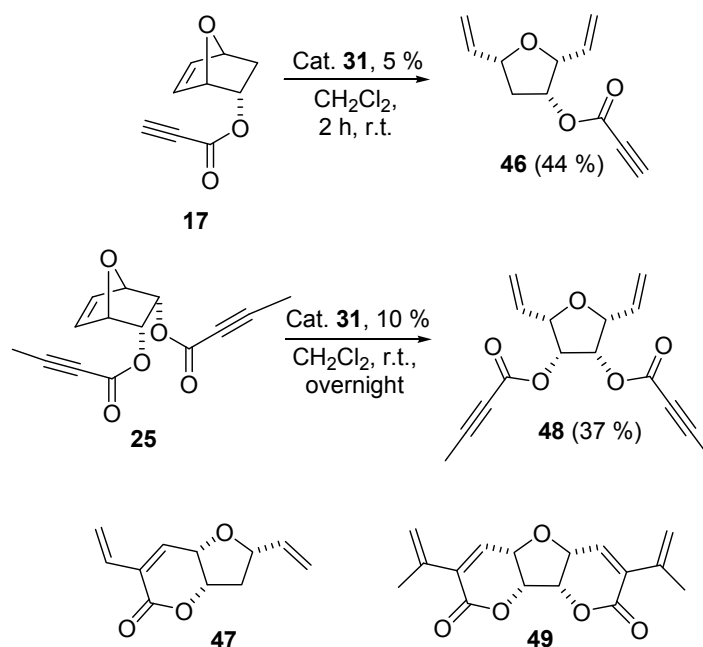
The results were satisfactory in the case of ester **19**. Treatment of this compound with catalyst **31** (10 % in CH₂Cl₂ under ethylene atmosphere) gave 93 % of bicycle **44** when the reaction was carried out for 75 min. The reaction time appeared to be critical in this process. For instance, after a reaction time of 90 min compounds **45** (59 %) and **44** (38 %) were isolated and after 12 h the product distribution was very similar (33 % compound **45** and 50 % compound **44**). On the other hand, when the reaction was conducted in CH₂Cl₂ (sealed tube, oil bath, 50-60 °C) a mixture containing 56 % of tetrahydrofuran **45** and 43 % bicycle **44** was isolated. The ratio **45/44** remained essentially unchanged by application of longer reaction times (Scheme 12).



Scheme 12 Metathesis reaction of 3-methylpropiolate **19**.

³³ See pp. 1904 of ref. [15c], and literature cited therein.

In sharp contrast, compounds **17** and **25** gave disappointing results. In the case of **17** only tetrahydrofuran **46** (44 % yield) was obtained using 5 % catalyst **31** in CH₂Cl₂ (2 h, best result, under ethylene atmosphere). Longer reaction times or the use of catalyst **43** did not improve this result. Compound **47** was never isolated although total consumption of the starting material was observed in the presence of **43** (5 %, 1 h) resulting a complex reaction mixture. Similar results were observed for compound **25**. Thus, reaction of **25** with 10 % catalyst **31** and under ethylene atmosphere, gave, in the best conditions, 37 % of the tetrasubstituted tetrahydrofuran **48**. Also in this case compound **49** was neither isolated nor observed under different reaction conditions (Scheme 13).



Scheme 13 Metathesis reactions of enyne **17** and **25**.

Diels-Alder Reactions

Having synthesized the dienes **28**, **29**, **38**, **39** and **44** these compounds were subjected to the Diels-Alder reaction using *N*-phenylmaleimide as the dienophilic partner. In all cases the reactions were performed in CH₂Cl₂ and gave the expected tetra- (**50-52**) or heptacyclic (**53**, **54**) derivatives in convenient yields and as a single stereoisomer (see Tables 1 and 2).

Table 1 Diels-Alder reaction of compounds **28**, **29** and **44** with *N*-phenylmaleimide. Reactions times and yields of isolated products **50-52**.

Starting material		Reaction time (days)	Product (yield)	
X	R			
CH ₂	H	28	7	50 (86 %)
CH ₂	CH ₃	29	5	51 (81 %)
CO	CH ₃	44	4	52 (68 %)

Table 2 Diels-Alder reaction of compounds **38** and **39** with *N*-phenylmaleimide. Reactions times and yields of isolated products **53** and **54**.

Starting material		Reaction time (days)	Product (yield)	
R				
R = H	38	4	53	(90 %)
R = CH ₃	39	4	54	(85 %)

The stereochemistries of the cycloadducts **50-54** were established as outlined bellow. In the case of the tetracyclic derivatives **50-52**, the experimental and calculated coupling constants 3J (H_{10b} - H_{10c}) (AMBER method implemented in HyperChem 7.5 package, MNDO-optimized geometries) were compared. For structures **I** (Figure 2), the calculated 3J (H_{10b} - H_{10c}) values lie between 0.41-0.72 Hz, whereas for structures **II** the values were estimated to be between 4.8-6.6 Hz. By comparison with the experimental values (values between 1.60-

1.90 Hz, Table 3), structure **I** can be proposed as the most probable structure of the tetracyclic cycloadducts **50-52**.

Structure **I** was further confirmed on consideration of the long-range coupling (NOESY experiments) observed for compound **50** (**I**, X = CH₂, R = H) as a model. Correlations H_{10a}-H_{10c} and H_{10c}-H₂ are, in this case, particularly significant and support structure **I**.

Structure **III** (Figure 2) was proposed as the structure of the heptacyclic systems **53** and **54** on the basis of the symmetrical character of these compounds, as deduced from their ¹H NMR spectra. NOESY experiments carried out on compound **54** (R = CH₃) confirmed the proposed stereochemistry. The correlations for H_{1a}-H_{1c}, H_{1b}-H₅, and H_{4a}-H_{1a} clearly support **III** as the structure of this compound.

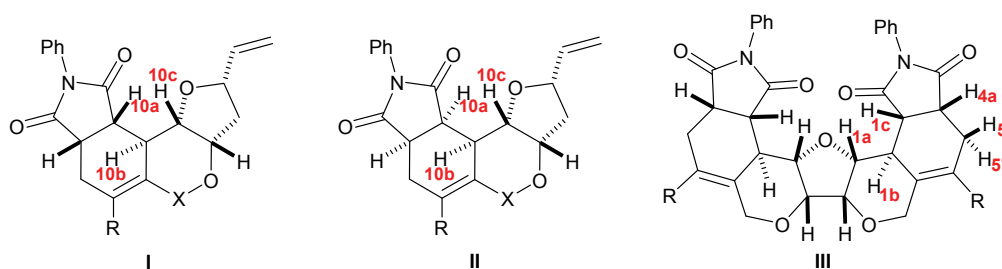


Figure 2 Proposed structures for the Diels-Alder cycloadducts **50-54**.

Table 3 Comparison of calculated and experimental values of ³J (H_{10b}-H_{10c}) for compounds **50-52**.

X	I Calcd. ³ J (H _{10b} -H _{10c}) (Hz)	II Calcd. ³ J (H _{10b} -H _{10c}) (Hz)	³ J exp. (Hz)
50	0.41	5.8-6.5	1.60
51	0.60-0.70	6.6	1.80
52	0.56-0.72	4.8	1.90

Conclusions

In this paper the IEM/DA reaction sequence has been optimized for a series of propargyl derivatives with the 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene skeleton. In the IEM reaction, bic- or tricyclic compounds bearing a *cis*-fused 2,6-dioxabicyclo[4.3.0]nonane subunit with well defined three or four stereogenic centres were synthesized. In addition, by selection of the appropriate starting materials, a quaternary stereogenic center may also be created. These compounds bear dienic or bis-dienic substructures prone to undergo Diels-Alder reaction with the appropriate dienophilic agent. In this way tetra- or heptacyclic derivatives of the *cis*-fused 2,6-dioxabicyclo[4.3.0]nonane skeleton with five and nine stereogenic centers, respectively, were also synthesized. The sequence described herein is an atom-economical entry to these kinds of compounds.

Experimental Section

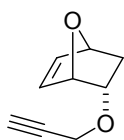
General Information: All reactions were carried out under argon atmosphere using standard techniques. All solvents were reagent grade. Dichloromethane was freshly distilled from calcium hydride. DMF was used after distillation. All other reagents and solvents were used as supplied. Flash chromatography was performed with silica gel 60 (230-400 mesh). Yields refer to chromatographically and spectroscopically pure compounds unless otherwise noted. ^1H and ^{13}C spectra were recorded with Bruker AM-200 (200 MHz) and Bruker AM-300 (300 MHz) NMR spectrometer in deuteriochloroform or deuterated benzene. The proton (^1H NMR) and carbon (^{13}C NMR) signals were assigned on the basis of DEPT 135, COSY 45, HMQC and HMBC experiments. Chemical shifts are expressed as δ values in ppm and coupling constants are given in Hz. Melting points were determined by using a Gallenkamp instrument and are uncorrected. IR spectra were obtained with a Perkin-Elmer 781 spectrometer in CHCl_3 solution. Elemental analyses were carried out by using a Perkin-Elmer 2400 CHN apparatus at the Complutense University, Madrid.

Starting materials: Compounds **15**,²³ **20a,b**,²⁴ and **22**^{20b} have been described previously.

General Procedure for the Synthesis of Compounds 16 and 18

NaH (1.2 mmol) and the corresponding bromoalkyne (1.2 mmol) were added to a solution of compound **15** (1.0 mmol) in anhydrous DMF (6 mL/mmol) under argon at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temp. for 24 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was treated with 1N HCl (10 mL) and then extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with 5 % NaHCO₃ (3 x 10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The crude product was purified as indicated in each case.

Compound 16 [249]:

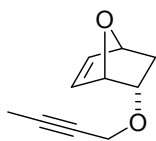


[249]

NaH (28.3 mg, 1.2 mmol) and 3-bromopropyne (0.14 mL, 1.2 mmol) were added to a solution of **15** (120.0 mg, 1.07 mmol) in DMF (6.5 mL) at 0 °C. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 8:2) gave 151.0 mg (94 %) of pure **16** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.54 (dd, *J* = 10.83, 4.00 Hz, 1 H, 2-H), 6.35 (dd, *J* = 5.90, 1.60 Hz, 1 H, 3-H), 5.06 (dd, *J* = 4.10, 1.40 Hz, 1 H, 4-H), 4.94 (dd, *J* = 4.80, 1.60 Hz, 1 H, 1-H), 4.31 (ddd, *J* = 7.90, 4.40, 2.50 Hz, 1 H, 5-H), 4.14 (ddd, *J* = 16.00, 12.10, 2.40 Hz, 1 H, HC≡CCH₂O-), 2.48 (t, *J* = 2.40 Hz, 1 H, HC≡CCH₂O-), 2.22 (ddd, *J* = 12.00, 8.00, 4.90 Hz, 1 H, 6-H), 1.11 (dd, *J* = 11.70, 2.40 Hz, 1 H, 6'-H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 137.38 (C-2), 132.36 (C-3), 79.98 (HC≡CCH₂O-), 79.36 (C-1), 78.40 (C-4), 76.65 (C-5), 74.86 (HC≡CCH₂O-), 57.77 (HC≡CCH₂O-), 33.21 (C-6) ppm. IR (CHCl₃): ν 3282, 3004, 2950, 2857, 2115, 1091, 1024 cm⁻¹. C₉H₁₀O₂ (150.07): calcd. C 71.98, H 6.71; found C 72.13, H 6.86.

Compound 18 [250]:



[250]

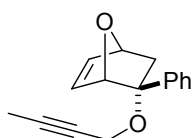
NaH (24.0 mg, 0.98 mmol) and 1-bromobut-2-yne (0.11 mL, 0.98 mmol) were added to a solution of **15** (100.0 mg, 0.89 mmol) in DMF (5.4 mL) at 0 °C. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 8:2) gave 126.0 mg (86 %) of pure **18** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.52 (dd, *J* = 5.90, 1.70 Hz, 1 H, 2-H), 6.33 (dd, *J* = 5.90, 1.70 Hz, 1 H, 3-H), 5.03 (dm, *J* = 4.20 Hz, 1 H, 4-H), 4.94 (dm, *J* = 4.70 Hz, 1 H, 1-H), 4.27 (ddd, *J* = 7.90, 4.30, 2.50 Hz, 1 H, 5-H), 4.07 (dqint., *J* = 10.60, 2.30 Hz, 2 H, CH₃C≡CCH₂O-), 2.19 (ddd, *J* = 11.70, 7.90, 5.0 Hz, 1 H, 6-H), 1.85 (t, *J* = 2.30 Hz, 3 H, CH₃C≡CCH₂O-), 1.09 (dd, *J* = 11.70, 2.30 Hz, 1 H, 6'-H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ = 137.60 (C-2), 132.61 (C-3), 83.21 (CH₃C≡CCH₂O-), 79.64 (C-1), 78.77 (C-4), 76.77 (C-5), 75.55 (CH₃C≡CCH₂O-), 58.53 (CH₃C≡CCH₂O-), 33.42 (C-6), 4.05 (CH₃C≡CCH₂O-) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 3392, 2952, 2243, 1713, 1259, 1156, 1082, 1026 cm⁻¹. **C₁₀H₁₂O₂** (164.08): calcd. C 73.15, H 7.37; found C 73.29, H 7.48.

General procedure for the Synthesis of Compounds 21a and 21b

NaH (1.9 mmol) and 1-bromo-but-2-yne (2.5 mmol) were added to a solution of the starting material **20a** and **20b** (1.0 mmol) in anhydrous DMF (6 mL/mmol) under argon at 0 °C. Then the reaction mixture was stirred at room temp. for 24 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was hydrolysed with H₂O (3 mL) and then extracted with Et₂O (3 x 4 mL). The combined organic layers were washed with H₂O, dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The crude product was purified as indicated in each case.

Compound 21a [209]:



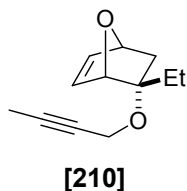
[209]

NaH (36.0 mg, 0.76 mmol) and 1-bromobut-2-yne (0.09 mL, 1.0 mmol) were added to a solution of **20a** (75.0 mg, 0.4 mmol) in DMF (2.0 mL) at 0 °C. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 2:1) gave 80.0 mg (83 %) of pure **21a** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.25-7.60 (m, 5 H, Ar), 6.65 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 2 H, 2-H, 3-H), 5.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.95 (dd, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, CH₃C≡CCH₂O-), 3.95 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, CH₃C≡CCH₂O-), 2.25 (dd, *J* = 11.8, 4.9 Hz, 1 H, 6-H), 1.85 (s, 3 H, CH₃C≡CCH₂O-), 1.80 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, 6'-H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ = 142.1, 138.1, 134.2, 128.6, 127.2, 126.7 (C-Ar), 85.1 (C-5), 83.5 (C-4), 81.4 (CH₃C≡CCH₂O-), 79.3 (C-1), 74.2 (CH₃C≡CCH₂O-), 54.1 (CH₃C≡CCH₂O-), 42.5 (C-6),

3.7 (CH₃C≡CCH₂O-) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 2220, 1660, 1215 cm⁻¹. **C₁₆H₁₆O₂** (240.12): calcd. C 79.97, H 6.71; found C 80.15, H 6.92.

Compound 21b [210]:

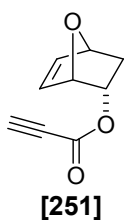


NaH (36.0 mg, 0.76 mmol) and 1-bromobut-2-yne (0.09 mL, 1.0 mmol) were added to a solution of **20b** (75.0 mg, 0.4 mmol) in DMF (2.0 mL) at 0 °C. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 2:1) gave 80.0 mg (83 %) of pure **21b** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.45 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 2 H, 2-H, 3-H), 4.85 (dd, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.80 (m, 2 H, CH₃C≡CCH₂O-), 1.95 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1 H, 6-H), 1.80 (m, 5 H, CH₃C≡CCH₂O-, CH₃CH₂-), 1.40 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, 6'-H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃CH₂-) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ = 136.5 (C-2 or C-3), 134.1 (C-2 or C-3), 82.1 (C-5), 80.9 (C-4), 80.4 (CH₃C≡CCH₂O-), 79.3 (C-1), 74.2 (CH₃C≡CCH₂O-), 52.6 (CH₃C≡CCH₂O-), 38.6 (C-6), 28.1 (-CH₂CH₃), 9.5 (-CH₂CH₃), 3.7 (CH₃C≡CCH₂O-) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 2225, 1650, 1225 cm⁻¹. **C₁₂H₁₆O₂** (192.12): calcd. C 74.97, H 8.39; found C 75.05, H 8.54.

Esterification reactions of Compound 15. Synthesis of 3-Methylpropiolates 17 and 19

Compound 17 [251]:

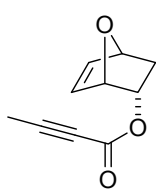


Propioly chloride (120 mg, 1.35 mmol, freshly prepared from the corresponding acid) and DMAP (5.4 mg, 0.05 mmol) were added to a solution of compound **15** (50.0 mg, 0.45 mmol) in CH₂Cl₂ (2.2 mL) under argon at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temp. overnight.

After this time HCl 1 N was added (7 mL) and mixture was then extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The crude reaction was washed with NaHCO₃ (saturated solution, 15 mL) and NaCl (saturated solution, 15 mL) and the organic layer dried with MgSO₄. After filtration the solvent was removed in vacuo and the reaction crude which was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 7:3) to give 52.0 mg (71 %) of pure **17** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.60 (dd, J = 5.90, 1.80 Hz, 1 H, 5-H), 6.32 (dd, J = 5.90, 1.40 Hz, 1 H, 6-H), 5.21 (ddd, J = 8.00, 4.40, 2.30 Hz, 1 H, 2-H), 5.15 (dm, J = 4.30 Hz, 1 H, 1-H), 5.01 (dd, J = 4.70, 1.40 Hz, 1 H, 4-H), 2.89 (s, 1 H, HC≡CCH₂O-), 2.38 (ddd, J = 13.20, 7.90, 4.70 Hz, 1 H, 3-H), 1.23 (dd, J = 12.30, 2.00 Hz, 1 H, 3'-H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ = 152.85 (HC≡C-CO₂-), 138.63 (C-5), 132.05 (C-6), 79.54 (C-4), 78.00 (C-1), 75.59 (HC≡C-CO₂-), 74.76 (HC≡C-CO₂-), 73.03 (C-2), 33.33 (C-3) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 3258, 2922, 2851, 2115, 1713, 1233, 1025 cm⁻¹. **C₉H₈O₃** (164.16): calcd. C 65.85, H 4.91; found C 65.94, H 5.13.

Compound 19 [252]:



[252]

Et₃N (0.28 mL, 2.0 mmol), 2-but-2-ynoic acid (84.0 mg, 2.0 mmol), DMAP (16.0 mg, 0.13 mmol) and DCC (414.0 mg, 2.0 mmol) were added to a solution of compound **15** (150.0 mg, 1.30 mmol) in CH₂Cl₂ (7.0 mL, 5 mL/mmol) under argon at 0° C. The reaction mixture was stirred at room temp. overnight.

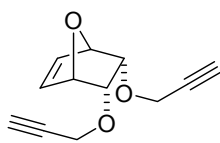
After this time HCl 1 N was added (15 mL) and then the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 12 mL). The crude mixture was washed with NaHCO₃ (saturated solution, 20 mL) and NaCl (saturated solution, 20 mL) and the organic layer dried with MgSO₄. After filtration, the solvent was removed in vacuo, and the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 7:3) to give 179.0 mg (75 %) of pure **19** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.59 (dd, J = 5.90, 1.80 Hz, 1 H, 5-H), 6.31 (dd, J = 5.98, 1.40 Hz, 1 H, 6-H), 5.17 (ddd, J = 12.10, 4.36, 2.30 Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (m, 1 H, 1-H), 4.98 (dd, J = 4.80, 1.70 Hz, 1 H, 4-H), 2.36 (ddd, J = 12.10, 7.60, 4.80 Hz, 1 H, 3-H), 1.98 (s, 3 H, CH₃C≡C-CO₂-), 1.22 (dd, J = 12.10, 2.10 Hz, 1 H, 3'-H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ = 153.93 (CH₃C≡C-CO₂-), 138.45 (C-5), 132.13 (C-6), 86.62 (CH₃C≡C-CO-), 79.49 (C-4), 78.07 (C-1), 77.59 (CH₃C≡C-CO-), 72.44 (C-2), 33.28 (C-3), 4.23 (CH₃C≡C-CO-) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 3009, 2957, 2920, 2326, 2243, 1707, 1179, 1027 cm⁻¹. **C₁₀H₁₀O₃** (178.06): calcd. C 67.41, H 5.66; found C 67.53, H 5.79.

General Procedure for the Synthesis of Compounds **23** and **24**

NaH (3.0 mmol) and of the corresponding bromoalkyne (3.0 mmol) were added to a solution of compound **22** (1.0 mmol) in anhydrous DMF (6 mL/mmol) under argon at 0 °C. Then the reaction mixture was stirred at room temp. for 24 h. After the reaction was completed, the reaction mixture was treated with 1N HCl (10 mL) and then extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with 5% NaHCO₃ (3 x 10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The crude product was purified as indicated in each case.

Compound **23** [256]:

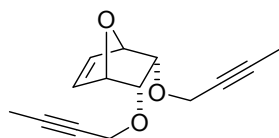


[256]

NaH (164.0 mg, 3.60 mmol) and 3-bromopropyne (0.32 mL, 3.60 mmol) were added to a solution of diol **22** (150.0 mg, 1.20 mmol) in DMF (7.0 mL) at 0 °C. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 8:2) gave 217.0 mg (91 %) of pure **23** as a colourless oil.

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 6.27 (t, *J* = 0.90 Hz, 2 H, 2-H, 3-H), 4.76 (m, *J* = 5.90, 1.60 Hz, 2 H, 5-H, 6-H), 3.92 (dd, *J* = 2.80, 1.50 Hz, 2 H, 1-H, 4-H), 3.79 (qd, *J* = 16.00, 2.40 Hz, 4 H, 2x HC≡CCH₂O-), 1.92 (t, *J* = 2.40 Hz, 2 H, 2x HC≡CCH₂O-) ppm. ¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz): δ = 134.85 (C-2, C-3), 80.48 (2x HC≡CCH₂O-), 79.72 (C-5, C-6), 75.33 (C-1, C-4), 74.66 (2x HC≡CCH₂O-), 57.51 (2x HC≡CCH₂O-) ppm. IR (CHCl₃): ν = 3287, 2961, 2925, 2115, 1126, 1113, 1093, 798 cm⁻¹. C₁₂H₁₂O₃ (204.08): calcd. C 70.57, H 5.92; found C 70.78, H 6.05.

Compound **24** [257]:

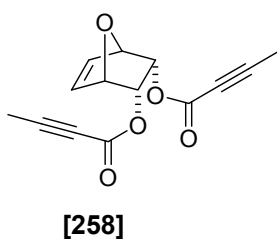


[257]

NaH (66.0 mg, 1.40 mmol) and 1-bromobut-2-yne (0.13 mL, 1.40 mmol) were added to a solution of diol **22** (60.0 mg, 0.5 mmol) in DMF (3.0 mL) at 0 °C. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 7:3) gave 97.0 mg (89 %) of pure **24** as a colourless oil.

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 6.36 (t, J = 0.90 Hz, 2 H, 2-H, 3-H), 4.88 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 4.13 (dd, J = 2.80, 1.60 Hz, 2 H, 1-H, 4-H), 4.02 (qd, J = 15.50, 2.30 Hz, 4 H, 2x CH₃C≡CCH₂O-), 1.43 (t, J = 2.30 Hz, 6 H, 2x CH₃C≡CCH₂O-) ppm. **¹³C NMR** (C₆D₆, 75 MHz): δ = 134.90 (C-2, C-3), 82.32 (2x CH₃C≡CCH₂O-), 79.98 (C-5, C-6), 76.38 (2x CH₃C≡CCH₂O-), 75.42 (C-1, C-4), 58.19 (2x CH₃C≡CCH₂O-), 3.22 (2x CH₃C≡CCH₂O-) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 2921, 2854, 2239, 1716, 1167, 1138, 1023 cm⁻¹. **C₁₄H₁₆O₃** (232.11): calcd. C 72.39, H 6.94; found C 72.16, H 6.75.

Esterification Reaction of **22**. Synthesis of Compound **25** [258]:



But-2-ynoic acid (157.0 mg, 1.9 mmol), DMAP (38.0 mg, 0.3 mmol) and DCC (385.0 mg, 1.90 mmol) were added to a solution of compound **22** (80.0 mg, 0.62 mmol) in CH₂Cl₂ (3.1 mL, 5 mL/mmol) under argon at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temp. overnight.

After this time HCl 1 N was added (10 mL) and then the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The crude reaction was washed with NaHCO₃ (saturated solution, 15 mL), NaCl (saturated solution, 15 mL) and the organic layer dried with MgSO₄. After filtration, the solvent was removed in vacuo, the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 8:2) to give 117.0 mg (72 %) of pure **25** as white solid (m.p. 142.7-144.6 °C).

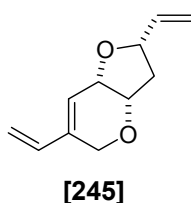
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.55 (t, J = 1.00 Hz, 2 H, 5-H, 6-H), 5.22 (dd, J = 2.90, 1.50 Hz, 2 H, 2-H, 3-H), 5.12 (m, 2 H, 1-H, 4-H), 1.99 (s, 6 H, CH₃-C≡C-CO₂-) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ = 153.03 (2x CH₃C≡C-CO₂-), 135.41 (C-5, C-6), 87.66 (2x CH₃C≡C-CO₂-), 79.05 (C-1, C-4), 72.04 (2x CH₃C≡C-CO₂-), 69.79 (C-2, C-3), 4.41 (2x CH₃C≡C-CO₂-) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 2928, 2855, 2239, 1714, 1262, 1241, 736 cm⁻¹. **C₁₄H₁₂O₅** (260.07): calcd. C 64.61, H 4.65; found C 64.40, H 4.51.

General procedure for the Metathesis Reactions of Compounds **16** and **18**

Catalyst **27** (0.05 mmol) in CH₂Cl₂ (55 mL/mmol catalyst) was added to a solution of compounds **16** and **18** (1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL/mmol) under argon. This mixture was

stirred at room temp. When the reaction was completed, the solvent was removed in vacuo and the reaction crude was purified as indicated in each case.

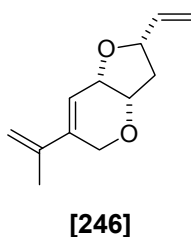
Compound 28 [245]:



From **16** (35.0 mg, 0.23 mmol) in CH_2Cl_2 (5.1 mL) and **27** (9.6 mg, 12×10^{-3} mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL). After 1 h, the reaction crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt, 8:2) to give 37.0 mg (88%) **28** as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.33 (dd, J = 18.20, 11.00 Hz, 1 H, $-\text{C}_6\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.99 (ddd, J = 17.15, 10.30, 7.40 Hz, 1 H, $-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.98 (m, 1 H, 7-H), 5.25 (ddd, J = 17.10, 1.47, 1.40 Hz, 1 H, $-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.16-5.11 (m, 3 H, $-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$, $-\text{C}_6\text{-CH}=\text{CH}_2$), 4.47 (d, J = 15.50 Hz, 1 H, 5-H), 4.34 (qm, J = 7.30 Hz, 1 H, 2-H), 4.17-4.05 (m, 2 H, 5'-H, 3a-H), 3.97 (m, 1 H, 7a-H), 2.53 (ddd, J = 14.10, 8.00, 6.70 Hz, 1 H, 3-H), 1.85 (ddd, J = 14.10, 7.30, 1.80 Hz, 1 H, 3'-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 140.02 (C-6), 139.03 ($-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 135.82 ($-\text{C}_6\text{-CH}=\text{CH}_2$), 122.53 (C-7), 117.00 ($-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 114.66 ($-\text{C}_6\text{-CH}=\text{CH}_2$), 80.40 (C-2), 76.00 (C-3a), 74.44 (C-7a), 64.55 (C-5), 40.01 (C-3) ppm. IR (CHCl_3): ν = 3084, 2881, 2836, 1190, 1155, 1054 cm^{-1} . $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.23): calcd. C 74.13, H 7.92; found C 73.91, H 8.06.

Compound 29 [246]:



From **18** (29.0 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) and **27** (7.5 mg, 9×10^{-3} mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL). After 3 h, the reaction crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt, 7:3) to give 26.0 mg (79 %) of **29** as a colourless oil.

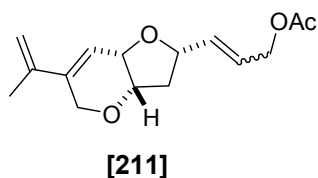
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.07 (d, J = 4.50 Hz, 1 H, 7-H), 5.98 (ddd, J = 17.00, 10.30, 7.40 Hz, 1 H, $-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.25 (ddd, J = 17.20, 1.50, 1.00 Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.12 (ddd, J = 10.20, 1.50, 0.80 Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 4.99 (m, 1 H, $-\text{C}=\text{CH}_2$), 4.90 (m, 1 H, $-\text{C}=\text{CH}_2$), 4.50 (d, J = 15.30 Hz, 1 H, 5-H), 4.33 (c, J = 7.40 Hz, 1 H, 2-H), 4.13 (dt, J = 15.30, 1.90 Hz, 1 H, 5'-H), 4.04 (ddd, J = 6.60, 3.50, 1.80 Hz, 1 H, 3a-H), 3.96 (m, 1 H, 7a-H), 2.52 (ddd, J = 14.00, 7.90, 6.60 Hz, 1 H, 3-H), 1.92 (dd, J = 1.20, 0.50 Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 1.83

(ddd, $J = 14.00, 7.20, 1.80$ Hz, 1 H, 3'-H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 140.08$ ($\text{CH}_3\text{-C=}$), 140.03 (C-6), 139.01 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.85 (C-7), 117.06 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 113.03 ($-\text{C}=\text{CH}_2$), 80.39 (C-2), 76.61 (C-3a), 74.53 (C-7a), 65.58 (C-5), 40.04 (C-3), 20.54 ($\text{CH}_3\text{-C=}$) ppm. IR (CHCl_3): $\nu = 3430, 3081, 2969, 2927, 1170, 1116, 1058, 990$ cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (192.12): calcd. C 74.97, H 8.39; found C 75.19, H 8.58.

General procedure for the Metathesis Reactions of Compounds **16**, **20a** and **20b** in the Presence of Allyl Acetate **34**

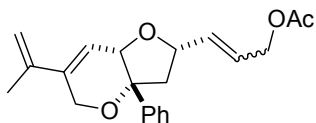
Catalyst **27** (0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL/mmol of cat.) was added to a solution of compounds **16**, **20a** and **20b** (1.0 mmol) and allyl acetate **34** (1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL/mmol) under argon. This mixture was stirred at reflux and when the reaction was completed (between 2-6 hours) the solvent was removed in vacuo and the reaction crude was purified as indicated in each case.

Compound **35** [211]:



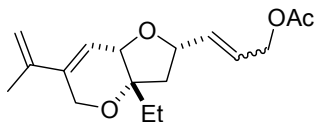
From **16** (60.0 mg, 0.36 mmol), **34** (0.039 mL, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (9.0 mL) and **27** (30.0 mg, 0.036 mmol) in CH_2Cl_2 (1.8 mL). After 2 h, the reaction crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt , 3:1) to give 54.0 mg (58%) **35** as a mixture $E/Z = 1:1$.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.02$ (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, 7-H), 5.95 (m, 2 H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 4.98 (s, 1 H, $-\text{C}=\text{CH}_2$), 4.90 (s, 1 H, $-\text{C}=\text{CH}_2$), 4.75-4.40 (m, 5 H, $-\text{CH}_2\text{OAc}$, 2-H, 3a-H, 7a-H), 4.15 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.02 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, 5'-H), 2.55 (m, 2 H, 3-H, 3'-H), 2.01 (s, 3 H, CH_3CO_2-), 1.90 (s, 3 H, $-\text{C}-\text{CH}_3$) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 172.2$ ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 140.7 (C-6), 135.2, 126.4, 118.3 (C-7), 112.7 (C= CH_2), 78.7 (C-7a), 76.2 (C-2), 74.3 (C-3a), 65.2 ($-\text{CH}_2\text{-O}$), 60.2 (C-5), 40.3 (C-3), 21.0 ($-\text{CCH}_3$), 20.5 (CH_3CO_2-) ppm. IR (CHCl_3): $\nu = 1720, 1650, 1215$ cm^{-1} . $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (264.14): calcd. C 68.16, H 7.63; found C 68.32, H 7.95.

Compound 36 [212]:**[212]**

From **20a** (50.0 mg 0.21 mmol), **34** (0.023 mL 0.21 mmol) in CH₂Cl₂ (5.2 mL) and **27** (17.0 mg, 0.021 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 mL). After 6 h, the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 4:1) to give 42.0 mg (60%) of **36** as a mixture *E/Z* = 1:1.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.25-7.60 (m, 5 H, Ar), 6.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 7-H), 5.75 (m, 2 H, -CH=CH-), 4.90 (s, 1 H, -C=CH₂), 4.80 (s, 1 H, -C=CH₂), 4.75- 4.60 (m, 4 H, -CH₂OAc, 2-H, 7a-H), 4.40 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, 5'-H), 3.90 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, 5-H), 2.40-2.30 (m, 2 H, 3-H, 3'-H), 2.05 (s, 3 H, CH₃CO-), 1.95 (s, 3 H, -CCH₃) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 172.2 (-OCOCH₃), 141.2, 140.7 (C-6), 135.2, 128.6, 127.1, 126.4, 126.1, 120.3 (C-7), 114.7 (C=CH₂), 82.3 (C-3a), 79.7 (C-7a), 77.2 (C-2), 66.2 (-CH₂-O), 62.2 (C-5), 41.4 (C-3), 21.3 (-CCH₃), 20.6 (CH₃CO₂-) ppm. IR (CHCl₃): ν = 1710, 1640, 1225 cm⁻¹. C₂₁H₂₄O₄ (340.17): calcd. C 74.09, H 7.11; found C 74.30, H 7.24.

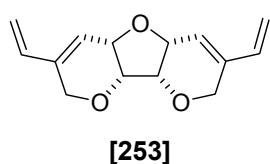
Compound 37 [213]:**[213]**

From **20b** (40.0 mg, 0.33 mmol), **34** (0.036 mL, 0.33 mmol) in CH₂Cl₂ (8.2 mL) and **27** (27.0 mg, 0.033 mmol) in CH₂Cl₂ (1.7 mL). After 3 h, the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 3:1) to give 32.0 mg (55%) of **37** as a mixture *E/Z* = 1:1.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 7-H), 5.65 (m, 2 H, -CH=CH-), 5.00 (s, 1 H, -C=CH₂), 4.90 (s, 1 H, -C=CH₂), 4.75-4.60 (m, 4 H, -CH₂OAc, 2-H, 7a-H), 4.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.10 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H, 5'-H), 2.20 (m, 2 H, 3-H, 3'-H), 2.05 (s, 3 H, CH₃CO-), 1.95 (s, 3 H, -CCH₃), 1.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₃CH₂-), 0.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃CH₂-) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 172.8 (-CO₂CH₃), 140.7 (C-6), 135.2, 126.4, 117.3 (C-7), 110.6 (-C=CH₂), 79.8 (C-3a), 77.6 (C-7a), 73.2 (C-2), 69.2 (-CH₂-O), 60.4 (C-5), 39.8 (C-3), 25.2, 21.0 (-CCH₃), 20.5 (CH₃CO₂-), 9.1 (CH₃CH₂-) ppm. IR (CHCl₃): ν = 1715, 1650, 1220 cm⁻¹. C₁₇H₂₄O₄ (292.17): calcd. C 69.84, H 8.27; found C 69.93, H 8.34.

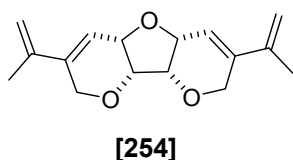
General Procedure for the Metathesis Reactions of Compounds 23 and 24

Catalyst **27** (0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (55 mL/mmol of catalyst) was added to a solution of compounds **23** and **24** (1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL/mmol) under argon. This mixture was stirred at room temp. and when the reaction was completed, the solvent was removed in vacuo and the reaction crude was purified as indicated in each case.

Compound 38 [253]:

From **23** (40.0 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (4.3 mL) and **27** (16.0 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 mL). After 3 h, the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 8:2) to give 39.0 mg (85%) **38** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.32 (dd, J = 17.90, 11.10 Hz, 2 H, 2x -CH=CH₂), 5.98 (dm, J = 4.40 Hz, 2 H, 4-H, 6-H), 5.16 (br. d, J = 17.90 Hz, 2 H, 2x -CH=CH_{2cis}), 5.14 (br. d, J = 11.00 Hz, 2 H, 2x -CH=CH_{2trans}), 4.65 (br. d, J = 15.40 Hz, 2 H, 2-H, 8-H), 4.31 (dd, J = 2.80, 1.30 Hz, 2 H, 9a-H, 9b-H), 4.15 (dt, J = 15.40, 2.00 Hz, 2 H, 2'-H, 8'-H), 4.02 (m, 2H, 4a-H, 5a-H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 140.15 (C-3, C-7), 135.31 (2x -CH=CH₂), 121.30 (C-4, C-6), 114.75 (2x -CH=CH₂), 76.24 (C-9a, C-9b), 73.16 (C-4a, C-5a), 64.38 (C-2, C-8) ppm. IR (CHCl₃): ν = 2924, 2853, 1067, 1013, 893 cm⁻¹. C₁₄H₁₆O₃ (232.11): calcd. C 72.39, H 6.94; found C 72.22, H 6.72.

Compound 39 [254]:

From **24** (35.0 mg, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (3.3 mL) and **27** (12.0 mg, 0.015 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL). After 3h, the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 8:2) giving 36.5 mg (93 %) of **39** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.09 (br. d, J = 4.10 Hz, 2 H, 4-H, 6-H), 5.02 (br. s, 2 H, 2x CH₃-C=CH₂), 4.94 (br. s, 2 H, 2x CH₃-C=CH₂), 4.69 (br. d, J = 15.10 Hz, 2 H, 2-H, 8-H), 4.30 (dd, J = 2.80, 1.30 Hz, 2 H, 9a-H, 9b-H), 4.19 (dt, J = 15.10, 2.00 Hz, 2 H, 2'-H, 8'-H),

4.05 (m, 2 H, 4a-H, 5a-H), 1.92 (s, 6 H, 2x CH₃-C=CH₂) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 141.65 (2x CH₃-C=CH₂), 140.22 (C-3, C-7), 117.98 (C-4, C-6), 113.37 (2x CH₃-C=CH₂), 76.21 (C-9a, C-9b), 73.62 (C-4a, C-5a), 65.68 (C-2, C-8), 20.48 (2x CH₃-C=CH₂) ppm. IR (CHCl₃): ν = 2924, 2853, 1722, 1121, 1055, 1016, 889 cm⁻¹. C₁₆H₂₀O₃ (260.33): calcd. C 73.82, H 7.74; found C 74.06, H 7.50.

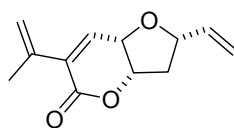
General Procedure for the Metathesis Reactions of Compounds 17 and 19

Catalyst **31** (0.05 mmol) in CH₂Cl₂ (55 mL/mmol of cat.) was added to a solution of compounds **17** and **19** (1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL/mmol) under argon. This mixture was stirred at different temperatures. When the reaction was completed, the solvent was removed in vacuo and the reaction crude was purified as indicated in each case.

Compounds 44 and 45 [248 and 264]

From **19** (20.0 mg, 0.14 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) and **31** (4.0 mg, 0.006 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL). After 4 h (CH₂Cl₂, sealed tube, oil bath 50-60 °C, under ethylene atmosphere) the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 8:2) to give 10.0 mg (43 %) **44** and 13.0 mg (56 %) of **45** both as a colourless oils.

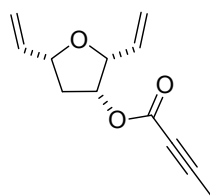
Compound 44 [248]:



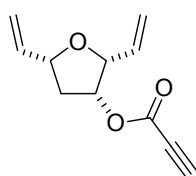
[248]

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.75 (d, *J* = 5.60 Hz, 1 H, 7-H), 5.92 (ddd, *J* = 17.20, 10.15, 7.15 Hz, 1 H, -CH=CH₂), 5.46 (m, 1 H, CH₂=C-), 5.28 (dt, *J* = 17.20, 1.20 Hz, 1 H, -CH=CH_{2trans}), 5.21 (q, *J* = 1.55 Hz, 1 H, CH₂=C-), 5.17 (dt, *J* = 10.15, 1.20 Hz, 1 H, -CH=CH_{2cis}), 5.00 (ddd, *J* = 6.20, 4.20, 2.30 Hz, 1 H, 3a-H), 4.48 (q, *J* = 7.15 Hz, 1 H, 2-H), 4.29 (dd, *J* = 5.60, 4.20 Hz, 1 H, 7a-H), 4.48 (q, *J* = 7.15 Hz, 1 H, 2-H), 2.62 (ddd, *J* = 14.20, 8.30, 6.20 Hz, 1 H, 3-H), 2.20 (ddd, *J* = 14.20, 6.20, 2.30 Hz, 1 H, 3'-H), 2.00 (dd, *J* = 1.30,

0.8 Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 161.13 (C-5), 139.37 (C-6), 137.70 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.40 ($\text{CH}_2=\text{C}-$), 133.73 (C-7), 118.99 ($\text{CH}_2=\text{C}-$), 117.39 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.98 (C-3a), 79.81 (C-2), 71.08 (C-7a), 39.89 (C-3), 22.00 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$) ppm. IR (CHCl_3): ν = 2922, 2857, 17204, 1246, 1070, 1057 cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206.09): calcd. C 69.88, H 6.84; found C 69.63, H 6.96

Compound 45 [264]:**[264]**

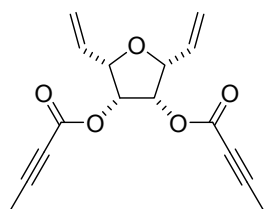
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5.95 (ddd, J = 17.30, 10.20, 7.20 Hz, 1 H, $-\text{C}_5-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.90 (ddd, J = 17.10, 10.40, 6.60 Hz, 1 H, $-\text{C}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.46-5.36 (m, 2 H, $-\text{C}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, 3-H), 5.33-5.25 (m, 2 H, 2x $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 (dt, J = 10.20, 1.20 Hz, 1 H, $-\text{C}_5-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.41-4.32 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 2.57 (ddd, J = 14.00, 7.70, 6.60 Hz, 1 H, 4-H), 1.99 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2-$), 1.88 (ddd, J = 14.00, 7.20, 3.40 Hz, 1 H, 4'-H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 153.51 ($\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2-$), 138.50 ($-\text{C}_5-\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.72 ($-\text{C}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.59 ($-\text{C}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.23 ($-\text{C}_5-\text{CH}=\text{CH}_2$), 86.66 ($\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2-$), 82.80 (C-2), 79.21 (C-5), 77.27 (C-3), 72.62 ($\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2-$), 39.21 (C-4), 4.31 ($\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2-$) ppm. IR (CHCl_3): ν = 3082, 2987, 2919, 2848, 2240, 1708, 1254, 1073 cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206.09): calcd. C 69.88, H 6.84; found C 70.06, H 7.02.

Compound 46 [262]:**[262]**

From **17** (25.0 mg, 0.15 mmol) in CH_2Cl_2 (3.3 mL) and **31** (4.8 mg, 0.008 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL). After 2 h under ethylene atmosphere the reaction crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt, 7:3) to give 13.0 mg (44 %) of **46** as a colourless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5.96 (ddd, J = 17.30, 10.20, 7.00 Hz, 1 H, $-\text{C}_5\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.89 (ddd, J = 17.20, 10.40, 6.70 Hz, 1 H, $-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.47-5.38 (m, 2 H, 3-H, $-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5.24 (dd, J = 10.20, 1.30 Hz, 1 H, $-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 5.23 (dd, J = 17.20, 1.10 Hz, 1 H, $-\text{C}_5\text{-CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.17 (dt, J = 10.40, 1.20 Hz, 1 H, $-\text{C}_5\text{-CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 4.43-4.33 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 2.90 (s, 1 H, $-\text{CO}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.59 (ddd, J = 14.20, 7.80, 6.75 Hz, 1 H, 4-H), 1.90 (ddd, J = 14.20, 7.10, 3.20 Hz, 1 H, 4'-H) ppm. **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 152.44 ($\text{HC}\equiv\text{CCO}_2^-$), 138.38 ($-\text{C}_5\text{-CH}=\text{CH}_2$), 132.48 ($-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 119.76 ($-\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 117.25 ($-\text{C}_5\text{-CH}=\text{CH}_2$), 82.78 (C-2), 79.18 (C-5), 77.90 (C-3), 77.60 ($\text{HC}\equiv\text{CCO}_2^-$), 75.57 ($\text{HC}\equiv\text{CCO}_2^-$), 39.16 (C-4) ppm. **IR** (CHCl_3): ν = 3528, 2922, 2851, 1713, 1233, 1025 cm^{-1} . **$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$** (192.08): calcd. C 68.74, H 6.29; found C 68.99, H 6.42.

Metathesis Reaction of Compound 25:



[263]

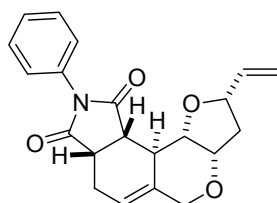
Catalyst **31** (8.7 mg, 0.0015 mmol) in CH_2Cl_2 (0.8 mL, 55 mL/mmol of catalyst) was added to a solution of **25** (30.0 mg, 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL, 22 mL/mmol) under argon. This mixture was stirred at room temp. overnight under ethylene atmosphere.

After this time, the solvent was removed in vacuo and the reaction crude was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 7:3) to give 15 mg (37 %) of **48** as a colourless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5.92 (ddd, J = 17.30, 10.30, 7.30 Hz, 2 H, 2x $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.51 (dd, J = 4.10, 1.60 Hz, 2 H, 3-H, 4-H), 5.38 (dt, J = 17.30, 1.00 Hz, 2 H, 2x $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.31 (dt, J = 10.30, 1.00 Hz, 2 H, 2x $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 4.57 (ddm, J = 7.30, 4.10 Hz, 2 H, 2-H, 5-H), 2.01 (s, 6 H, 2x $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2^-$) ppm. **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 152.61 (2x $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2^-$), 132.66 (2x $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.24 (2x $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 87.44 (2x $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2^-$), 79.83 (C-2, C-5), 74.26 (C-3, C-4), 71.83 (2x $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2^-$), 4.20 (2x $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCO}_2^-$) ppm. **IR** (CHCl_3): ν = 2920, 2852, 1718, 1262, 1244, 1056 cm^{-1} . **$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$** (288.1): calcd. C 66.66, H 5.59; found C 66.89, H 5.31.

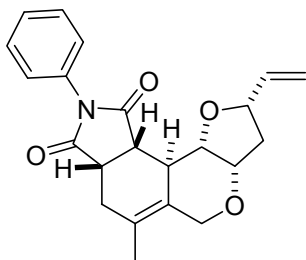
General procedure for the Diels-Alder Cycloaddition of Compounds 28, 29 and 44

N-Phenylmaleimide (1.0 mmol) was added to a solution of compounds **28**, **29** and **44** (1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL/mmol) under argon. This mixture was stirred at room temp. between 4-7 days. When the reaction was completed, the solvent was removed in vacuo and the reaction crude was purified as indicated in each case.

Compound 50 [265]:**[265]**

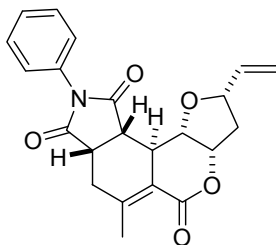
From **28** (20.0 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) and *N*-phenylmaleimide (19.0 mg). After 7 days the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 7:3) to give 34.0 mg (86 %) **50** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.42-7.34 (m, 3 H, Ar-H), 7.22-7.16 (m, 2 H, Ar-H), 5.97 (ddd, *J* = 17.10, 10.30, 7.20 Hz, 1 H, -CH=CH₂), 5.73 (m, 1 H, 6-H), 5.32 (dt, *J* = 17.10, 1.30 Hz, 1 H, -CH=CH_{2trans}), 5.18 (ddd, *J* = 10.30, 1.30, 0.80 Hz, 1 H, -CH=CH_{2cis}), 4.50 (dd, *J* = 4.40, 1.60 Hz, 1 H, 10c-H), 4.40 (dd, *J* = 4.40, 3.00 Hz, 1 H, 3a-H), 4.32 (dm, *J* = 14.00 Hz, 1 H, 5-H), 4.21 (q, *J* = 7.20 Hz, 1 H, 2-H), 3.88 (dq, *J* = 14.00, 2.50, 1.80 Hz, 1 H, 5'-H), 3.49 (dd, *J* = 8.80, 5.90 Hz, 1 H, 10a-H), 3.34 (ddd, *J* = 8.80, 7.20, 1.40 Hz, 1 H, 7a-H), 2.85 (ddd, *J* = 15.25, 7.20, 1.40 Hz, 1 H, 7-H), 2.80 (m, 1 H, 10b-H), 2.57 (dd, *J* = 14.00, 7.20 Hz, 1 H, 3-H), 2.27 (m, 1H, 7'-H), 1.82 (ddd, *J* = 14.00, 8.40, 3.00 Hz, 1 H, 3'-H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 178.91 (C-10), 178.09 (C-8), 138.34 (-CH=CH₂), 136.88 (C-5a), 132.18 (C-Ar), 129.55 (2x CH-Ar), 129.10 (CH-Ar), 126.82 (2x CH-Ar), 119.76 (C-6), 117.24 (-CH=CH₂), 78.44 (C-2), 78.18 (C-3a), 77.00 (C-10c), 66.27 (C-5), 44.23 (C-10a), 40.94 (C-7a), 40.23 (C-3), 37.22 (C-10b), 25.09 (C-7) ppm. IR (CHCl₃): ν = 2924, 2854, 1707, 1385 cm⁻¹. C₂₁H₂₁NO₄ (351.40): calcd. C 70.78, H 6.02; found C 70.53, H 5.80.

Compound 51 [266]:**[266]**

From **29** (17.0 mg, 0.09 mmol) in CH_2Cl_2 (0.9 mL) and *N*-phenylmaleimide (15.0 mg). After 5 days the reaction crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt, 7:3) to give 26.0 mg (81 %) of **51** as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.49-7.34 (m, 3 H, Ar-H), 7.18-7.13 (m, 2 H, Ar-H), 5.93 (ddd, J = 17.20, 10.20, 7.20 Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30 (dm, J = 17.20 Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.17 (dm, J = 10.20 Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 4.49 (br. d, J = 14.20 Hz, 1 H, 5-H), 4.47 (dd, 1 H, J = 4.40, 1.80 Hz, 10c-H), 4.31 (m, 1 H, 3a-H), 4.22 (q, J = 7.20 Hz, 1 H, 2-H), 3.92 (dm, J = 14.20 Hz, 1 H, 5'-H), 3.44 (dd, J = 8.80, 5.60 Hz, 1 H, 10a-H), 3.31 (ddd, J = 8.80, 7.20, 1.50 Hz, 1 H, 7a-H), 2.78 (m, 1 H, 10b-H), 2.68 (dd, J = 14.70, 1.50 Hz, 1 H, 7-H), 2.56 (dt, J = 14.00, 7.20 Hz, 1 H, 3-H), 2.38 (m, 1 H, 7'-H), 1.83 (ddd, J = 14.00, 7.20, 2.70 Hz, 1 H, 3'-H), 1.71 (m, 3 H, CH_3 -) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 178.85 (C-10), 178.35 (C-8), 138.51 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.19 (C-Ar), 129.62 (2x CH-Ar), 129.13 (CH-Ar), 128.21 (C-6), 127.21 (C-5a), 126.80 (2x CH-Ar), 117.22 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 78.45 (C-2), 77.61 (C-3a), 77.45 (C-10c), 63.45 (C-5), 44.77 (C-10a), 40.86 (C-7a), 40.22 (C-3), 37.63 (C-10b), 31.70 (C-7), 18.84 (CH_3 -) ppm. **IR** (CHCl_3): ν = 2920, 2851, 1707, 1384, 1190 cm^{-1} . $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (365.42): calcd. C 72.31, H 6.34; found C 72.56, H 6.60.

Compound 52 [267]:**[267]**

From **44** (20.0 mg, 0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) and *N*-phenylmaleimide 15.0 mg. After 4 days the reaction crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt, 7:3) giving 23.0 mg (68 %) of **52** as a colourless oil.

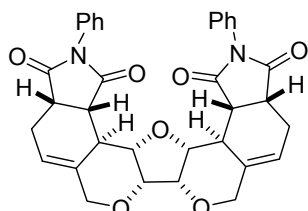
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.51-7.38 (m, 3 H, Ar-H), 7.14-7.10 (m, 2 H, Ar-H), 5.93 (ddd, J = 17.00, 10.10, 7.80 Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 (dm, J = 17.00 Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.13 (dm, J = 10.10 Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 5.03 (dd, J = 4.60, 1.90 Hz, 1 H, 3a-H), 4.56 (d, J

= 1.90 Hz, 1 H, 10c-H), 4.50 (m, 1 H, 2-H), 3.53 (m, 2 H, 7a-H, 10a-H), 3.06 (m, 1 H, 10b-H), 3.01 (dd, $J = 15.00, 1.90$ Hz, 1 H, 7-H), 2.56 (m, 2 H, 7'-H, 3-H), 2.45 (dd, $J = 2.30, 0.70$ Hz, 3 H, CH_3 -), 2.19 (dd, $J = 14.30, 4.00$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 177.49$ (C-10), 177.05 (C-8), 162.75 (C-5), 157.78 (C-6), 138.90 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.59 (C-Ar), 129.74 (2x CH-Ar), 129.51 (CH-Ar), 126.69 (2x CH-Ar), 117.12 (C-5a), 117.15 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 79.15 (C-3a), 78.80 (C-2), 76.91 (C-10c), 44.08 (C-7a), 40.76 (C-3), 39.46 (C-10a), 37.84 (C-10b), 35.41 (C-7), 24.00 (CH_3 -) ppm. IR (CHCl_3): $\nu = 2924, 2854, 1707, 1386, 1190$ cm^{-1} . $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (365.42): calcd. C 69.64, H 5.58; found C 69.87, H 5.79.

General procedure for the Diels-Alder Cycloaddition of Compounds **38** and **39**

N-Phenylmaleimide (2.0 mmol) was added to a solution of compounds **38** and **39** (1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) under argon. After 4 days the reaction was completed, the solvent was removed at vacuo and the reaction crude was purified as indicated in each case.

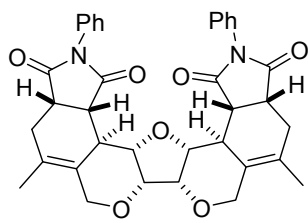
Compound **53** [268]:



[268]

From **38** (24.0 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) and *N*-phenylmaleimide (36.0 mg). Purification by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt, 1:1) gave 54.0 mg (90 %) of **53** as a colourless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.50$ -7.34 (m, 6 H, Ar-H), 7.2-7.16 (m, 4 H, Ar-H), 5.76 (br.s, 2 H, 6-H, 11-H), 4.68 (dd, $J = 3.40, 1.20$ Hz, 2 H, 1a-H, 15c-H), 4.45 (m, 4 H, 7-H, 8a-H, 8b-H, 10-H), 3.95 (dm, $J = 13.70$ Hz, 2 H, 7'-H, 10'-H), 3.53 (dd, $J = 8.70, 5.90$ Hz, 2 H, 1c-H, 15a-H), 3.35 (dd, $J = 8.70, 6.80$ Hz, 2 H, 4a-H, 12a-H), 2.86 (dd, $J = 15.30, 6.80$ Hz, 2 H, 5-H, 12-H), 2.79 (m, 2 H, 1b-H, 15b-H), 2.30 (m, 2 H, 5'-H, 12'-H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 178.57$ (C-4, C-13), 177.68 (C-2, C-15), 136.10 (C-6a, C-10a), 131.82 (2x C-Ar), 129.31 (4x CH-Ar), 128.90 (2x CH-Ar), 126.53 (4x CH-Ar), 119.89 (C-6, C-11), 78.15 (C-8a, C-8b), 74.05 (C-1a, C-15c), 67.81 (C-7, C-10), 43.29 (C-1c, C-15a), 40.21 (C-4a, C-12a), 37.26 (C-1c, C-11b), 24.29 (C-5, C-12) ppm. IR (CHCl_3): $\nu = 3057, 2920, 2851, 1705, 1328, 1153$ cm^{-1} . $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ (578.21): calcd. C 70.58, H 5.23; found C 70.73, H 5.40.

Compound 54 [269]:**[269]**

From **39** (16.0 mg, 0.06 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) and of *N*-phenylmaleimide (21.0 mg). Purification by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt, 7:3) gave 32.0 mg (85 %) of **54** as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.50-7.35 (m, 6 H, Ar-H), 7.19-7.14 (m, 4 H, Ar-H), 4.67 (m, 4 H, 1a-H, 7-H, 10-H, 15c-H), 4.43 (dd, J = 3.50, 1.20 Hz, 2 H, 8a-H, 8b-H), 3.91 (br. d, J = 14.00 Hz, 2 H, 7'-H, 10'-H), 3.48 (dd, J = 8.70, 5.60 Hz, 2 H, 1c-H, 15a-H), 3.32 (ddd, J = 8.70, 7.00, 1.50 Hz, 2 H, 4a-H, 12a-H), 2.76 (m, 2 H, 1b-H, 15b-H), 2.68 (dd, J = 14.80, 1.50 Hz, 2 H, 5-H, 12-H), 2.40 (dd, J = 14.80, 7.00 Hz, 2 H, 5'-H, 12'-H), 1.72 (s, 6 H, 2x - CH_3) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 178.57 (C-4, C-13), 177.89 (C-2, C-15), 131.84 (2x C-Ar), 129.37 (4x CH-Ar), 128.91 (2x CH-Ar), 128.21 (C-6, C-11), 126.80 (C-6a, C-10a), 126.50 (4x CH-Ar), 126.50 (C-8a, C-8b), 74.23 (C-1a, C-15c), 64.74 (C-7, C-10), 43.60 (C-1c, C-15a), 40.21 (C-4a, C-12a), 37.86 (C-1b, C-11b), 31.46 (C-5, C-12), 18.85 (2x - CH_3) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 2923, 2853, 1705, 1384, 1090. $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ (606.24): calcd. C 71.27, H 5.65; found C 70.09, H 5.79.

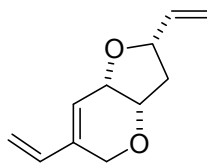
Supporting Information (see footnote on the first page of this article):

Copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra for all compounds described in this paper, and results of the NOESY experimentes for compounds **50** and **54**. The results of the COSY (45), HMQC and HMBC NMR experiments for these compounds are available upon request to senior author of this article.

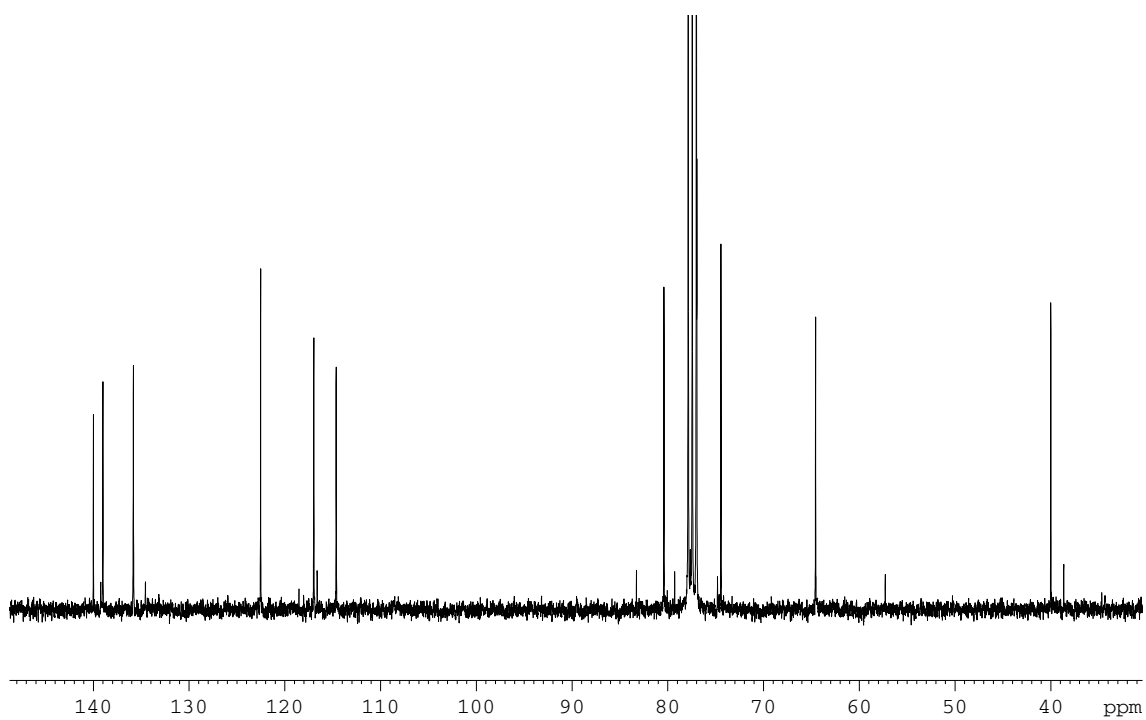
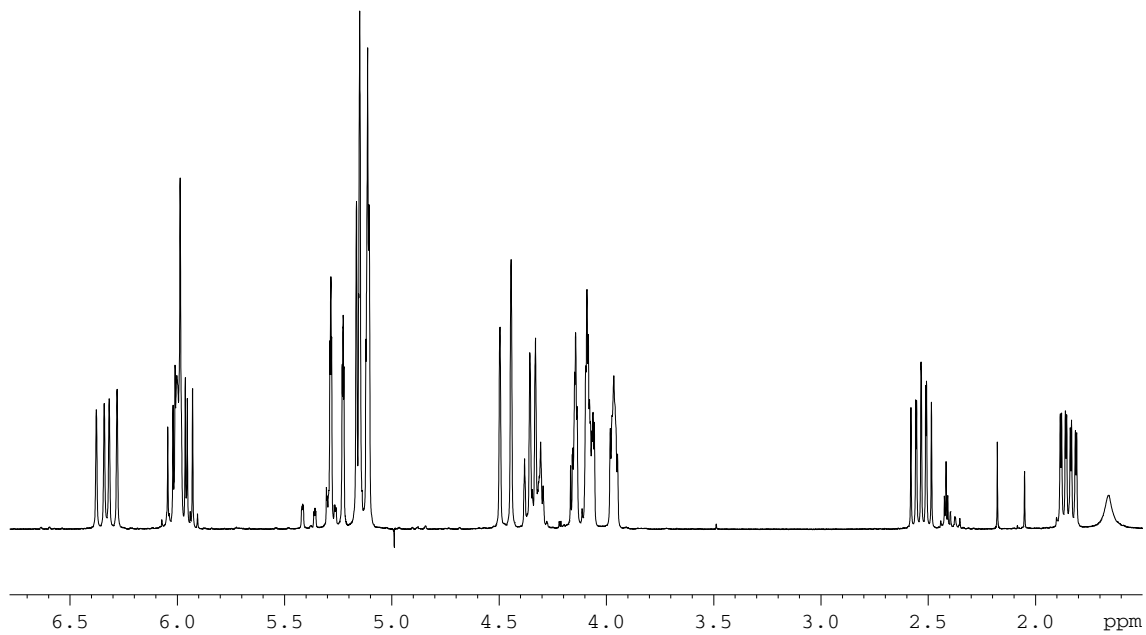
Acknowledgment

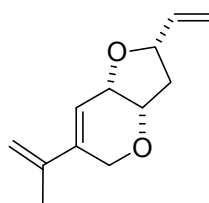
Ministerio de Educación y Ciencia (Spain, Projects 96-0641 and CTQ-2006-15279-03-01) is gratefully thanked for financial support. A. A. and M. C. M. thank the MEC for grants.

4.7.3 Colección de espectros.

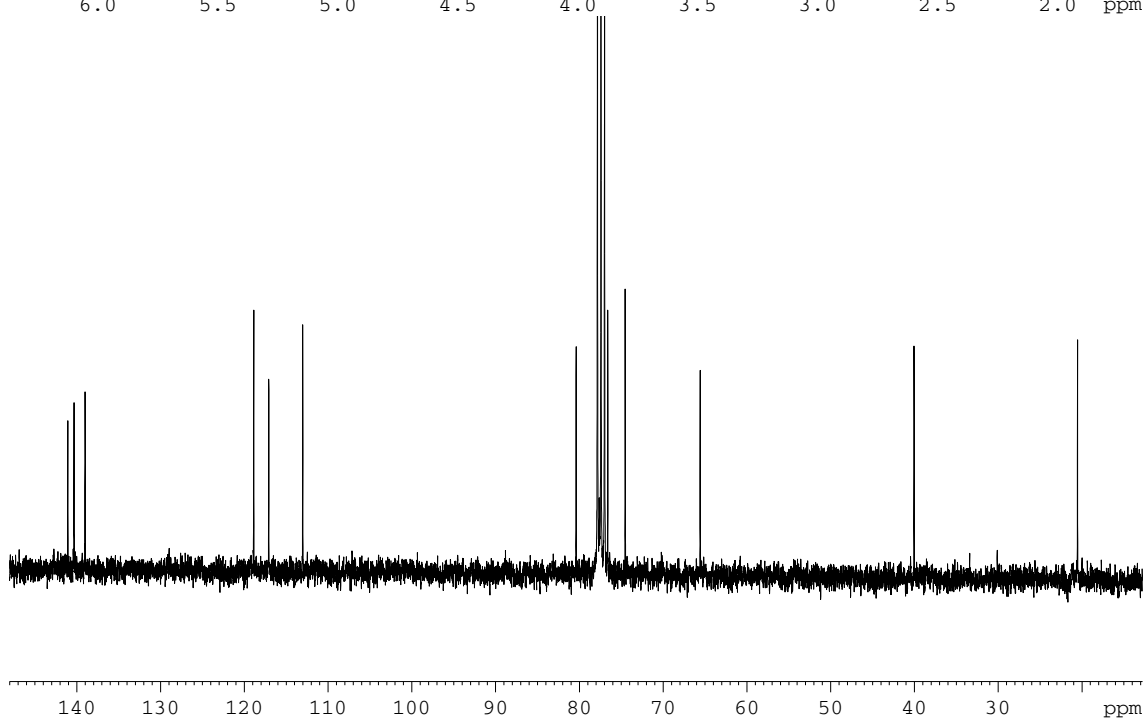
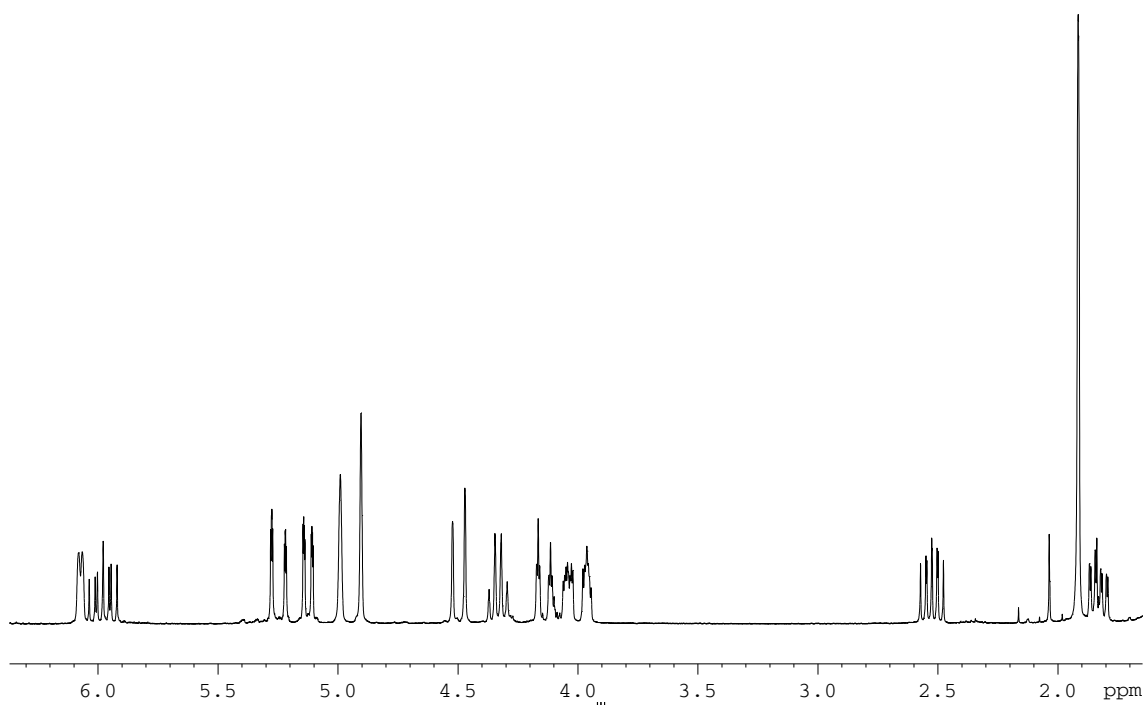


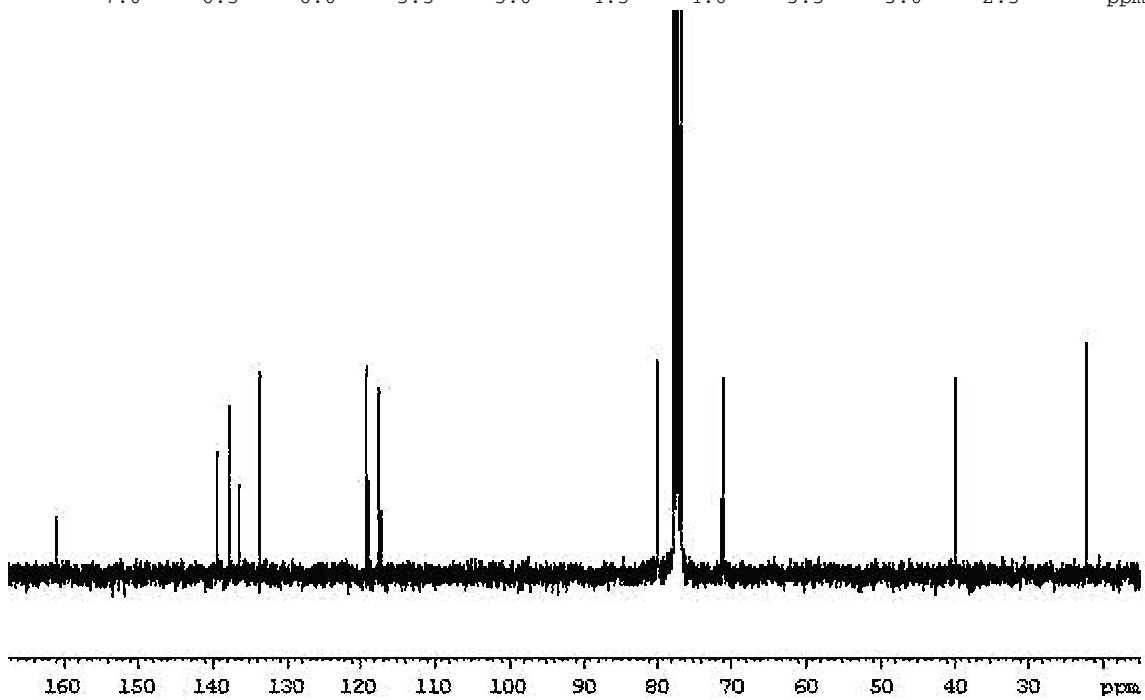
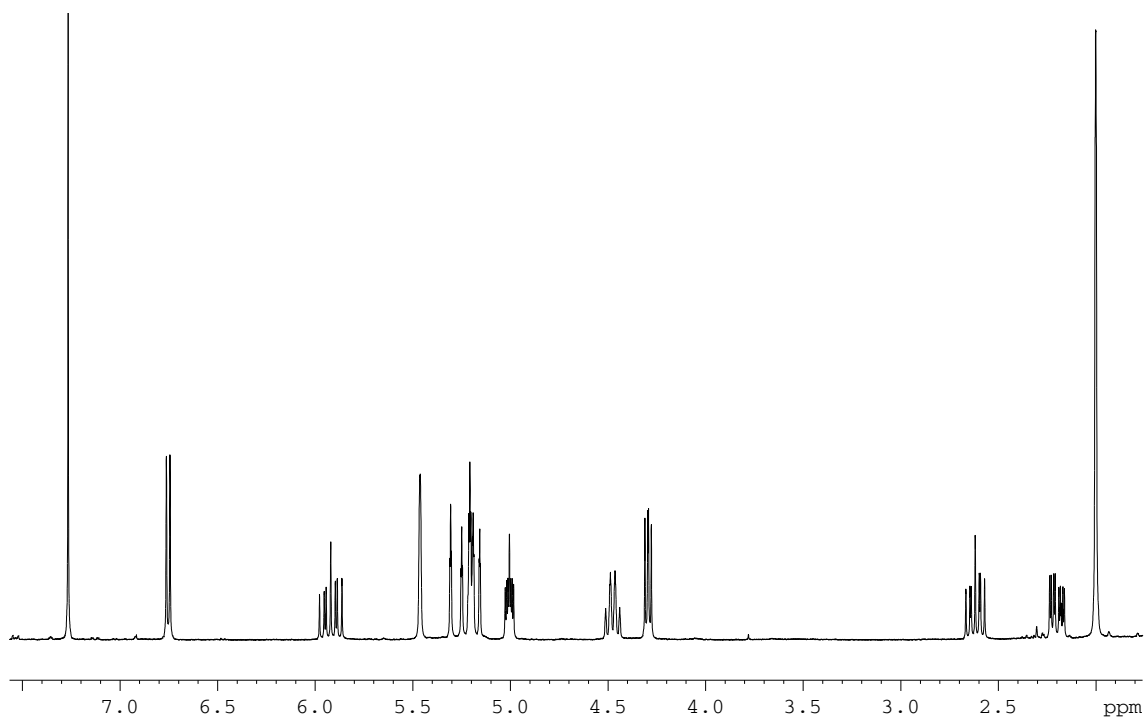
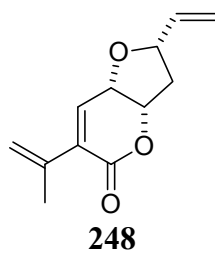
245

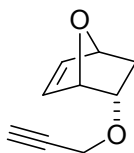




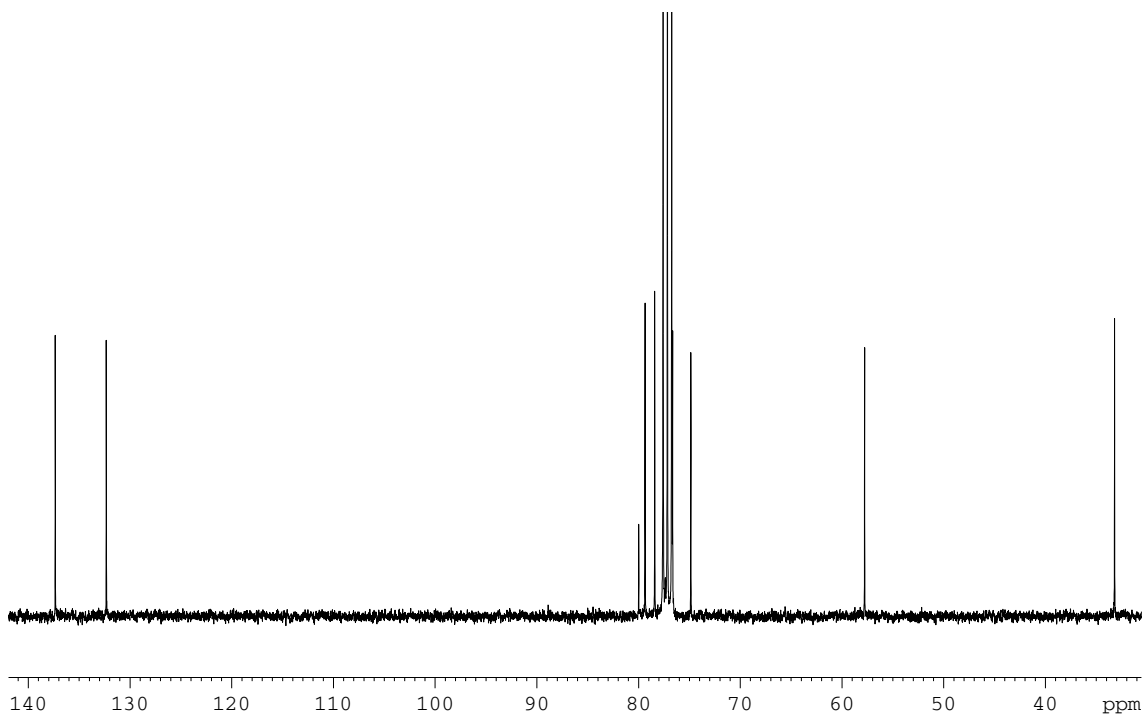
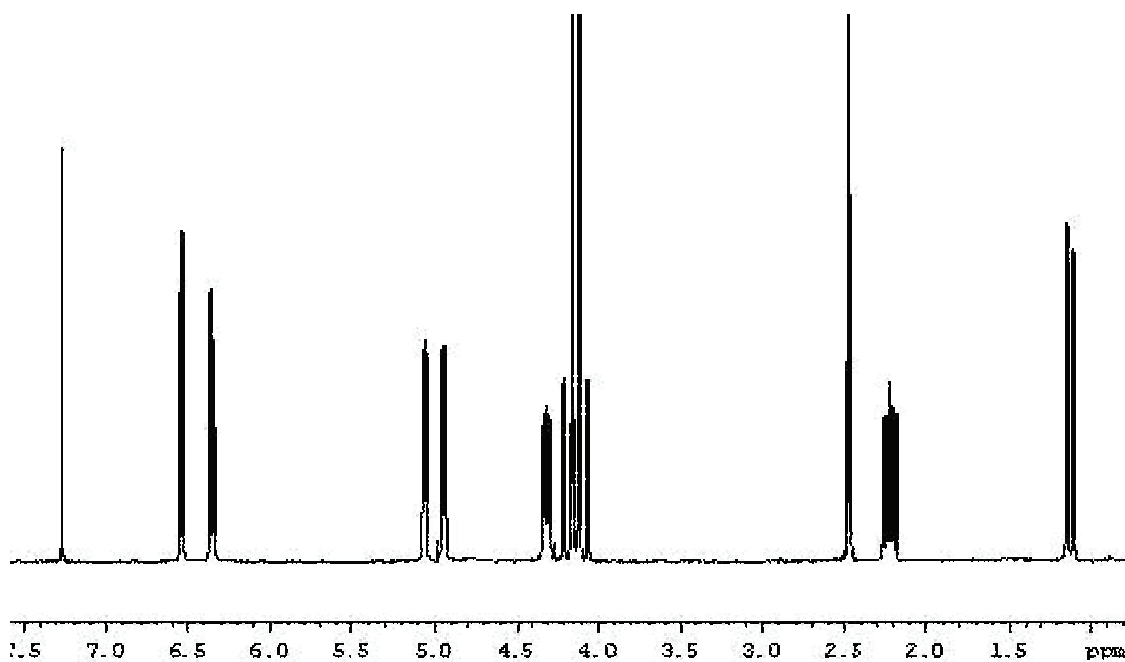
246

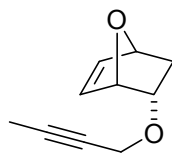




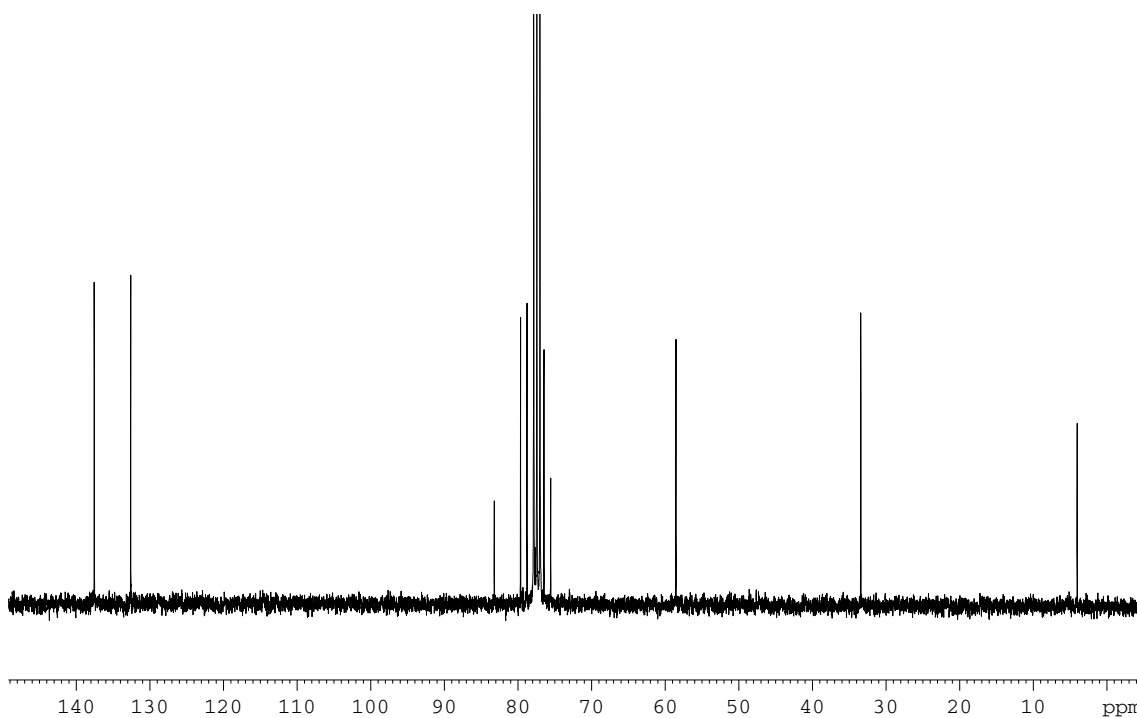
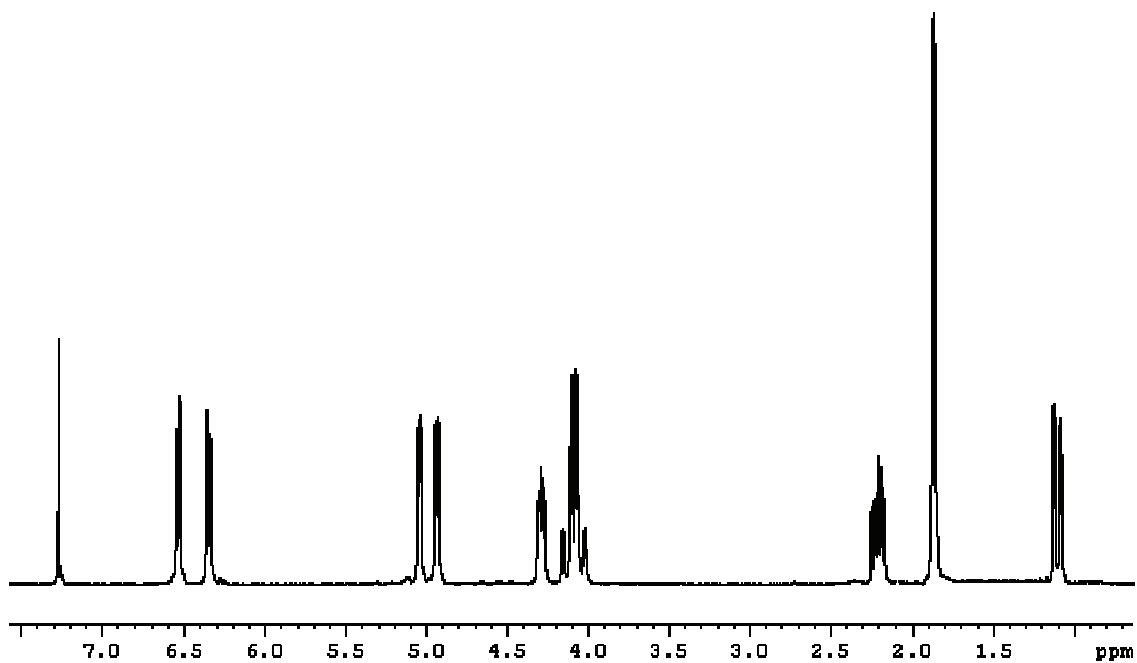


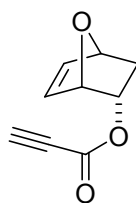
249



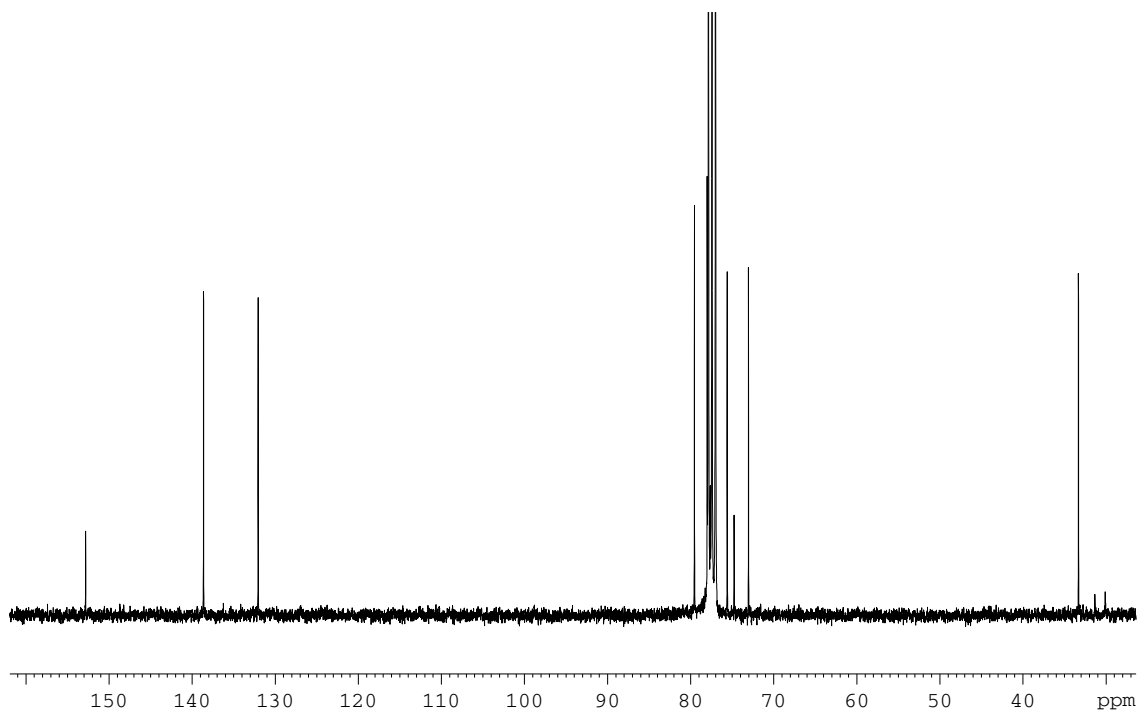
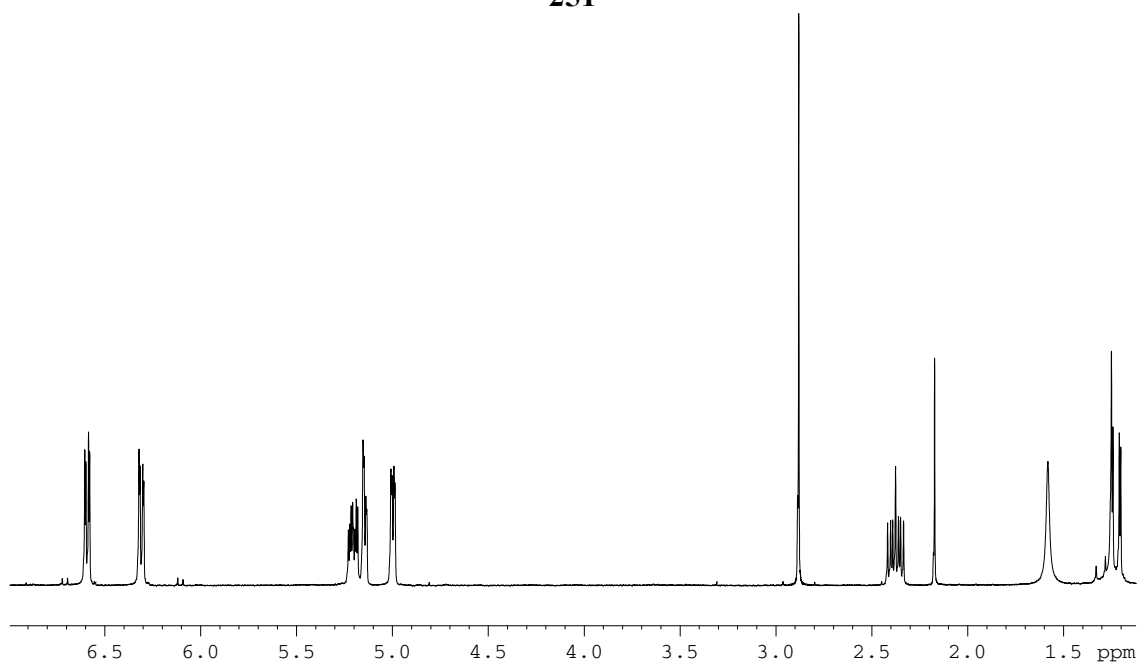


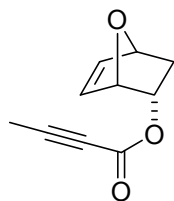
250



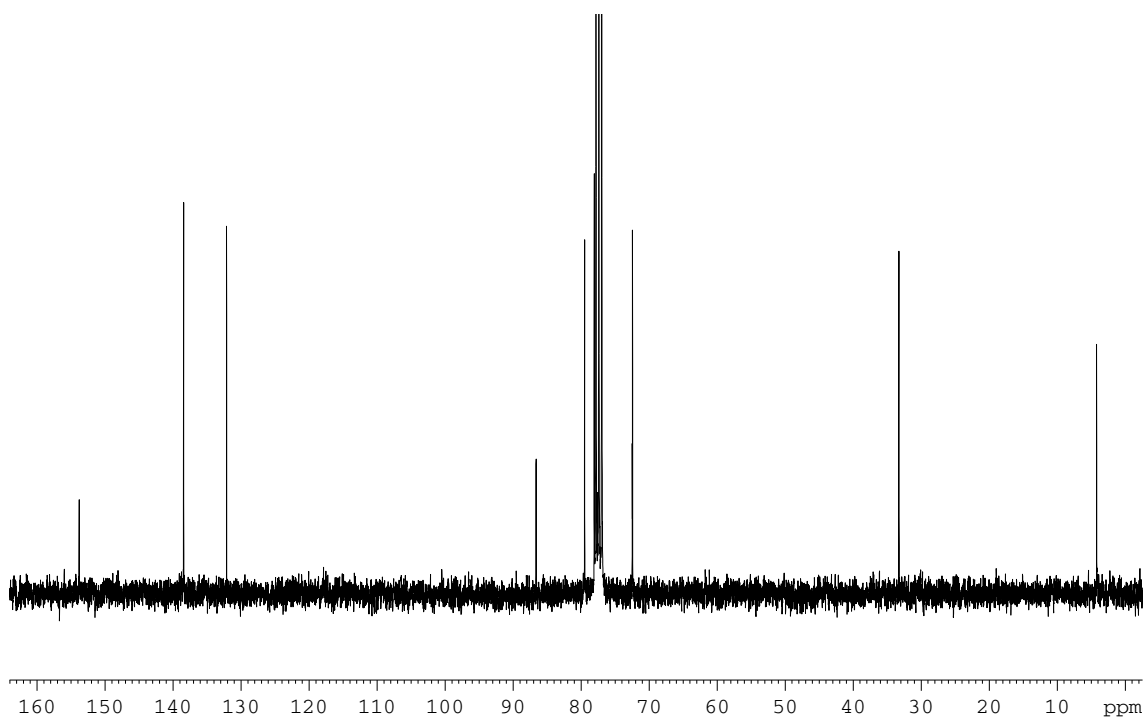
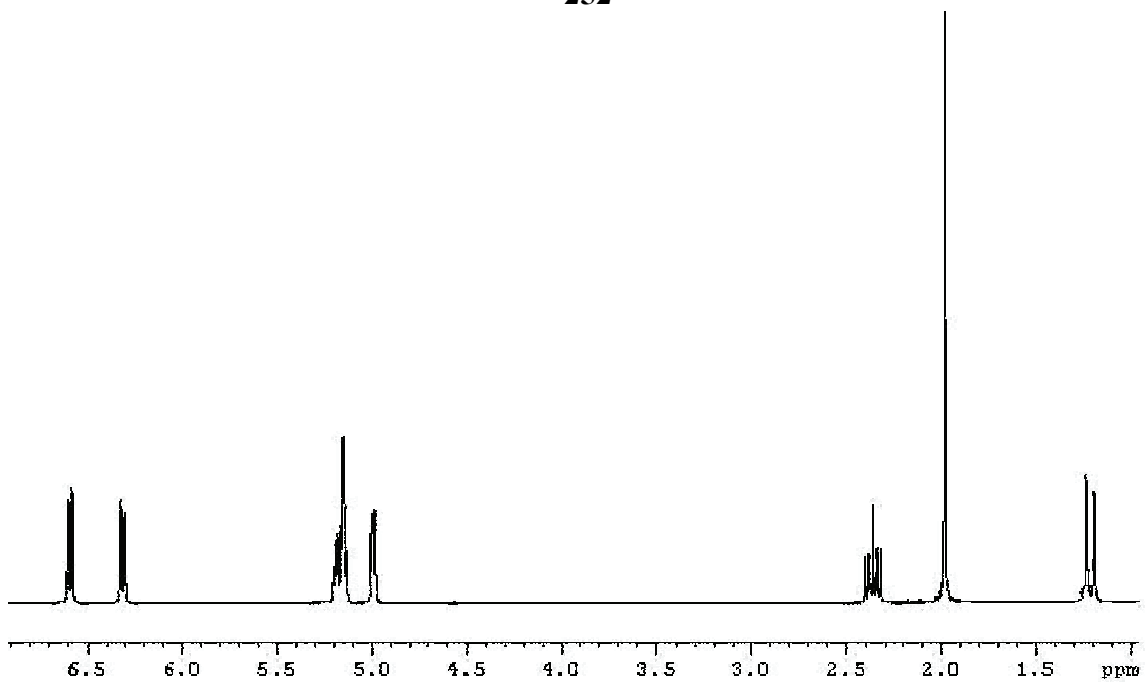


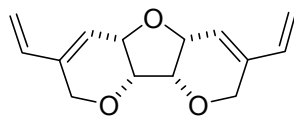
251



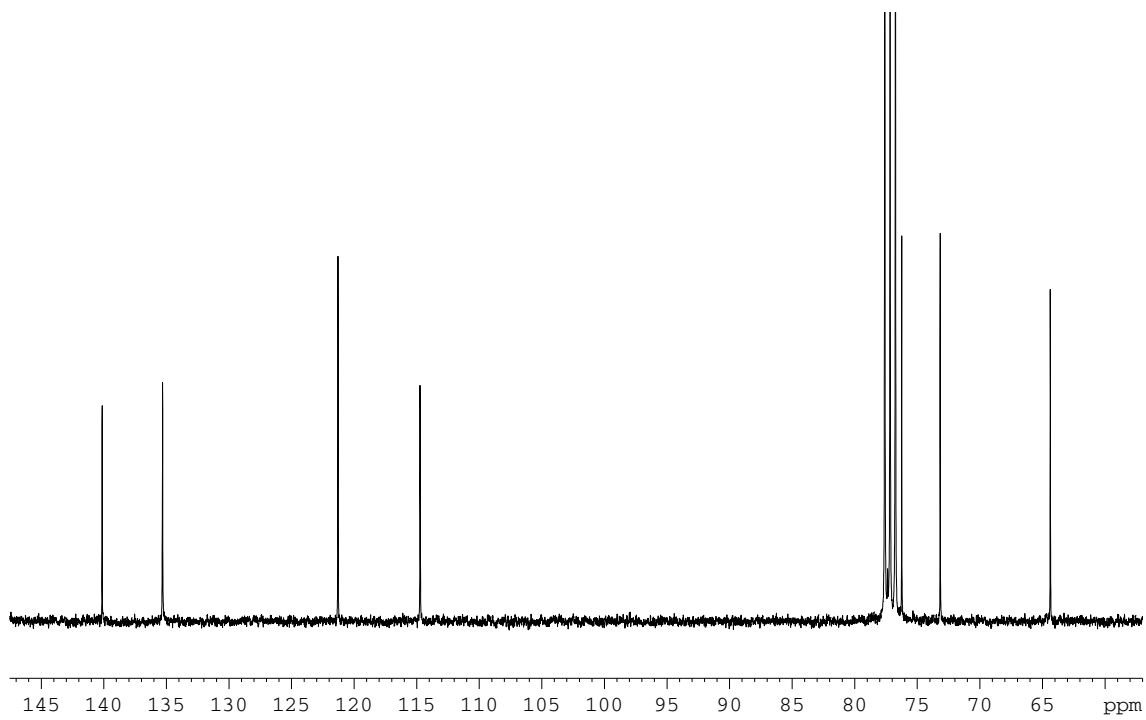
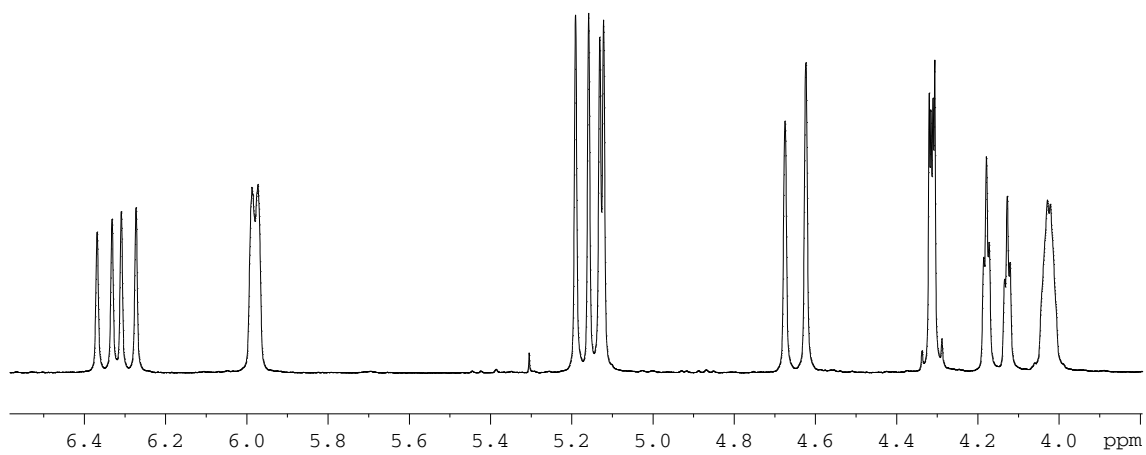


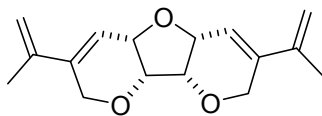
252



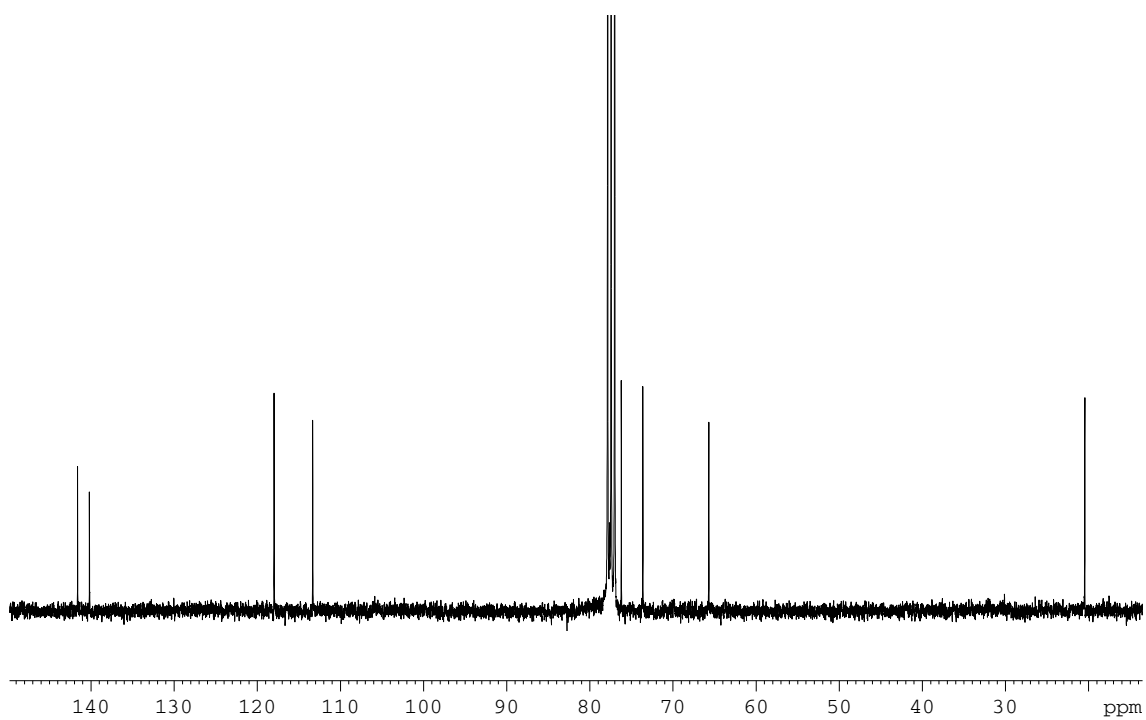
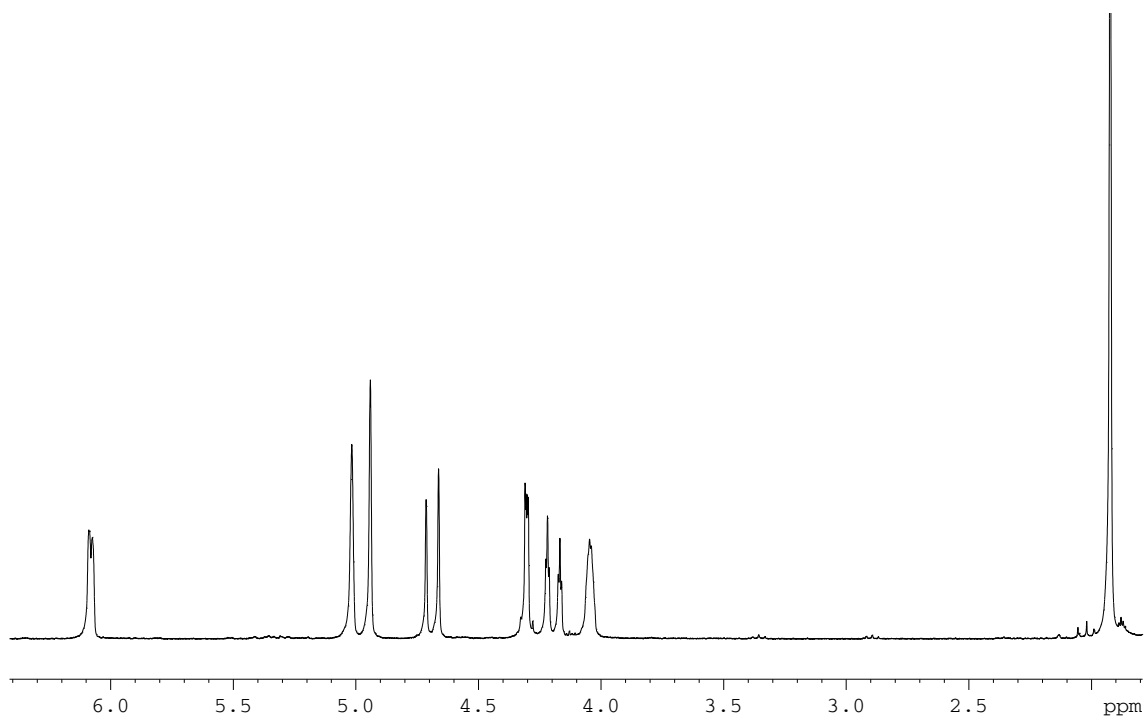


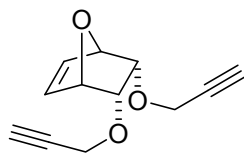
253



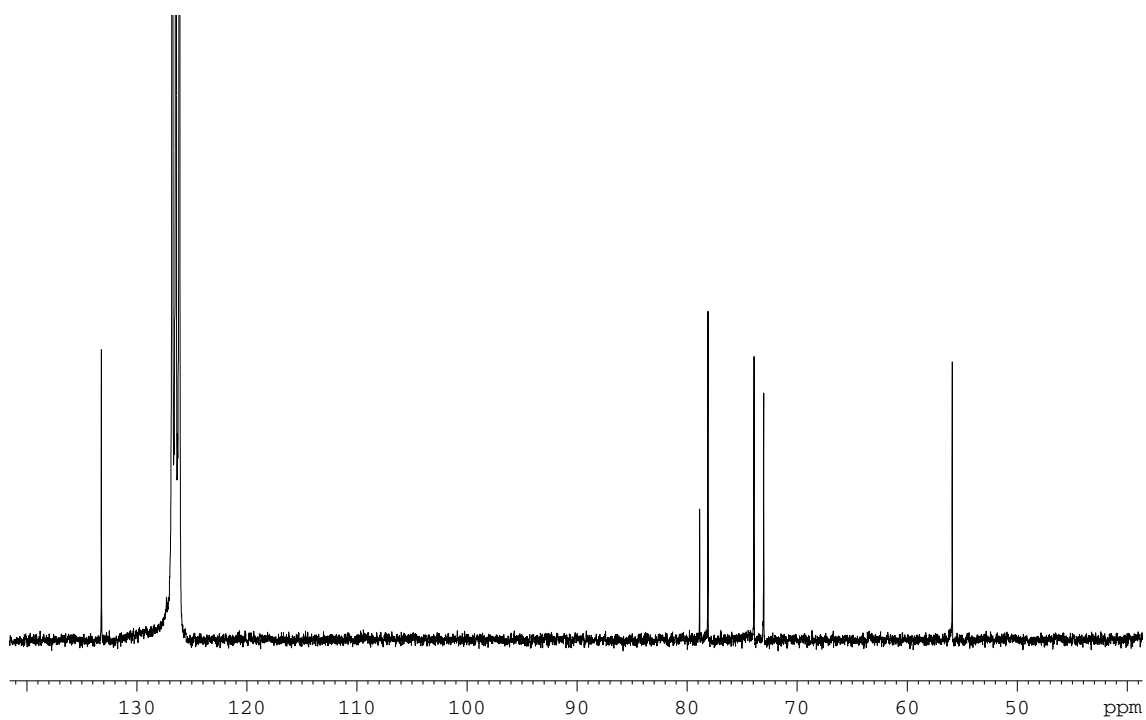
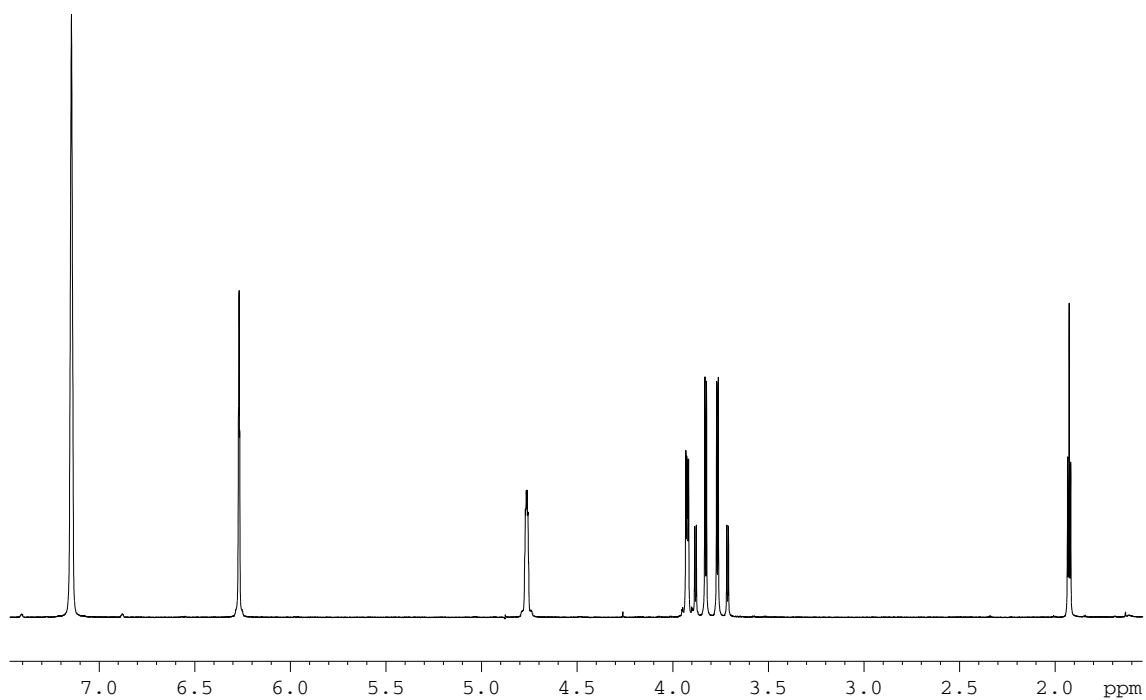


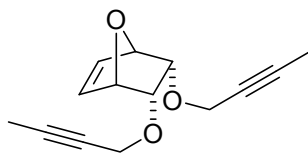
254



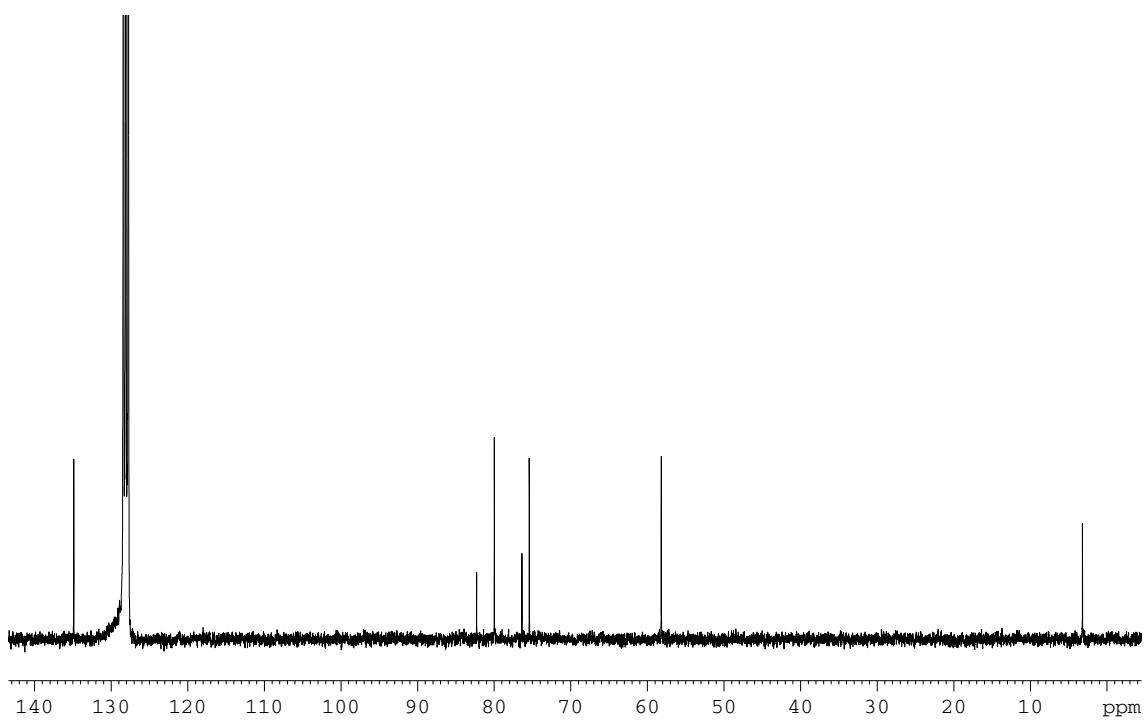
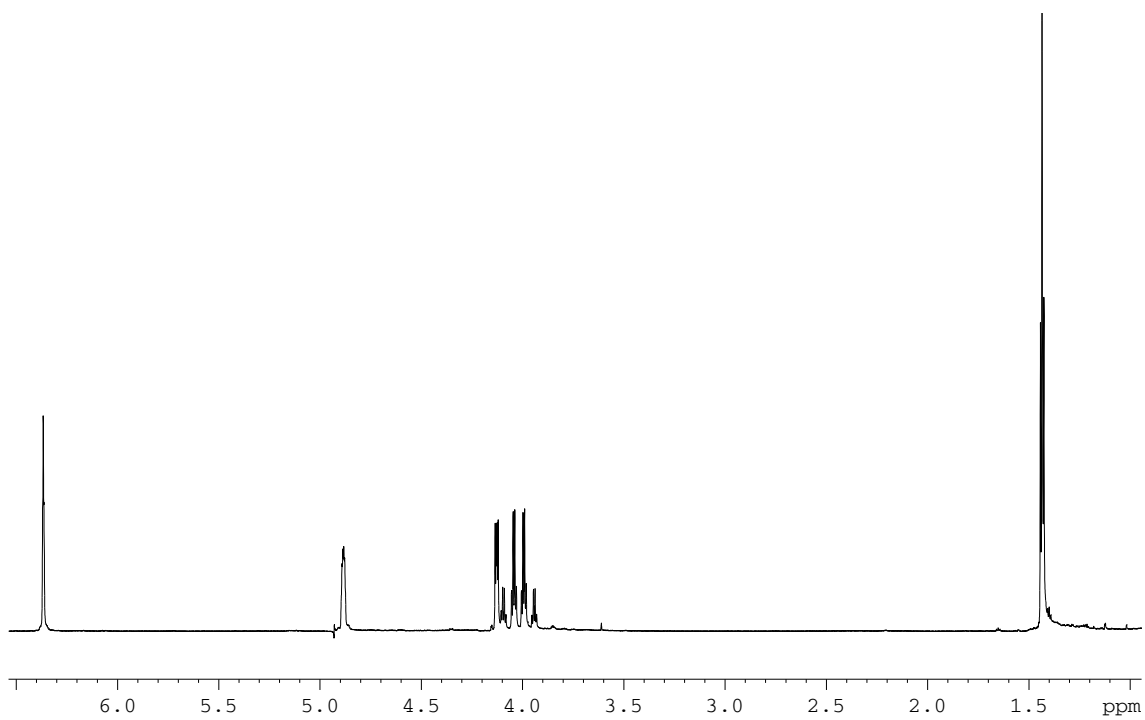


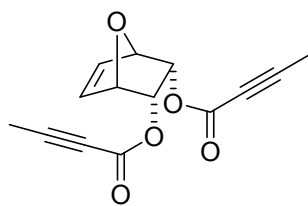
256



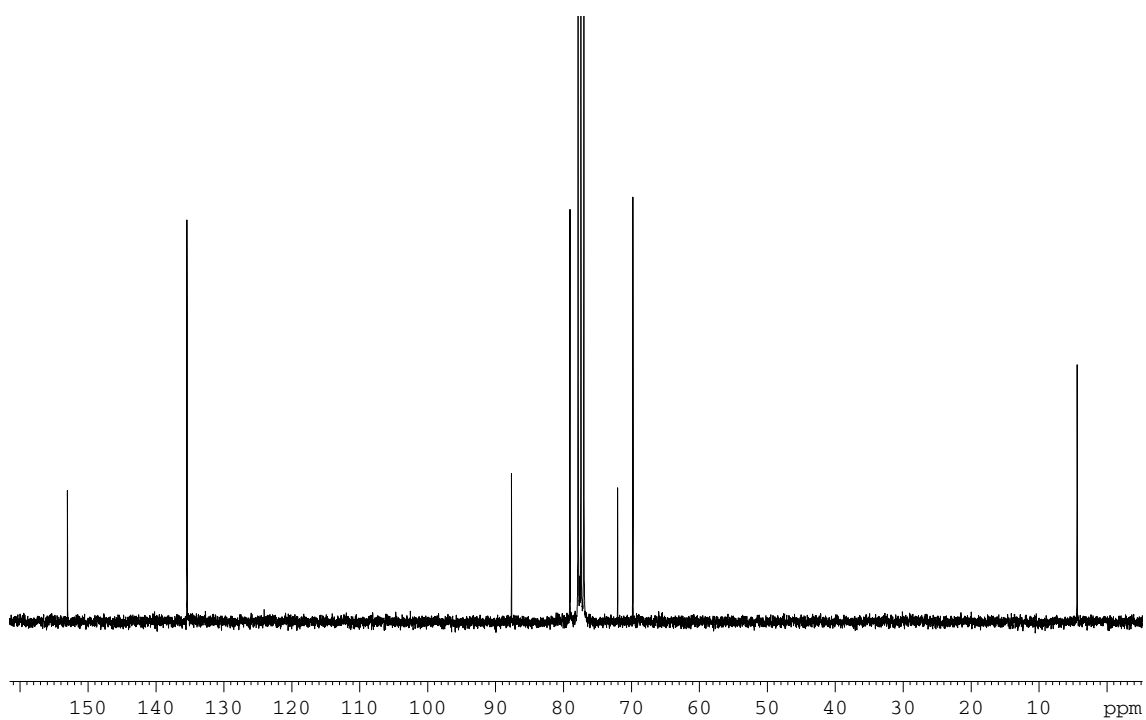
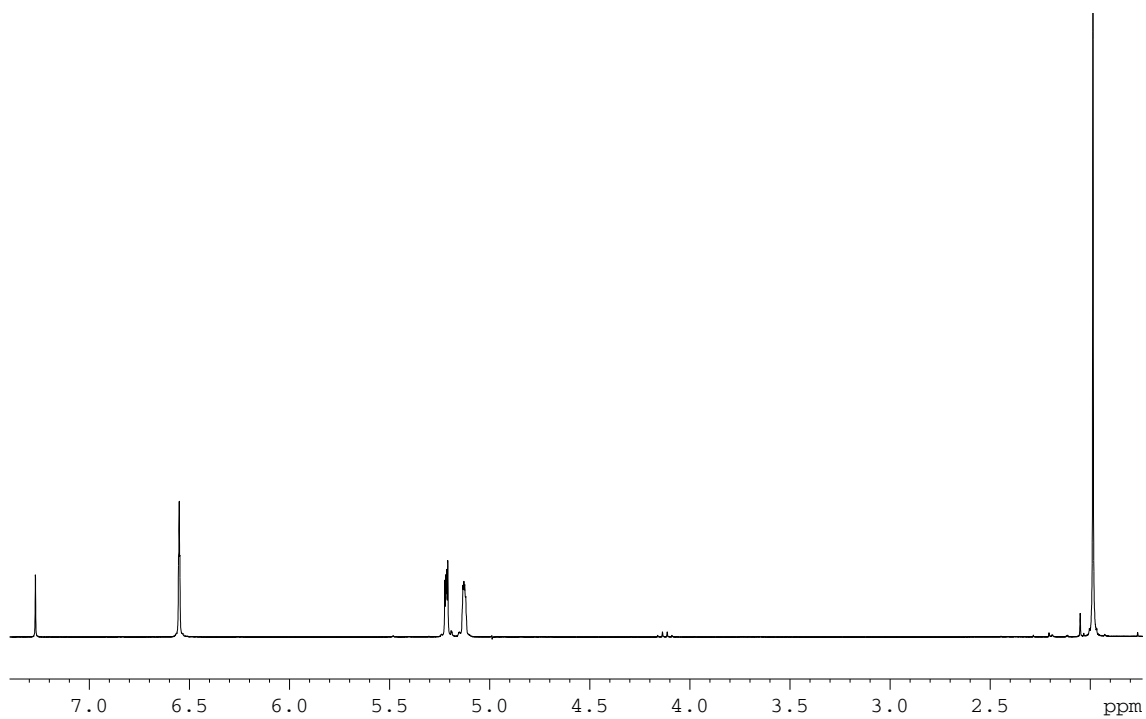


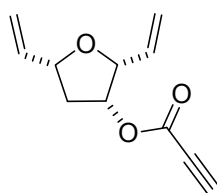
257



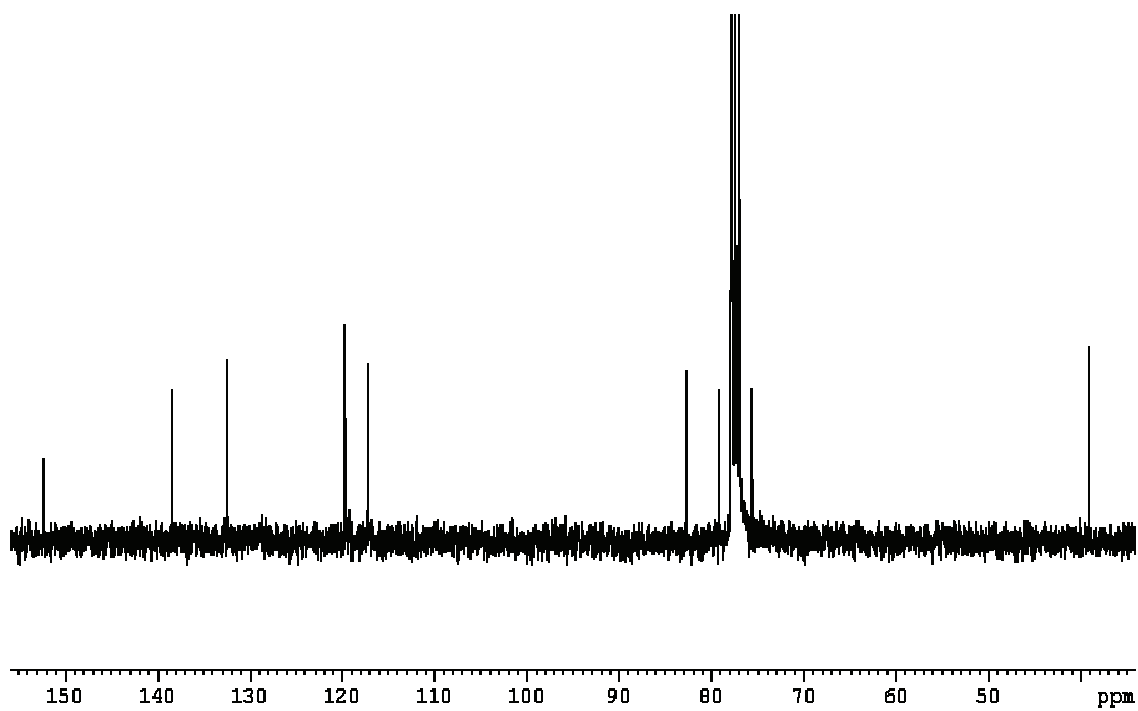
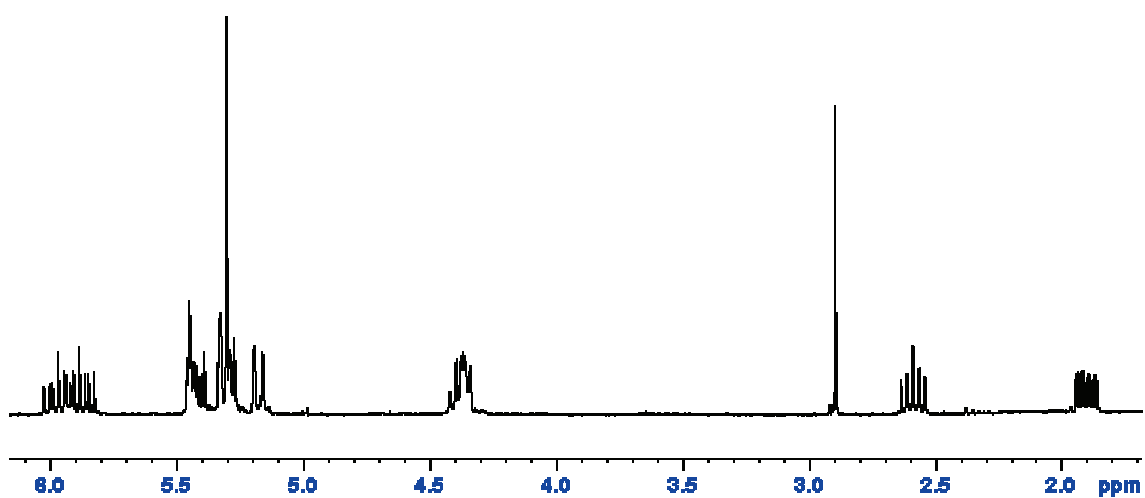


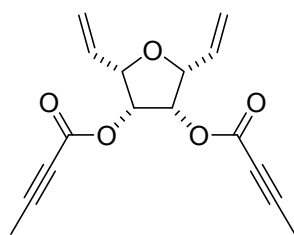
258



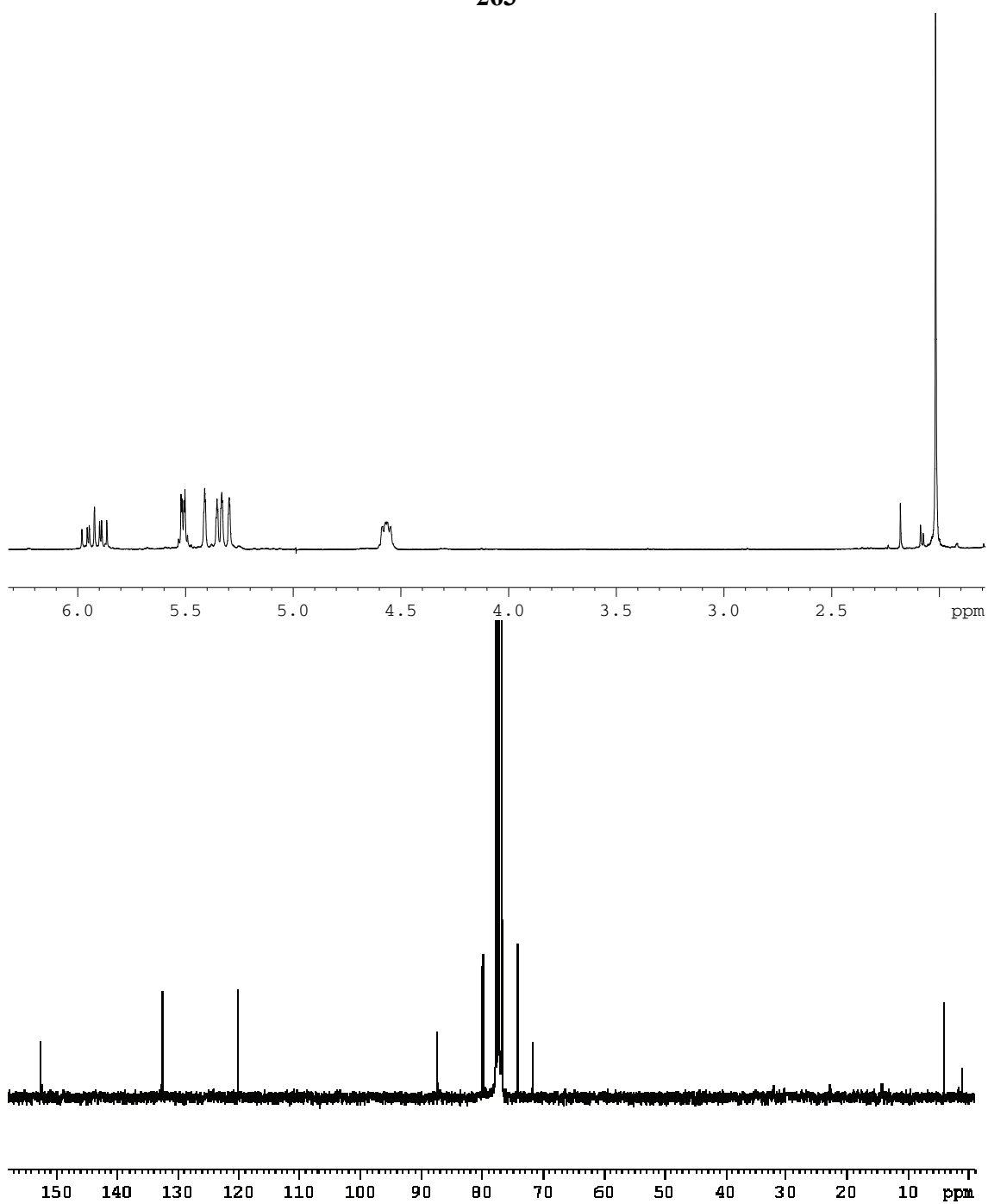


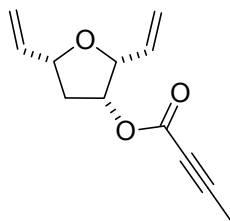
262



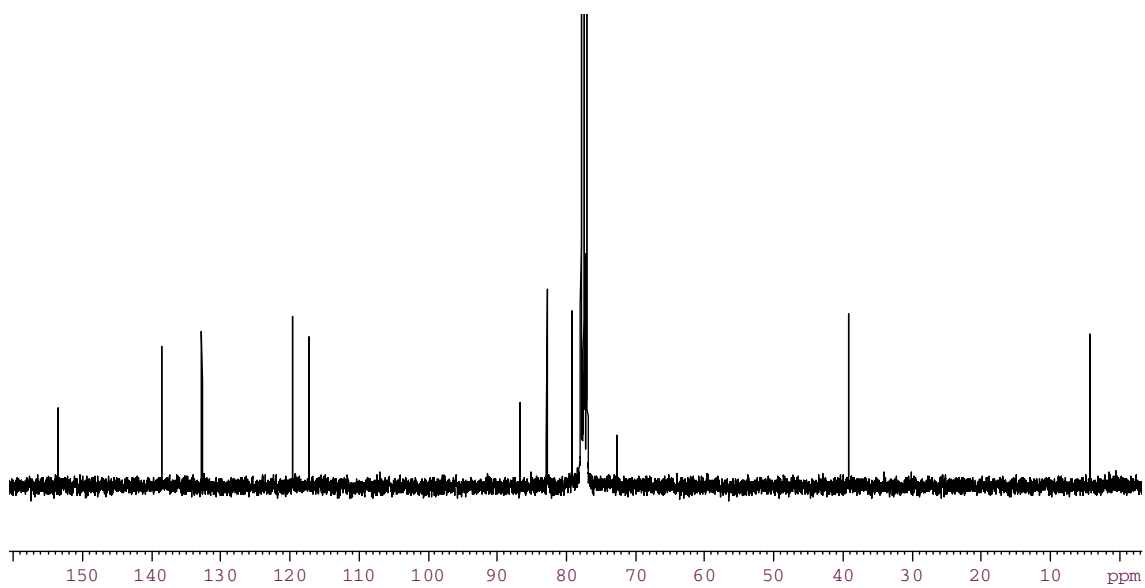
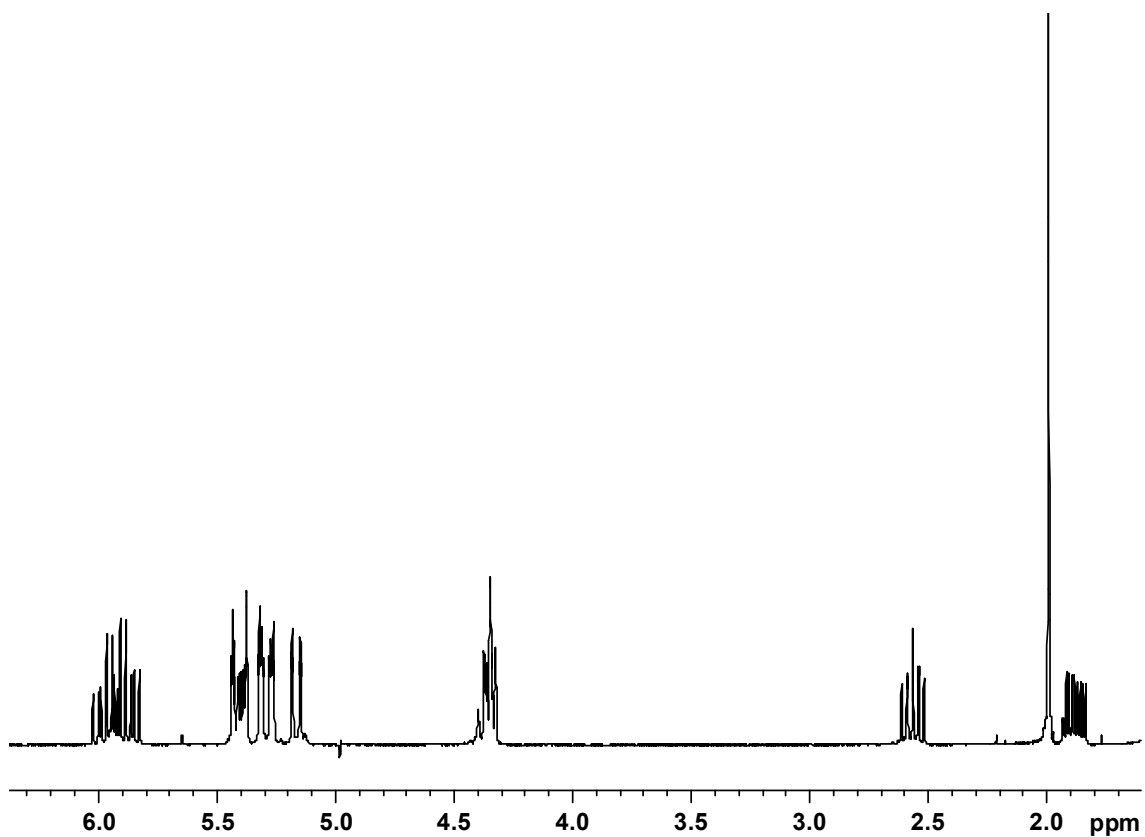


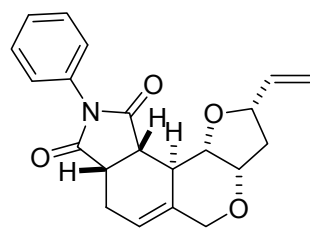
263



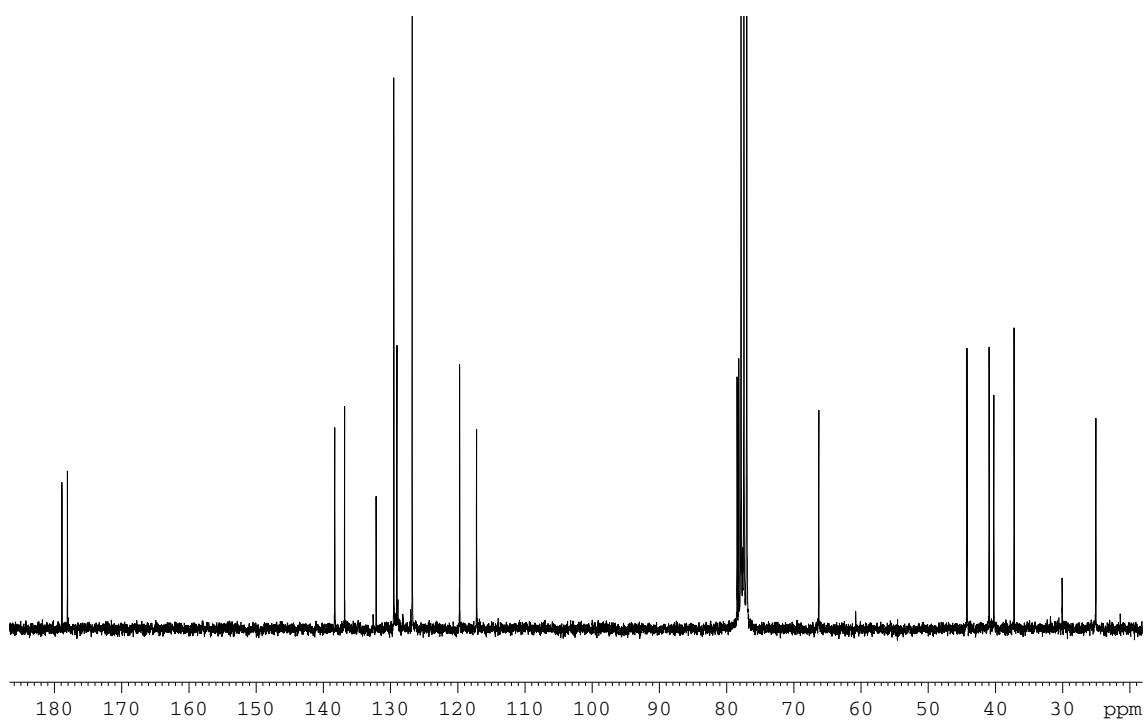
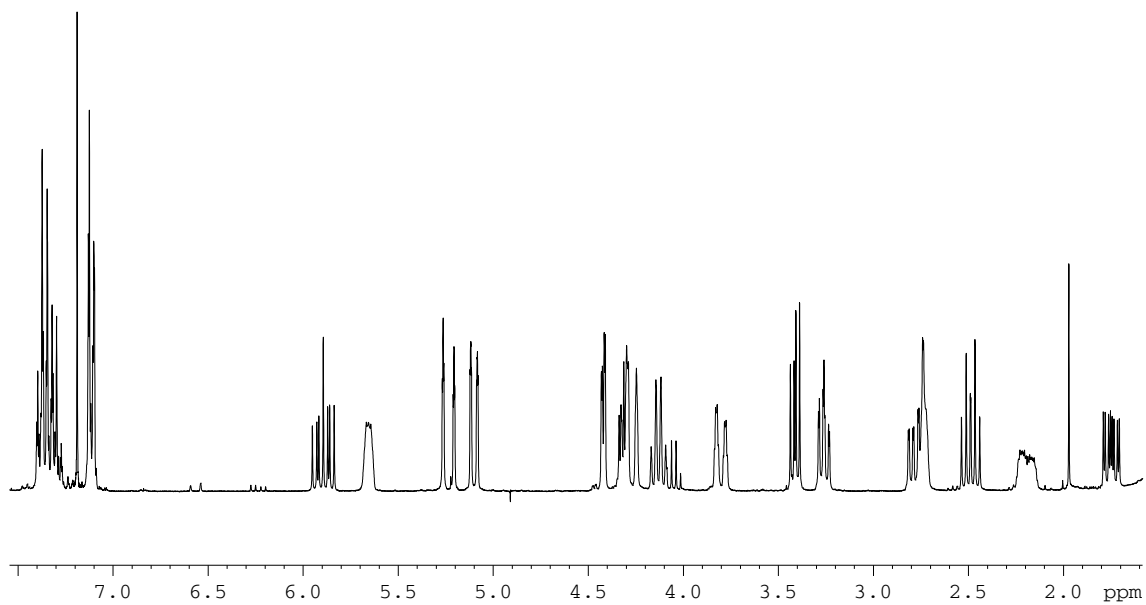


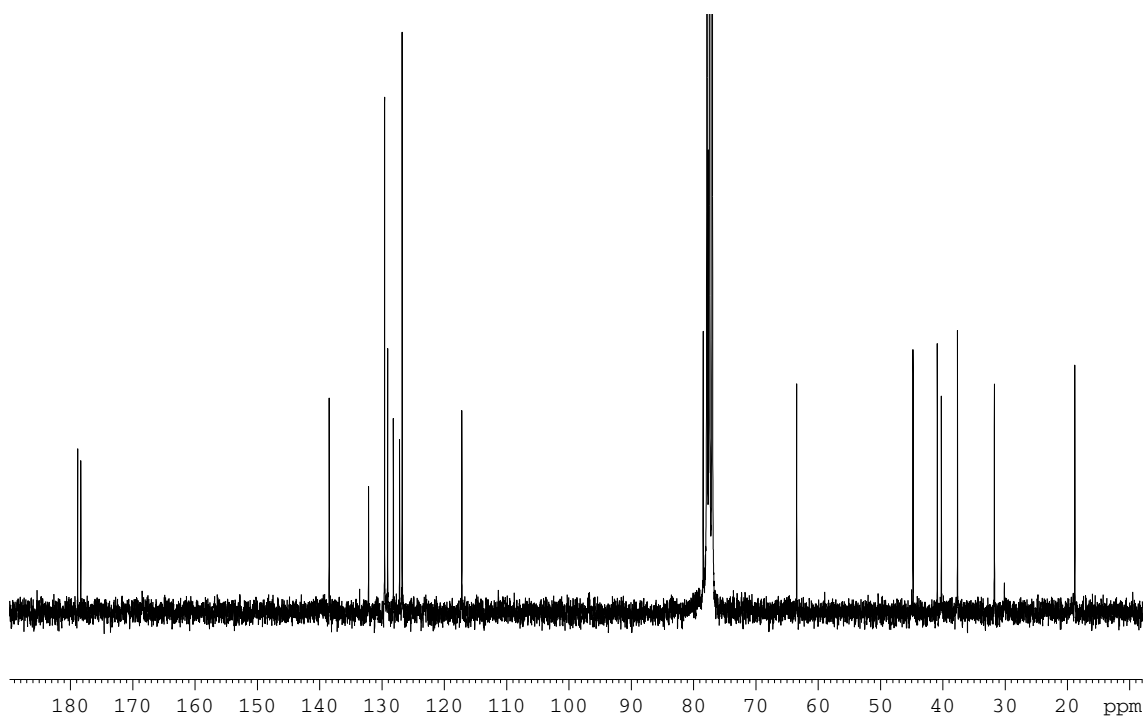
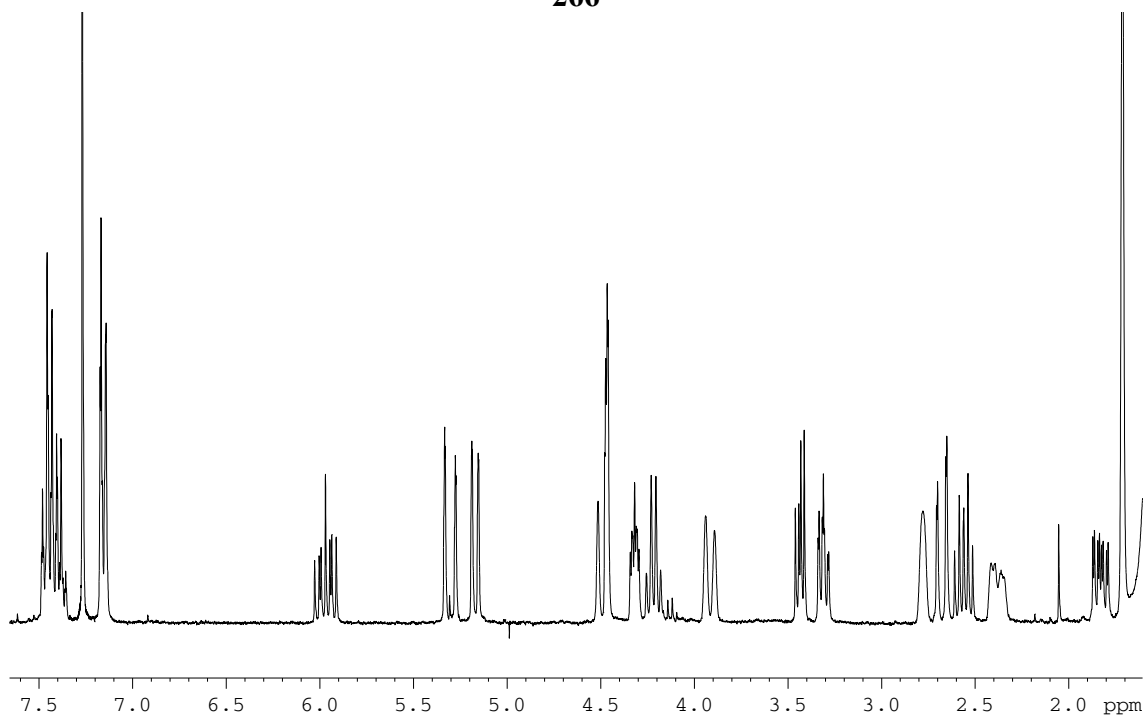
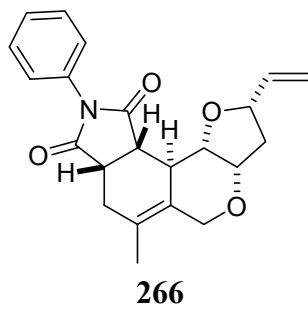
264

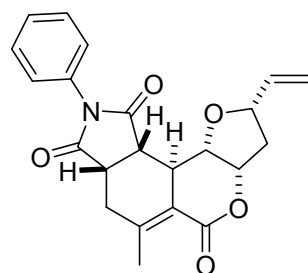




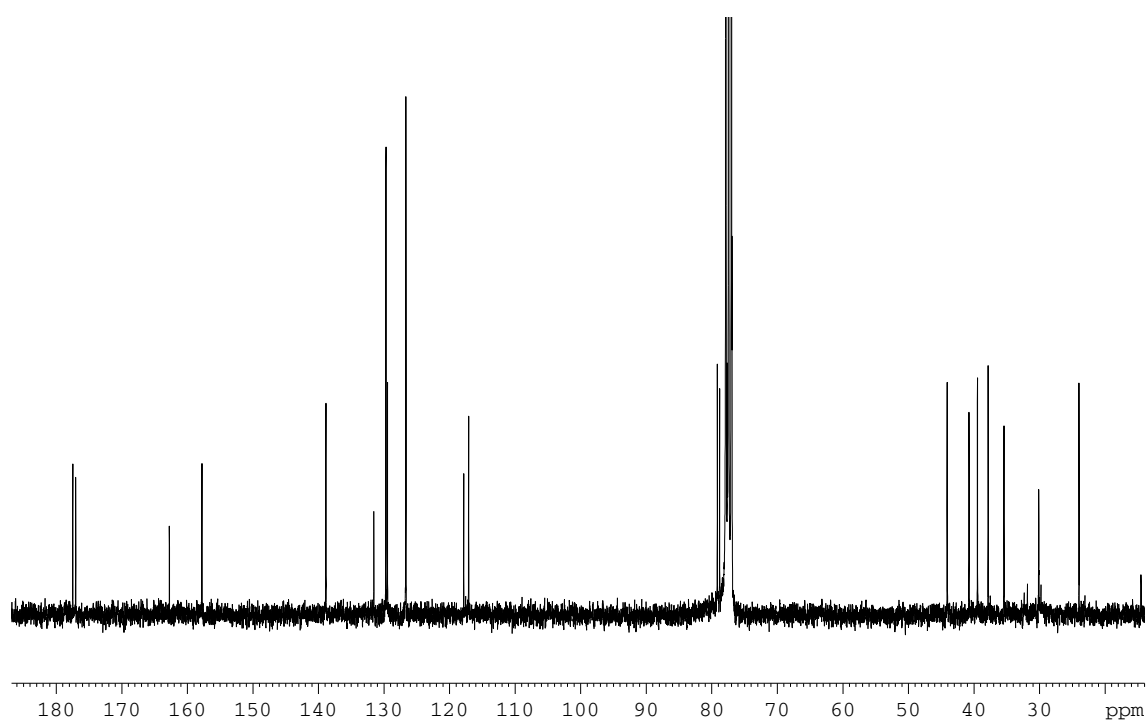
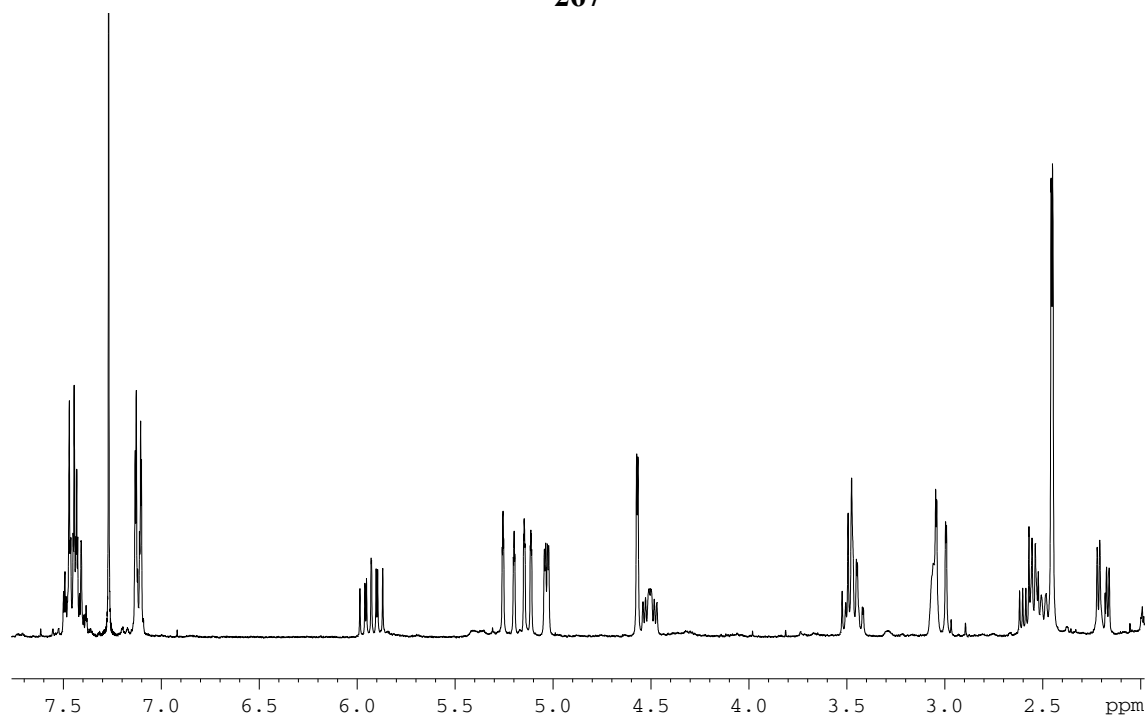
265

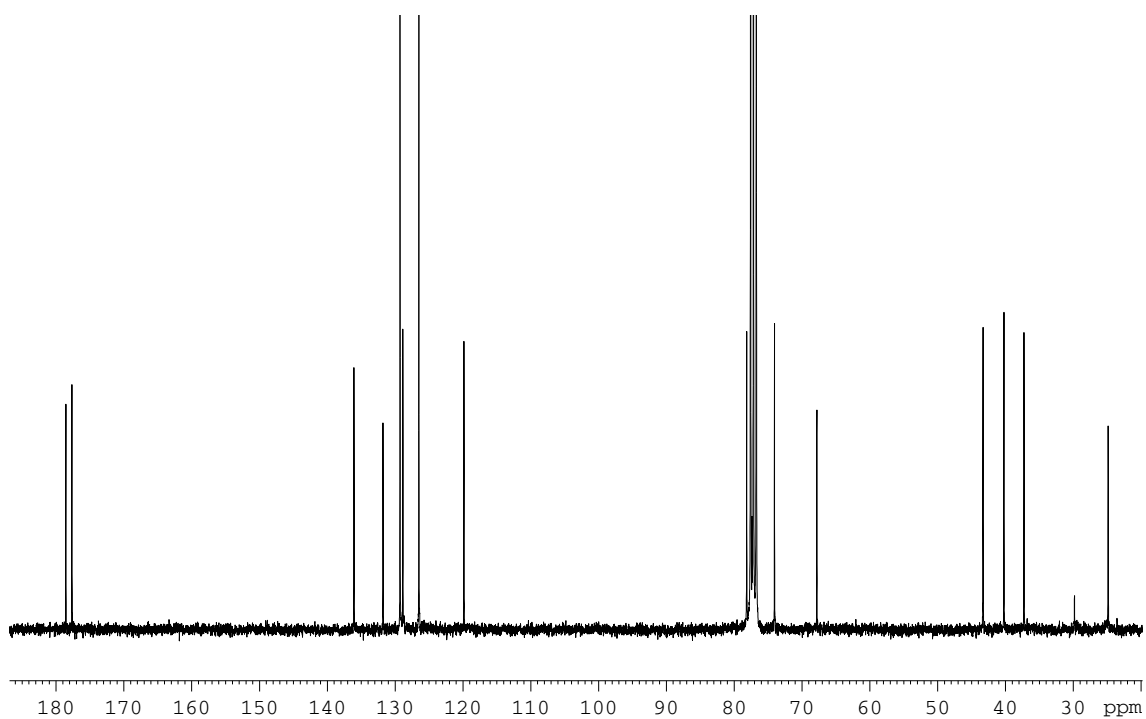
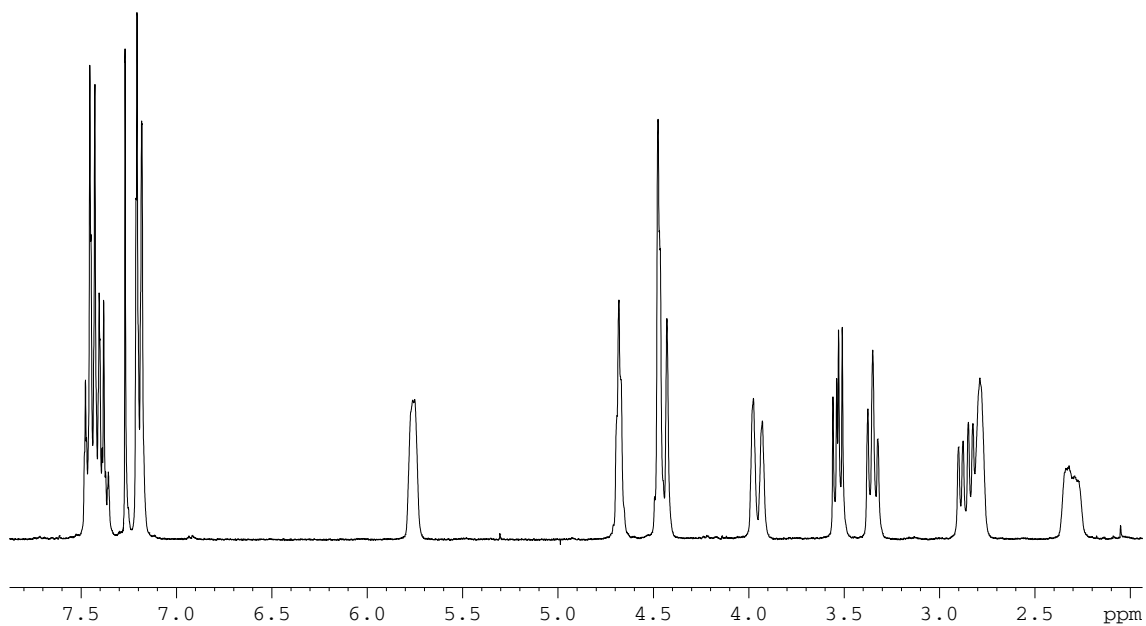
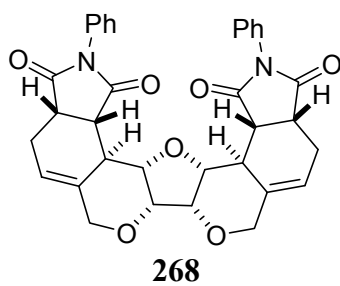


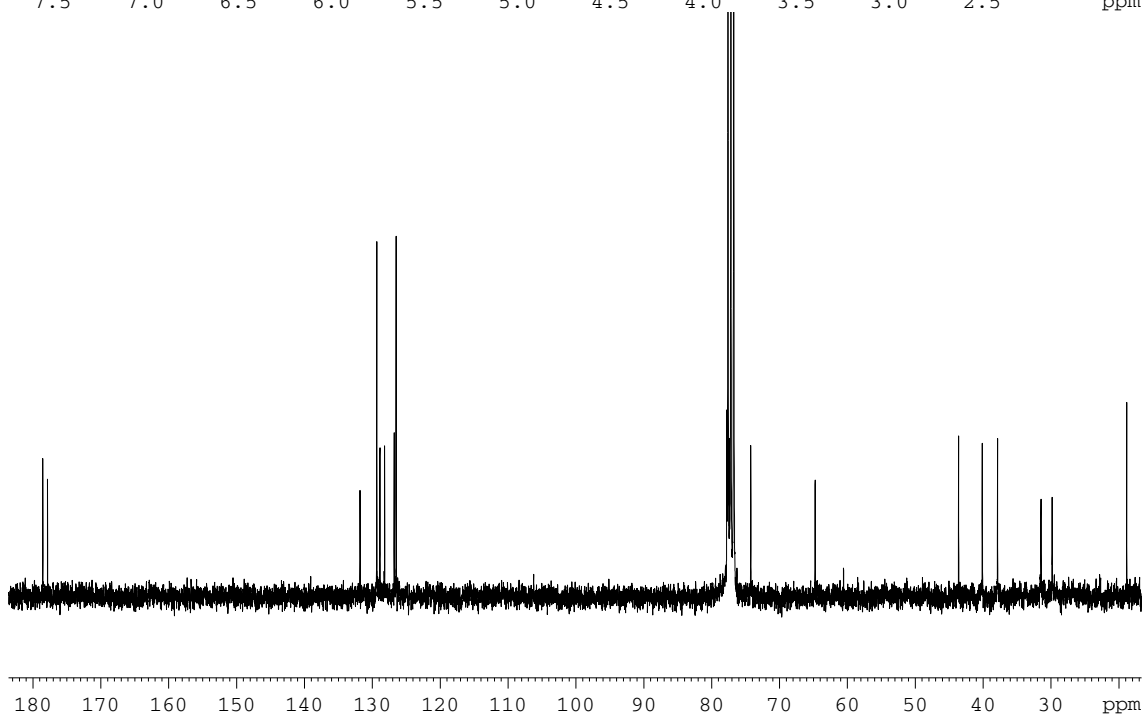
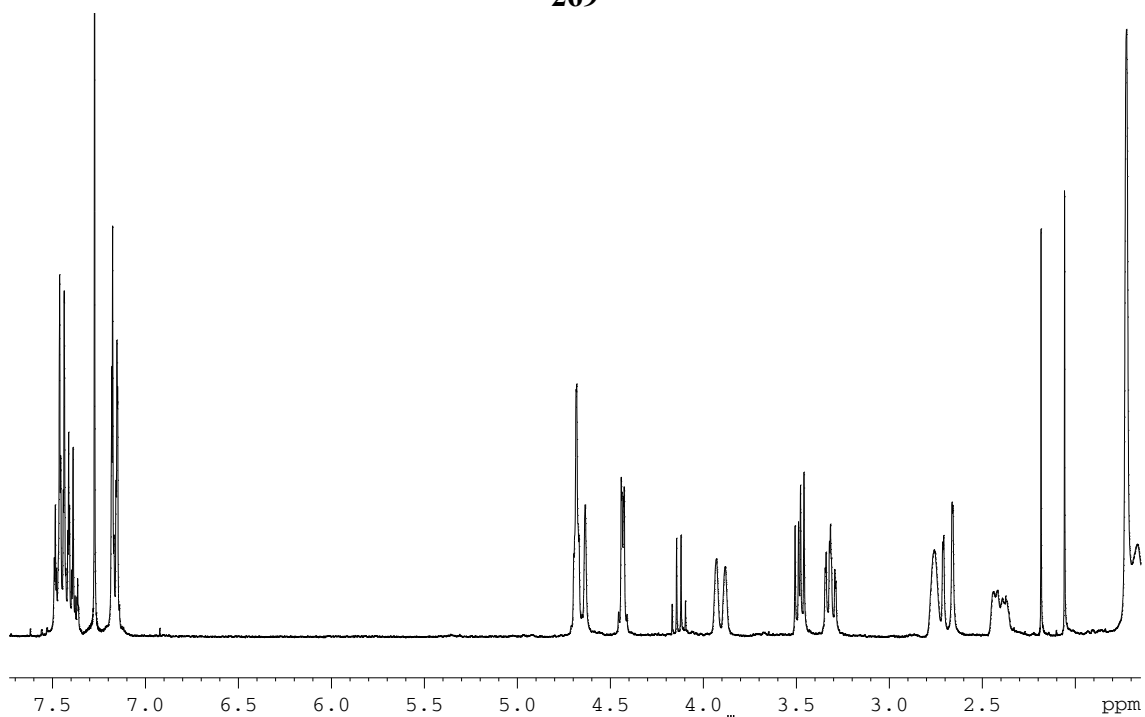
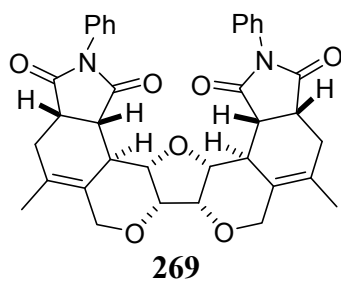




267







4.8 Conclusiones.

En este capítulo se ha modulado la reactividad de los sistemas 7-oxanorbornénicos monosustituídos en posición 2 y disustituídos en posición 2 y 5, consiguiendo desarrollar las condiciones experimentales adecuadas que permitan la operatividad de los diferentes procesos metatéticos concebibles para este tipo de productos.

Así, a partir de los sistemas 7-oxanorbornénicos sustituidos por restos acrilatos (compuestos **124** y **142**) se han obtenido por primera vez las correspondientes lactonas bicíclicas con estructuras referibles a ciertas furanopironas biológicamente activas.

En el caso de los sistemas 7-oxanorbornénicos 2,3-disustituídos por restos hidroxilo, acetilo, acrilato y homólogos superiores, la secuencia ROM-CM en presencia de etileno ha permitido el acceso a derivados tetrahidrofuránicos tetrasustituídos con total control de la estereoquímica de los productos formados.

Se han optimizado las condiciones de reacción para llevar a cabo una nueva secuencia de reacciones de metátesis tandem (ROM-RCM-CMD) partiendo de los derivados 7-oxanorbornénicos sustituidos por un resto de éter alílico. En menor extensión, se ha conseguido también modular esta reacción para derivados conteniendo un resto de acrilato.

De la misma manera, se han optimizado las condiciones de reacción que permiten la secuencia ROM-d-RCM en derivados 7-oxanorbornénicos 2,3-disustituídos, lo que permite un nuevo y conveniente acceso a sistemas tricíclicos fusionados cuya síntesis se describe por vez primera.

El proceso secuencial ROM-(*en-ino*)-RCM-reacción Diels-Alder, llevado a cabo sobre sistemas 7-oxanorbornénicos 2-mono- ó 2,3-disustituídos por éteres o ésteres acetilénicos ha permitido el acceso a sistemas tetra- o heptacíclicos con estereoquímica bien definida en un total de 6 o 10 centros estereogénicos respectivamente.

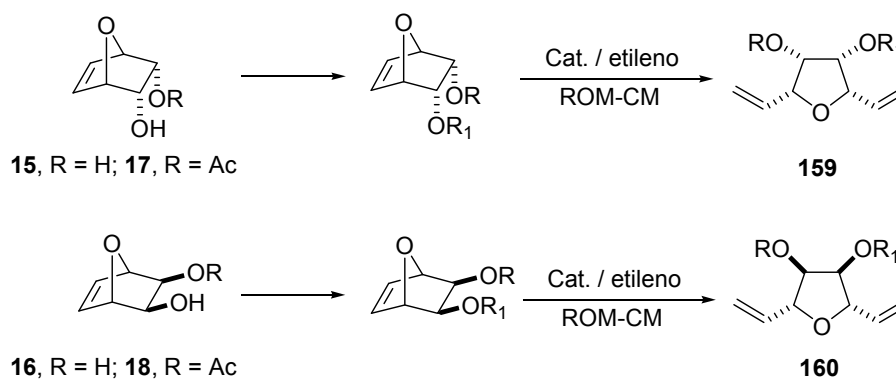
CAPÍTULO 5

Reacciones de eterificación intramolecular en 2,5-divinil-3-acetoxi-4-hidroxitetrahidrofurano

5 Reacciones de eterificación intramolecular en 2,5-divinil-3-acetoxi-4-hidroxitetrahydrofurano.

5.1 Introducción y plan de trabajo.

En un apartado anterior de esta Memoria (véase capítulo 4, apartado 4.4) se describe la preparación de compuestos tetrahydrofuránicos de estructura general **159** y **160** a partir de los derivados 7-oxanorbornénicos **15-18** a través de la secuencia ROM-CM empleando etileno como alqueno de cruce (véase Esquema 49, p. 118, que reproducimos a continuación).



Esquema 49

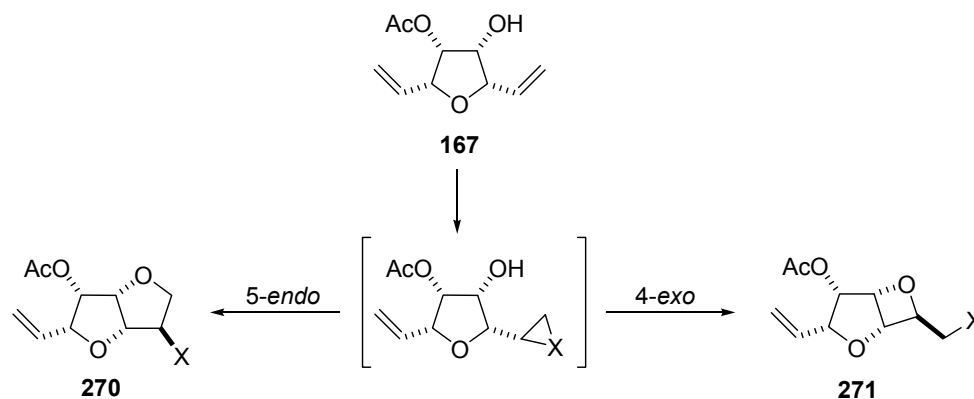
Bajo el punto de vista sintético, una limitación del método podría estribar en la presencia de dos funcionalidades idénticas (dos grupos vinilo) en las posiciones 2 y 5 del esqueleto de tetrahydrofurano. En este sentido, la distinción por vía química de ambos grupos vinilo sería deseable.

Considerando el compuesto **167** como modelo, una posibilidad sería llevar a cabo un proceso de eterificación intramolecular¹⁷⁵ sobre el catión con puente¹⁷⁶ generado a partir del resto vinilo contiguo al grupo hidroxilo libre.

¹⁷⁵ En el capítulo 3 de esta Memoria se ha considerado este mismo tipo de reacciones, si bien en un contexto diferente, la formación de oxetanos tricíclicos. En este sentido, remitimos al lector a la referencia 104, p. 58, que reproducimos a continuación: la formación de sistemas heterocíclicos de diferentes tamaños, mediante procesos de adición electrófila-captura intramolecular es conocida y sistemáticamente empleada desde hace años. Para algunas revisiones generales, véase: a) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3321-3408; b) Perlmutter, P. *Curr. Med. Chem.*, **1996**, *3*, 139-152; c) Perlmutter, P. *Topics in Curr. Chem.*, **1997**, *190*, 87-101; d) Friederickson, M.; Grigg, R. *Org. Prep. Proc. Int.*, **1997**, *29*, 33-62 y 63-116; e) Knight, D. N. *Progress in*

En el caso considerado serían posibles, en principio, dos modos de ciclación (Esquema 77):

- a) Ciclación *5-endo*, que daría lugar al derivado tetrahidrofuránico **270**.
- b) Ciclación *4-exo*, que proporcionaría el oxetano bicíclico **271**.



Esquema 77

La competencia entre ambos caminos de reacción ha sido objeto de numerosos estudios llevados a cabo sobre una amplia variedad de sistemas. Así, por ejemplo, en los alcoholes homoalílicos sencillos ambos procesos tienen lugar,¹⁷⁷ aunque la formación del

Heterocyclic Chem., **2002**, *14*, 19-51. Para una revisión sobre este tipo de procesos en alquinos, véase: f) Larock, R. C. en "Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science", Diederich, F.; Stang, P. J.; Tywinski, R. R. Eds. J. Wiley, Weinheim, **2005**, p. 51-99. Para revisiones específicas en el caso de emplear reactivos de selenio, véase: g) Tiecco, M. *Topics in Curr. Chem.*, **2000**, *208*, 7-54; h) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Temperini, A.; Scarponi, C.; Stervativo, S.; Terlizzi, R.; Tomassini, C. *Arkivoc*, **2006**, 186-206; i) Browne, D. M.; Wirth, T. *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 1893-1903. Para la síntesis de compuestos tetrahidrofuránicos, en particular derivados 2,5-disustituídos, empleando este procedimiento, véase: j) Harmange, J. C.; Figádere, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 1711-1754; k) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 261-290. Para la síntesis de sistemas de siete eslabones ó mayores, véase: l) Rousseau, G.; Homsy, F. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, *26*, 453-461. Para la síntesis de sistemas de cuatro eslabones, β -lactonas y oxetanos, véase: m) Robin, S; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3099-3114.

¹⁷⁶ Un estudio sobre cationes con puente de tres eslabones ha sido previamente resumido en la referencia 93, páginas 62-64.

¹⁷⁷ Véase, por ejemplo: a) Evans, R. D.; Magee J. W.; Schauble J. H. *Synthesis*, **1988**, 862-868. Para un interesante estudio posterior en donde se considera el efecto de la adición de triflato de plata sobre la velocidad del proceso y, en menor extensión, sobre su quimioselectividad, véase: b) Galatsis, P.; Millan, S. D.; Nechala, P.; Ferguson, G. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6643-6651. Para otros estudios sobre la quimioselectividad del proceso, véase: c) Barks, J. M.; Knight, D. W.; Seaman, C. J.; Weingarten, G. G. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7259-7262; d) Jung, M. E.; Nichols, C. J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7667-7670.

derivado tetrahidrofuránico suele ser prioritaria.¹⁷⁸ Ello constituye una aparente desviación de las reglas de Baldwin¹⁷⁹ para la cual se han propuesto diferentes explicaciones.¹⁸⁰ Que nosotros sepamos, no han sido publicados antecedentes sobre procesos de esta naturaleza en compuestos del tipo **167**, por lo que aparte del objetivo previamente descrito que concierne a la diferenciación de ambas subunidades, la consideración de la competencia entre ambos caminos de reacción en sistemas de esta naturaleza constituye un objetivo adicional que hace deseable el estudio propuesto.

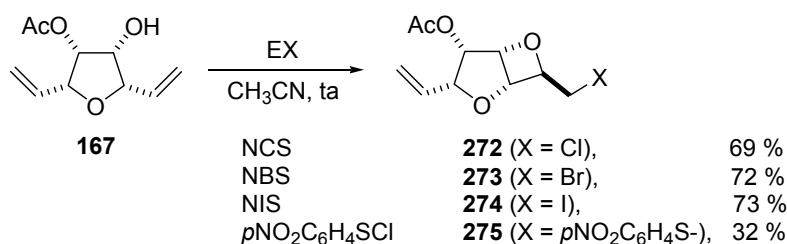
¹⁷⁸ a) Temesvarimajor, E.; Gruber, L.; Tomoskozi, I.; Kovacs, G.; Cseh, G. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4035-4038; b) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Fenton, G.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6511-6514; c) Galatsis, P.; Millan, S. D.; Ferguson, G. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5048-5056; d) Fujita, K.; Murata, K.; Iwaoka, M.; Tomoda, S. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2029-2048; e) Andrey, O.; Ducry, L.; Landais, Y.; Planchenault, D.; Weber, V. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4339-4352; f) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1999**, 2143-2153. Hemos de indicar que la formación exclusiva de oxetanos en procesos de esta naturaleza sólo han sido observados en dos casos aislados, véase la referencia 177c y: g) Rofoo, M.; Roux, M. C.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2481-2484. Obviamente, la formación prioritaria de oxetanos en lugar de tetrahidrofuranos se ha observado cuando la estructura de los alcoholes no permite la ciclación 5-endo. Véanse, por ejemplo: h) Manabe, S.; Enoki, N.; Nishino, C. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2213-2216; i) Manabe, S.; Nishino, C. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3461-3470; j) Paquette, L. A.; Edmondson, S. D.; Monck, N.; Rogers, R. D. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3255-3265; k) de la Torre, M. C.; Maggio, A.; Rodriguez, B. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8007-8017.

¹⁷⁹ Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1976**, 736-738.

¹⁸⁰ La existencia de estados de transición "piramidalizados" que no se corresponden con auténticos procesos 5-endo-trig es una de las razones más consideradas. Véanse las referencias 177b y 178d, previamente citadas.

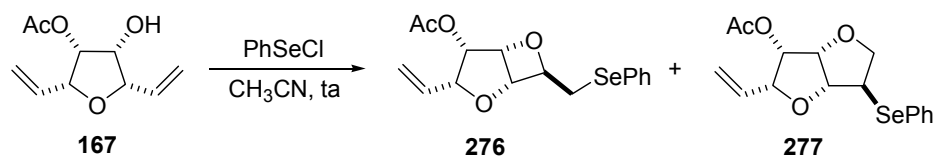
5.2 Resumen de resultados.

La reacción de **167** con NCS, NBS, NIS y cloruro de *p*-nitrofenilsulfanilo en acetonitrilo a temperatura ambiente, proporcionó exclusivamente los oxetanos bicíclicos **272-275** (Esquema 78). En ningún caso se aisló o detectó estructura alguna referible al correspondiente derivado tetrahidrofuránico **270**.



Esquema 78

Hemos de indicar que en el caso de la reacción de **167** con cloruro de fenilselenilo no se consiguió aislar ningún producto con un grado de pureza aceptable, si bien el examen de diferentes fracciones procedentes de la cromatografía del crudo de reacción parece indicar la presencia tanto del oxetano **276** como del derivado tetrahidrofuránico **277** en proporciones no cuantificadas (Esquema 79).

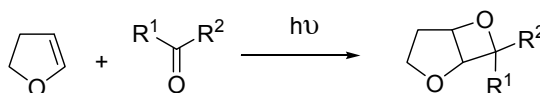


Esquema 79

La formación de los oxetanos **272-275** (sistemas de 2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptano) merece algún comentario adicional. En términos generales, este tipo de compuestos se suelen preparar por cicloadición [2+2] fotoinducida entre aldehídos o cetonas y dihidrofurano¹⁸¹

¹⁸¹ La fotocicloadición de aldehídos aromáticos con furano y 2,3-dihidrofurano fue considerada en profundidad, por primera vez en 1990, véase: a) Griesbeck, A. G.; Stadtmüller, S. *Chem. Ber.*, **1990**, 123, 357-362. Véase también: b) Carless, H. A. J.; Haywood, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1980**, 1067-1068. Para una revisión sobre el empleo de sustratos con estructura de 2,3-dihidrofurano en la síntesis de compuestos heterocíclicos, incluyendo este tipo de proceso, véase: c) Shvekhgeimer, M. G. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1997**, 66, 139-165. Para

(Esquema 80), proceso que forma parte de la bien conocida reacción de Paternò-Büchi.¹⁸² El método aquí descrito no tiene antecedentes.



Esquema 80

Por otra parte, los sistemas 2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptano convenientemente funcionalizados constituyen moldes quirales para la preparación de oligonucleótidos y aminoácidos conformacionalmente restringidos ampliamente empleados con fines terapéuticos y de diagnóstico.¹⁸³

estudios posteriores relacionados, véase: d) Capozzo, M.; D'Auria, M.; Emanuele, L.; Racioppi, R. *J. Photochem. Photobiology: A, Chemistry*, **2007**, *185*, 38-43; e) Plashkevych, O.; Chatterjee, S.; Honcharenko, D.; Pathmasiri, W.; Chattopadhyaya, J. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4716-4726. Véase también: f) Vartanyan, M. M.; Eliseev, O. L.; Skov, K. R.; Karakhnov, R. A. *Chemistry Heterocyclic Comp.*, **1997**, *33*, 625-646.

¹⁸² Primeras publicaciones: a) Paternò, E.; Chieffi, G. *Gazz. Chim. Ital.*, **1909**, *39*, 341-348; b) Büchi, G.; Inman, C. G.; Lipinsky, E. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 4327-4331. Revisiones: c) Bach, T. *Synthesis*, **1998**, 683-703. Para la consideración de diferentes aspectos mecanísticos de la reacción, así como de los factores que gobiernan la diastereoselectividad de la misma, véanse las siguientes referencias seleccionadas: d) Griesbeck, A. G.; Stadtmüller, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1281-1283 (control electrónico sobre la estereoselectividad); e) Griesbeck, A. G.; Buhr, S.; Fiege, M.; Schmickler, H.; Lex, J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3847-3854 (factores que afectan a la estereoselectividad de la reacción, incluyendo efectos del disolvente); f) Kutateladze, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9279-9282 (análisis conformacional de especies biradicales implicadas en la reacción de Paternò-Büchi); g) Adam, W.; Stegmann, V. R. *Synthesis*, **2001**, 1203-1214 (control de la regioselectividad y diastereoselectividad por grupos hidroxilo); h) Adam, W.; Stegmann, V. R.; Weinkotz, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 2452-2453 (efecto de la temperatura sobre la diastereoselectividad de la reacción). En este contexto, véase también: i) Abe, M.; Terazawa, M.; Nozaki, K.; Masuyama, A.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 2527-2530; j) Adam, W.; Stegmann, V. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3600-3607; k) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6532-6533 (cationes radicalicos generados a partir de oxetanos bajo condiciones fotoquímicas: retroreacción Paternò-Büchi); l) Izquierdo, M. A.; Domingo, L. R.; Miranda, M. A. *J. Phys. Chem.*, **2005**, *109*, 2602-2607. La reacción de Paternò-Büchi en estado cristalino también ha sido descrita, véase: m) Kang, T.; Scheffer, J. R. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3361-3364.

¹⁸³ Revisiones: a) Kool, E. T. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1473-1487; b) Kurreck, J. *Eur. J. Biochem.*, **2003**, *270*, 1628-1644. Para algunas referencias posteriores, véase: c) Pradeepkumar, P. I.; Amir Khanov, N. V.; Chattopadhyaya, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 81-92; d) Christensen, N. K.; Andersen, A. K. L.; Schultz, T. R.; Nielsen, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 3738-3748; e) van Well, R. M.; Meijer, M. E. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A.; Overhand, M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2423-2434; f) Opalinska, J. B.; Kalota, A.; Gifford, L. K.; Lu, P. Z.; Jen, K. Y.; Pradeepkumar, P. I.; Barman, J.; Kim, T. K.; Swider, C. R.; Chattopadhyaya, J.; Gewirtz, A. M. *Nucleic Acids Res.*, **2004**, *32*, 5791-5799; g) Pradeepkumar, P. I.; Cheruku, P.; Plashkevych, O.; Acharya, P.; Gohil, S.; Chattopadhyaya, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11484-11499; h) Sharma, P. K.; Petersen, M.; Nielsen, P. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4918-4928; i) Stafforst, T.; Diederichsen, U. *Chem. Comm.*, **2005**, 3430-3432; j) Stafforst, T.; Diederichsen, U. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5376-5380; k) Breeger, S.; von Meltzer, M.; Hennecke, U.; Carell, T. *Chemistry Eur. J.*, **2006**, *12*, 6469-6477; l) Borg, O. A.; Eriksson, L. A.; Durbeej, B. *J. Phys. Chem.*, **2007**, *111*, 2351-2361 (publicación de especial interés al demostrar que la transferencia electrónica es capaz de inducir "efectos reparadores" en fotoproductos procedentes de DNA. Ello enlaza con los aspectos fundamentales de la fotoquímica de oxetanos. En este contexto, véase también: m) Lhiaubet-Vallet, V.; Encinas, S.; Miranda, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12774-12775; n) Friedel, M. G.; Cichon, M. K.; Carell, T. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 1937-1941; o) Srivastava, P.; Barman, J.; Pathmasiri, W.; Plashkevych, O.; Wenska, M.; Chattopadhyaya, J. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4716-4726 y referencias citadas en esta última publicación.

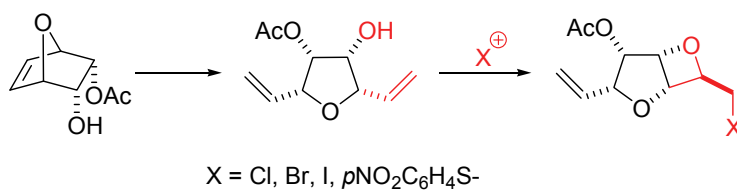
La asignación estructural de los productos obtenidos se realizó considerando los espectros de ^1H y ^{13}C RMN, tratados de manera conjunta con los experimentos DEPT 135, COSY 45, HMBC y HMQC. En la Tabla 22 se muestra la comparación de los datos espectroscópicos para los productos **272-275**.

Disolvente	272	273	274	274	275
	CDCl_3	CDCl_3	C_6D_6	CDCl_3	C_6D_6
$-\text{CH}=\text{CH}_2$	6.07	6.08	5.94	6.10	6.07
$-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$	5.40	5.40	5.04	5.38	5.36
$-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$	5.38	5.37	5.02	5.37	5.33
H_2	4.42	4.45	4.40	4.49	4.29
H_{2a}	4.35	4.38	4.06	4.47	4.28
H_4	4.47	4.57	3.99	4.56	4.51
H_5	5.28	5.29	4.96	5.29	5.19
H_{5a}	4.42	4.46	4.26	4.48	4.24
$-\text{CH}_2\text{I}$	3.93	3.77	3.42	3.56	3.48
$-\text{CH}_2\text{I}$	3.79	3.61	3.19	3.42	3.38
CH_3CO_2-	2.16	2.15	1.52	2.15	2.04
CH_{Ar}	-	-	-	-	8.11-8.05
CH_{Ar}	-	-	-	-	7.38-7.32

Tabla 22

La estereoquímica de los productos finales **272-275** viene determinada por la estereoquímica del compuesto **167**.

A Convenient Entry to Functionalized 2,6-Dioxabicyclo[3.2.0]heptane Derivatives



A Convenient Entry to Functionalized 2,6-Dioxabicyclo[3.2.0]heptane Derivatives

Ana Aljarilla, Joaquín Plumet*

Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, 28040 Madrid, Spain

Fax: 34913944103

E-mail: plumety@quim.ucm.es

Abstract: The synthesis of functionalized 2,6-dioxabicyclo[2.2.1]heptane derivatives through 4-*exo* electrophilic heteroatom cyclization of 2,5-divinyl-3-acetoxy-4-hydroxy-tetrahydrofurans is described.

Key words: oxetanes, electrophilic addition, tetrahydrofurans, dioxabicyclo[3.2.0]heptane

The oxetane ring system¹ constitutes subunit of important naturally occurring compounds such as taxoids,² thromboxane A₂ (TXA₂),³ the anti-AIDS agent oxetanocin A,⁴ the aminoacid oxetin⁵ and the marine natural product dictyoxetane.⁶ Also some

¹ See, for instance: a) Comprehensive Heterocyclic Chemistry III (1995-2007); 15 Volume set. Vol. 2: *Four-Membered Rings*. Katrizky, A.; Ramsden, Ch.; Scriven, E.; Taylor, R. Eds., Elsevier, **2008**. See also: b) Eicher, T.; Hauptman, S.; Speicher, A. in "*Four-Membered Heterocycles*". The Chemistry of Heterocycles. Chapter 4. Wiley-VCH, **2003**.

² Recent review: a) Maheswari, P.; Garg, S.; Kumar, A. *Biotechnology and Molecular Biology Rev.* **2008**, *3*, 71. For synthetic aspects, see: b) Kingston, D. G. I.; Jagtap, P. G.; Yuan, H.; Samala, L. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2002**, *84*, 53.

³ For a review on physiology and pharmacology of TXA₂, see: a) Nakahata, N. *Pharmacology and Therapeutics* **2008**, *118*, 18. For general aspects on the synthesis of tromboxanes, see: b) "*New Synthetic Routes of Prostaglandins and Thromboxane*", Roberts, S. M.; Scheimann, F., Eds. Academic Press, NY, **1982**.

⁴ For a review on the synthesis of oxetanocin A and related unusual nucleosides, see: Ichikawa, E.; Kato, K. *Synthesis* **2002**, 1.

⁵ a) Omura, S.; Murata, M.; Imamura, N.; Iwai, Y.; Tanaka, H.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1324. For the synthesis of this compound, see: b) Kawahata, Y.; Takatsuto, S.; Ikekawa, N.; Murata, M.; Owora, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3102. See also: c) Blauvelt, M. L.; Howell, A. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 517 and references therein.

⁶ a) Pullaiah, K. C.; Surapaneni, R. K.; Rao, C. B.; Albizati, K. F.; Sullivan, B. W.; Faulkner, D. J.; He, C. H.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3665. For synthetic efforts towards the preparation of this compound, see: b) Reinecke, J.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 368; c) Marshall, K. A.; Mapp, A. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9135; d) Wittenberg, J.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259; e) Proemmel, S.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6199.

neoclerodane,⁷ ent-kaurene⁸ and ent-trachylobane diterpenoids⁹ enclose the oxetane subunit as well as several eight-membered cyclic ethers of the laurenan family.¹⁰ On the other hand oxetanes are valuable monomers in anionic,¹¹ cationic¹² and Lewis acid-mediated carbonylative polymerizations.¹³ Finally the use of oxetanes as synthetic intermediates¹⁴ or as useful tools in drug discovery¹⁵ is today well recognized.

The 2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptane skeleton **1** (Figure 1), a bicyclic oxetane, has attracted considerable attention in recent years because it constitutes a “sugar” subunit of several conformationally restricted nucleosides. These compounds have been intensively investigated as building blocks for oligonucleotides with important therapeutic and diagnostic applications.¹⁶ The “oxetane T” **2** (Figure 1) is an example of this type of molecules.¹⁷

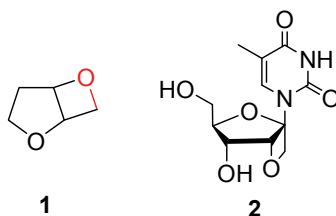


Figure 1 The 2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptane ring-system (**1**) and “oxetane T” (**2**).

⁷ a) de la Torre, M. C.; Maggio, A.; Rodríguez, B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8007 and referents therein. See also: b) Al-Yahya, M. A.; El-Ferally, F. S.; Dunbar, D. C.; Muhammad, I. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 409.

⁸ Han, O.; Zhang, J.; Lu, Y.; Wu, Y.; Zheng, O.; Sun, H. *Planta medica* **2004**, *70*, 581.

⁹ Li, C.; Lee, D.; Graf, T. N.; Phifer, S. S.; Nakanishi, Y.; Burgess, J. P.; Riswan, S.; Setyowati, F. M.; Saribi, A. M.; Soejarto, D. D.; Farnsworth, N. R.; Falkinham, J. D.; Kroll, D. J.; Kinghorn, A. D.; Wani, M. C.; Oberlies, N. H. *Org. Lett.* **2005**, *5*, 5709.

¹⁰ Sugimoto, M.; Suzuki, T.; Hagiwara, H.; Hoshi, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1109 and references therein.

¹¹ See, for instance: Kudo, H.; Morita, A.; Nishikubo, T. *Polymer J.* **2003**, *35*, 88 and references therein.

¹² Bouchékif, H.; Philbin, M. I.; Colclough, E.; Mass, A. J. *Chem. Comm.* **2005**, 3870.

¹³ For recent accounts see: a) Darensbourg, D. J.; Moncada, A.; Choi, W.; Reibenspies, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6523; b) Permana, Y.; Nakano, K.; Yamashita, M.; Watanabe, D.; Noziki, J. *Chemistry Asian J.* **2008**, *3*, 710 and references quoted in these papers.

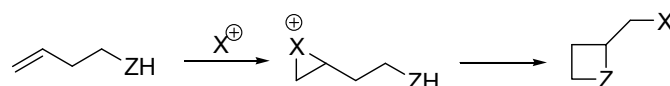
¹⁴ See reference 1. For other selected reviews, see: a) Carless, H. A. J. in “*Synthetic Organic Photochemistry*”. Horspool, W. M. Ed. Plenum Press, N. Y. **1984**, p. 425; b) Porca, J. A.; Schreiber, S. L. in “*Comprehensive Organic Synthesis*”. Trost, M. B. Ed., Pergamon Press, N. Y. **1991**, Vol. 5, p. 168; c) Griesbeck, A. G. in “*Organic Photochemistry and Photobiology*”. Horspool, W. M.; Song, P. Eds., CRC Press, N. Y. **1995**, p. 522 and 550; d) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683. For other selected, further references, see: e) Kanoh, S.; Naka, M.; Mishicura, T.; Motoi, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7049; f) Dussault, P. H.; Trullinger, T. K.; Noor-e-Aim, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4591; g) Dei, P.; Dussault, P. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4333. See also: h) Wuitschik, G.; Roger-Evans, M.; Buckl, A.; Bernasconi, M.; Märki, M.; Godel, T.; Fischer, H.; Wagner, B.; Parrilla, I.; Schuler, F.; Schneider, J.; Alker, A.; Schmeizer, W. B.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4512.

¹⁵ Wuitschik, G.; Roger-Evans, M.; Müller, K.; Fischer, H.; Wagner, B.; Schuler, F.; Polonchuck, L.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7736.

¹⁶ Reviews: a) Kool, E. T. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1473; b) Meldgaard, M.; Wengel, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3539; c) Kurreck, J. *Eur. J. Biochem.* **2003**, *270*, 1628.

¹⁷ a) Honcharenko, D.; Varghese, O. P.; Plashkevych, O.; Barman, J.; Chattopadhyaya, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 299 and references therein. See also: b) Plashkevych, O.; Chatterjee, S.; Honcharenko, D.; Pathmasiri, W.; Chattopadhyaya, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4716.

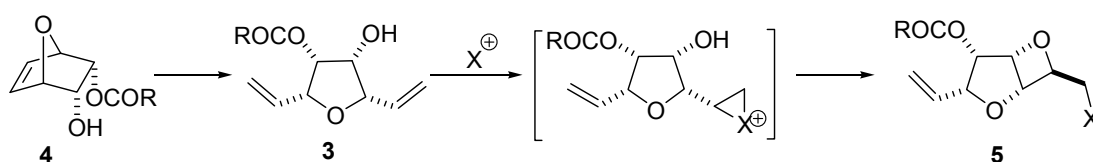
Usually compounds of the type **1** have been synthesized by photochemical cycloaddition reactions of 2,3-dihydrofuran derivatives and carbonyl compounds (the Paternò-Büchi reaction).¹⁸ An alternative to this procedure is the 4-*exo* electrophilic heteroatom cyclization of homoallylic alcohols (Scheme 1).¹⁹



Scheme 1 The 4-*exo* heteroatom electrophilic cyclization.

Recently²⁰ we have described a convenient route to 2,5-divinyl-3-acyloxy-4-hydroxytetrahydrofuran derivatives **3** starting from the oxabicyclic compound **4** via ring-opening metathesis (ROM)-cross metathesis (CM) tandem reactions (Scheme 2).

Compounds **3** show an homoallylic alcohol functionality and, in this way, the electrophilic addition to the double bond at position 5 could be an interesting procedure for the preparation of functionalized 2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptane derivatives such as **5** (Scheme 2). In addition, this reaction may constitute a possibility for the differentiation of both double bonds at position 2 and 5.



Scheme 2 Proposed synthetic approach to functionalized 2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptane derivatives **5** from oxabicyclic precursors **4**.

The reaction of compound **6**²¹ as model with *N*-chlorosuccinimide (NCS), *N*-bromosuccinimide (NBS), *N*-iodosuccinimide (NIS) and *p*-nitrophenylsulfanyl chloride

¹⁸ First reports: a) Paternò, E.; Chieffi, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1909**, *39*, 341; b) Büchi, G.; Inman, C. G.; Lipinsky, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327. For a selected review on the intramolecular Paternò-Büchi reaction see reference 14d. For a selected review on the use of 2,3-dihydrofurans in the synthesis of heterocyclic compounds, including the Paternò-Büchi reaction, see: c) Shvekhgeimer, M. G. A. *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *66*, 139.

¹⁹ Review: Robin, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3099. See in particular, p. 3105-3109.

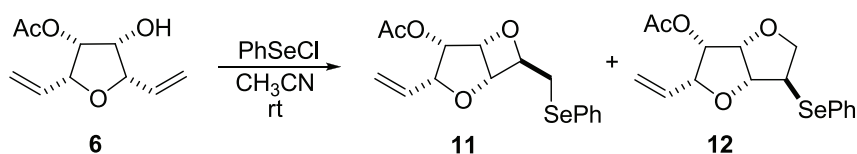
²⁰ Aljarilla, A.; Plumet, J. *Synthesis* **2008**, 3516.

(NPSC) afforded the expected oxetanes **7-10** in moderate-good yields. The results are summarized in Table 1.²²

Table 1 Synthesis of oxetanes **7-10** by electrophilic heteroatom cyclization.

Entry	Reagent	Time (days)	Compound	X	Yield
1	NCS	9	7	Cl	69
2	NBS	9	8	Br	72
3	NIS	6	9	I	73
4	NPSC	9	10	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ S-	32

In the case of the reaction of **6** with phenylselenenyl chloride (9 days, rt, CH₃CN) a complex reaction mixture was obtained. After purification of the reaction crude by column chromatography (SiO₂, hexane-AcOEt, 7:3) fractions which NMR data assignable respectively to oxetane **11** and tetrahydrofuran **12** were obtained (Scheme 3). Unfortunately we were unable to obtain pure sample of compounds **11** or **12**. It should be pointed out that the concurrence between oxetane and tetrahydrofuran formation in electrophilic selenocyclizations has been previously observed.²³



Scheme 3 Probably result of the reaction of **6** with phenylselenenyl chloride.

²¹ Although compound **6** may be obtained in enantiomerically enriched form (see reference 20), racemic form has been used in this work.

²² *General procedure:* To a solution of 1.0 eq. of **6** in 6.5 mL of acetonitrile, 1.1 eq. of the reagent was added. The mixture was stirred under Ar at r.t. After the reaction time, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane-AcOEt 7:3). The structure of compounds 7-10 was confirmed by spectroscopic (¹H NMR, ¹³C NMR, IR) and combustion analysis. The assignments of proton (¹H NMR) and carbon (¹³C NMR) signals have been secured by DEPT 135, COSY-45 HMQC and HMBC experiments. Full details and copy of the spectra of compounds 7-10 can be obtained upon request to the senior author.

²³ de Weghe, P. V.; Bourg, S.; Eustache, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7365.

In summary, in this report the electrophilic heterocyclization of conveniently substituted 2,5-divinyltetrahydrofuran derivatives is described. The method allows for the preparation of functionalized 2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptane. In the case of the halo- and sulfano heterocyclization the oxetane is the only product observed, whereas the selenyl heterocyclization probably afforded a mixture of oxetane and tetrahydrofuran ring systems. The described reactions also allowed for the chemical differentiation of both double bonds at position 2 and 5 of the starting materials.

Acknowledgment

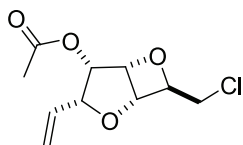
Ministerio de Educación y Ciencia, Spain (Project CTQ-2006-15279-03-01) is gratefully thanked for financial support. One of us (A. A.) thanks Ministerio de Educación y Ciencia for a predoctoral grant.

5.3 Parte experimental.

5.3.1 Eterificación intramolecular: procedimiento general de síntesis de los productos 272-275.

A una disolución de 1.0 mmol de 2,5-divinil-3-acetoxi-4-hidroxitetrahydrofurano **167** en CH₃CN (50 mL/mmol) a temperatura ambiente y con agitación, se añadió 1.1 mmol de agente electrófilo y se dejó reaccionar hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). Una vez terminada la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto final se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:acetato de etilo, 7:3).

5.3.1.1 Síntesis de 5-acetoxi-2-clorometil-4-vinil-2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptano **272**.



A partir de 25 mg de **167** (0.13 mmol) en 6.3 mL de CH₃CN y 18 mg de NCS (0.14 mmol), tras 9 días de reacción, se obtuvieron 20 mg de **272** (69 %) como aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.07 (ddd, 1 H, *J* = 17.20, 10.20, 7.40 Hz, -CH=CH₂), 5.40 (dm, 1 H, *J* = 17.20 Hz, -CH=CH_{2trans}), 5.38 (dm, 1 H, *J* = 10.20 Hz, -CH=CH_{2cis}), 5.28 (d, 1 H, *J* = 2.60 Hz, H₅), 4.47 (d, 1 H, *J* = 7.40 Hz, H₄), 4.42 (m, 2 H, H₂, H_{5a}), 4.35 (s, 1 H, H_{2a}), 3.93 (dd, 1 H, *J* = 10.50, 8.70 Hz, -CH₂Cl), 3.79 (dd, 1 H, *J* = 10.50, 5.90 Hz, -CH₂Cl), 2.16 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.18 (CH₃CO₂-), 132.89 (-CH=CH₂), 120.99 (-CH=CH₂), 83.70 (C₄), 82.41 (C₂ ó C_{5a}), 79.63 (C_{2a}), 76.23, 75.99 (C₅, C₂ ó C_{5a}), 40.21 (-CH₂Cl), 20.85 (CH₃CO₂-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 2925, 2853, 1744, 1230, 1084, 1046, 737 cm⁻¹.

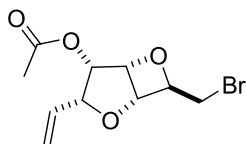
MS m/z 255 (M + Na)⁺.

Análisis elemental de C₁₀H₁₃ClO₄ (232.05):

Calculado C: 51.62, H: 5.63.

Encontrado C: 51.39, H: 5.38.

5.3.1.2 Síntesis de 5-acetoxi-2-bromometil-4-vinil-2,6- dioxabicyclo[3.2.0]heptano 273.



A partir de 25 mg de **167** (0.13 mmol) en 6.3 mL de CH₃CN y 35 mg de NBS (0.14 mmol), tras 9 días de reacción, se obtuvieron 25 mg de **273** (72 %) como aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.08 (ddd, 1 H, *J* = 17.20, 10.40, 7.50 Hz, -CH=CH₂), 5.40 (dm, 1 H, *J* = 17.20 Hz, -CH=CH_{2trans}), 5.37 (dm, 1 H, *J* = 10.40 Hz, -CH=CH_{2cis}), 5.29 (d, 1 H, *J* = 2.60 Hz, **H**₅), 4.57 (d ancho, 1 H, *J* = 7.60 Hz, **H**₄), 4.46 (d ancho, 1 H, *J* = 2.60 Hz, **H**_{5a}), 4.45 (dd, 1 H, *J* = 8.70, 5.70 Hz, **H**₂), 4.38 (s, 1 H, **H**_{2a}), 3.77 (dd, 1 H, *J* = 9.90, 8.70 Hz, -CH₂Br), 3.61 (dd, 1 H, *J* = 9.90, 5.70 Hz, -CH₂Br), 2.15 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.61 (CH₃CO₂-), 133.32 (-CH=CH₂), 121.49 (-CH=CH₂), 84.14 (C₄), 82.68 (C₂ ó C_{5a}), 80.30 (C_{2a}), 76.78, 76.67 (C₅, C₂ ó C_{5a}), 28.59 (-CH₂Br), 21.29 (CH₃CO₂-) ppm.

IR (CHCl₃) ν 2920, 1743, 1230, 1087, 1043, 736 cm⁻¹.

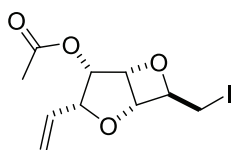
MS m/z 299 (M + Na)⁺.

Análisis elemental de C₁₀H₁₃BrO₄ (276.00):

Calculado C: 43.34, H: 4.73.

Encontrado C: 43.51, H: 4.97.

5.3.1.3 Síntesis de 5-acetoxi-2-iodometil-4-vinil-2,6- dioxabicyclo[3.2.0]heptano 274.



A partir de 25 mg de **167** (0.13 mmol) en 6.5 mL de CH₃CN y 32 mg de NIS (0.14 mmol), tras 6 días de reacción, se obtuvieron 30 mg de **274** (73 %) como aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.10 (ddd, 1 H, *J* = 17.20, 10.30, 7.50 Hz, -CH=CH₂), 5.38 (ddd, 1 H, *J* = 17.20, 1.50, 0.90 Hz, -CH=CH_{2trans}), 5.37 (ddd, 1 H, *J* = 10.30, 1.50, 0.90 Hz, -CH=CH_{2cis}), 5.29 (d, 1 H, *J* = 2.70 Hz, **H**₅), 4.56 (d, 1 H, *J* = 7.50 Hz, **H**₄), 4.49 (dd, 1 H, *J* = 9.00, 5.70 Hz, **H**₂), 4.48 (d, 1 H, *J* = 2.70 Hz, **H**_{5a}), 4.47 (s, 1 H, **H**_{2a}), 3.56 (dd, 1 H, *J* = 9.90, 9.00 Hz, -CH₂I), 3.42 (dd, 1 H, *J* = 9.90, 5.70 Hz, -CH₂I), 2.15 (s, 3 H, CH₃CO₂-) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 170.55$ (CH_3CO_2^-), 133.36 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 121.45 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 84.12 (C_4), 83.17 (C_2), 80.66 (C_{2a}), 77.09, 77.07 (C_5 , C_{5a}), 21.23 (CH_3CO_2^-), 1.82 ($-\text{CH}_2\text{I}$) ppm.

^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz): $\delta = 5.94$ (ddd, 1 H, $J = 17.20, 10.40, 7.50$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04 (dm, 1 H, $J = 17.20$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.02 (dm, 1 H, $J = 10.40$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 4.96 (d, 1 H, $J = 2.70$ Hz, H_5), 4.40 (dd, 1 H, $J = 9.60, 5.70$ Hz, H_2), 4.26 (d, 1 H, $J = 2.70$ Hz, H_{5a}), 4.06 (s, 1 H, H_{2a}), 3.99 (d, 1 H, $J = 7.50$ Hz, H_4), 3.42 (dd, 1 H, $J = 9.30, 8.70$ Hz, $-\text{CH}_2\text{I}$), 3.19 (dd, 1 H, $J = 9.30, 5.70$ Hz, $-\text{CH}_2\text{I}$), 1.52 (s, 3 H, CH_3CO_2^-) ppm.

^{13}C RMN (C_6D_6 , 75 MHz): $\delta = 169.75$ (CH_3CO_2^-), 134.20 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.42 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 83.71 (C_4), 83.06 (C_2), 80.88 (C_{2a}), 77.26 (C_5), 76.91 (C_{5a}), 19.95 (CH_3CO_2^-), 2.18 ($-\text{CH}_2\text{I}$) ppm.

IR (CHCl_3) ν 2929, 2851, 1744, 1232, 1047 cm^{-1} .

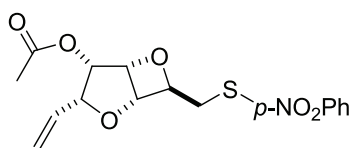
MS m/z 347 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

Análisis elemental de $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IO}_4$ (323.99):

Calculado C: 37.06, H: 4.04.

Encontrado C: 37.31, H: 4.29.

5.3.1.4 Síntesis de 5-acetoxi-2-[(4-nitrofenil)sulfanilmetil]-4-vinil-2,6-dioxabicyclo [3.2.0]heptano 275.



A partir de 30 mg de **167** (0.15 mmol) en 7.6 mL de CH_3CN y 32 mg de $p\text{-NO}_2\text{PhSCL}$ (0.17 mmol), tras 9 días de reacción, se obtuvieron 17 mg de **275** (32 %) como aceite amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8.11\text{-}8.05$ (m, 2 H, 2 x CH_{Ar}), 7.38-7.32 (m, 2 H, 2 x CH_{Ar}), 6.07 (ddd, 1 H, $J = 17.30, 10.50, 7.70$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.36 (dm, 1 H, $J = 17.30$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.33 (dm, 1 H, $J = 10.50$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$), 5.19 (d, 1 H, $J = 2.50$ Hz, H_5), 4.51 (d ancho, 1 H, $J = 7.70$ Hz, H_4), 4.29 (dd, 1 H, $J = 8.80, 5.90$ Hz, H_2), 4.28 (s, 1 H, H_{2a}), 4.24 (d, 1 H, $J = 2.50$ Hz, H_{5a}), 3.48 (dd, 1 H, $J = 13.60, 8.80$ Hz, $-\text{CH}_2\text{S-}$), 3.38 (dd, 1 H, $J = 13.60, 5.90$ Hz, $-\text{CH}_2\text{S-}$), 2.04 (s, 3 H, CH_3CO_2^-) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 170.68$ (CH_3CO_2^-), 146.92 (S- C_{Ar}), 145.57 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-NO}_2$), 133.41 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 126.93 (2 x CH_{Ar}), 124.50 (2 x CH_{Ar}), 121.53 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 84.94 (C_4), 81.78, 80.00, 77.61 (C_2 , $\text{C}_{2\text{a}}$, $\text{C}_{5\text{a}}$), 76.74 (C_5), 30.53 ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 21.33 (CH_3CO_2^-) ppm.

IR (CHCl_3) ν 3100, 2925, 2854, 1745, 1595, 1341, 1188, 1092, 991 cm^{-1} .

MS m/z 374 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

Análisis elemental de $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ (351.08):

Calculado C: 54.69, H: 4.88.

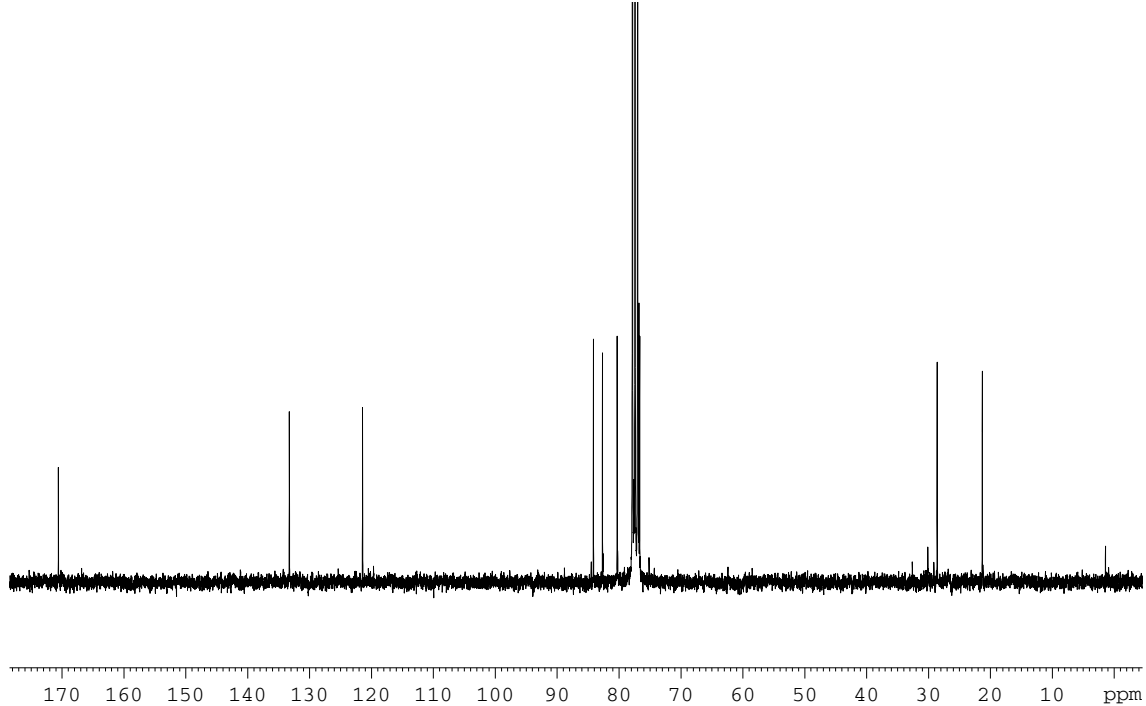
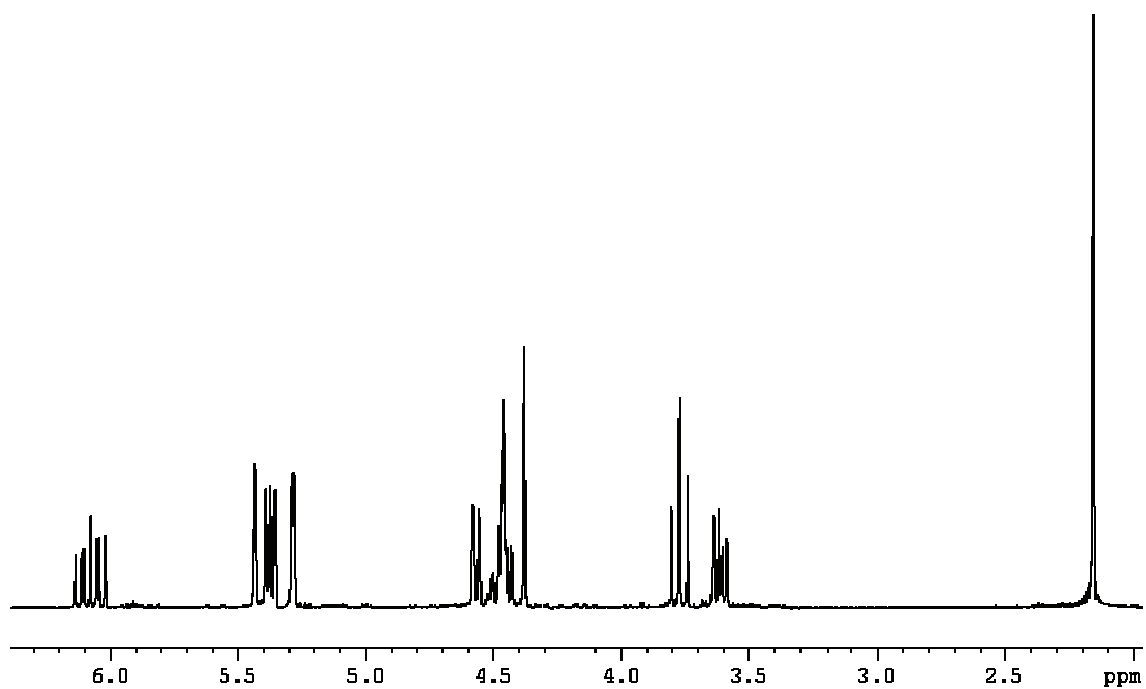
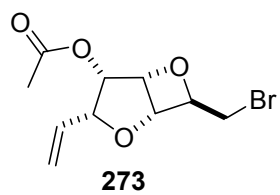
Encontrado C: 54.93, H: 5.12.

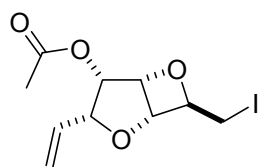
5.4 Conclusiones.

Como extensión a la síntesis de tetrahidrofuranos tetrasustituidos descrita en el apartado 4.4 de esta Memoria, en este capítulo se han diferenciado químicamente los restos vinilo en posiciones 2 y 5 de los tetrahidrofuranos previamente obtenidos mediante un proceso de eterificación intramolecular para el caso del hidroxiderivado **167**.

La reacción transcurrió convenientemente cuando se emplearon halógenos (Cl, Br, I) y azufre (*p*-NO₂PhS-), mientras que cuando el electrófilo fue selenio (PhSe-) se dio una posible competencia entre los dos modos de ciclación, 4-*exo* y 5-*endo*.

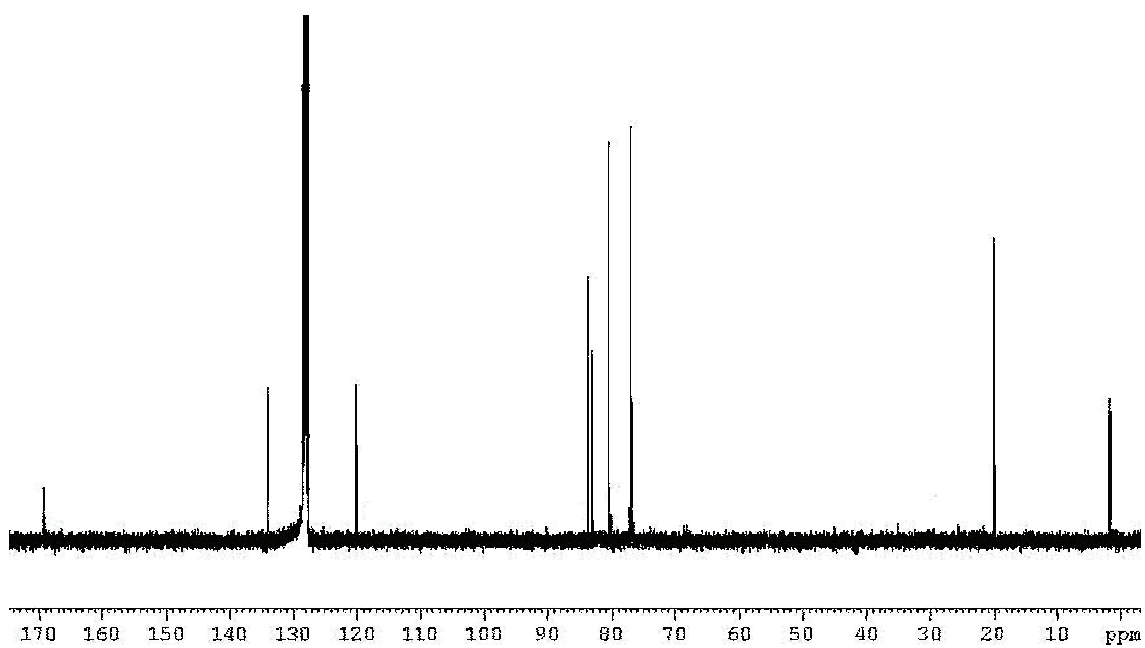
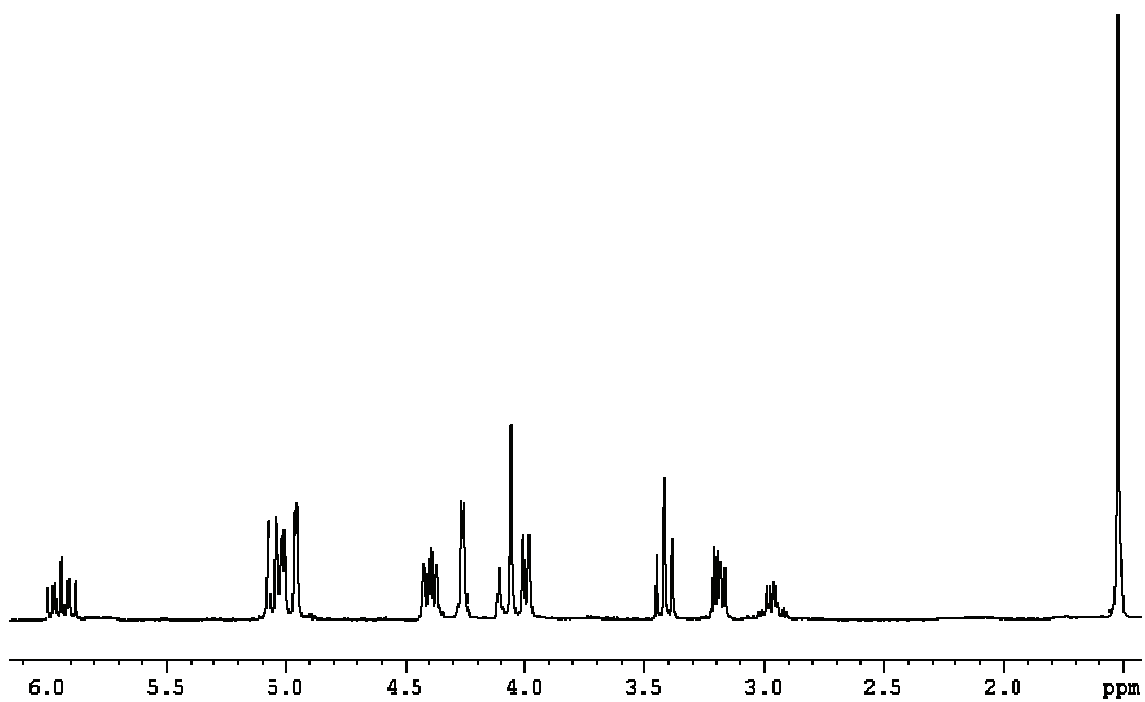
El método descrito proporcionó un nuevo y conveniente acceso a derivados del esqueleto de 2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptano.

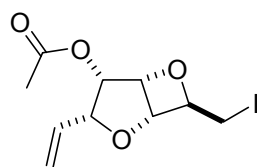




274

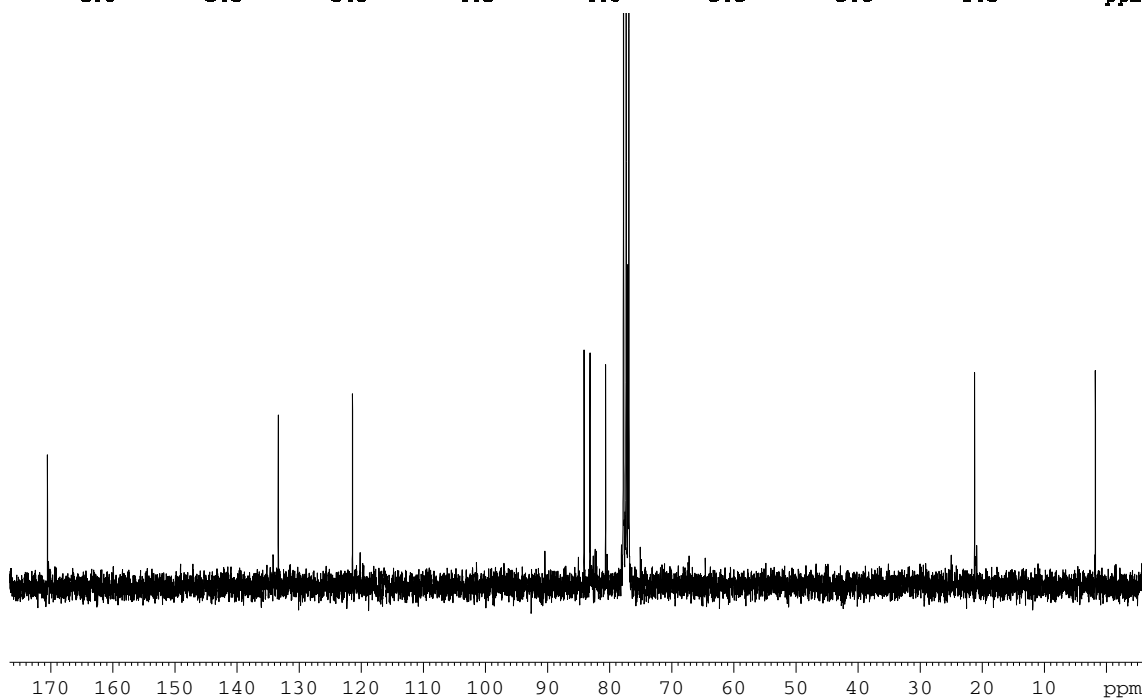
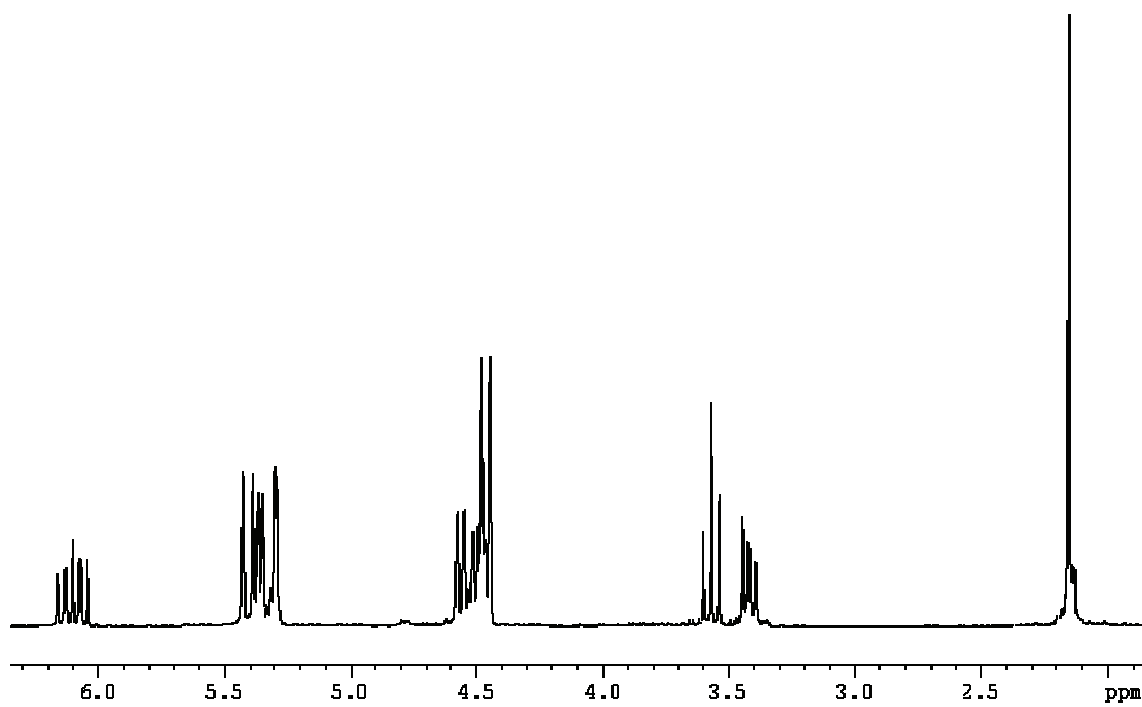
C₆D₆

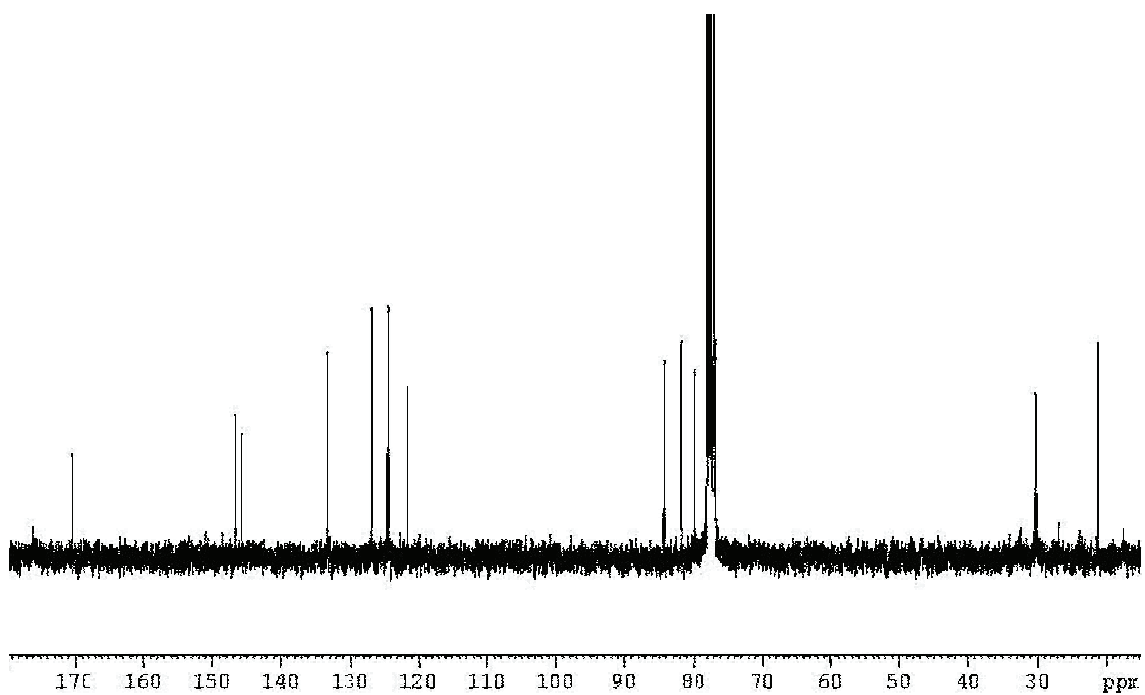
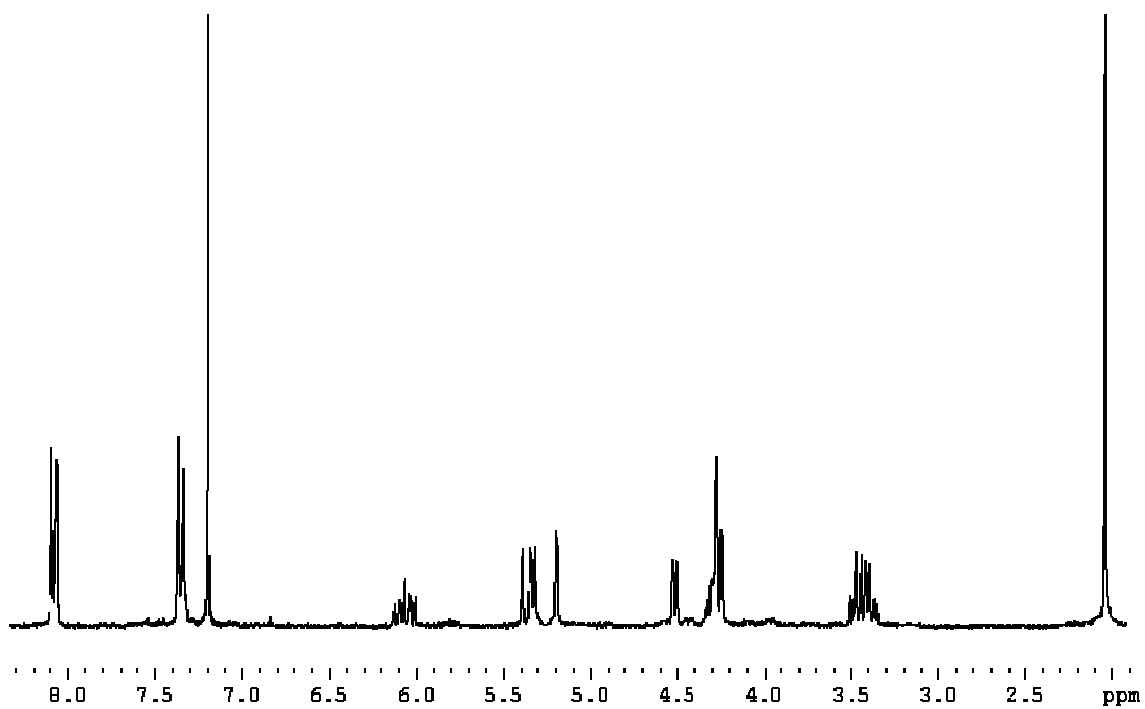
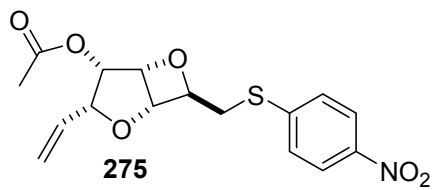




274

CDCl₃





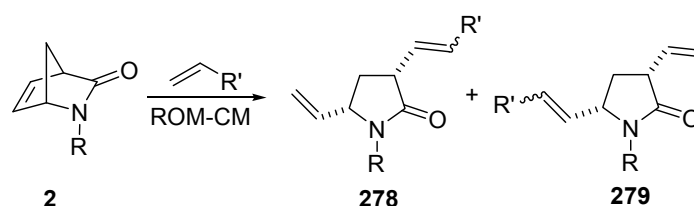
CAPÍTULO 6

Secuencias ROM-CM y ROM-RCM en sistemas 2-aza-3-oxonorbornénicos

6 Secuencias ROM-CM y ROM-RCM en sistemas 2-aza-3-oxonorbornénicos.

6.1 Introducción y plan de trabajo.

La aplicación de las reacciones de metátesis a la preparación de compuestos heterocíclicos¹⁸⁴ y, en particular heterociclos nitrogenados,¹⁸⁵ ha sido objeto de numerosos estudios. En particular, la lactona **2** (R = H) comercialmente accesible en sus dos formas enantioméricamente puras,¹⁸⁶ ha sido empleada para la preparación de pirrolidinonas a través de secuencias ROM-CM (Esquema 81)¹⁸⁷ y pirrolizidin-3-onas mediante procesos tandem ROM-CM-RCM (Esquema 82).¹⁸⁸



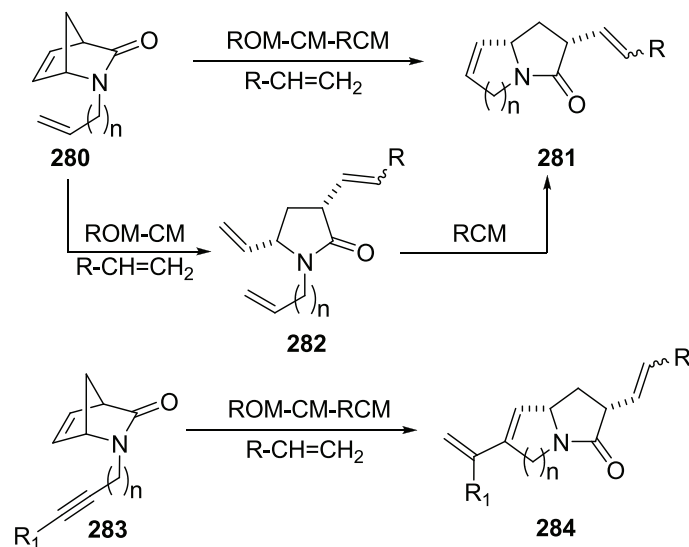
Esquema 81

¹⁸⁴ Véanse las siguientes referencias citadas con anterioridad: a) ref. 5b: Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2199-2138 (síntesis de heterociclos oxigenados y nitrogenados empleando reacciones de metátesis tandem); b) ref. 123a: a) Arjona, O.; Csákÿ, A. G.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 611-622 (revisión sobre metátesis secuencial en sistemas 7-oxabicyclicos); c) ref. 1k: Medel, R.; Plumet, J. en “*Targets in Heterocyclic System*”, Attanasi, O.; Spinelli, D. Eds., ICS, **2004**, Vol. 8, p. 162-186; d) Véase también: Walters, M. A. “*Recent Advances in the Synthesis of Heterocycles via RCM*” en “*Progress in Heterocyclic Chemistry*”, Gribble, G. W.; Joule, J. A. Editores. Pergamon Press N. Y. **2003**, Vol. 15, p. 1-36.

¹⁸⁵ Véanse las siguientes referencias citadas con anterioridad: a) ref. 129a: Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta*, **2003**, *36*, 93-105 (metátesis cruzada en compuestos nitrogenados); b) ref. 5e: Khota, S.; Lahiri, K. *Synlett*, **2007**, 2767-2784 (síntesis de compuestos policíclicos por metátesis tandem). Véase también: c) Phillips, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichim. Acta*, **1999**, *32*, 75-89; d) Compain, P. *Adv. Synth. Catalysis*, **2007**, *349*, 1829-1846.

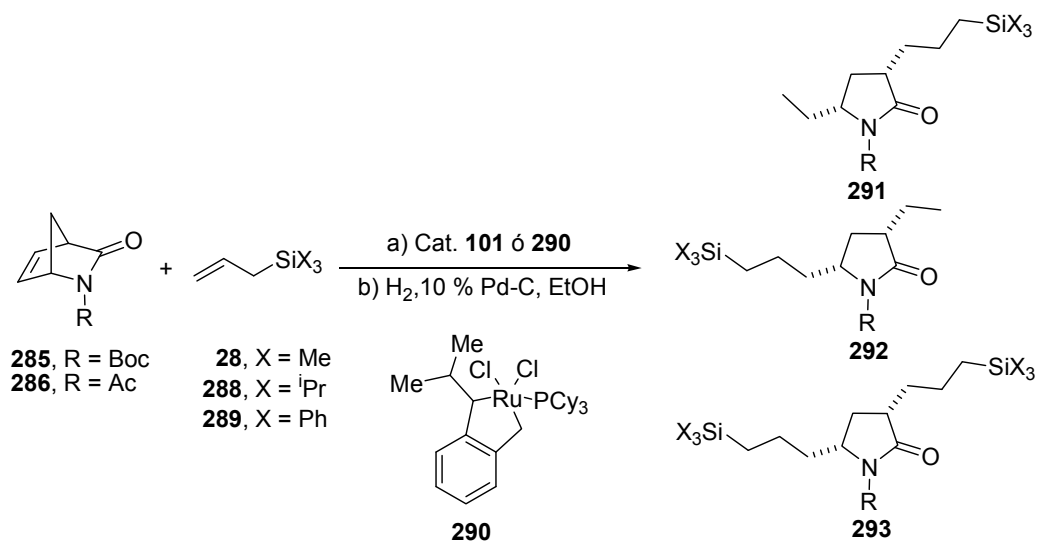
¹⁸⁶ Véase ref. 2: **(1S)-(+)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona**: referencia Sigma-Aldrich 441287. Precio 109.00 euros/g. **(1R)-(-)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona**: referencia Sigma-Aldrich 441279. Precio 114.50 euros/g.

¹⁸⁷ La primera publicación sobre el empleo de este sustrato en reacciones ROM-CM se debe a Blechert y col: a) Schneider, M. F.; Lucas, N.; Velder, J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 257-259. Posteriormente los grupos de Ishikura y Avenoza han desarrollado este método partiendo del sustrato **2** con diferentes tipos de sustitución sobre el átomo de nitrógeno y empleando diferentes alquenos de cruce, véanse: b) Ishikura, M.; Saijo, M.; Hino, A. *Heterocycles*, **2003**, *57*, 241-244; c) Ishikura, M.; Saijo, M.; Hino, A. *Heterocycles*, **2003**, *59*, 573-585; d) Ishikura, M.; Hasunuma, M.; Yanada, K. *Heterocycles*, **2005**, *65*, 2587-2592; e) Mori, M.; Wakamatsu, H.; Sato, Y.; Fujita, R. *J. Mol. Catal.*, **2006**, *254*, 64-67; f) Wakamatsu, H.; Sato, Y.; Fujita, R.; Mori, M. *Heterocycles*, **2006**, *67*, 89-93; g) Carreras, J.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1235-1238.



Esquema 82

En términos generales, el conjunto de procedimientos descritos en los Esquemas 81 y 82 presentan algunas limitaciones. Por ejemplo, en lo que concierne a la transformación indicada en el Esquema 81, la reacción de los compuestos **285** y **286** con los alilsilanos **28**, **288**, **289** empleando los catalizadores **101** y **290**, dio lugar tras hidrogenación catalítica de la masa de reacción a una mezcla de los productos **291-293**, en proporciones variables dependientes del catalizador empleado y su concentración, entre otras variables experimentales (Esquema 83).^{187c}



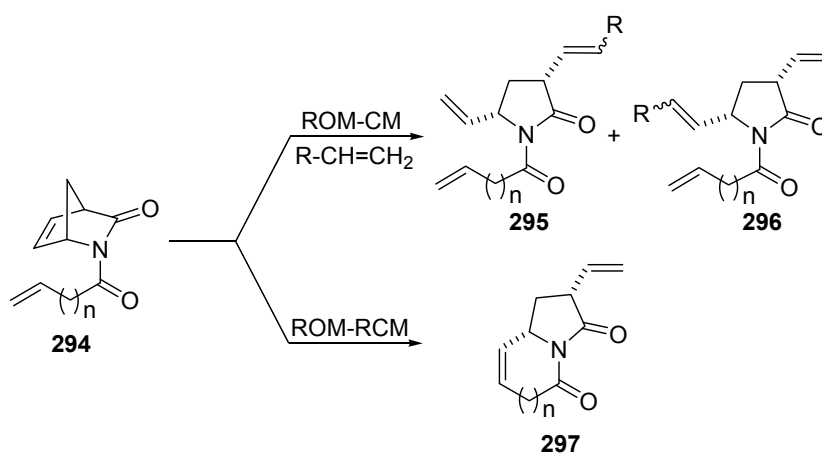
Esquema 83

¹⁸⁸ a) Arjona, O.; Csáky, A. G.; Medel, R.; Plumet, J. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1380-1383; b) Arjona, O.; Csáky, A. G.; León, V.; Medel, R.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 565-567.

Por otra parte, la transformación directa de los compuestos del tipo **280** en **281** solo fue posible con rendimientos moderados (55-65 %) para $n = 2$ y 3, empleando etileno como alqueno de cruce. En los restantes casos ($n = 1$ y 4) se obtuvieron rendimientos modestos de las pirrolidionas **282**.^{188a y 189} Estas últimas fueron, tras su aislamiento, transformadas en los compuestos **281** con rendimientos entre el 22 y 60 %, dependiendo de las condiciones experimentales y el catalizador empleado.

Finalmente, y en lo que respecta a la preparación de los compuestos **284** a partir de **283**, tan sólo fue posible realizar esta transformación de manera eficaz (89 %) en el caso de $n = 1$, empleando etileno como alqueno de cruce y mediante el empleo del catalizador **102** (10 % en CH_2Cl_2).^{188b}

Considerando estos antecedentes, decidimos estudiar los procesos de metátesis en las bisamidias **294** (Esquema 84) con el fin de obtener las condiciones experimentales necesarias para obtener de manera quimioselectiva las pirrolidionas **295** y/o **296**, a través de una secuencia ROM-CM en presencia del apropiado alqueno de cruce, o bien los sistemas bicíclicos **297** en ausencia de alqueno de cruce.



Esquema 84

El plan de trabajo que se propone presenta una motivación adicional basada en la importancia de las estructuras obtenidas. Por ejemplo, diferentes compuestos con la estructura general **298** (Figura 33) presentan propiedades anticonvulsantes, dependiendo de la naturaleza

¹⁸⁹ Tan sólo en el caso de $n = 4$, empleando el catalizador **101** en concentración del 10 %, se llegó a obtener un rendimiento del 60 % de la correspondiente pirrolidionona. En las restantes condiciones experimentales empleadas los rendimientos oscilaron entre 10-35 %.

de los restos R,¹⁹⁰ mientras que los compuestos del tipo **299** ópticamente puros, han sido empleados como moldes quirales en un buen número de procesos sintéticos.¹⁹¹ Finalmente, el compuesto **300** es una conocida droga nootrópica.¹⁹² Además, el uso de **300** como molde quiral también está bien documentado.¹⁹³

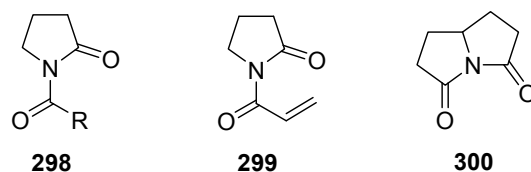


Figura 33

¹⁹⁰ Sasaki, H.; Mori, Y.; Nakamura, J.; Shibasaki, J. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 628-633.

¹⁹¹ Véanse, por ejemplo, las siguientes referencias seleccionadas: a) Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Sakaguchi, S.; Yamamoto, N.; Tanaka, I.; Wada, E.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3074-3088; b) Sibi, M. P.; Miyabe, H. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3435-3438; c) Davies, G. S.; Dixon, D. J.; Dorsneau, G. J. M.; Prodder, J. C.; Sanganee, H. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 647-658; d) Sibi, M. P.; Chen, J.; Stanley, L. *Synlett*, **2007**, 298-302; e) Phomkeona, K.; Takemoto, T.; Ishima, Y.; Shibatani, K.; Iwasa, S.; Nishiyama, H. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1813-1822. Véanse también las referencias citadas en estas publicaciones.

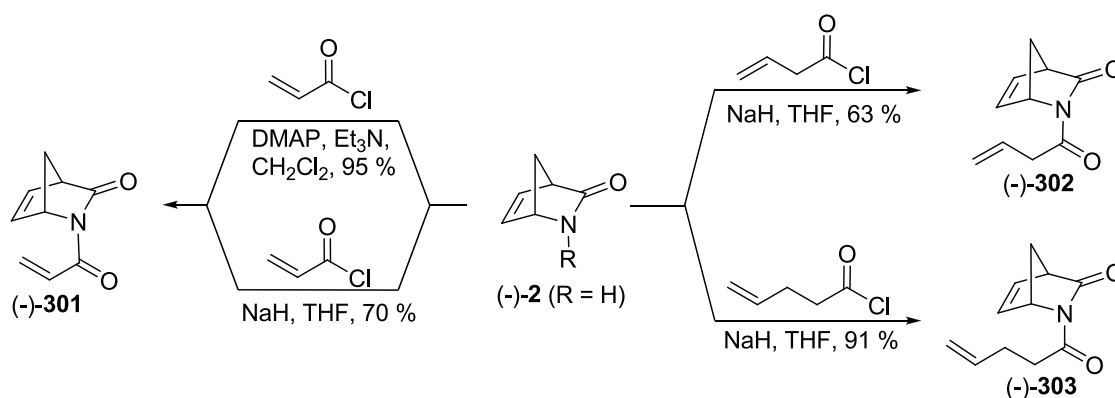
¹⁹² Buthler, D. E.; Leonard, J. D.; Caprathe, B. W.; L'Italien, Y. J.; Pavia, M. R.; Hershenson, F. M.; Poschel, P. H.; Marriott, J. G. *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 498-503.

¹⁹³ Este tipo de estructuras se han empleado como moldes quirales para la preparación de un buen número de alcaloides pirrolizidínicos. Véanse las siguientes revisiones seleccionadas: a) Despinoy, X. L. M.; McNab, H. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6359-6383; b) Pyne, S. G.; Tang, M. Y. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1393-1418.

6.2 Resumen de resultados.

6.2.1 Preparación de los productos de partida 294.

Todos los compuestos de estructura general **294** se prepararon por reacción de (-)-**2** (R = H) con el apropiado cloruro de ácido, en las condiciones indicadas en el Esquema 85.



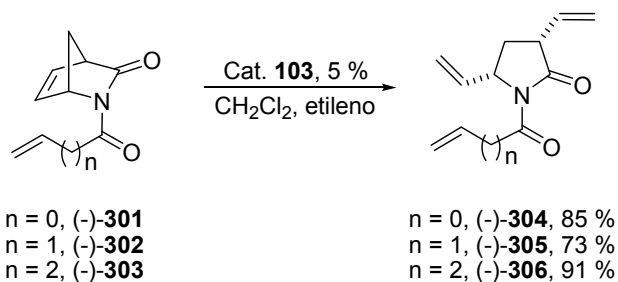
Esquema 85

Hemos de indicar que la preparación del compuesto **303** requiere el empleo de un cloruro de ácido recién preparado por reacción del correspondiente ácido carboxílico con cloruro de oxalilo.¹⁹⁴

6.2.2 Reacción ROM-CM. Síntesis de pirrolidonas 295 y/o 296.

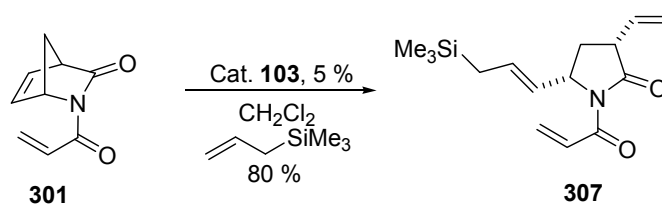
La reacción ROM-CM de los compuestos **301-303** empleando etileno como alqueno de cruce (situación en la cual sólo puede formarse un regioisómero) transcurrió satisfactoriamente empleando el catalizador **103** (5 %) en CH₂Cl₂. Los resultados se resumen en el Esquema 86.

¹⁹⁴ Alvhall, J.; Gronowitz, S.; Hallberg, A.; Svenson, R. *Chem. Scr.*, **1984**, 24, 170-177.



Esquema 86

En lo que concierne al empleo de un alqueno de cruce diferente al etileno (situación en la que podría obtenerse dos regioisómeros, véase Esquema 84), la reacción se ensayó empleando **301** en forma racémica y aliltrimetilsilano **287** como alqueno de cruce en presencia de **103** (5 %). En este caso, y a diferencia de los antecedentes previamente expuestos,¹⁹⁵ sólo se obtuvo el compuesto análogo a **296** (**307**) con un 80 % de rendimiento y como un único diastereómero E (Esquema 87).

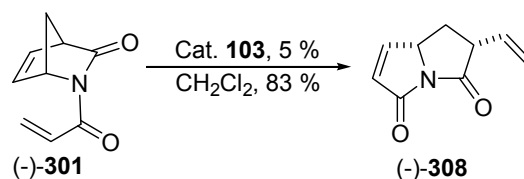


Esquema 87

6.2.3 Reacción ROM-RCM.

La secuencia ROM-RCM que conducirá a estructuras bicíclicas del tipo **297** (véase Esquema 84) tan sólo proporcionó resultados satisfactorios en el caso de (-)-**301**, obteniéndose la pirrolizidinona (-)-**308** con rendimiento del 83 %. La reacción se llevó a cabo bajo argón y en presencia del catalizador **103** (5 %) en CH_2Cl_2 (Esquema 88).

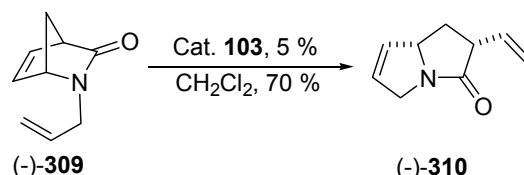
¹⁹⁵ Véanse las referencias previamente citadas 187a, 187b y 187c, p. 263, que reproducimos a continuación: a) Schneider, M. F.; Lucas, N.; Velder, J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 257-259; b) Ishikura, M.; Saijo, M.; Hino, A. *Heterocycles*, **2003**, *57*, 241-244; c) Ishikura, M.; Saijo, M.; Hino, A. *Heterocycles*, **2003**, *59*, 573-585.



Esquema 88

Todos los intentos llevados a cabo para efectuar un proceso análogo empleando como sustrato los compuestos **302** y **303** resultaron infructuosos. En todos los casos ensayados, empleando siempre el catalizador **103** al 5 % en CH_2Cl_2 , se observó la desaparición total del producto de partida (ccf), obteniéndose materiales que, probablemente, contenían restos metálicos y que permanecían en el punto de aplicación cromatográfico. En ningún caso fue posible aislar ningún compuesto identificable.

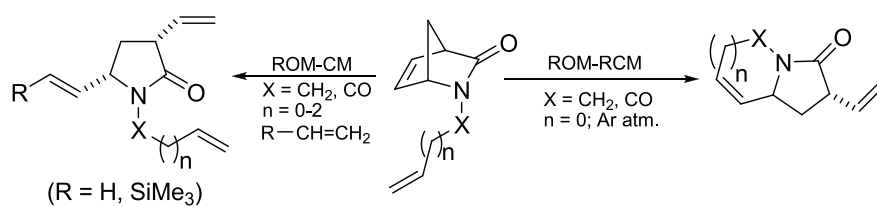
La eficacia del catalizador **103** para inducir la secuencia ROM-RCM en el compuesto **301** nos llevó a reinvestigar la transformación del tipo **280-281** (véase Esquema 82) que no había sido posible con el empleo de otros catalizadores de Ru o Mo.¹⁹⁶ En este caso, la reacción del compuesto (-)-**309** bajo argón y en presencia de **103** (5 %, CH_2Cl_2), proporcionó el sistema bicíclico (-)-**310** con un 70 % de rendimiento (Esquema 89).



Esquema 89

¹⁹⁶ Véase la referencia previamente citada 188a: a) Arjona, O.; Csáký, A. G.; Medel, R.; Plumet, J. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1380-1383.

Tuning the Chemoselectivity of the Metathesis Reactions of *N*-Substituted 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one



Eur. J. Org. Chem. **2008**, 3984-3990

Tuning the Chemoselectivity of the Metathesis Reactions of *N*-Substituted 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one

Ana Aljarilla and Joaquín Plumet^{*a}

Dedicated to Professor Ricardo Riguera on the occasion of his 60th birthday

Keywords: Metathesis / Pyrrolidinone / Pyrrolizidinone / Hoveyda-Grubbs catalyst / Aza compounds / Bicyclic compounds

Abstract: By using the second-generation Hoveyda-Grubbs precatalyst, the metathesis transformations of *N*-substituted 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one derivatives have been explored. In absence of any external alkene (cross-metathesis partner), substituted pyrrolizidin-3-one derivatives were obtained by ring-opening metathesis/ring-closing metathesis tandem reactions. In the presence of an external alkene, *N*-substituted 2-pyrrolidinones were isolated by ring-opening metathesis/cross metathesis tandem reactions. In this case, and by using an alkene other than ethylene (allyltrimethylsilane), the reaction was totally chemo- and diastereoselective.

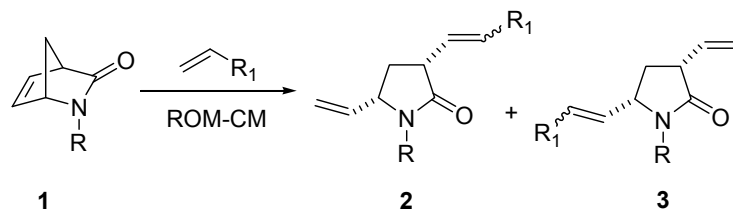
Introduction

The ruthenium-catalyzed metathesis reactions of 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one derivatives **1**, through the sequence ring-opening metathesis (ROM)/cross metathesis (CM) reactions, constitute a useful tool in the synthesis of functionalized pyrrolidinones (γ -lactams).¹ When an external alkene other than ethylene was used, two regioisomeric products

^a Universidad Complutense, Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, 28040 Madrid, Spain. Fax: 34 91 3944103. E-mail: plumety@quim.ucm.es

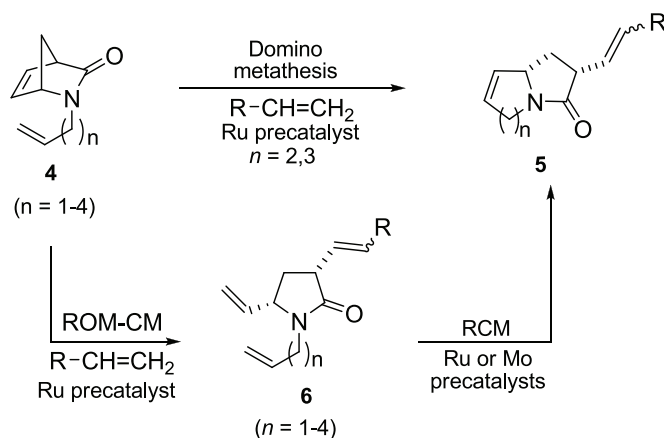
¹ For selected reviews on the synthesis of heterocyclic compounds by using metathesis reactions, see: a) M. A. Walters, in "Recent Advances in the Synthesis of Heterocycles via RCM" in *Progress in Heterocyclic Chemistry*, (Eds.: G. W. Gribble, J. A. Joule), Pergamon press Elmsford, NY, **2003**, vol. 15, p. 1. b) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199; for a specific review on the synthesis of nitrogen-containing compounds by using RCM reactions, see: c) A. J. Phillips, A. D. Abell, *Aldrichim. Acta* **1999**, *32*, 75; for a specific review on the synthesis of nitrogen-containing compounds using CM reactions, see: d) A. J. Vernall, A. D. Abell, *Aldrichim. Acta* **2003**, *36*, 93; for an account on the synthesis of polycyclic compounds (including some nitrogen-containing

2 and **3** can be expected, and the ratio **2/3** appears to be dependent on the nature of R, the precatalyst and other experimental conditions (Scheme 1).²



Scheme 1

The *N*-substituted derivatives of **1** that bear a terminal double bond at the *N*-alkyl moiety, compounds **4** (Scheme 2), undergo the sequence ROM/CM/ring-closing metathesis (RCM) reactions (domino metathesis) to give fused bicyclic lactams **5**.³



Scheme 2

compounds) by using metathesis reaction, see: e) S. Kotha, K. Lahiri, *Synlett* **2007**, 2767; for a review on the olefin metathesis of amine-containing compounds, see: f) P. Compain, *Adv. Synth. Catalysis* **2007**, 349, 1829; for reviews on sequential metathesis reactions in norbornene derivatives, including 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one systems, see: g) O. Arjona, A. G. Csáký, J. Plumet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 611; h) R. Medel, J. Plumet, *Targets in Heterocyclic. Syst.* **2004**, 8, 162; for a recent report on the use of *N*-Boc-7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene in the synthesis of pyrrolidin derivatives by the ROM/CM sequence, see: i) J. Carreras, A. Avenoza, J. H. Busto, J. M. Peregrina, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1235.

² For the first report, see: a) M. F. Schneider, N. Lucas, J. Velder, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 257; for other more recent reports, see: b) M. Ishikura, M. Saijo, A. Hino, *Heterocycles* **2002**, 57, 1380; c) M. Ishikura, M. Saijo, A. Hino, *Heterocycles* **2003**, 59, 573; d) M. Ishikura, M. Hasunuma, K. Yanada, *Heterocycles* **2005**, 65, 2587.

³ O. Arjona, A. G. Csáký, R. Medel, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1380.

However, although the method works well for $n = 2$ and 3 by using ruthenium precatalysts **7** and **8** (Figure 1), in the case of $n = 1$ only modest yields (5-25 %) of pyrrolidinone **6** were obtained. RCM of isolated **6** gave 2-substituted pyrrolizidin-3-one **5** ($n = 1$) in 22-60 % yield depending on the precatalyst used (**7**, **8** and Mo precatalyst **9**, Figure 1).

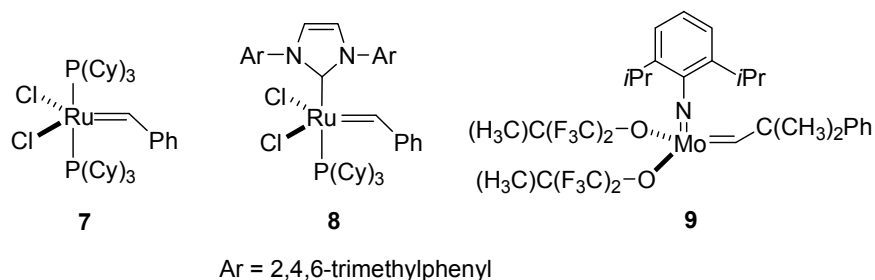
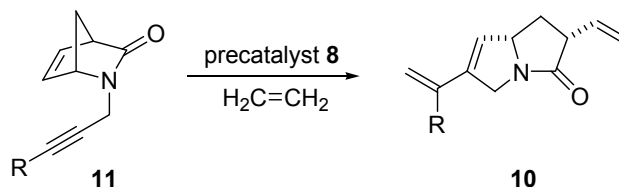


Figure 1 Ru and Mo precatalysts **7-9**.

Pyrrolizidinones **10** (Scheme 3) have also been obtained in low (15 %)⁴ or moderate (56 %)⁵ yields starting from alkynyl derivatives **11** by the ROM/CM/RCM cascade reaction in the presence of precatalyst **8** under ethylene.

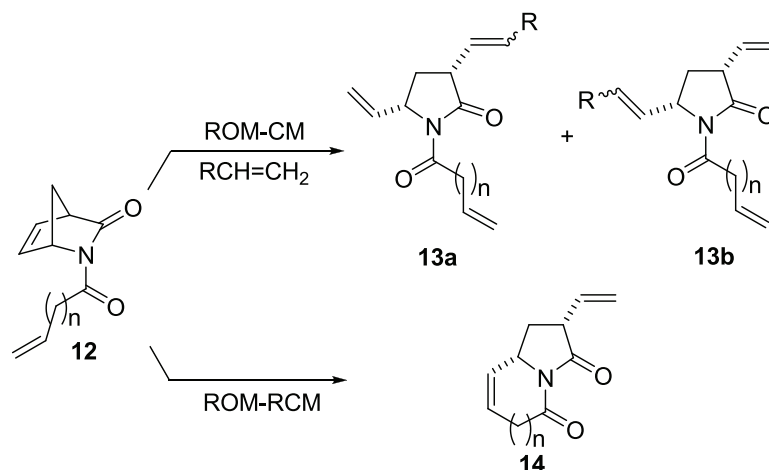


Scheme 3

The *N*-acyl derivatives of **1** such as **12** (Scheme 4) have not, to the best of our knowledge, ever been used as the starting material in sequential metathesis reactions. In these cases ROM/CM tandem reactions by using an external alkene as the CM partner afford *N*-acylpyrrolidinones **13a** and/or **13b**, whereas ROM/RCM tandem reactions in the absence of any external alkene should give the bicyclic lactams **14**. The aim of this work was to find the best experimental conditions, based on reasonable mechanistic considerations, to achieve in one synthetic step and starting from optically pure materials, the chemoselective transformation of compounds **12** into derivatives **13** and **14**.

⁴ O. Arjona, A. G. Csáky, V. León, R. Medel, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 565.

⁵ M. Mori, H. Wakamatsu, Y. Sato, R. Fujita, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 254, 64.



Scheme 4

An additional reason for pursuing this goal lies in the significance of the target structures. 1-Acyl-2-pyrrolidinone derivatives such as **15** (Figure 2) show anticonvulsant activity.⁶ Also, the α,β -unsaturated amide **16** has been used as the starting material in several enantioselective transformations, including Diels-Alder,⁷ 1,3-dipolar cycloadditions⁸ and some conjugate addition reactions.⁹ Polymerization reactions of **16** have also been reported,¹⁰ and chiral 2-pyrrolidinones such as **17** have been employed as “Quat” chiral auxiliaries.¹¹ With regard to the bicyclic lactams, compound **18** (tetrahydro-6*H*-pyrrolizidine-3,5-dione, rolziracetam, Lukes-Sorin dilactam) is a well-known nootropic drug of the racetam family,¹² being also the starting material in some useful synthetic transformations.¹³ Taking all this into

⁶ a) H. Sasaki, Y. Mori, J. Nakamura, J. Shibasaki, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 628; see also: b) T. A. Veronina, O. M. Glozman, L. M. Meshcheryakova, L. A. Zhmurenko, G. G. Rozantsev, E. K. Rakmankulova, T. L. Garivoba, S. B. Seredenin, L. Zenker, G. Wunberlich, D. Lohman, A. Rostock, C. Siegemune, *Pharm. Chem. J.* **1995**, *29*, 844; c) S. V. Rekatas, E. K. Tani, V. J. Demopoulos, P. N. Kourounakis, *Drug. Develop. Res.* **2000**, *51*, 143.

⁷ See, for instance: a) S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, S. Sakaguchi, N. Yamamoto, I. Tanaka, E. Wada, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074; b) M. P. Sibi, J. Chen, L. Stanley, *Synlett* **2007**, 298.

⁸ See, for instance: K. Phomkeona, T. Takemoto, Y. Ishima, K. Shibatoni, S. Iwasa, H. Nishiyama, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1813.

⁹ See, for instance: M. P. Sibi, H. Miyabe, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3435.

¹⁰ a) N. Ogata, Ch. Azuma, H. Itsubo, *J. Polymer Sci., Polymer Chem. Ed.* **1975**, *13*, 1959; b) G. S. Sur, S. K. Choi, *J. Polymer Sci., Polymer Chem. Ed.* **1981**, *19*, 223.

¹¹ G. S. Davies, D. J. Dixon, G. J. M. Dorsneau, J. C. Prodger, H. J. Sanganee, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 647.

¹² See, for instance: a) D. E. Buthler, J. D. Leonard, B. W. Caprathe, Y. J. L’Italien, M. R. Pavia, F. M. Hershenson, P. H. Poschel, J. G. Marriott, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 498; see also: b) R. Verloes, A. M. Scotto, J. Gobert, E. Wülfert, *Psychopharmacology* **1988**, *95*, 226; c) N. H. Moos, R. E. Davis, R. D. Schwarz, E. R. Gamzu, *Med. Res. Rev.* **1988**, *8*, 325; d) C. Altomare, S. Cellamare, A. Carotti, G. Cassini, M. Ferappi, E. Ganuzzo, F. Mazza, P. A. Carrupt, B. Testa, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 170.

¹³ See, for instance: a) W. Gressner, K. Takahashi, A. Brossia, M. Kowalski, M. A. Kaliner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2003; b) T. Nagasaka, R. Hakamadara, S. I. Kunii, F. Hamaguchi, *Heterocycles* **1992**, *33*, 619; c) K. O. Cameron, B. A. Lefker, M. Y. Chu-Moyer, D. T. Crawford, P. Jardien, S. L. De Ninno, S. Gilbert, W. A.

account, the search for a convenient general synthetic procedure for the preparation of the functionalized compounds **13** and **14** in optically pure form appears to be a reasonable goal.

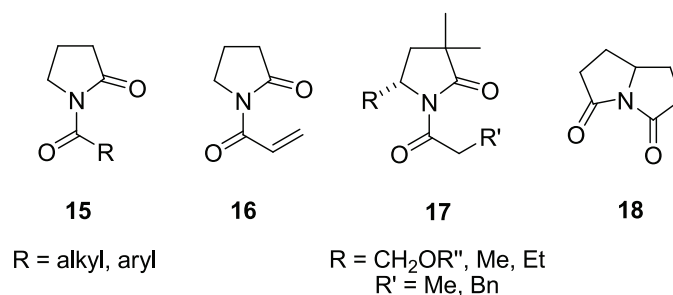


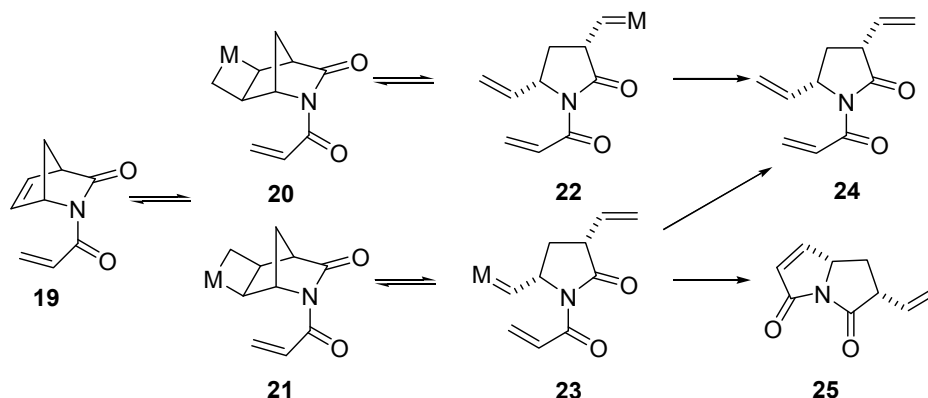
Figure 2 Useful 1-acyl-2-pyrrolidinone derivatives.

Results and Discussion

We began our research by considering the synthesis of functionalized derivatives of compounds **16** and **18** (Figure 2) starting from *N*-acyl derivatives of commercially available enantiomerically pure (-)-**1** (R = H). With compound **19** as the starting material and according to the generally accepted mechanism for metathesis reactions,¹⁴ initial cyclobutanametallation of the endocyclic double bond of **19** may lead, after cycloreversion of **20** and **21**, to the regioisomeric intermediates **22** and **23** (Scheme 5). In the absence of any external alkene (CM partner), the intramolecular RCM of **23** would afford the domino metathesis product **25**, whereas in the presence of ethylene as the external alkene, CM reaction of both **22** and **23** should give the ROM/CM product **24**.

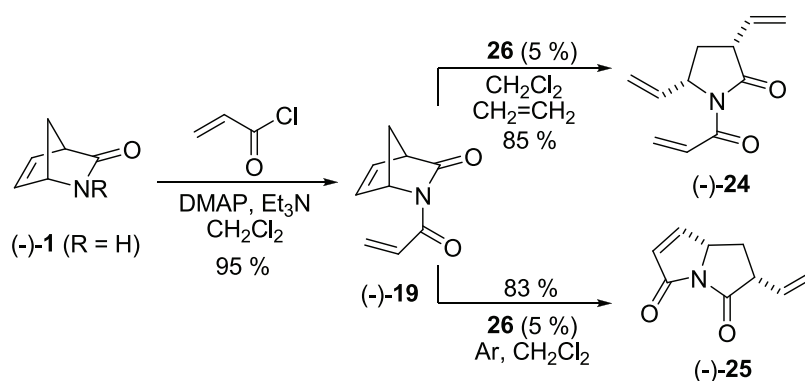
Grasser, H. Z. Ke, B. Lu, T. A. Owen, V. M. Peralker, H. Qi, D. O. Scott, D. D. Thompson, Ch. M. Tjoa, M. P. Zawrtoski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1799.

¹⁴ M. S. Sandford, J. A. Love, "Mechanism of Ru-Catalyzed Olefin Metathesis Reactions" in *Handbook of Metathesis* (Ed.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, chapter 9, pp. 112-131.

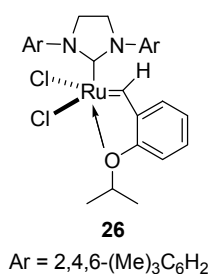


Scheme 5

Thus, reaction of (-)-**1** (R = H) with acryloyl chloride (DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂) gave (-)-**19** in 95 % yield.¹⁵ Treatment of (-)-**19** with the second-generation Hoveyda-Grubbs precatalyst **26**¹⁶ (5 %, CH₂Cl₂, Figure 3) under ethylene afforded (-)-**24** (85 %), whereas when the reaction was carried out under the same experimental conditions under argon, compound (-)-**25** was isolated in 83 % yield (Scheme 6).



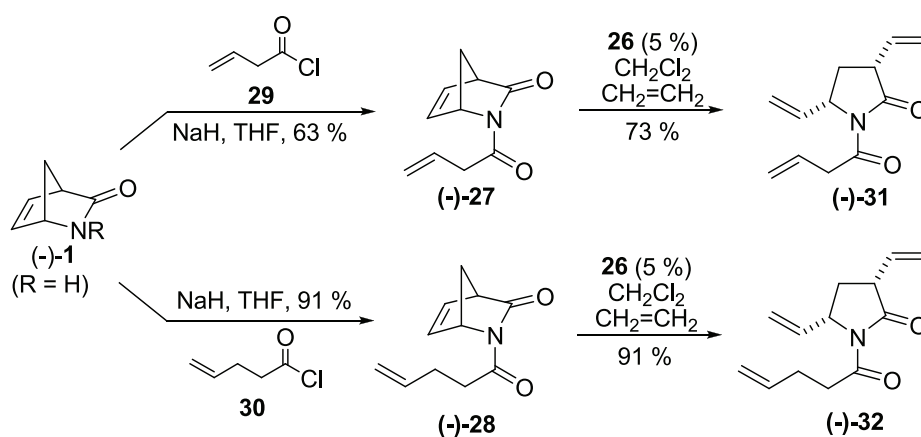
Scheme 6

Figure 3 Second-generation Hoveyda-Grubbs catalyst **26**.

¹⁵ An alternative procedure using acryloyl chloride and HN₃ in THF gave (-)-**19** in 70 % yield.

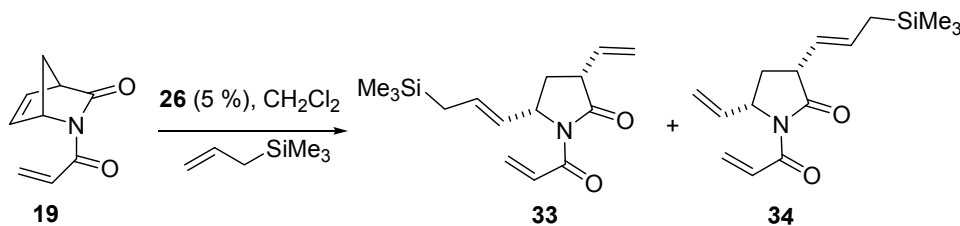
¹⁶ This precatalyst is specially useful in catalyzing different metathesis reactions in electron-deficient substrates, see: a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168; b) S. Randl, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett* **2001**, 430.

Next we try to extend this experimental protocol to compounds **27** and **28**. Reaction of (-)-**1** (R = H) with acyl chlorides **29** and **30** (NaH, THF) gave compounds (-)-**27** and (-)-**28** in 63 and 91 % yields, respectively. The ROM/CM (ethylene) sequence worked well for both compounds to give pyrrolidinones (-)-**31** and (-)-**32** in 73 and 91 % yields, respectively. However, the ROM/RCM sequence (Ar) failed in both cases under a wide range of experimental conditions (temperature, solvent, precatalyst and reaction time). By using precatalyst **26** we observed the disappearance of the starting material (TLC), but we were unable to isolate any identifiable product from the crude reaction mixture. Moreover, all attempts to induce RCM reactions of isolated (-)-**31** and (-)-**32** were also unsuccessful (Scheme 7).



Scheme 7

Next we have explored the sequence ROM/CM of compound **19** (in racemic form) in the presence of a CM partner other than ethylene (allyltrimethylsilane) by using precatalyst **26**. As indicated previously, two regioisomeric products **33** and **34** (Scheme 8) are now possible. In our hands, reaction of **19** with equimolecular amounts of allyltrimethylsilane in CH₂Cl₂ and in the presence of 5 % **26** over 4 h gave, after purification of the crude reaction mixture, 80 % of compound **33** as sole regio- and diastereomer (*trans* stereochemistry with regard to the external double bond). The structure of compound **33** was secured using HMQC, HMBC and COSY-45 NMR experiments (see the Supporting Information).



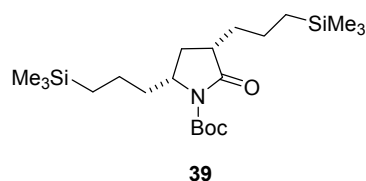
Scheme 8

This result appears to be in sharp contrast with others previously described for *N*-substituted derivatives of **1**. For instance, reaction of **35** with allyltrimethylsilane in the presence of Grubbs' Ru precatalyst **7** gave compound **36** as sole regioisomer with an (E)/(Z) diastereomeric ratio of 2:1^{2a} (Scheme 9). On the other hand, Ishikura et al.^{2b} reported that, under the same experimental conditions and after catalytic hydrogenation of the reaction mixture, compounds **37** and **38** were isolated in 52 and 20 % yields, respectively (based on **35**). Note that when precatalyst **26** was used^{2c} compounds **37** and **38** were isolated in 22 and 9 % yields, respectively.¹⁷

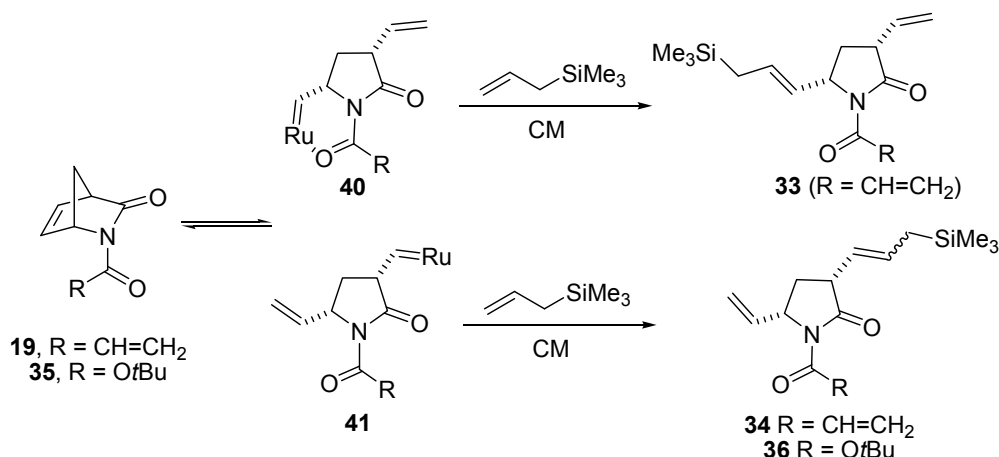


Scheme 9

¹⁷ When precatalyst **26** was used, compound **39** arising from a double CM reaction was also isolated in 6 % yield:



This discrepancy of results deserves some comment and can be explained as follows: the equilibrium position between carbenes **40** and **41** (Scheme 10) should be dictated by both steric and chelation effects of the metal center.¹⁸ On considering only steric arguments, intermediate **41** should be more stable than intermediate **40** and, if the final regioisomeric ratio reflects the equilibrium position **40** and **41**, the CM product arising from **41** will be the major product in the final reaction mixture. That is the case in the experiments described in Scheme 9. However, the ability of amides to chelate to ruthenium during metathesis has been clearly established.¹⁹ Thus, chelation effects would stabilize intermediate **40** in the case of the sterically less demanding vinyl moiety of **19** relative to the bulkier *tert*-butoxy group in **35**. Consequently, the balance between steric and chelation effects should, in our case, favour intermediate **40**.²⁰



Scheme 10

The efficacy of precatalyst **26** to achieve the chemoselective transformation of (-)-**19** into (-)-**25** (Scheme 6), prompted us to investigate the direct transformation of the allyl derivative **42** into pyrrolizidin-3-one **43**²¹ by direct ROM/CM under argon. Although

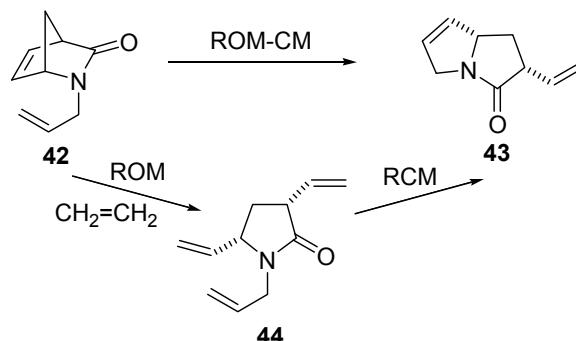
¹⁸ The role of the chelation effects on the course of the CM reactions has been highlighted in the illustrative review of Connon and Blechert, see: a) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900, see in particular pp. 1906-1907; b) in relation to this, see also the comments including in: A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012, see in particular pp. 3019-3020.

¹⁹ See, for instance: T. L. Choi, A. G. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1277.

²⁰ Chelation effects were probably responsible for some of the unexpected regioselectivities observed in ROM/CM and ROM/CM/RCM sequences in several oxa- and azanorbornene derivatives. See, for instance: a) O. Arjona, A. G. Csáky, M. C. Murcia, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9739; b) G. M. Weeresakare, Z. Liu, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1625.

²¹ The occurrence of the structural motif pyrrolizidin-3-one is widespread in plants and, in less extensively, in insects and molds. For a review on the synthetic approaches to these compounds, see: X. L. M. Despinoy, H.

compound **43** has been synthesized by RCM reaction of **44** (see above), the direct synthesis of **43** from **42** has, to the best of our knowledge, never been reported (Scheme 11).²²



Scheme 11

In this way we were pleased to observe that the reaction of compound (-)-**42**³ with 5 % of **8** in CH_2Cl_2 (12 h) under argon, afforded 70 % of compound (-)-**43**.

Conclusions

The chemoselectivity of the metathesis reactions of *N*-substituted 3-oxo-2-azanorbornene derivatives may be tuned by using the second-generation Hoveyda-Grubbs catalyst **26**. Reactions in the presence of ethylene as the CM reagent afforded trisubstituted pyrrolidinone derivatives, whereas the reaction under argon in the absence of the CM partner gave functionalized tetrahydro-6*H*-pyrrolizidin-3-ones. In addition, the ROM/CM reaction of *N*-acryloyl-3-oxo-2-azanorbornene was totally regioselective in the presence of allyltrimethylsilane to give the sterically most hindered 3,5-disubstituted *N*-acryloylpyrrolidin-2-one.

McNab, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6359; for two recent references, see: b) R. Schobert, A. Wicklein, *Synthesis* **2007**, 1499, and references therein; c) R. Zimmer, M. Collas, R. Czerwonka, U. Hain, H. U. Reissig, *Synthesis* **2008**, 237, and references therein; for the synthesis of enantiopure polyhydroxylated pyrrolizidine alkaloids by using RCM reactions, see: d) D. Muroi, M. Mucedda, A. Saba, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2373.

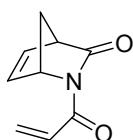
²² Pyrrolizidine derivatives have been obtained from cyclopenten-yne compounds by means of ROM/CM in the presence of ethylene as the CM reagent and by using first- and second-generation Grubb's Ru precatalyst, see: H. Wakamatsu, Y. Sato, R. Fujita, M. Mori, *Heterocycles* **2006**, *67*, 89.

Experimental Section

General Information: All reactions were carried out under argon; materials were handled by employing standard techniques. All solvents were reagent grade. Dichloromethane was freshly distilled from calcium hydride. All other reagents and solvent were used as supplied. Flash chromatography was performed with silica gel 60 (230-400 mesh). Yields refer to chromatographically and spectroscopically pure compounds unless otherwise noted. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with Bruker 200-AM (200 MHz), AM-300 (300 MHz), and AM-500 (500 MHz) NMR spectrometers in deuteriochloroform. Chemical shifts are expressed as δ values in ppm and coupling constants are given in Hz. Mass spectroscopic data were recorded with a quadrupole HP-5989-A mass spectrometer at the University Complutense of Madrid. IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer 781 apparatus in a solution of dichloromethane. Elemental analyses were performed with a Perkin-Elmer 2400 CHN apparatus at the Complutense University of Madrid.

Starting Materials: Compounds **1** and **30** are commercial available. Compound **42** and **43** have been described previously.³ Compound **29** has been prepared from but-3-enoic acid by reaction with oxalyl chloride.²³

Compound (-)-**19** [(-)-**301**]:



[(-)-301]

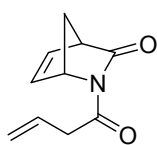
Acryloyl chloride (0.6 mL, 6.9 mmol), Et_3N (0.95 mL, 6.9 mmol) and DMAP (60 mg, 0.46 mmol) were added to a solution of compound (-)-**1** (500 mg, 4.6 mmol) in CH_2Cl_2 (22 mL) under argon at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temp. overnight.

After this time, 0.5 N HCl was added. The crude reaction was washed with NaHCO_3 (saturated solution) and then NaCl (saturated solution), and the organic layer dried with MgSO_4 . After filtration, the solvent was removed in vacuo to give a yellow crude product which was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt, 4:1) to give 710 mg (95 %) of pure (-)-**19** as a colourless oil.

²³ J. Alvhaell, S. Gronowitz, A. Hallberg, R. Svenson, *Chem. Scr.* **1984**, 24, 170-177.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.26 (dd, J = 17.0, 10.40 Hz, 1 H, CH₂=CH-CO-), 6.87 (dd, J = 5.30, 2.30 Hz, 1 H, 5-H), 6.61 (ddd, J = 5.30, 3.30, 1.50 Hz, 1 H, 5-H), 6.41 (dd, J = 17.0, 1.90 Hz, 1 H, CH_{2trans}=CH-CO-), 5.75 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 1 H, CH_{2cis}=CH-CO-), 5.27 (m, 1 H, 1-H), 3.40 (m, 1 H, 4-H), 2.29 (dt, J = 8.65, 1.50 Hz, 1 H, -CH₂-), 2.17 (dt, J = 8.65, 1.50 Hz, 1 H, -CH₂-) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 177.75 (C-3), 164.97 (-CO-CH=CH₂), 140.85 (C-6), 138.41 (C-5), 131.03 (-CO-CH=CH₂), 128.97 (-CO-CH=CH₂), 60.81 (C-1), 55.01 (C-4), 54.86 (C-7) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 3057, 2937, 2872, 1732, 1442, 1418, 1373, 1271, 1115, 1045, 734, 704 cm⁻¹. **MS** (70 eV): m/z (%) = 163 [M]⁺, 149 (21), 99 (6), 71 (44), 66 (19), 57 (67), 43 (100). **C₉H₉NO₂** (163.06): calcd. C 66.25, H 5.56; found C 66.38, H: 7.68. $[\alpha]_D^{24}$ = -133.67 (c = 0.9, CHCl₃).

Compound (-)-27 [(-)-302]:



[(-)-302]

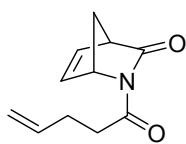
NaH (20 mg, 0.5 mmol) was added to a solution of compound (-)-1 (50 mg, 0.92 mmol) in THF (2.3 mL) under argon at 0 °C. After 30 min, **29** (0.1 mL, 0.92 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temp. overnight.

After this time, 0.5 N HCl was added and the mixture was extracted with Et₂O, washed with NaHCO₃ (saturated solution) and then NaCl (saturated solution), and the organic layer dried with MgSO₄. After filtration, the solvent was removed in vacuo to give a yellow crude product which was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 4:1) to give 50 mg (63 %) of pure (-)-27 as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.91 (dd, J = 5.25, 2.40 Hz, 1 H, 6-H), 6.67 (ddd, J = 5.25, 3.18, 1.45 Hz, 1 H, 5-H), 5.94 (m, 1 H, CH₂=CH-), 5.29 (m, 1 H, 1-H), 5.16 (dm, J = 11.30 Hz, 1 H, CH_{2cis}=CH-CH₂CO-), 5.15 (dm, J = 16.04 Hz, 1 H, CH_{2trans}=CH-CH₂CO-), 3.55 (tt, J = 6.55, 1.45 Hz, 2 H, CH₂=CH-CH₂CO-), 3.45 (m, 1 H, 4-H), 2.31 (dt, J = 8.60, 1.60 Hz, 1 H, 7-H), 2.22 (dt, J = 8.60, 1.60 Hz, 1 H, 7'-H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 177.75 (C-3), 171.13 (CH₂=CH-CH₂CO-), 140.86 (C-6), 138.49 (C-5), 130.65 (CH₂=CH-CH₂CO-), 118.96 (CH₂=CH-CH₂CO-), 60.74 (C-1), 55.16 (C-7), 54.94 (C-4), 41.00 (CH₂=CH-CH₂-CO) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 3020, 2976, 2957, 1751, 1686, 1423, 1357, 1340, 1217, 1149, 1018, 754, 669 cm⁻¹. **MS** (70 eV): m/z (%) = 177 [M]⁺, 149 (8), 84 (16), 66 (100),

53 (17), 41 (50). $C_{10}H_{11}NO_2$ (177.08): calcd. C 67.68, H 6.26; found C 67.51, H 6.13. $[\alpha]_D^{24} = -133.27$ ($c = 1.1$, $CHCl_3$).

Compound (-)-28 [(-)-303]:



[(-)-303]

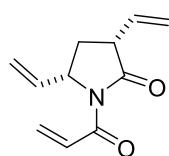
NaH (88 mg, 3.67 mmol) was added to a solution of compound (-)-1 (200 mg, 1.84 mmol) in THF (9.2 mL) under argon at 0 °C. After 30 min, **30** (0.1 mL, 0.92 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temp. overnight.

After this time, 0.5 N HCl was added and was extracted with Et₂O, washed with NaHCO₃ (saturated solution) and then NaCl (saturated solution), and the organic layer dried with MgSO₄. After filtration, the solvent was removed in vacuo to give a yellow crude product which was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 7:3) to give 318 mg (91 %) of pure (-)-**28** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 6.91$ (ddd, $J = 5.30, 2.40, 0.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.67 (ddd, $J = 5.30, 3.20, 1.50$ Hz, 1 H, 5-H), 5.84 (ddt, $J = 17.10, 10.30, 6.50$ Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 5.29 (m, 1 H, 1-H), 5.05 (dq, $J = 17.10, 1.60$ Hz, 1 H, CH_{2trans}=CH-CH₂CH₂CO-), 4.99 (dt, $J = 10.20, 1.60$ Hz, 1 H, CH_{2cis}=CH-CH₂CH₂CO-), 3.45 (m, 1 H, 4-H), 2.87 (dt, $J = 7.60, 4.00$ Hz, 2 H, CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 2.37 (qt, $J = 7.40, 1.40$ Hz, 2 H, CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 2.31 (dt, $J = 8.80, 1.90$ Hz, 1 H, 7a-H), 2.21 (dt, $J = 8.80, 1.90$ Hz, 1 H, 7b-H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): $\delta = 177.88$ (C-3), 172.67 (CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 144.88 (C-6), 138.51 (C-5), 137.39 (CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 115.78 (CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 60.68 (C-1), 55.19 (C-7), 55.02 (C-4), 35.61 (CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 28.71 (CH₂=CH-CH₂CH₂CO-) ppm. IR (CHCl₃): $\nu = 3080, 2952, 2877, 1751, 1683, 1406, 1321, 1166, 1145, 1002, 758, 667$ cm⁻¹. MS (70 eV): m/z (%) = 191 [M]⁺, 167 (11), 149 (28), 111 (16), 83 (26), 71 (37), 57 (59), 55 (100), 43 (44). $C_{11}H_{13}NO_2$ (191.09): calcd. C 69.09, H 6.85; found C 69.21, H 6.69. $[\alpha]_D^{24} = -130.10$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

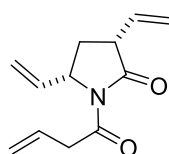
Metathesis reactions in presence of ethylene

Catalyst **26** (0.05 equiv.) in CH₂Cl₂ was added to a solution of compounds (-)-**19**, (-)-**27** and (-)-**28** (1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ under argon. This mixture was stirred under ethylene atmosphere at room temp. overnight. After this time, the solvent was removed in vacuo and the reaction crude was purified as indicated in each case.

Compound (-)-24 [(-)-304]:**[(-)-304]**

From (100.0 mg, 0.61 mmol) of (-)-**19** in CH₂Cl₂ (13.0 mL, 22 mL/mmol) and **26** (19.0 mg, 0.03 mmol) in CH₂Cl₂ (1.7 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 8:2) gave 99.0 mg (85 %) of (-)-**24** as a colourless oil.

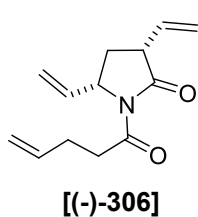
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.42 (dd, J = 16.85, 10.40 Hz, 1 H, CH₂=CH-CO-), 6.50 (dd, J = 16.85, 1.90 Hz, 1 H, CH_{2trans}=CH-CO-), 6.00-5.70 (m, 2 H, 2 x CH₂=CH-), 5.86 (dd, J = 10.40, 1.90 Hz, 1 H, CH_{2cis}=CH-CO-), 5.28 (dm, J = 10.90 Hz, 1 H, CH_{2cis}=CH-), 5.27 (dm, J = 16.30 Hz, 1 H, CH_{2trans}=CH-), 5.25 (dm, J = 17.00 Hz, 1 H, CH_{2trans}=CH-), 5.20 dm, J = 10.30 Hz, 1 H, CH_{2cis}=CH-), 4.77 (qm, J = 7.20 Hz, 1 H, 5-H), 3.31 (m, 1 H, 3-H), 2.53 (ddd, J = 13.30, 9.50, 8.00 Hz, 1 H, 4-H), 1.84 (ddd, J = 13.30, 7.20, 6.00 Hz, 1 H, 4'-H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 175.96 (C-2), 166.48 (CH₂=CH-CO-), 138.07 (-CH=CH₂), 134.27 (-CH=CH₂), 131.47 (CH₂=CH-CO-), 130.02 (CH₂=CH-CO-), 118.73 (-CH=CH₂), 116.68 (-CH=CH₂), 58.42 (C-5), 47.73 (C-3), 30.63 (C-4) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 3020, 2979, 2939, 2887, 1733, 1684, 1406, 1348, 1186, 1059, 985, 756 cm⁻¹. **MS** (70 eV): m/z (%) = 191 [M]⁺, 165 (32), 149 (45), 131 (63), 122 (69), 110 (42), 94 (46), 84 (28), 66 (57), 55 (100). C₁₁H₁₃NO₂ (191.09): calcd. C 69.09, H 6.85; found C 69.15, H 6.74. [α]_D²⁴ = -58.39 (c = 1.1, CHCl₃).

Compound (-)-31 [(-)-305]:**[(-)-305]**

From (-)-**27** (140.0 mg, 0.8 mmol) in CH₂Cl₂ (14.5 mL, 22 mL/mmol) and **26** (25.0 mg, 0.03 mmol) in CH₂Cl₂ (2.2 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 4:1) gave 115.0 mg (73 %) of (-)-**31** as a colourless oil.

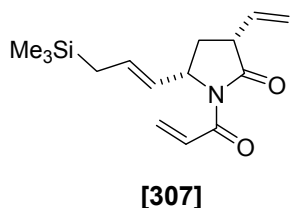
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.06-5.70 (m, 3 H, 3 x CH₂=CH-), 5.40-5.20 (m, 6 H, 3 x CH₂=CH-), 4.73 (dm, 2 H, J = 7.20 Hz, 5-H), 3.71 (dm, 2 H, J = 6.90 Hz, CH₂=CH-CH₂CO-), 3.06 (m, 1 H, 3-H), 2.51 (ddd, 1 H, J = 13.20, 9.30, 8.40 Hz, 4-H), 1.83 (ddd, 1 H, J = 13.20, 6.90, 5.70 Hz, 4'-H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 175.71 (C-1), 172.55 (CH₂=CH-CH₂CO-), 138.16, 134.36, 130.64 (3 x CH₂=CH-), 119.13, 118.71, 116.58 (3 x -CH=CH₂), 58.33 (C-5), 47.67 (C-3), 42.48 (CH₂=CH-CH₂CO-), 30.56 (C-4) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 3087, 3018, 2979, 2927, 1735, 1705, 1423, 1348, 1213, 1117, 1051, 758, 669 cm⁻¹. **MS** (70 eV): m/z (%) = 205 [M]⁺, 145 (28), 131 (43), 122 (64), 85 (40), 83 (55), 71 (63), 57 (100), 41 (78). **C₁₂H₁₅NO₂** (205.11): calcd. C 70.22, H 7.37; found C 70.37, H 7.49 $[\alpha]_D^{24}$ = -41.35 (c = 1.3, CHCl₃).

Compound (-)-**32** [(-)-**306**]:



From (-)-**28** (100.0 mg, 0.52 mmol) in CH₂Cl₂ (11.5 mL, 22 mL/mmol) and **26** (16.4 mg, 0.027 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL, 55 mL/mmol). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt, 4:1) gave 105.0 mg (91 %) of (-)-**32** as a colourless oil.

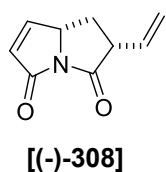
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.98-5.70 (m, 3 H, 3 x CH₂=CH-), 5.27 (dm, J = 11.10 Hz, 1 H, CH₂_{cis}=CH-), 5.26 (dm, J = 13.40 Hz, 1 H, CH₂_{trans}=CH-), 5.22 (dm, J = 17.20 Hz, 1 H, CH₂_{trans}=CH-), 5.17 (dm, J = 10.20 Hz, 1 H, CH₂_{cis}=CH-), 5.08 (dm, J = 17.05 Hz, 1 H, CH₂_{trans}=CH-), 4.99 (dm, J = 10.30 Hz, 1 H, CH₂_{cis}=CH-), 4.73 (qm, J = 7.00 Hz, 2 H, 5-H), 3.29 (qm, J = 6.80 Hz, 1 H, 3-H), 3.03 (td, J = 7.55, 2.60 Hz, 2 H, CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 2.50 (ddd, J = 13.20, 9.60, 8.40 Hz, 1 H, 4-H), 2.41 (qm, J = 6.70 Hz, 2 H, CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 1.82 (m, 1 H, 4'-H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 175.75 (C-2), 174.02 (CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 138.41, 137.43, 134.44 (3 x CH₂=CH-), 118.64, 116.37, 115.79 (3 x -CH=CH₂), 58.30 (C-5), 47.71 (C-3), 37.16 (CH₂=CH-CH₂CH₂CO-), 30.11 (C-4), 28.5174 (CH₂=CH-CH₂CH₂CO-) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 3020, 2937, 1733, 1716, 1635, 1456, 1348, 1059, 929, 756 cm⁻¹. **MS** (70 eV): m/z (%) = 219 [M]⁺, 149 (17), 125 (17), 111 (27), 86 (85), 71 (62), 57 (100), 43 (16). **C₁₃H₁₇NO₂** (219.13): calcd. C 71.21, H 7.81; found C 71.37, H 7.72. $[\alpha]_D^{24}$ = -30.36 (c = 0.8, CHCl₃).

Metathesis reactions in presence of allyltrimethylsilane**Compound 33 [307]:****[307]**

Catalyst **26** (19.2 mg, 0.03 mmol) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) was added to a solution of **19** (100.0 mg, 0.62 mmol) and allyltrimethylsilane (0.1 mL, 0.62 mmol) in CH₂Cl₂ (13.4 mL) under argon. This mixture was stirred at room temp. for 4 h.

After this time, the solvent was removed in vacuo and the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt, 9:1) to give 133.0 mg (80 %) of **33** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.35 (dd, *J* = 16.7, 10.2 Hz, 1 H, CH₂=CH-CO-), 6.45 (dd, *J* = 16.7, 2.0 Hz, 1 H, CH₂*trans*=CH-CO-), 5.96 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1 H, CH₂*cis*=CH-CO-), 5.80 (dd, *J* = 16.7, 10.2 Hz, 1 H, CH₂=CH-), 5.70 (dt, *J* = 16.0, 8.6 Hz, 1 H, Me₃SiCH₂CH=CH-COO-), 5.30 (dm, *J* = 16.04 Hz, 2 H, CH₂=CH-), 5.27 (dm, *J* = 16.0 Hz, 1H, Me₃SiCH₂CH=CH-), 4.72 (q, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.28 (qm, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.50 (m, 1 H, 4-H), 1.80 (ddd, *J* = 13.0, 7.0, 5.4 Hz, 1 H, 4'-H), 1.47 (dm, *J* = 8.5 Hz, 2 H, Me₃SiCH₂CH=CH-), -0.01 (s, 9 H, Me₃SiCH₂CH=CH-) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 177.69 (C-2), 168.04 (CH₂=CH-CO-), 136.25 (CH₂=CH-), 132.46 (Me₃SiCH₂CH=CH-), 132.08 (CH₂=CH-CO-), 131.90 (CH₂=CH-CO-), 129.37 (Me₃SiCH₂CH=CH-), 120.09 (CH₂=CH-), 59.98 (C-5), 49.35 (C-3), 33.00 (C-4), 24.78 (Me₃SiCH₂CH=CH-), 0.05 ((CH₃)₃Si) ppm. IR (CHCl₃): ν = 3584, 3020, 1729, 1687, 1407, 1314, 1216, 854, 757, 666 cm⁻¹. MS (70 eV): *m/z* (%) = 277 [M]⁺, 262 (30), 208 (7), 182 (7), 91 (11), 73 (100), 55 (72), 43 (22), 41 (14). C₁₅H₂₃NO₂Si (277.15): calcd. C 64.94, H 8.36; found C 64.81, H 8.19.

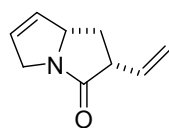
Metathesis Reactions in Absence of the Ethylene**Compound (-)-25 [(-)-308]:****[(-)-308]**

Catalyst **26** (9.6 mg, 0.015 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL) was added to a solution of (-)-**19** (50.0 mg, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂ (6.7 mL) under argon. This mixture was stirred at room temp. overnight.

After this time, the solvent was removed in vacuo, and the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt, 4:1) to give 42 mg (83 %) of (-)-**25** as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.33 (dd, J = 6.00, 1.80 Hz, 1 H, 7-H), 5.46 (m, 1 H, 6-H), 5.99 (ddd, J = 17.10, 10.50, 6.20 Hz, 1 H, CH₂=CH-), 5.30 (dt, J = 10.50, 1.50 Hz, 1 H, CH₂_{cis}=CH-), 5.20 (dt, J = 17.10, 1.50 Hz, 1 H, CH₂_{trans}=CH-), 4.82 (ddt, J = 11.80, 5.90, 1.80 Hz, 1 H, 7a-H), 3.68 (q, J = 6.20 Hz, 1 H, 2-H), 2.64 (ddd, J = 11.80, 6.80, 5.90 Hz, 1 H, 1-H), 1.83 (q, J = 11.80 Hz, 1 H, 1a-H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 171.35 (C-3), 167.76 (C-5), 150.77 (C-7), 132.51 (CH₂=CH-), 128.66 (C-6), 119.14 (CH₂=CH-), 62.60 (C-7a), 52.24 (C-2), 33.50 (C-1) ppm. **IR** (CHCl₃): ν = 3391, 3087, 2926, 2853, 1772, 1696, 1406, 1272, 1229, 818 cm⁻¹. **MS** (70 eV): m/z (%) = 163 [M]⁺, 121 (23), 109 (46), 83 (59), 71 (44), 57 (80), 43 (100), 41 (33). **C₉H₉NO₂** (163.06): calcd. C 66.25, H 5.56; found C 66.15, H 5.53. $[\alpha]_D^{24}$ = -19.34 (c = 0.6, CHCl₃).

Compound (-)-**43** [(-)-**310**]:



[(-)-310]

Catalyst **8** (8.6 mg, 0.010 mmol) in 0.8 mL of CH₂Cl₂ was added to a solution of (-)-**42** (30.0 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (4.5 mL) under argon.

This mixture was stirred at room temp. overnight. After this time, the solvent was removed in vacuo and the reaction crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt, 7:3) to give 21 mg (70 %) of (-)-**43** as a colourless oil. $[\alpha]_D^{24}$ = -9.2 (c = 1.1, CHCl₃) [ref.:³ $[\alpha]_D^{24}$ = -8.0 (c = 0.15, CHCl₃)].

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): ¹H and ¹³C NMR spectra for compounds (-)-**19**, (-)-**25** and (-)-**27** to (-)-**32**. ¹H and ¹³C, COSY (45), HMQC and HMBC NMR spectra for compound **33**.

Acknowledgments

Ministerio de Educación y Ciencia, Spain (Project CTQ-2006-15279-03-01) is thanked for financial support. One of us (A. A.) thanks the Ministerio de Educación y Ciencia for a grant.

6.3 Conclusiones.

En este capítulo se ha modulado la reactividad de los sistemas de 3-oxo-2-azanorborneno sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por restos de acrilato y homólogos superiores.

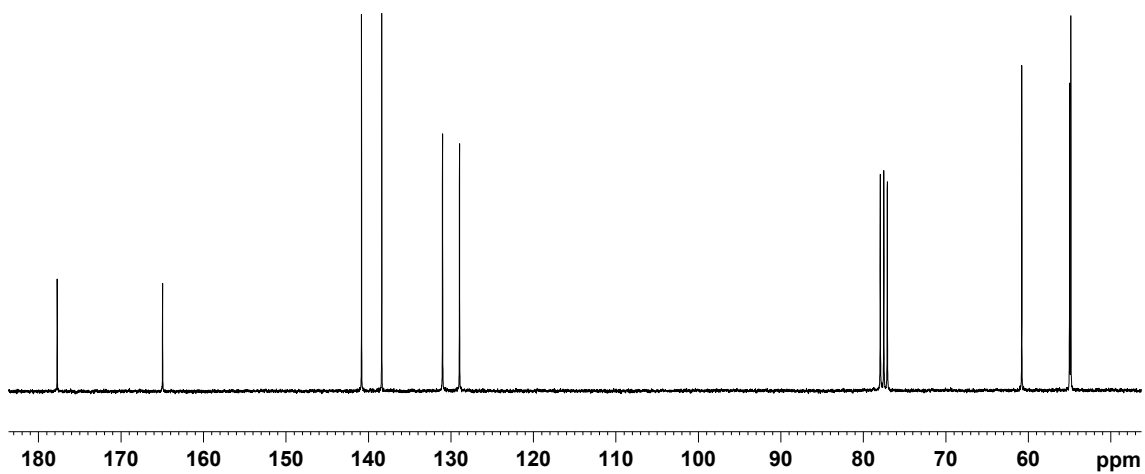
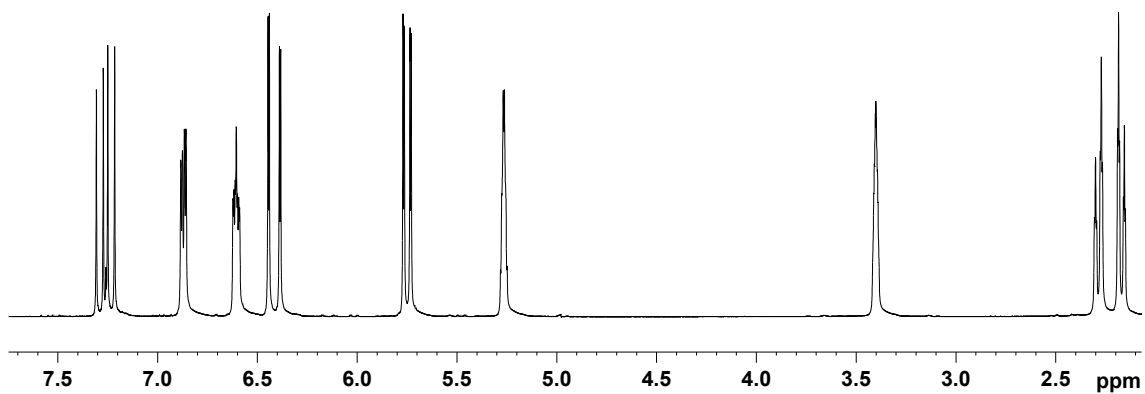
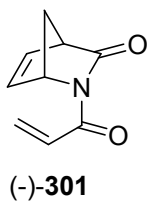
La secuencia metatética ROM-CM llevada a cabo en presencia de etileno ha permitido el acceso a 1-acil-2-pirrolidinonas con excelentes rendimientos. Este tipo de compuestos han sido descritos como materiales de bien contrastada actividad biológica.

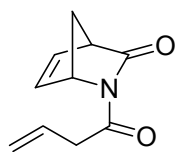
Cuando la reacción de ROM-CM se lleva a cabo empleando aliltrimetilsilano como alqueno de cruce y la bisamida **301**, se llega de manera totalmente regioselectiva a uno de los dos productos susceptibles de formación. El control de la regioselectividad, en este caso, contrasta con otros previamente descritos y es consecuencia, probablemente, de efectos selectivos de quelación en los posibles intermedios del proceso.

Llevando a cabo la reacción en ausencia de etileno, en el caso de la bisamida (-)-**301**, ha sido posible la preparación del derivado pirrolizidínico (-)-**308** con excelente rendimiento.

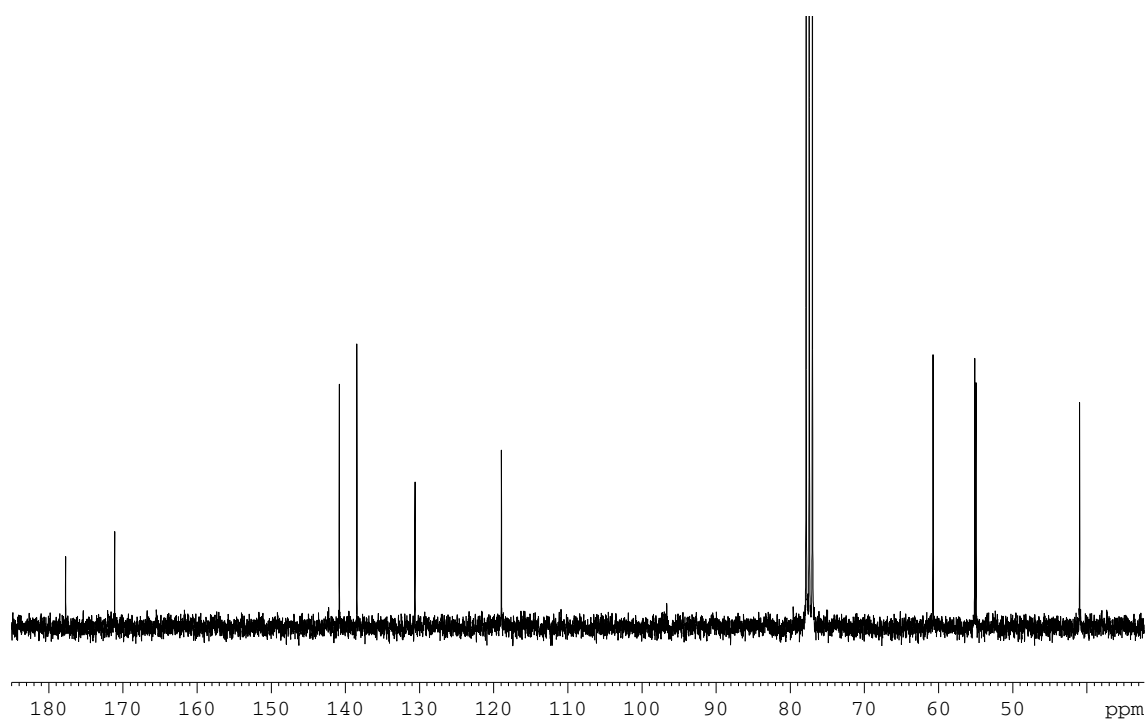
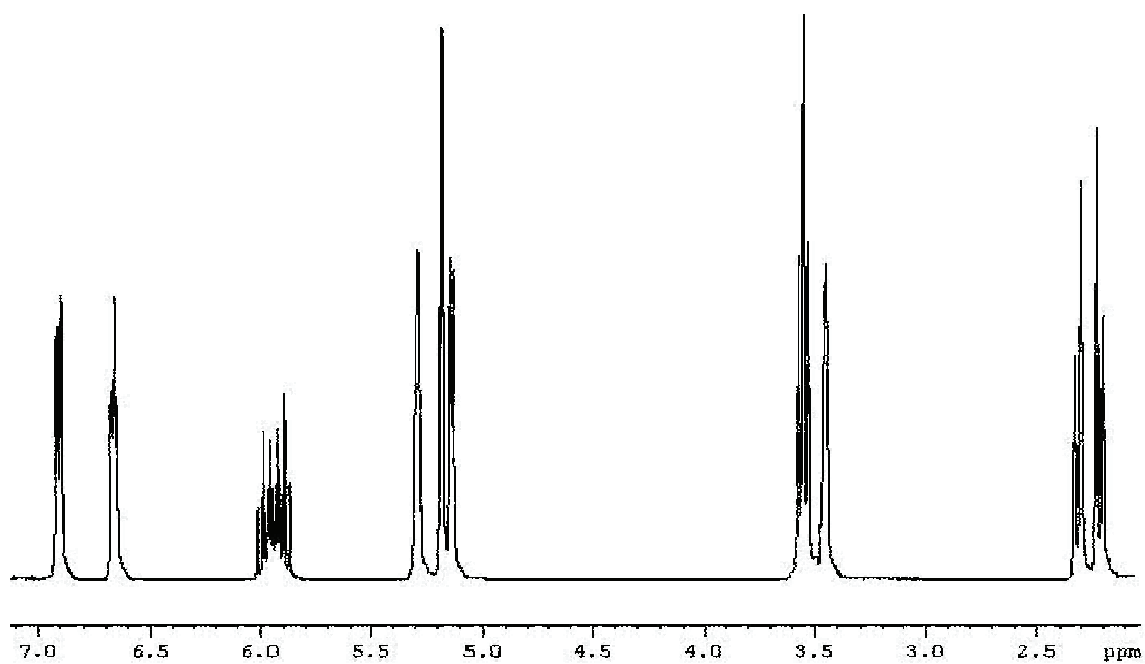
Además ha sido posible la transformación directa del *N*-alilderivado (-)-**309** en la pirrolizidina (-)-**310** en una sola etapa de ROM-RCM, empleando el catalizador **103**. No existían precedentes de esta transformación directa.

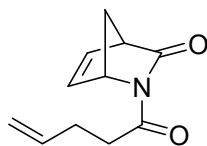
6.4 Colección de espectros.



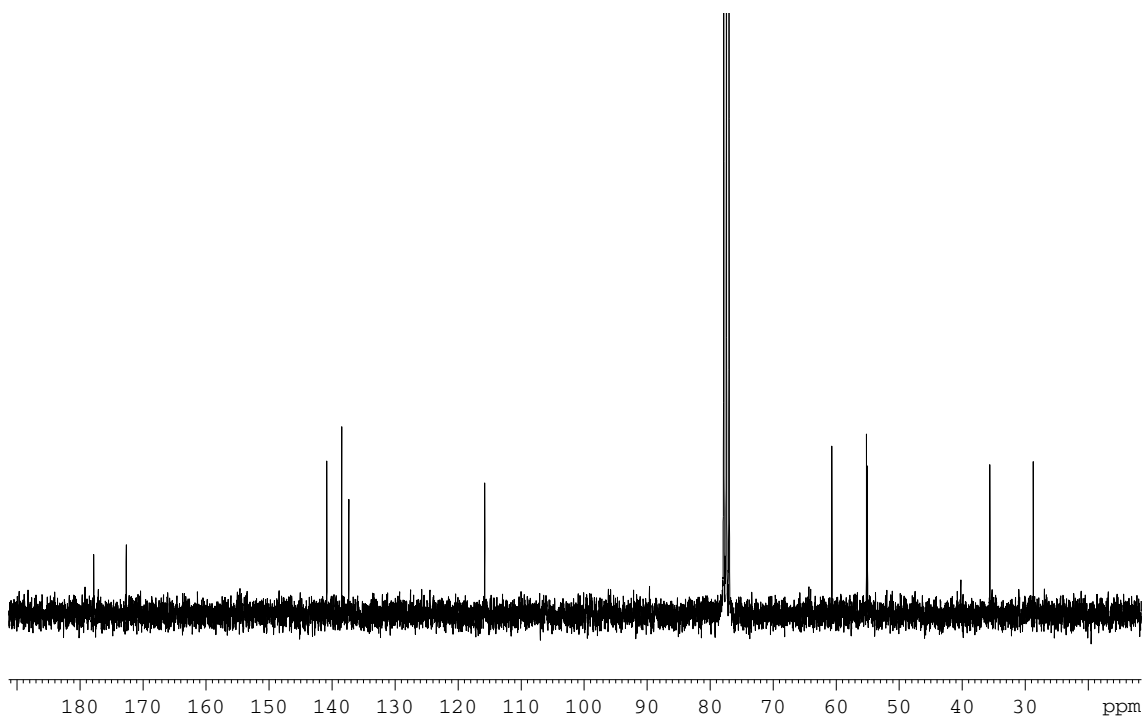
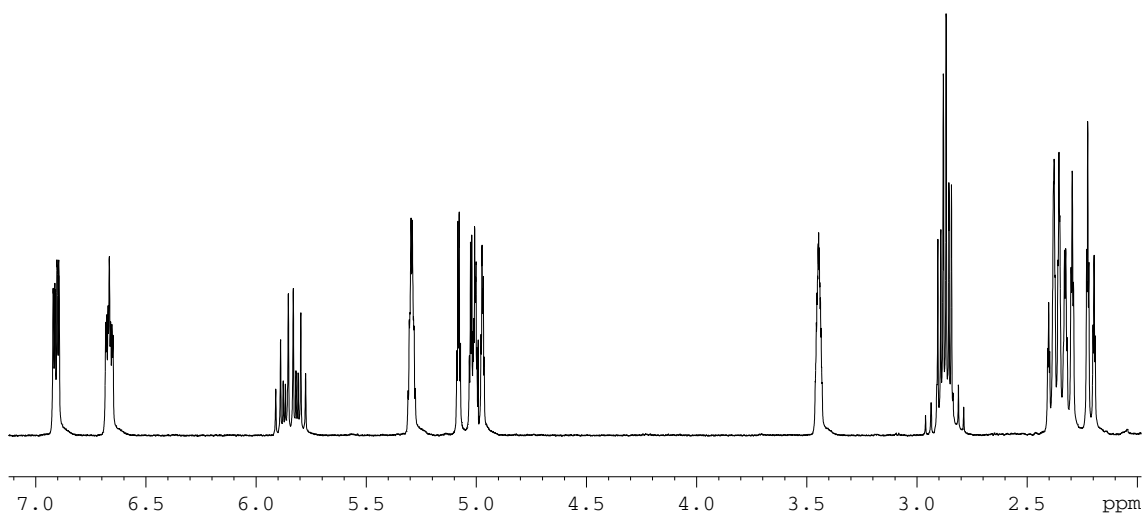


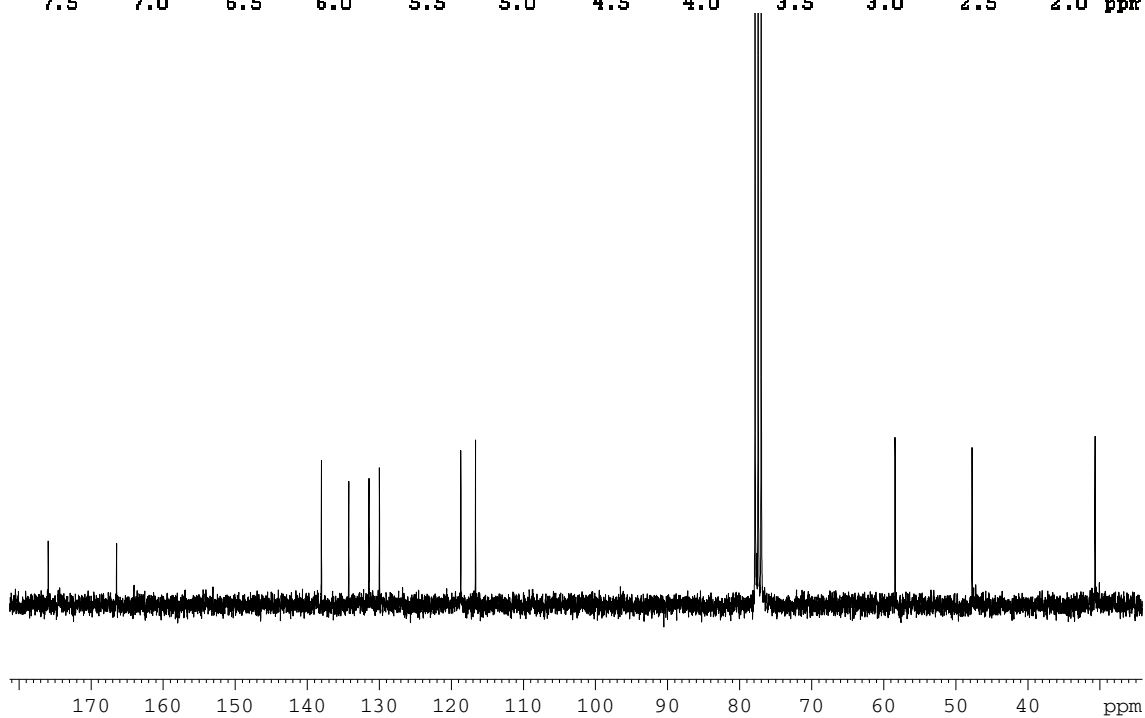
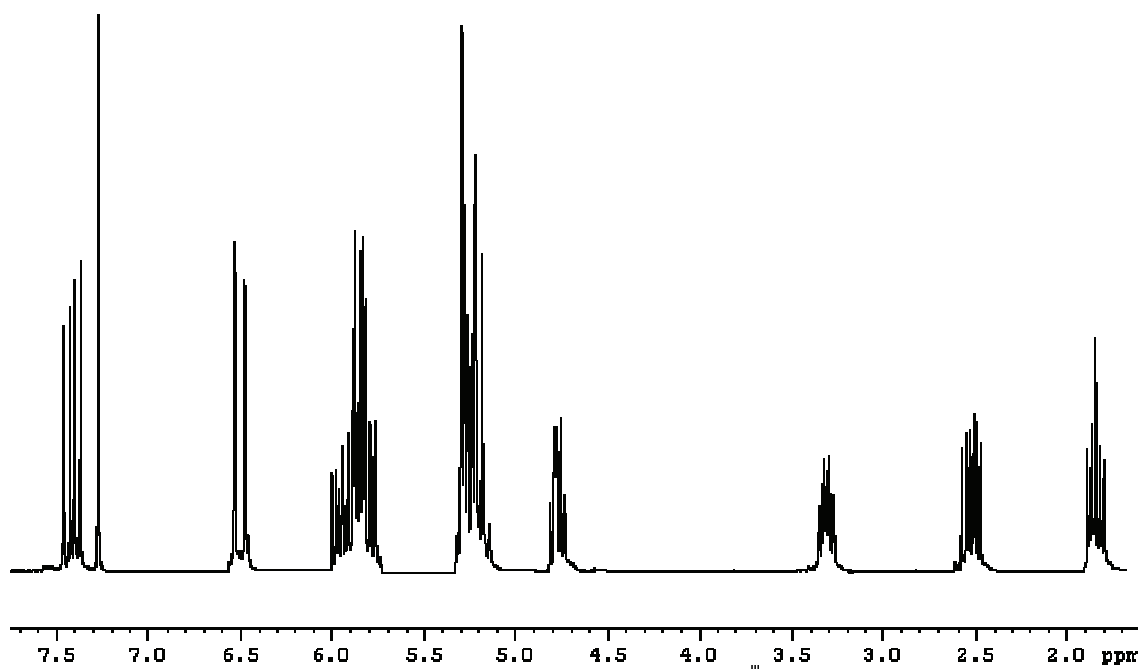
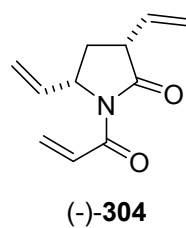
(-)-302

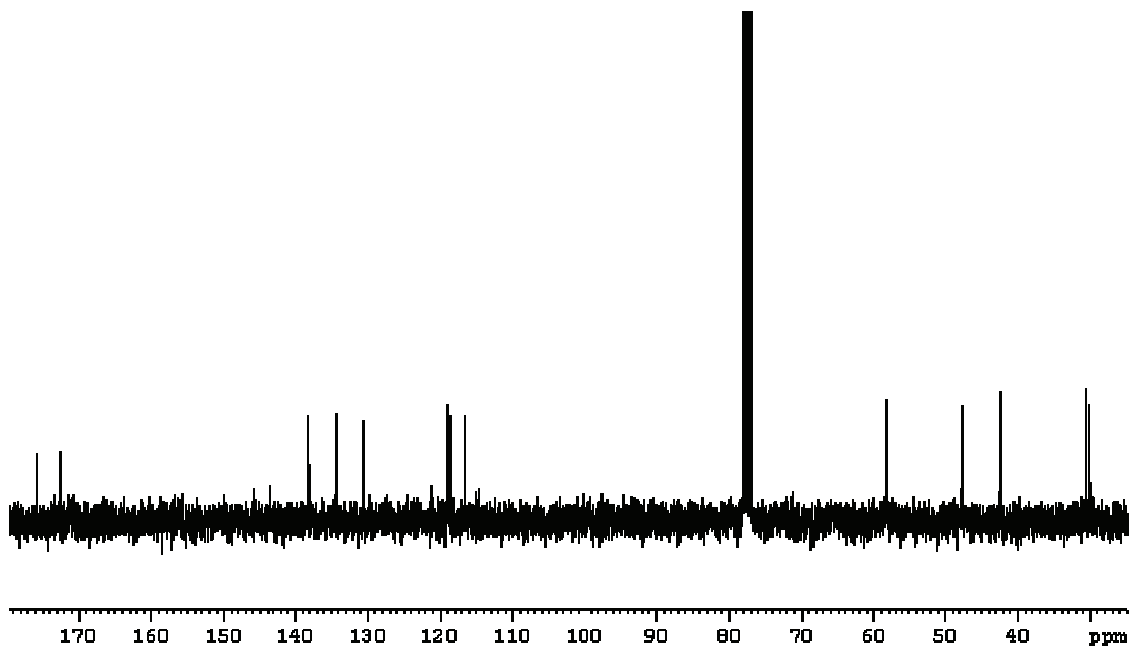
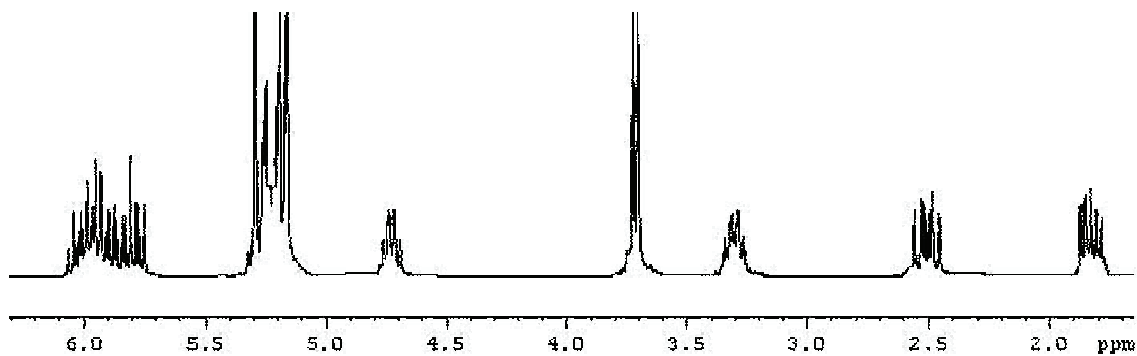
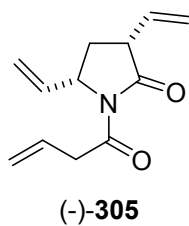


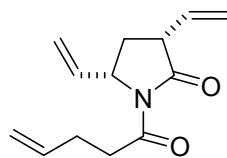


(-)-303

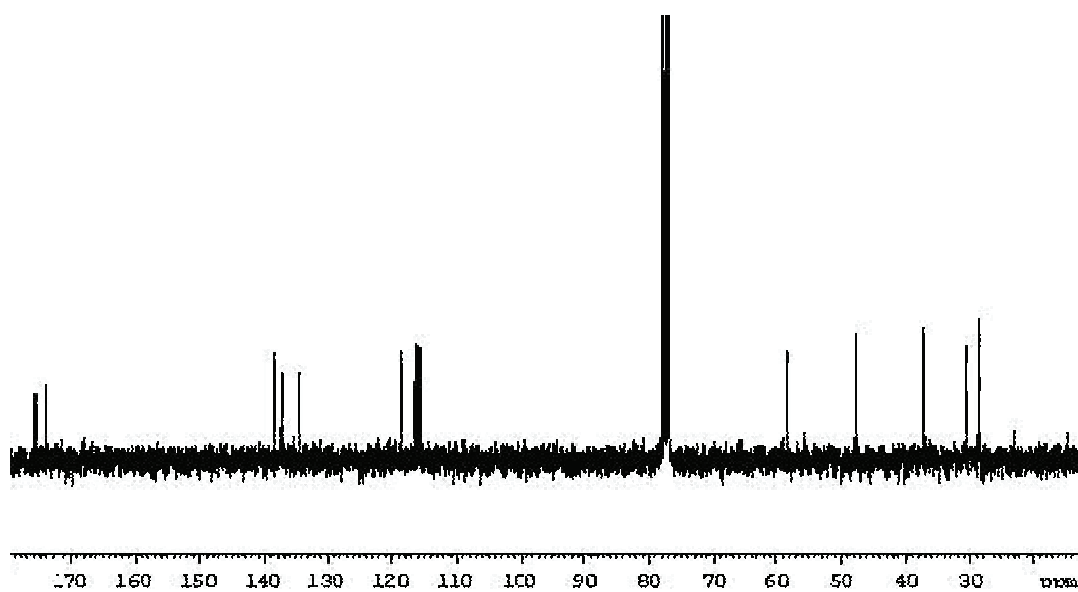
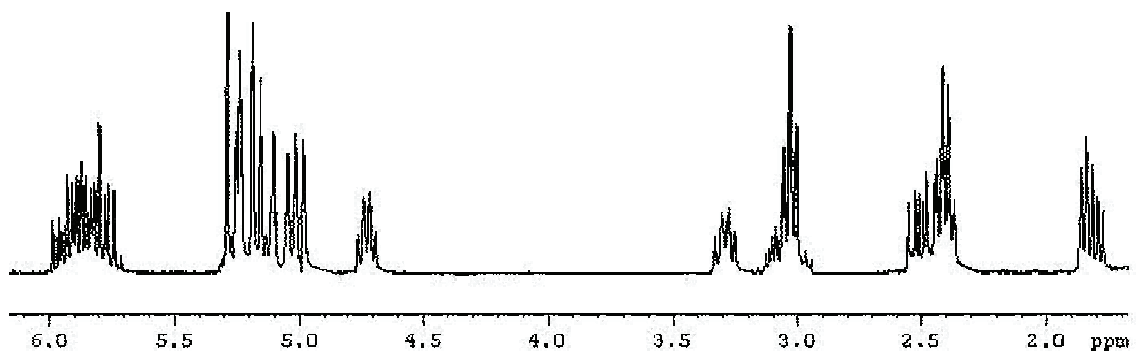


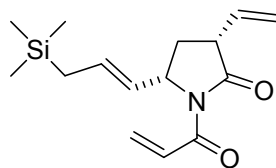




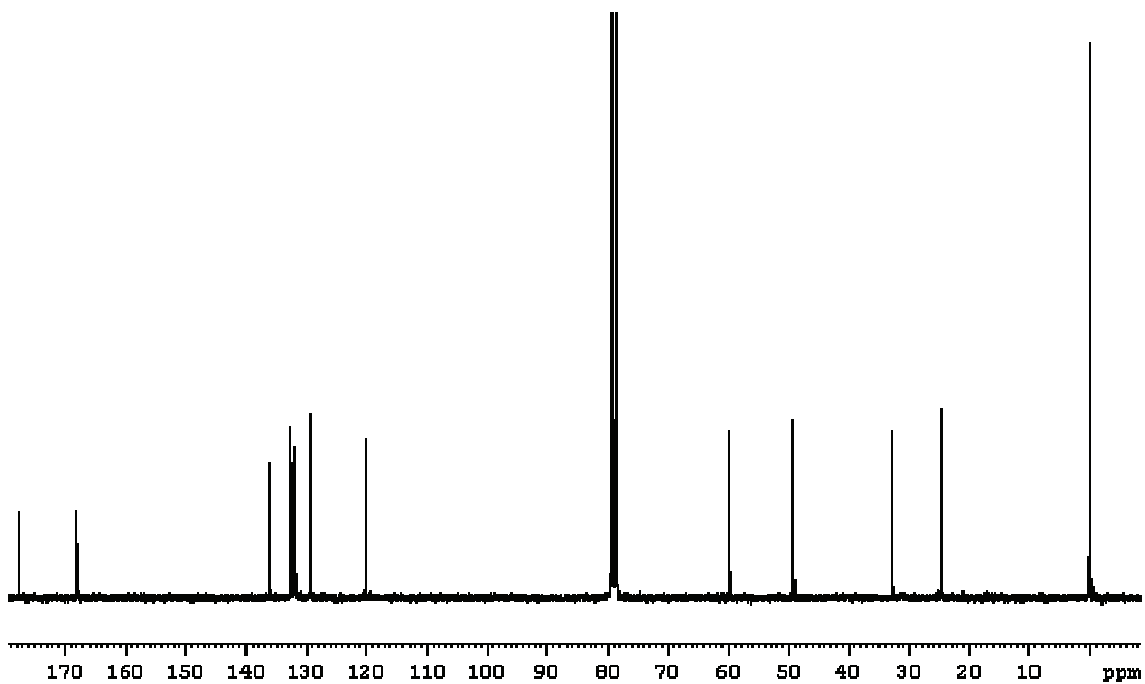
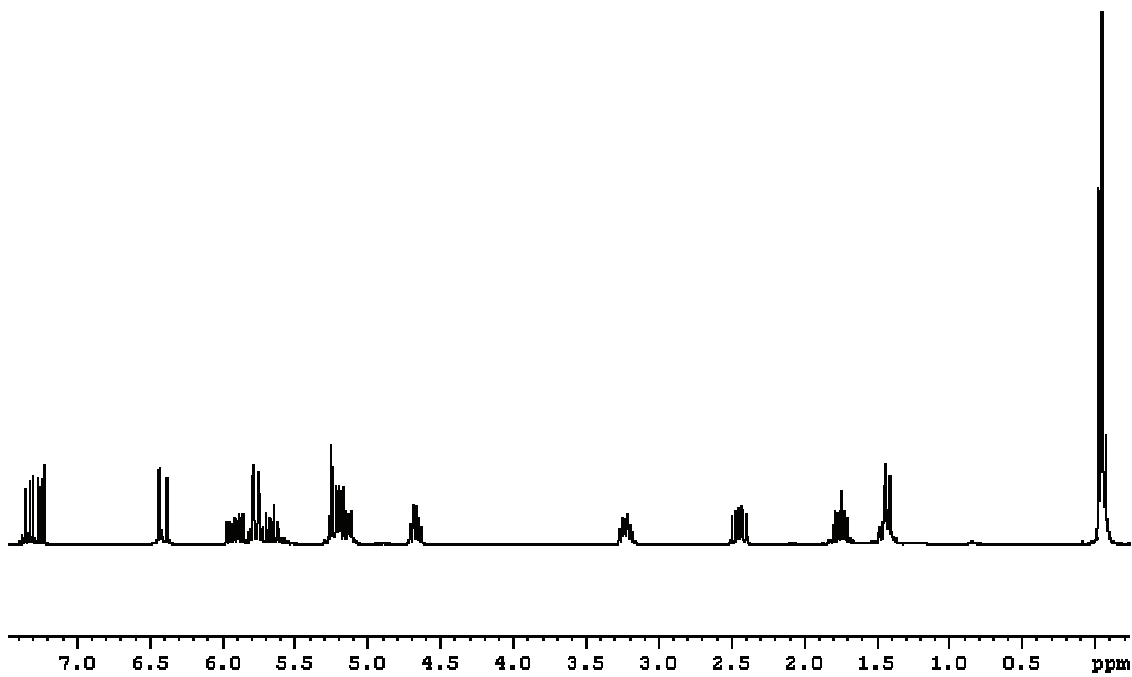


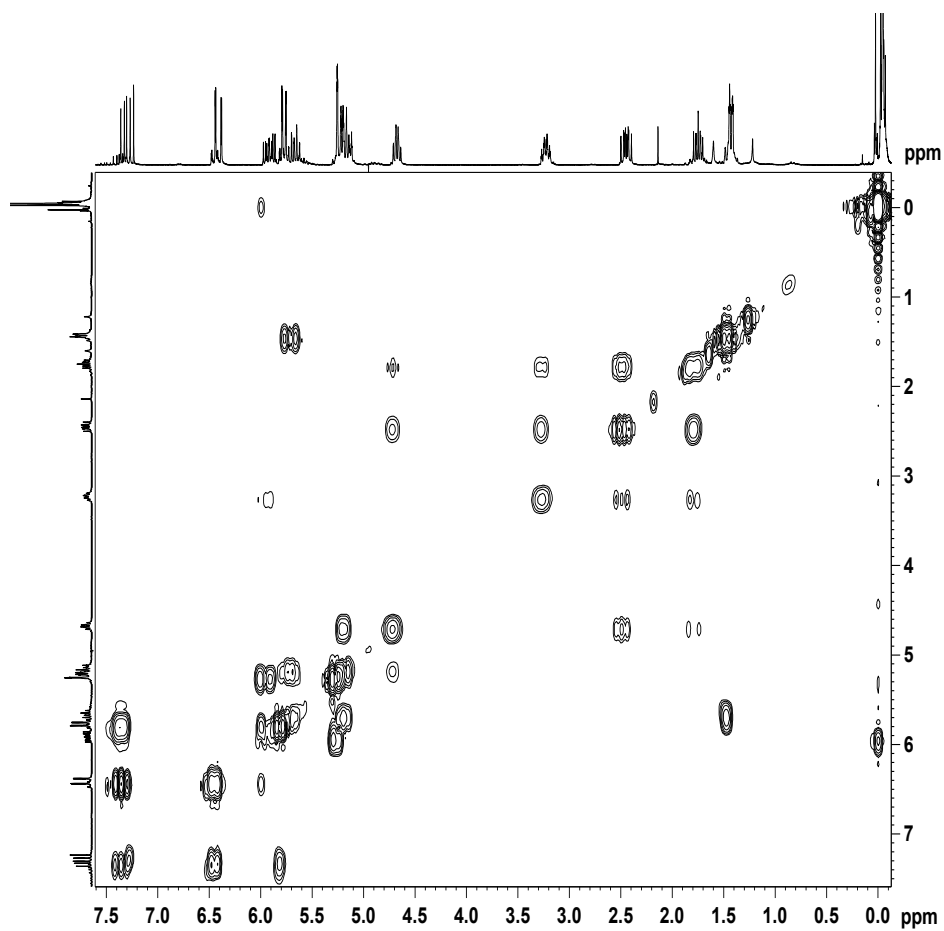
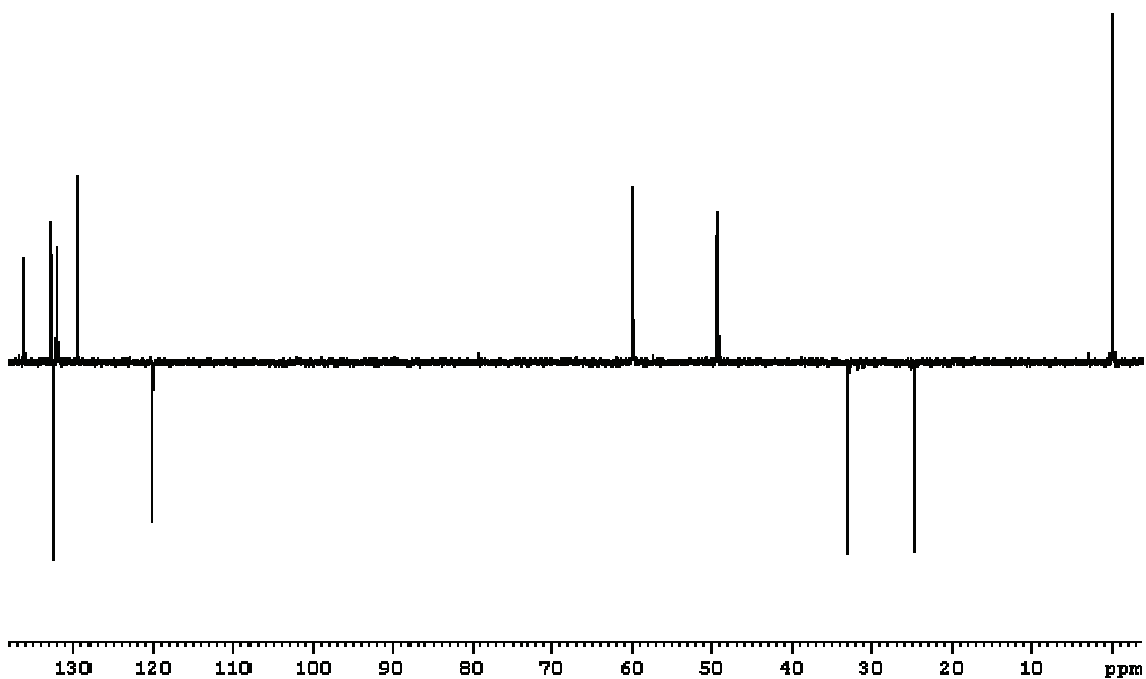
(-)-306

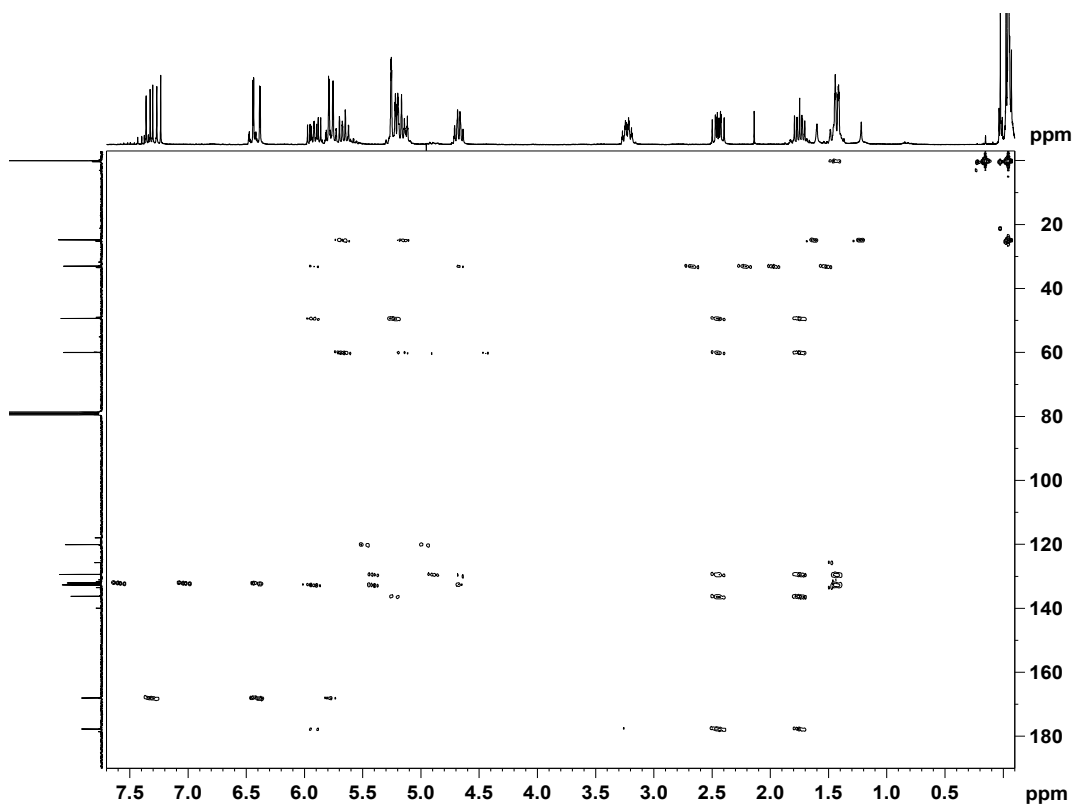
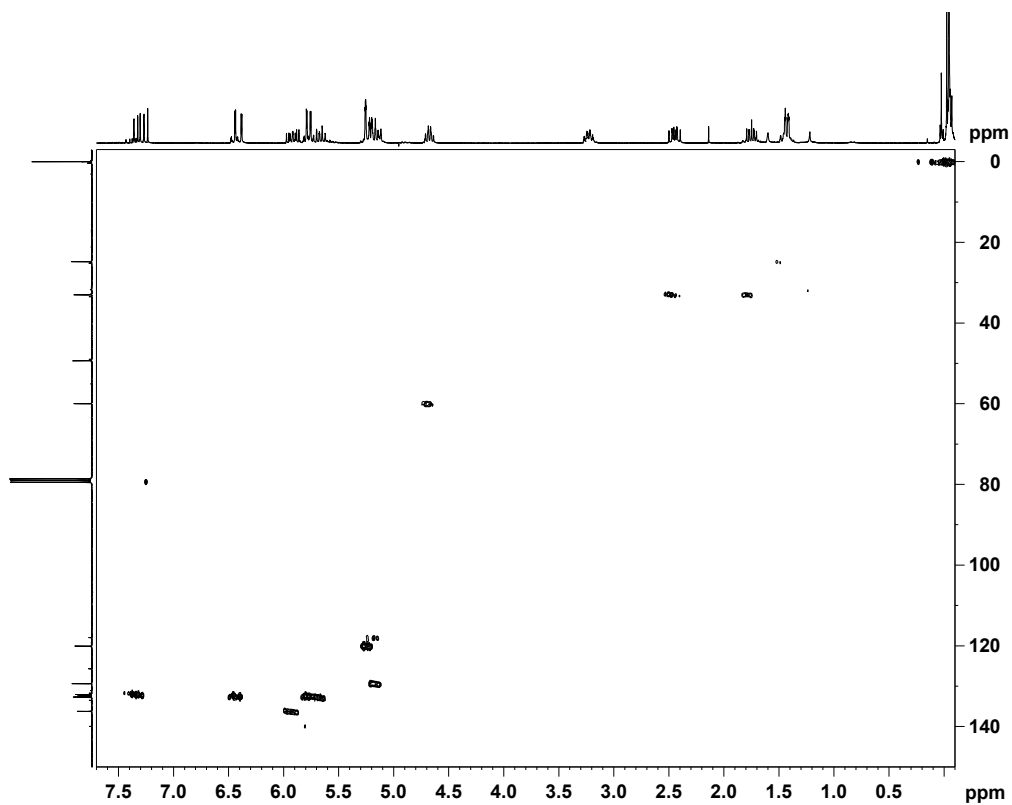


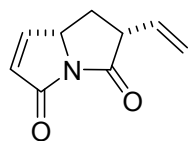


307









(-)-308

