

FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

**“REACCIONES EN CASCADA DE N-BOC-
ALQUINILAMINAS E ISONITRILOS
CATALIZADAS POR UN SISTEMA BINARIO
METAL/ÁCIDO DE BRØNSTED”**

Trabajo Fin de Máster

Alba Castañón Rodríguez

Julio 2014

Dña. Alba Castañón Rodríguez, estudiante del Máster “Química y Desarrollo Sostenible”,

PRESENTA

El trabajo titulado “**Reacciones en cascada de N-Boc-Alquinilaminas e isonitrilos catalizadas por un sistema binario metal/ácido de Brønsted**”, que ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

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

Oviedo, 3 de Junio de 2014

Fdo. Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra

Fdo. Dr. Félix Rodríguez Iglesias

Fdo. Alba Castañón Rodríguez

Abreviaturas y acrónimos

Ar	Arilo
THF	Tetrahidrofurano
DCE	1,2-dicloroetano
EtOH	Etanol
MeCN	Acetonitrilo
Tf ₂ NH	Trifluorometanosulfonimida
rt	Temperatura ambiente
Equiv	Equivalente
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TfOH	Ácido triflico
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
COD	Ciclooctadienilo
TLC	Cromatografía de capa fina

Índice

Antecedentes.....	1
A.1. Conceptos básicos de los procesos de activación carbofílica.....	2
A.1.1. Introducción. Catalizadores de oro y platino.....	2
A.1.2. Activación de sistemas π	3
A.1.3. Reactividad de sistemas “ácido π ”.....	7
A.2. Adiciones de nucleófilos nitrogenados a alquinos catalizadas por complejos de oro y platino.....	8
A.2.1. Reacciones de ciclación de aminas.....	8
A.2.2. Reacciones de ciclación de amidas, carbamatos y tricloroacetimidatos.....	10
A.2.3. Reacciones de ciclación de iminas.....	12
A.3. Reacción en cascada de Cicloisomerización/Adición Nucleofílica.....	12
Discusión de resultados.....	16
D.1. Objetivos.....	17
D.2. Primeros resultados. Optimización de la reacción.....	18
D.4. Generalización de la reacción.....	21
D.5. Mecanismo de la reacción.....	23
Conclusiones.....	25
Parte experimental.....	27
P.1. Aspectos generales.....	28

P.1.1. Condiciones de trabajo.....	28
P.1.2. Disolventes.....	28
P.1.3. Reactivos de partida.....	28
P.1.4. Cromatografía.....	29
P.2. Técnicas analíticas.....	29
P.2.1. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	29
P.3. Procedimiento general para la síntesis de carbamatos de <i>tert</i>-butilo 3.....	30
P.4. Procedimiento general para la preparación de los productos 4.....	35
Espectros representativos.....	45

Antecedentes

A.1 Conceptos básicos de los procesos de activación carbofílica

A.1.1. Introducción. Catalizadores de oro y platino.

El empleo de compuestos metálicos de oro y platino como catalizadores ha experimentado un considerable incremento en los últimos años debido fundamentalmente a la capacidad que presentan estas especies para promover transformaciones que serían difíciles a través de reacciones orgánicas convencionales.¹ Además, en general las reacciones catalizadas por estos complejos metálicos cumplen muchos de los requisitos de la química orgánica moderna (eficiencia, economía atómica, bajos costes de producción). Si bien los complejos de oro y platino tradicionalmente han sido considerados excesivamente caros, hay que decir que hoy en día su coste está al mismo nivel que presentan otros catalizadores ampliamente utilizados en síntesis orgánica como son los derivados de paladio, rodio e iridio. Por tanto, está fuera de lugar desprestigiar este tipo de complejos metálicos haciendo alusión a su excesivo coste. Otra característica muy importante de los catalizadores de oro y platino es que, en general, estas especies metálicas presentan una estabilidad redox elevada, por lo que, a priori, es posible recuperarlas en su forma original activa al final de la reacción, minimizando o incluso evitando la necesidad de pasos posteriores para su reutilización. Debido a esta estabilidad redox, las reacciones catalizadas por complejos de oro y platino transcurren a través de mecanismos que poco o nada tienen que ver con las reacciones convencionales de *adición oxidante/eliminación reductora* características de muchos otros metales de transición.

¹ [a] A.S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, 37, 51-65. [b] L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Cat.* **2006**, 348, 2271-2296. [c] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410-3449.

Las transformaciones catalizadas por complejos metálicos de oro y platino son en general procesos simples y prácticos desde el punto de vista operacional, son seguros y normalmente no requieren de estrictas condiciones inertes de reacción, son catalizadores muy activos, con los que a partir de materiales sencillos es posible generar una elevada complejidad estructural en el producto final a través de procesos en cascada.

Además, como ya se ha apuntado, las reacciones catalizadas por estos complejos presentan una notable economía atómica.² Los catalizadores de oro y platino exhiben una elevada quimioselectividad hacia sistemas carbonados insaturados, siendo tolerantes con la existencia de numerosos grupos funcionales en la molécula. Esta capacidad de transformar unidades simples y poco reactivas, en presencia de grupos funcionales tradicionalmente de gran reactividad permite, en muchas ocasiones, el diseño de rutas sintéticas que no requieren el empleo de grupos protectores, lo cual se traduce en el descenso drástico del número de pasos sintéticos necesarios para obtener el producto final.³

A.1.2. Activación de sistemas π .

La mayoría de las reacciones catalizadas por complejos de oro y platino se basan en la facilidad que poseen estos catalizadores para activar enlaces π -carbono-carbono. Así, en general, estos complejos podrían considerarse “ácidos de Lewis carbofílicos”.

El enlace entre complejos metálicos y alquenos o alquinos se describe habitualmente según el modelo de Dewar-Chatt-Duncanson (DCD),⁴ que considera este enlace como

² B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.

³ A. Fürstner, *Synlett* **1999**, *10*, 1523-1533.

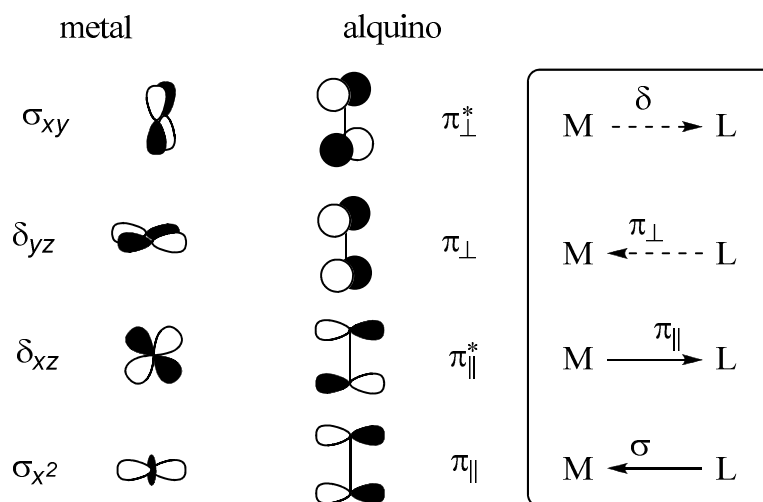
⁴ [a] M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71-C79. [b] J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939-2947.

una interacción aceptor-dador entre fragmentos de capa cerrada.⁵ En general, el modelo DCD asume que la formación de un enlace tipo σ se produce por el solapamiento efectivo entre el sistema π del ligando con un orbital del metal de simetría adecuada. Además, existe una contribución de tipo π debida a la retrodonación de densidad electrónica por parte del metal hacia un orbital antienlazante π^* del alqueno o alquino. Aunque esta interpretación fue rápidamente aceptada en la comunidad científica tras su publicación en los años 50 del siglo pasado, es importante tener en cuenta que en ocasiones la contribución electrostática al enlace en este tipo de complejos no es despreciable.⁶

Centrándonos únicamente en los complejos metal-alquino, se han de tener en cuenta cuatro interacciones que pueden contribuir al enlace (Esquema A1). De este modo, los orbitales tipo π del alquino contenidos en el plano (orbitales π_{\parallel}) son los responsables de la contribución simétrica- σ en el enlace metal alquino ($M \leftarrow L$, $L =$ alquino), así como la retrodonación simétrica- π de los orbitales δ_{xz} del metal al alquino ($M \rightarrow L$) mencionada anteriormente. Por otro lado, los orbitales ortogonales π del alquino, que se encuentran fuera del plano (orbitales π_{\perp}) pueden participar en la donación $M \leftarrow L$ de tipo π . Esta componente es especialmente relevante cuando se describen complejos con ligandos de tipo alquino, los cuales actúan como dadores de cuatro electrones. En cuanto a la retrodonación de tipo $M \rightarrow L$ de tipo δ , ésta es debida al solapamiento de uno de los orbitales de tipo d ocupados del metal con simetría apropiada con el orbital π_{\perp}^* del alquino.

⁵ D. M. P. Mingos en *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol 3, Pergamon, Oxford, **1982**, pp. 1-88.

⁶ T. Ziegler, A. Rauk, *Inorg. Chem.* **1979**, 18, 1558-1565.

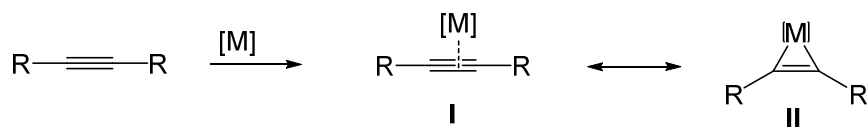


Esquema A1. Modelo de Dewar-Chatt-Duncanson.

Este esquema cualitativo es adecuado para la descripción de los complejos de platino- d^8 , que como se verá a lo largo de la presente memoria, van a ser los catalizadores más apropiados en nuestras transformaciones. Las contribuciones de cada uno de cada uno de los términos han sido analizadas teóricamente empleando niveles de cálculo altos. De estos análisis se puede inferir que los fragmentos de tipo alquino se comportan como ligandos fuertemente dadores- σ de dos electrones y aceptores- π de carácter débil frente a metales como Pt(II).⁷

En definitiva, se puede decir que la activación de fragmentos insaturados por parte de especies metálicas supone una situación intermedia entre una interacción puramente “aceptor-dador” (I en el Esquema A2) y una situación de “metalaciclopropeno” (II en el Esquema A2), siendo estas dos formas simplemente una representación extrema de la situación real.

⁷ M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134-3142.



Esquema A2.

Una forma muy apropiada de referirnos a un fragmento metálico que se coordina a un fragmento insaturado carbono-carbono, retirando parte de su densidad electrónica, es como “ácido π ”, término acuñado recientemente por Fürstner y Davies.^{1c} Esta coordinación induce la aparición de una cierta carga parcial positiva en el ligando (similar a la que se observa en la coordinación de ácidos de Lewis clásicos como $TiCl_4$ o $ZnCl_2$ a grupos carbonilo)⁸ aumentando el carácter electrofílico del sistema.

En definitiva, la coordinación de fragmentos metálicos de tipo “ácido π ” a ligandos suponen una pérdida de densidad electrónica en el ligando, que es compensada por una elevada retrodonación desde el centro metálico. Además, las contribuciones electrostáticas al enlace son muy significativas e incluso esenciales en muchos casos. Las características estructurales más destacables de estos complejos electrofílicos metal-alquino son:

- La distancia carbono-carbono en el fragmento coordinado y libre se mantiene prácticamente constante
- La geometría del triple enlace en el complejo metal-alquino es prácticamente lineal
- Los átomos de carbono directamente implicados en el enlace metal-ligando presentan un escaso grado de rehibridación
- La barrera energética de rotación del fragmento coordinado es baja

⁸ W.E. Crowe, S.L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 256-272.

A.1.3 Reactividad de sistemas “ácido π ”.

Los pasos de coordinación y activación del sistema insaturado no son más que las primeras etapas de la transformación química, y lo que es realmente interesante discutir es por qué sólo ciertos complejos “ácido π ” son particularmente apropiados en transformaciones catalíticas.

Estas diferencias se hacen claramente visibles si comparamos el comportamiento del protón (H^+), con los fragmentos isolobulares LAu^+ y $Hg(II)$.⁹ Es bien conocido que las reacciones de adición de nucleófilos a olefinas o alquinos, en presencia de ácidos de Brønsted, requieren condiciones de reacción drásticas, los rendimientos son bajos y se obtienen gran cantidad de subproductos que se generan por evoluciones no deseadas del carbocatión que se postula como intermedio.¹⁰ La sustitución del protón por el catión Hg^{2+} constituye una solución clásica a estos problemas.¹¹ Así, el carácter “blando” de este catión (grande y muy polarizable) aumenta su afinidad por el sustrato (alqueno o alquino), lo cual se traduce en condiciones de reacción menos drásticas y mejores rendimientos del producto de adición deseado. Aunque muchos procesos de adición sobre triples enlaces se pueden llevar a cabo con cantidades catalíticas de $Hg(II)$,¹² el enlace $C(sp^3)-Hg$ que resulta en los procesos análogos empleando olefinas es habitualmente cinéticamente estable, por lo que es necesario un paso adicional para liberar el fragmento orgánico, y por tanto el empleo de cantidades estequiométricas de metal. Este problema puede ser resuelto en muchas ocasiones empleando complejos de oro o platino en cantidades catalíticas. Estos fragmentos metálicos de tipo carbofílico

⁹ R. Hoffman, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1982**, *21*, 711-724.

¹⁰ D.C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179-4182.

¹¹ R.C. Larock, *Solvomercuriation/Demercuriation Reactions in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**.

¹² H. Yamamoto, I. Sasaki, Y. Hirai, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *7*, 1244-1247.

combinan una elevada afinidad hacia sistemas π con las ventajas de contar con enlaces carbono-metal lábiles desde el punto de vista cinético, permitiendo procesos catalíticos con elevada eficacia.

A.2 Adiciones de nucleófilos nitrogenados a alquinos catalizadas por complejos de oro y platino.

Como ya se ha puesto de manifiesto anteriormente, los catalizadores de oro y platino pueden activar dobles y triples enlaces carbono-carbono facilitando la adición de un nucleófilo al sistema insaturado. Cuando el nucleófilo forma parte de la molécula que contiene el doble o triple enlace, entonces la adición procede de forma intramolecular dando lugar a un producto cíclico. Esta estrategia ha sido ampliamente utilizada en los últimos años para la síntesis de distintos carbo- y heterociclos.

A continuación se describen brevemente los ejemplos más representativos de este tipo de reacciones haciendo mención especial a aquellos procesos que están más relacionados con los resultados experimentales que se describen en esta memoria.

A.2.1 Reacciones de ciclación de aminas

Los heterociclos nitrogenados constituyen un grupo importante de compuestos cuyas estructuras se encuentran presentes ubicuamente en los productos naturales¹³ muchos de ellos con una importante bioactividad.¹⁴ Esto, junto con las limitaciones que presentan las reacciones de creación de enlaces carbono-nitrógeno empleando reacciones de la química clásica,¹⁵ ha motivado la aparición en los últimos años de una gran variedad de

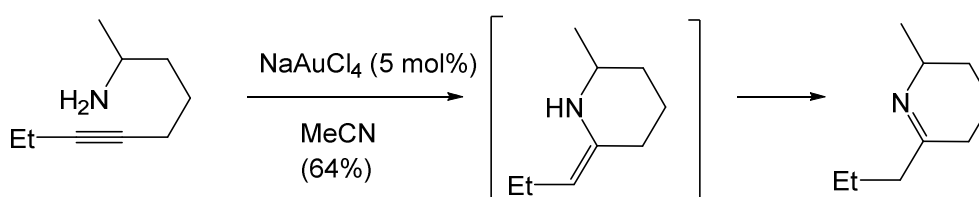
¹³ D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446.

¹⁴ M. Negwer, *Organic-Chemical Drugs and Their Synthoms (an International Survey)*, 7th ed. Akademie Verlag, Berlin, **1994**.

¹⁵ O. Mitsunobu, en *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B.M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, 1992, vol. 6, pp. 65-101.

procedimientos para la síntesis de este tipo de compuestos. En este contexto destacan aquellas reacciones de hidroaminación promovidas por complejos de oro y platino.

La primera reacción de hidroaminación intramolecular de alquinos catalizada por complejos de oro fue descrita en el año 1987 por el grupo del Prof. Utimoto.¹⁶ Así, el tratamiento de 6-nonin-2-amina con tetracloroaurato de sodio en acetonitrilo conduce a la formación de un intermedio de tipo enamina, que en el medio de reacción se isomeriza a 2-metil-6-propil-3,4,5,6-tetrahidropiridina más estable (Esquema A3).



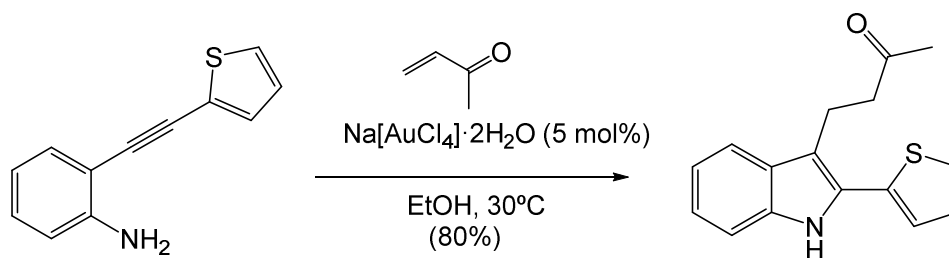
Esquema A3.

Estos procesos de hidroaminación intramolecular de alquinos son herramientas sintéticas muy útiles para la construcción de heterociclos nitrogenados como los índoles.¹⁷ Así, el grupo del Prof. Arcadi ha descrito una síntesis elegante de índoles 2,3-disustituídos a partir de (2-alquinilfenil)aminas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados en presencia de un catalizador de oro (III) (Esquema A4).¹⁸ En este proceso el catalizador de oro (III) juega un papel doble; en primer lugar activa al alquino en el proceso de adición intramolecular de la amina, y a continuación activa a la enona favoreciendo la reacción de adición conjugada.

¹⁶ Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozalki, *Heterocycles*, **1987**, 25, 297-300.

¹⁷ A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, *Synthesis* **2004**, 610-618.

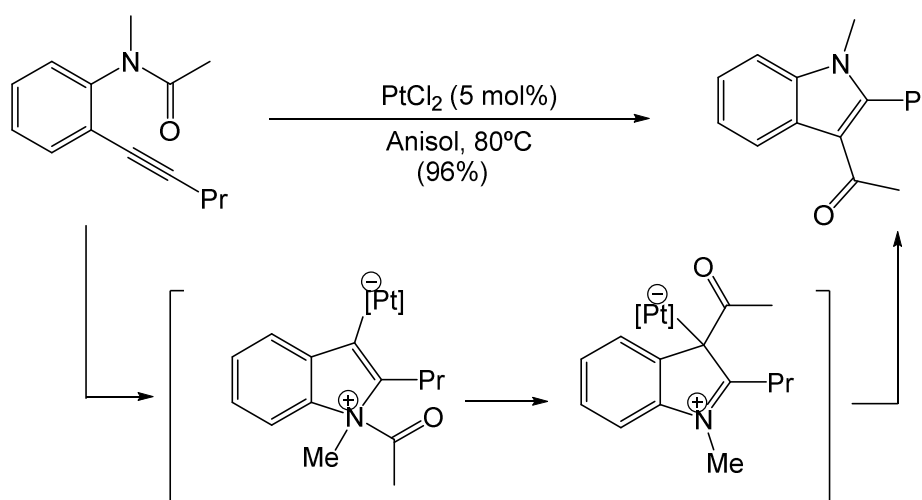
¹⁸ M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2265-2273.



Esquema A4.

A.2.2 Reacciones de ciclación de amidas, carbamatos y tricloroacetimidatos

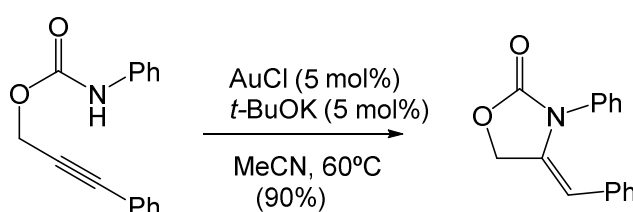
Recientemente, el grupo del Prof. Yamamoto ha descrito la reacción de adición nucleófila intramolecular de N-(*o*-alquinilfenil)acetamidas sobre triples enlaces catalizadas por dicloruro de platino, que conduce a la formación de índoles 2,3-disustituídos.¹⁹ Tras un primer paso de adición nucleófila intramolecular del nitrógeno sobre el triple enlace se forma una especie *zwitteriónica* que evoluciona a través de un proceso de migración [1,3] del grupo acilo para formar los índoles disustituídos (Esquema A5).



Esquema A5.

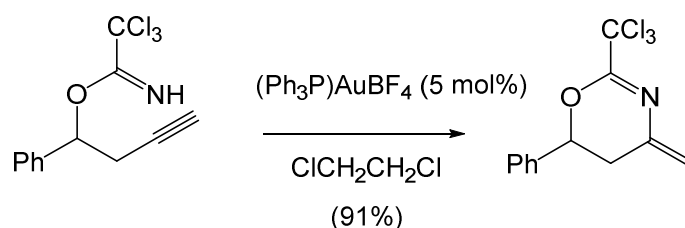
¹⁹ T. Shimada, I. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10546-10547.

Por otra parte, el tratamiento de carbamatos de propargilo con cantidades catalíticas de cloruro de oro (I) permite la síntesis de 4-metileno-2-oxazolidinonas, a través de un proceso de adición 5-*exo* del nitrógeno sobre el triple enlace carbono-carbono (Esquema A6).²⁰ Es importante destacar que la reacción es completamente regioselectiva independientemente de si el triple enlace carbono-carbono es terminal o interno. Además, en este último caso la reacción también es diastereoselectiva ya que se obtienen exclusivamente 4-[(*Z*)-metileno]-2-oxazolidinonas.



Esquema A6.

Los tricloroacetimidatos derivados de alcoholes propargílicos y homopropargílicos experimentan reacciones de hidrogenación intramolecular catalizadas por complejos de oro (I) en condiciones suaves de reacción para obtener oxazoles y oxazinas respectivamente (Esquema A7).²¹



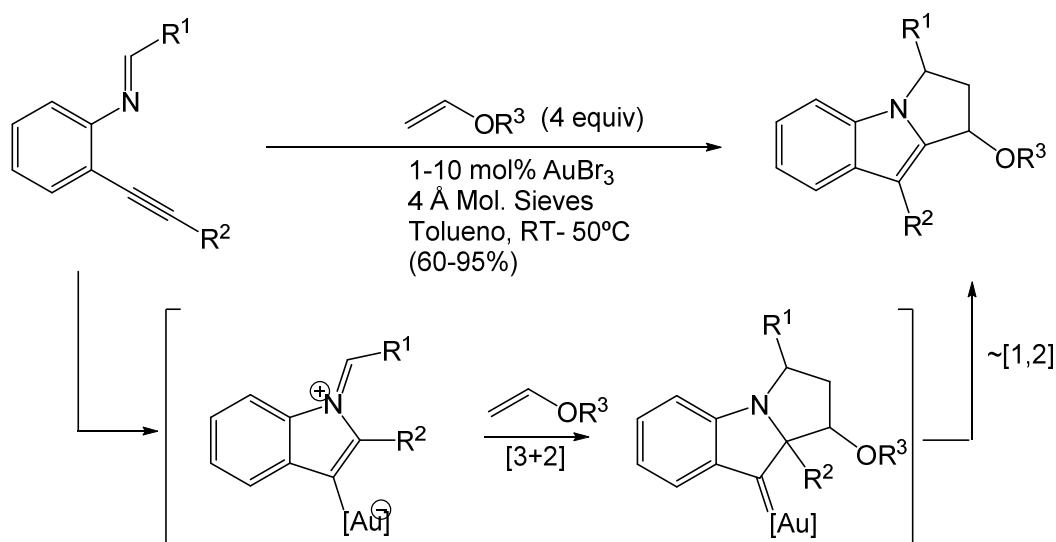
Esquema A7.

²⁰ S. Ritter, Y. Horino, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2006**, 3309-3313.

²¹ J.-E. Kang, H.-B. Kim, J.-W. Lee, S. Shin, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3537-3540.

A.2.3 Reacciones de de ciclación de iminas.

La reacción de iminas derivadas de 2-(1-alkinil)anilinas en presencia de un enol éter empleando como catalizadores compuestos de oro (III) y platino (II) ha sido empleada con éxito en la síntesis de derivados de pirrolo[1,2-*a*]indol (Esquema A8).²² La reacción transcurre a través de un intermedio iluro que se genera in situ tras la primera adición del nitrógeno al triple enlace. Este intermedio evoluciona por reacción con el enol éter a través de una cicloadición [3+2] intermolecular y finalmente una migración [1,2] del grupo R². Los productos de reacción se obtienen con buenos rendimientos pero como mezcla de diastereoisómeros.



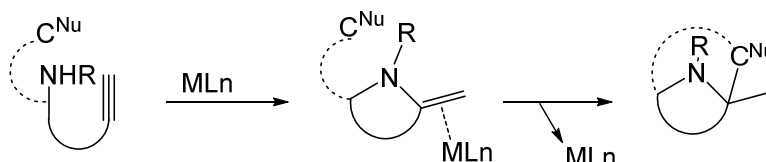
Esquema A8.

A.3 Reacción en Cascada de Cicloisomerización/ Adición Nucleofílica

En algunos de los ejemplos anteriores se ha puesto de manifiesto que las reacciones en cascada que implican un primer paso de hidroaminación de un triple enlace carbono-

²² H. Kusama, Y. Miyashita, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2006**, 8, 289-292.

carbono son una potente herramienta para la síntesis de heterociclos funcionalizados. En este contexto, nuestro grupo de investigación ha iniciado recientemente un proyecto para la síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de derivados de alquilamina. Más concretamente, se está intentando desarrollar una metodología basada en una doble adición nucleófila al triple enlace carbono-carbono. (Esquema A9)

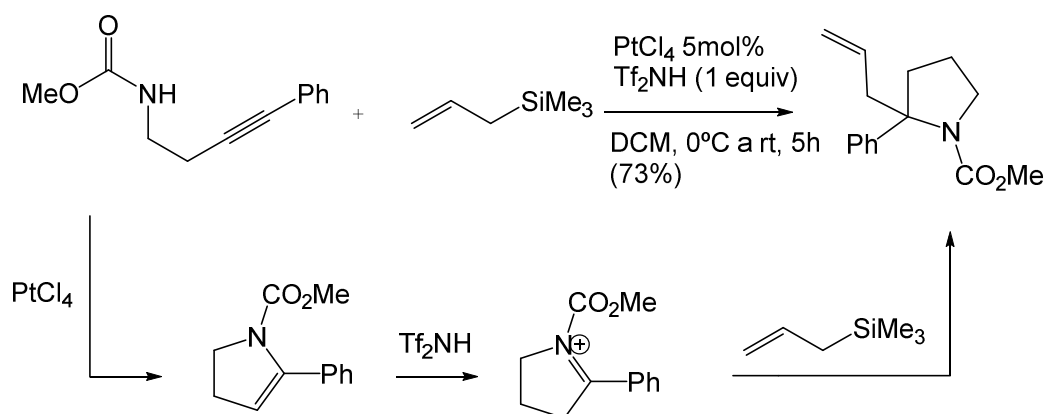


Esquema A9.

Así, se pensó que tras una reacción inicial de hidroaminación del triple enlace, en presencia de un catalizador adecuado se podría activar a la enamina formada, favoreciendo así la adición de un segundo nucleófilo carbonado. En este contexto ya se han obtenido algunos resultados que se resumen a continuación.

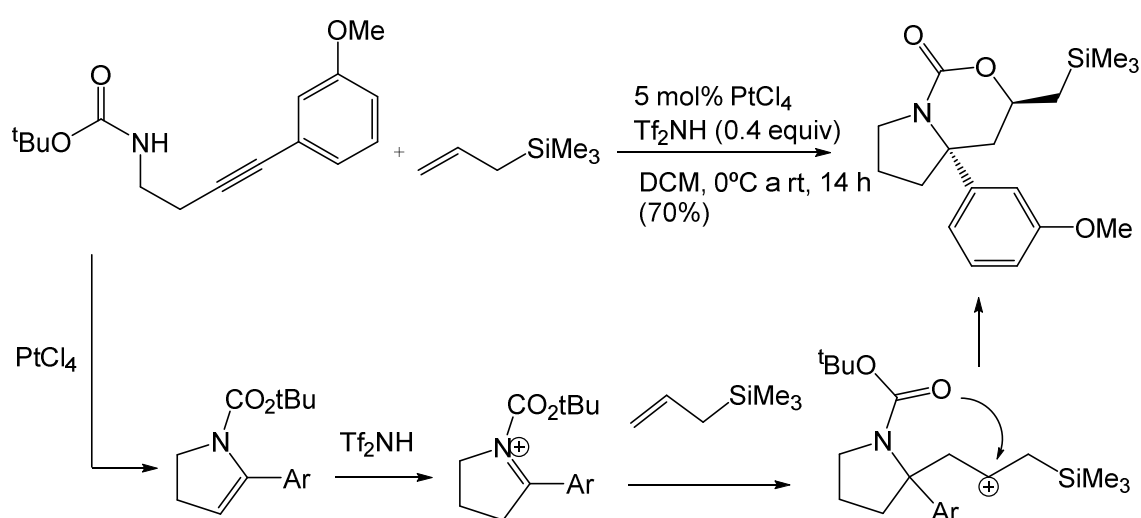
La reacción de derivados de 3-butanaminas con alilsilanos en presencia de PtCl₄ y Tf₂NH da lugar al correspondiente derivado de pirrolidina (Esquema A10).²³ El mecanismo propuesto consiste en una reacción de cicloisomerización 5-*endo* catalizada por el compuesto de platino, para dar una amina endocíclica que posteriormente capta un protón de la trifluorometanosulfonimida dando lugar a un ión iminio activado, sobre el que se adiciona intermolecularmente el alilsilano.

²³ A. Galván, J. Calleja, F.J. Fañanás, F. Rodríguez, manuscrito en preparación.



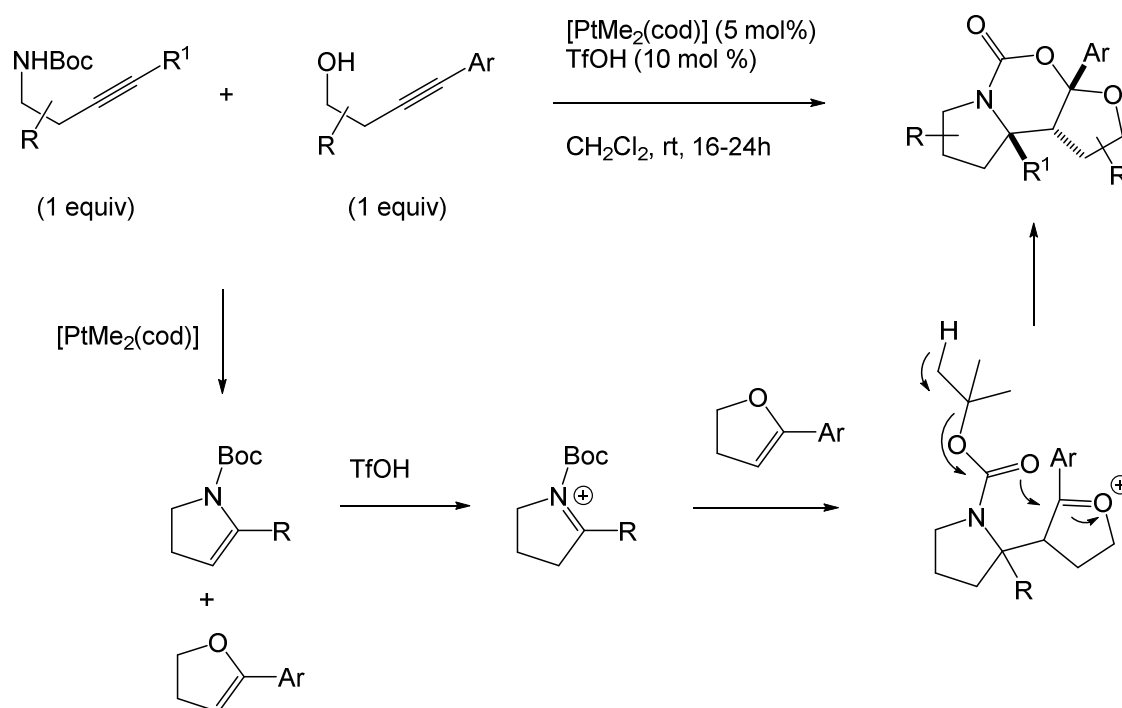
Esquema A10.

Cuando la reacción anterior se lleva a cabo con carbamatos de *tert*-butilo, se obtienen [1,3]oxazin-1-onas, en lugar de los derivados de pirrolidina anteriormente mostrados (Esquema A11).²³ El mecanismo propuesto es similar al anterior. En un primer paso se forma un 2,3-dihidropirrol a través de un proceso de cicloisomerización 5-*endo*. Dicho intermedio da lugar, en presencia de Tf₂NH, al correspondiente ión iminio que es atacado nucleofílicamente por el alilsilano generándose así una especie catiónica que es atrapada por el oxígeno del carbonilo del grupo Boc para dar lugar al producto bicíclico final.



Esquema A11.

En otro trabajo, también de nuestro grupo de investigación, se presenta otro ejemplo de la reactividad de estos carbamatos de *tert*-butilo, los cuales en presencia de un alquínol dan lugar a productos de heterodimerización formal de dos olefinas electrónicamente ricas. En esta reacción, siguiendo un mecanismo similar a los comentados anteriormente, se genera un ión iminio que en este caso es atrapado por un enol éter que se genera in situ a través de una reacción de hidroalcoxilación del alquínol. Este proceso da lugar a un ión oxonio que reacciona con el oxígeno del carbonilo del grupo Boc para generar el producto final. (Esquema A12).²⁴



Esquema A12

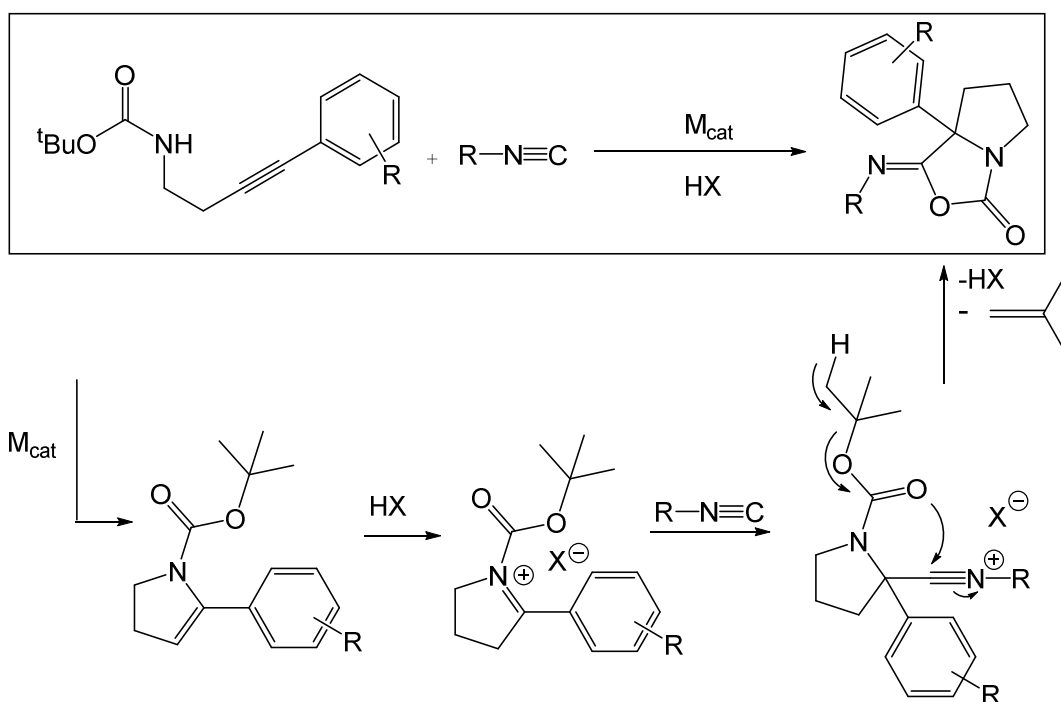
De esta manera se dan por concluidos los antecedentes bibliográficos relacionados con el trabajo experimental que a continuación se resumirá en esta memoria.

²⁴ A. Galván, J. Calleja, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6038 –6042.

Discusión de Resultados

D.1 Introducción: Objetivos

La reacción entre carbamatos de *tert*-butilo y diferentes nucleófilos comentada en la última parte de los Antecedentes de esta memoria nos pareció especialmente interesante y pensamos que podría ser explotada de una forma más amplia utilizando otros nucleófilos carbonados. En concreto, se pensó que la reacción entre alquínilaminas protegidas por un grupo Boc e isonitrilos en presencia de un complejo metálico y un ácido de Brønsted podría dar lugar a derivados de tetrahidropirrolo[1,2-*c*]oxazolonas a través de una reacción en cascada (Esquema D1).



Esquema D1.

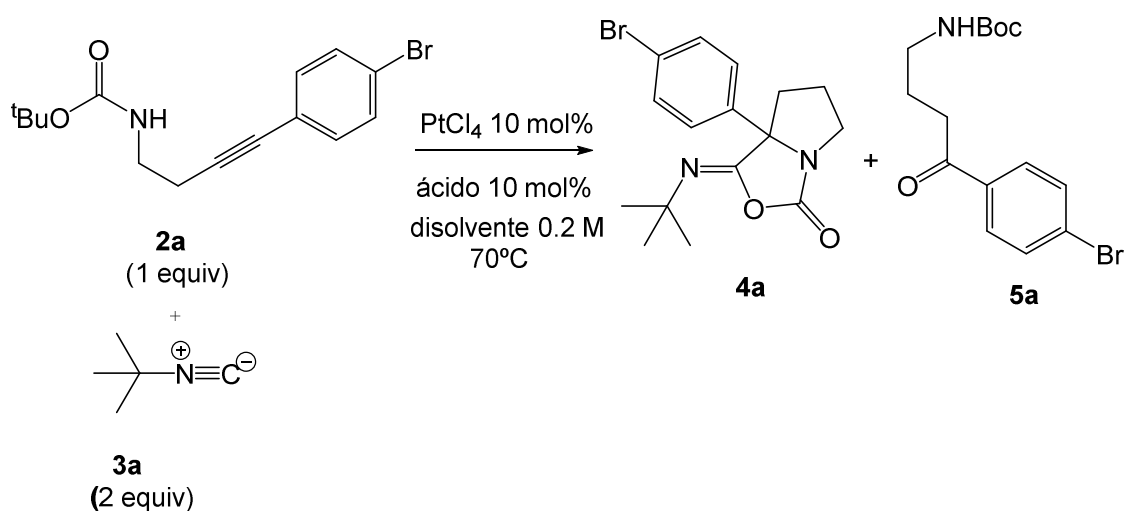
Así, la reacción de hidroaminación intramolecular del derivado de alquínilamina catalizada por el complejo metálico debería dar lugar a la correspondiente enamida. Este intermedio, en presencia de un ácido prótico generaría un ión iminio que reaccionaría con el isonitrilo para formar un nuevo intermedio cationico que reacciona con el oxígeno del carbonilo del grupo Boc generándose el producto final tras la pérdida de

una molécula de isobutileno y otra del ácido prótico que podría entrar en un nuevo ciclo catalítico.

D.2 Primeros Resultados. Optimización de la reacción.

Para hacer un estudio inicial de la reacción propuesta se tomó como modelo la reacción entre el carbamato de *tert*-butil(4-(4-bromofenil)but-3-in-1-il) (**2a**) y el *tert*-butil isonitrilo (**3a**). (Tabla 1). Se ha de señalar que el compuesto **2a**, y en general todos los carbamatos **2** son fácilmente asequibles a partir de but-3-in-ilcarbamato de *tert*-butilo (**1**) a través de reacciones convencionales de acoplamiento de tipo Sonogashira.

Tabla 1.



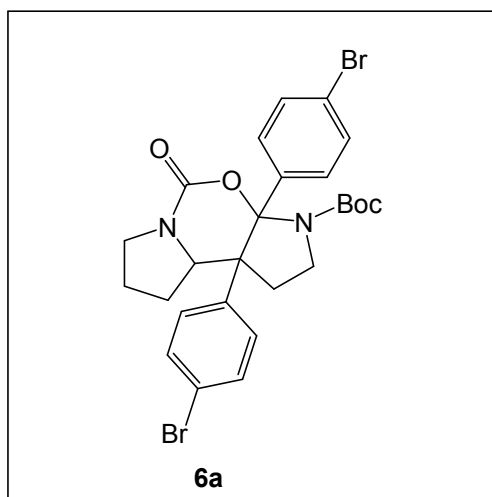
Entrada	Ácido	Disolvente	Rendimiento (%) ^[a]	4a:5a
1	HBF_4	THF	19%	1:3
2	NHTf_2	THF	-	- ^[b]
3	TfOH	THF	65%	5:1
4	TfOH	DCE	80%	10:1

[a] Rendimiento determinado mediante análisis del espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción referido al producto **4a**.

[b] Se obtiene una mezcla compleja de productos que no se pudieron identificar.

Discusión de resultados

En una primera aproximación, se realizaron una serie de estudios para indagar acerca de las condiciones de reacción más adecuadas para llevar a cabo el proceso. Como catalizador metálico se empleó PtCl_4 y como ácido de Brønsted, el ácido tetrafluorobórico (HBF_4), que habían dado previamente buenos resultados en los estudios relacionados llevados a cabo en nuestro grupo de investigación. Asimismo, la reacción se llevó a cabo en condiciones relativamente diluidas (0.2 M) ya que se observó que a concentraciones superiores no se obtenía el producto esperado sino un producto secundario (**6a**) resultante de la reacción de homodimerización.²⁴



Así, se hizo reaccionar el carbamato de *tert*-butil(4-(4-bromofenil)but-3-in-1-il) (**2a**) con un 10 mol % de PtCl_4 en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 1h (Tabla 1, entrada 1). A continuación se añadieron 2 equivalentes del *tert*-butilisonitrilo (**3a**) y 10 mol % de HBF_4 y se agitó la mezcla a 70°C durante 16h. En estas condiciones se pudo observar la formación de un 19% del producto deseado **4a** junto con un 54% del producto secundario **5a** que proviene de la simple hidratación del alquino **2a**. Los productos **4a** y **5a** pudieron ser separados fácilmente mediante cromatografía de

columna y su estructura fue confirmada por experimentos convencionales de resonancia magnética nuclear.

Con el objetivo de aumentar el rendimiento del producto **3a**, se llevaron a cabo ensayos con otros ácidos de Brønsted (Tabla 1, entradas 2-3). Como en el caso anterior, estas reacciones se llevaron a cabo mezclando inicialmente el carbamato **2a** con un 10 mol % de PtCl₄ en tetrahidrofurano y agitando durante 1h a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió el *tert*-butilisonitrilo (2 equiv) y el correspondiente ácido de Brønsted y se agitó la mezcla durante 16 h a 70 °C. Como se puede observar en la tabla, cuando se utiliza trifluorometanosulfonimida la reacción no conduce al producto esperado sino a una mezcla compleja de productos que no pudieron identificarse (Tabla 1, entrada 2). Sin embargo, con ácido tríflico se obtienen resultados positivos y así, se pudo observar la formación de un 65% del producto **4a** (Tabla1, entrada 3). En este experimento aún se observó la formación de una cantidad apreciable del subproducto **5a**.

En un intento de mejorar aún más el rendimiento de la reacción y evitar, en la medida de lo posible, la formación del producto de hidratación **5a**, se llevó a cabo un estudio con otros disolventes (Tabla 1, entradas 3-4).

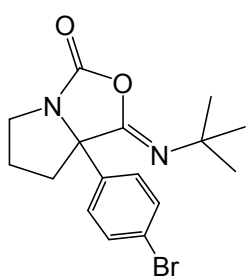
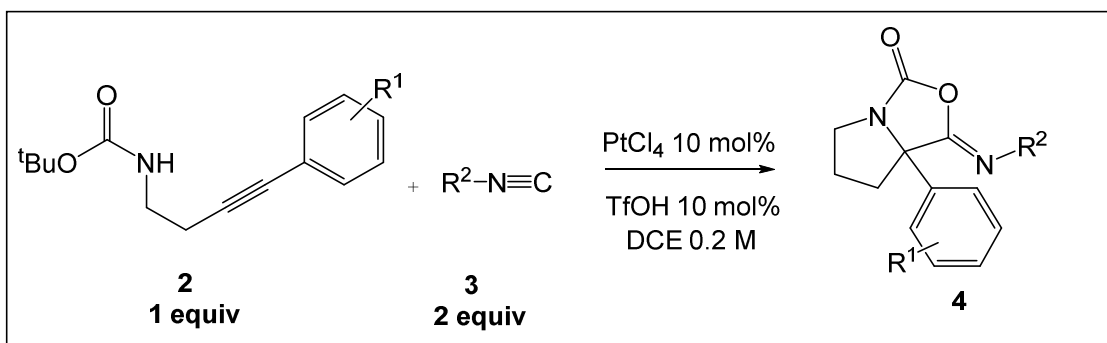
Sin embargo, únicamente se observaron resultados positivos cuando se utilizaron tetrahidrofurano y 1,2-dicloroetano. En concreto, cuando la reacción se llevó a cabo en 1,2-dicloroetano, no solo mejoró el rendimiento del producto **4a** (80%), sino que disminuyó notablemente la formación del producto secundario no deseado **5a** (8%).

Con todo este estudio se concluye que las mejores condiciones de reacción son aquellas en que se mezcla el producto **2a** con un 10 mol % de PtCl₄ en 1,2-dicloroetano,

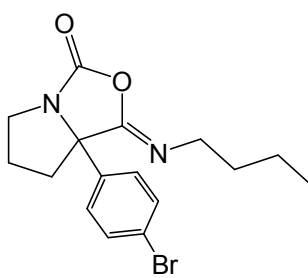
se agita la mezcla a temperatura ambiente 1 h y a continuación se añade el isonitrilo **3a** (2 equiv) y un 10 mol % de ácido tríflico y se agita la mezcla a 70°C durante 16 h.

D.3. Generalización de la reacción

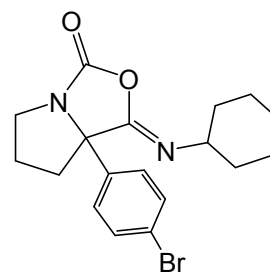
Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se comenzó a estudiar su generalidad. Se llevaron a cabo una serie de experimentos con carbamatos **2** de diferente naturaleza electrónica y con isonitrilos **3** variados, obteniéndose rendimientos de moderados a buenos del producto deseado **4** en todos los casos. Los resultados obtenidos se muestran a continuación (Esquema D3).



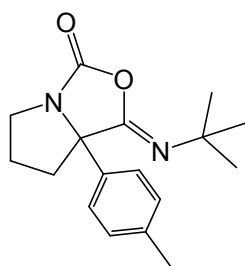
80 %



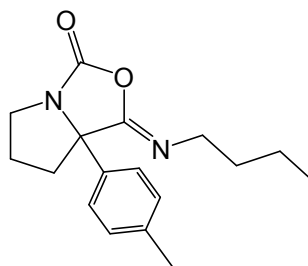
50 %



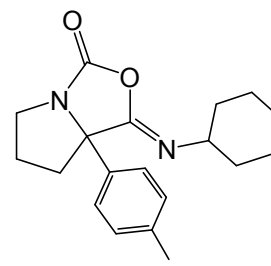
40 %



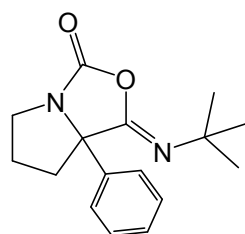
46 %



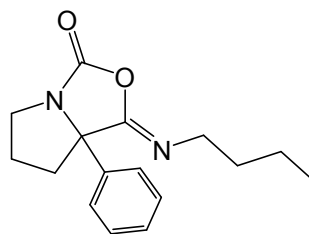
50 %



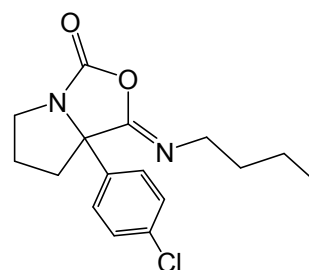
40 %



50 %



66 %

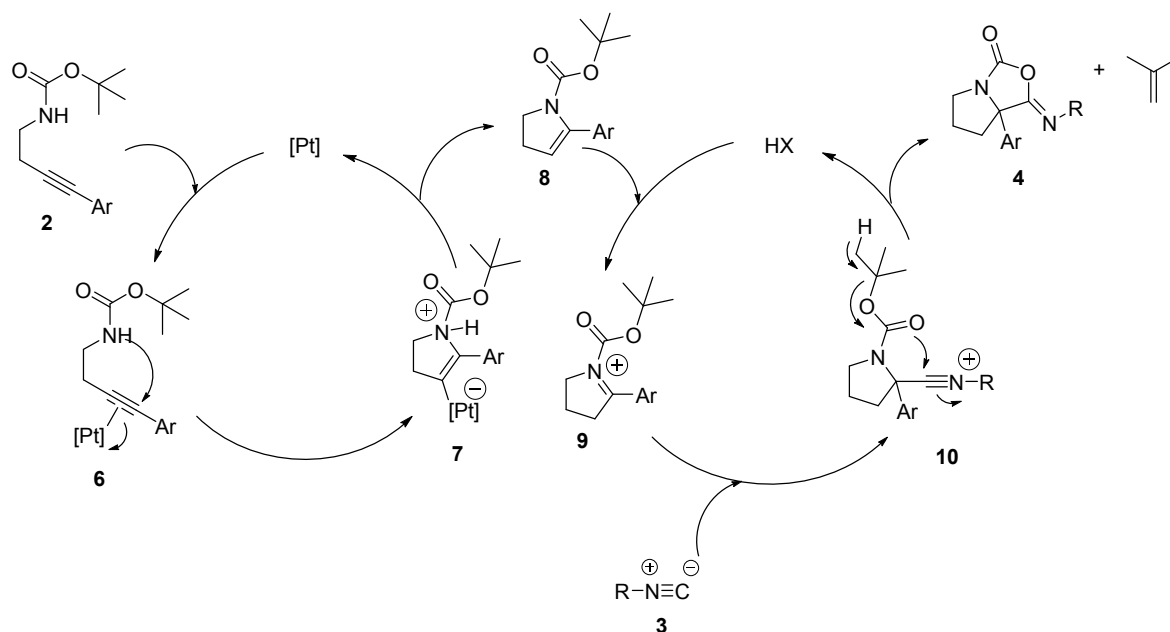


41 %

Esquema D3.

D.4. Mecanismo de la reacción

En el esquema D4 se muestra una propuesta del mecanismo que explicaría la formación de los productos **4** a través de una reacción catalítica en cascada de cicloisomerización/doble adición nucleofílica.



Esquema D4

Se propone un mecanismo compuesto por dos ciclos catalíticos. En el primero de ellos se produce la reacción de cicloisomerización *5-endo* del carbamato de partida catalizada por el complejo de platino. En un primer paso, el platino se coordina al alquino. A continuación se produce la adición nucleofílica intramolecular del nitrógeno sobre el triple enlace para dar lugar a una especie zwitteriónica **7** que evoluciona mediante una reacción de protodesmetalación formándose el intermedio **8** y regenerando el catalizador de platino.

Este intermedio **8** entra en el segundo ciclo catalítico de tal forma que, en presencia del ácido de Brønsted, se forma el correspondiente ión iminio **9**. A continuación, se

Discusión de resultados

produce el ataque nucleófilo del isonitrilo **3** al carbono electrófilo tipo iminio del intermedio **9** para dar una especie catiónica **10**, que reacciona intramolecularmente por ataque nucleófilo del oxígeno carbonílico del grupo *tert*-butoxicarbonilo para dar el producto final **4** en un proceso en el que se pierde una molécula de isobutileno y se regenera el ácido de Brønsted.

Conclusiones

Conclusiones

Se ha desarrollado un nuevo proceso en cascada de cicloisomerización/doble adición nucleofílica catalizado por un sistema binario metal/ácido de Brønsted que permite el acoplamiento entre N-Boc-alquilaminas e isonitrilos.

Esta reacción permite, a partir de una variedad de N-Boc-alquilaminas y de isonitrilos, obtener derivados de 7a-tetrahidro-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]oxazol-3-ona con rendimientos que van de moderados a muy buenos.

Con el trabajo experimental llevado a cabo se ha cumplido el objetivo de realizar un estudio preliminar de la reacción, que deberá ser estudiada en mayor detalle para conocer su alcance y sus limitaciones con mayor exactitud.

Parte experimental

P.1 Aspectos Generales

P.1.1 Condiciones de trabajo

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos organometálicos u otros sistemas sensibles a la humedad o al oxígeno, se realizaron en atmósfera inerte de argon (99.999%), aplicando técnicas de Schlenk. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su utilización.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de aceite mineral o silicona utilizando una placa calefactora dotada de termómetro de contacto.

P.1.2 Disolventes

Todos los disolventes utilizados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados y desoxigenados empleando un sistema de purificación de disolventes PureSolv® inmediatamente antes de ser utilizados.

Dicloroetano fue secado haciéndolo refluir bajo atmósfera inerte de nitrógeno, sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destilaron y almacenaron bajo atmósfera inerte.

P.1.3 Reactivos de partida

Los reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin previa purificación.

P.1.4 Cromatografía

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60, (230-240 mesh, Merck, Scharlau) como fase estacionaria.

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F254 sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a luz UV ($\lambda = 254$ nm).

P.2 Técnicas analíticas

P.2.1 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los experimentos de ^1H -RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz) y Bruker DPX-300 (300 MHz). Los experimentos de ^{13}C -RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (75 MHz) y Bruker AV-600 (150 MHz) y los experimentos de ^{19}F -RMN fueron realizados en el equipo Bruker AV-300 (282 MHz).

Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente (CD_2Cl_2 o acetona- d_6). Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en hertzios (Hz) en todos los casos. Las abreviaturas utilizadas para designar la multiplicidad son las siguientes: (s) = singulete, (d) = doblete, (dd) = doble doblete, (ddd) = doble doblete de dobletes, (dt) = doble triplete, (t) = triplete, (td) = triplete doblete, (tt) = triplete triplete, (q) = cuatriplete, (m) = multiplete, (t ap) = triplete aparente, (dq ap)

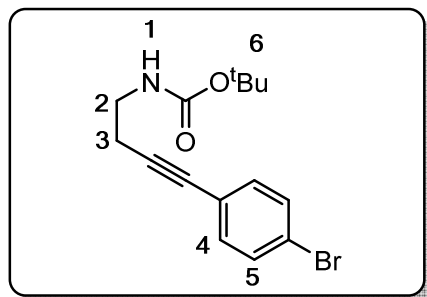
= doble cuatriplete aparente, (td ap) = triple doblete aparente, (dm) = doble multiplete, (sept) = septuplete, (s ancho) = singulete ancho, (d ancho) = doblete ancho.

P.3 Procedimiento general para la síntesis de carbamatos de *tert*-butilo 2.

En un matraz de dos bocas provisto de refrigerante, previamente evacuado y lleno de argón, se disuelve ácido 4-pentinoico (3.60g, 37 mmol) en tolueno seco (50 mL). A la disolución se le adiciona trietilamina (4.5 mL) y difenilfosforazida (8.8 mL). Se calienta la mezcla a 80°C durante dos horas, se añade *tert*-butanol (12 mL) y se calienta a 90°C durante 12 h. Se enfría la mezcla y se evapora el *tert*-butanol a presión reducida. Se añaden 50 mL de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae con dietil éter (3x50mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con brine y se secan con sulfato sódico anhidro. Se evaporan los disolventes a presión reducida y se obtiene el but-3-in-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (**1**) que se utiliza sin posterior purificación.

A una disolución de **1** (500mg, 2.89 mmol) en dietil éter seco (20 mL) en atmósfera inerte de argón se añade el yoduro de arilo (4.33 mmol, 1.5 equiv), dietilamina (1.5 mL), yoduro de cobre (0.29 mmol, 10 mol%) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (0.17 mmol, 6 mol%). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade una disolución saturada de cloruro amónico (30 mL) y se extrae con dietil éter (3x40 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente, obteniéndose los carbamatos **2**.

4-(4-Bromofenil)but-3-in-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (2a)



Polvo naranja

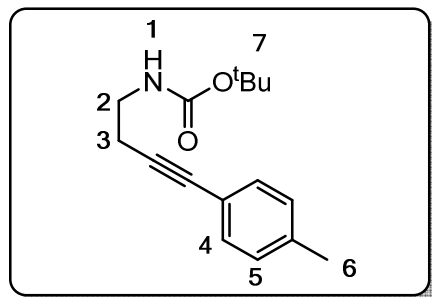
$R_f = 0,65$ (hexano/acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 70 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.44$ (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H; H_5), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H; H_4), 4.84 (s, 1H, H_1), 3.37 (m, 2H, H_2), 2.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_3), 1.47 (s, 9H, H_6).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.7, 133.1, 131.5, 122.4, 122.0, 88.4, 80.9, 79.5$.

4-(*p*-Tolil)but-3-in-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (2b)



Polvo naranja

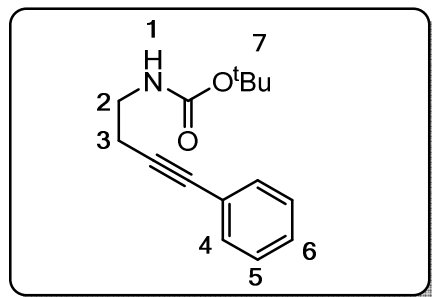
$R_f = 0,50$ (hexano/acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 70 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32$ (d, $J=8.05$ Hz, 2H; H_5), 7.12 (d, $J = 8.05$ Hz, 2H; H_4), 4.85 (s, 1H; H_1), 3.37 (m, 2H; H_2), 2.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H; H_3), 2.36 (s, 3H, H_6), 1.48 (s, 9H, H_7).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.6, 137.7, 131.2, 128.9, 120.0, 86.0, 82.0, 79.4, 39.5, 28.4, 21.5, 21.1$.

(4-Fenilbut-3-in-1-il)carbamato de *tert*-butilo (2c)



Polvo amarillo

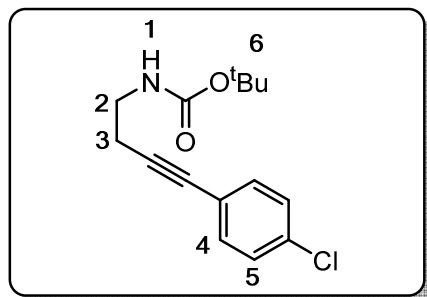
$R_f = 0,60$ (hexano/acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 62 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35\text{-}7.45$ (m, 2H; H_5), $7.25\text{-}7.32$ (m, 3H, H_4 ; H_6), 5.02 (s ancho, 1H; H_1), 3.36 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H; H_2), 2.60 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_3), 1.46 (s, 9H; H_7).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.8, 131.6, 128.2, 127.8, 123.4, 87.1, 81.9, 79.3, 39.3, 28.4, 20.9$.

4-(4-Clorofenil)but-3-in-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (2d)



Sólido naranja

$R_f = 0,60$ (hexano/acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 40 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_5), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_4), 4.87 (s, 1H, H_1), 3.38 (m, 2H, H_2), 2.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_3), 1.47 (s, 9H, H_6)

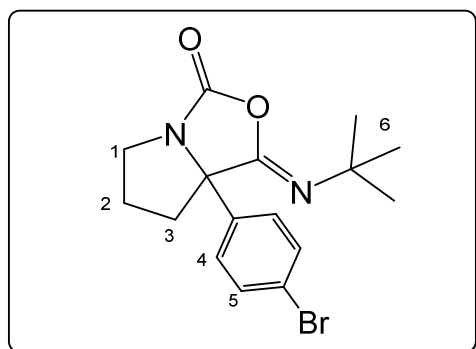
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.7, 133.8, 132.8, 128.5, 121.9, 88.1, 80.8, 79.5, 39.4, 28.4, 21.0$.

P.4 Procedimiento general para la preparación de los productos 4.

A una disolución de PtCl_4 (10 mol%, 0.03 mmol) en dicloroetano seco (15 mL) se añade el carbamato correspondiente (0.3 mmol) bajo atmosfera de argón, La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h. Posteriormente, se añade el isonitrilo correspondiente (0.6 mmol, 2 equiv) y ácido triflico (0.03 mmol, 10 mol%). La mezcla se calienta y se agita a 70°C durante 16 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celita y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía, utilizándose como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, dando como resultado los productos **4**. Los rendimientos se han calculado por ^1H RMN, usando como patrón 1,3,5-trimetoxibenceno y antes de la purificación.

7a-(4-Bromofenil)-1-(*tert*-butilimino)tetrahidro-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]oxazol-3-ona

(4a)



Sólido naranja

Punto de fusión = 92.6-93.4 °C

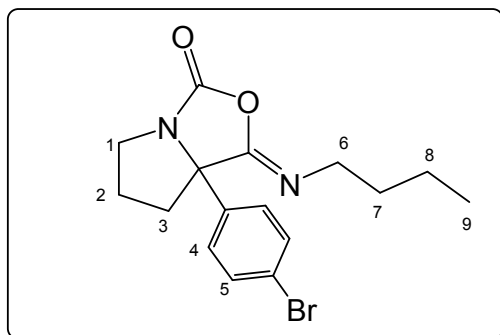
$R_f = 0,6$ (hexano/acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 80 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.51$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H; H_5), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H; H_4), 3.85 (dt, 11.3, 7.9, Hz 1H; H_{1a}), 3.41 (ddd, $J = 11.3, 9.1, 3.2$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.3-2.4 (m, 1H; H_{3a}), 2.05-2.25 (m, 2H; $\text{H}_{3b}, \text{H}_{2a}$), 1.75-1.95 (m, 1H; H_{2b}), 1.24 (s, 9H, H_6).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.5, 148.4, 138.7, 131.4, 127.3, 122.2, 74.1, 55.0, 46.1, 38.7, 29.6, 25.5$.

7a-(4-Bromofenil)-1-(butilimino)tetrahidro-1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazol-3-ona (4b)



Aceite naranja

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

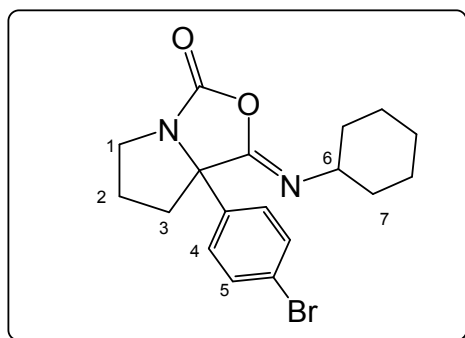
Rendimiento: 50 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H; H_4), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H; H_5), 3.86 (dt, 11.6, 8.0, Hz 1H; H_{1a}), 3.25 - 3.45 (m, 2H; H_{1b} , H_6), 2.35 - 2.45 (m, 1H), 2.1 - 2.3 (m, 2H), 1.75 - 1.95 (m, 1H), 1.4 - 1.6 (m, 2H; H_7), 1.2 - 1.35 (m, 2H; H_8), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H; H_9)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.1, 152.4, 138.1, 131.6, 127.2, 122.4, 73.6, 47.8, 46.0, 38.2, 32.2, 25.6, 20.3, 13.8$.

7a-(4-Bromofenil)-1-(ciclohexilimino)tetrahidro-1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazol-3-ona

(4c)



Aceite naranja

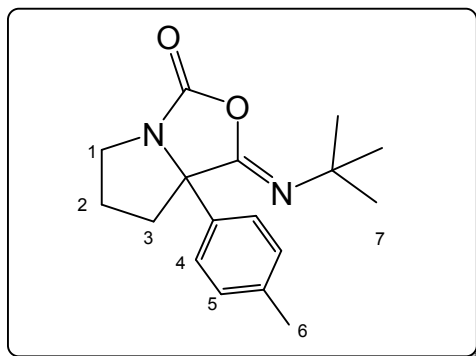
$R_f = 0.4$ (hexano/ acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 40 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.52$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H; H_4), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H; H_5), 3.85 (dt, 11.4, 8.0, Hz 1H; H_{1a}), 3.5 - 3.65 (m, 1H; H_6), 3.43 (ddd, $J = 11.4, 9.1, 3.5$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.35 - 2.45 (m, 1H), 2.1 - 2.3 (m, 2H), 1.8 - 1.95 (m, 1H), 1.1 - 1.8 (m, 11H, H_7)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.2, 150.9, 138.5, 131.6, 127.2, 122.3, 73.6, 56.4, 46.2, 38.5, 33.2, 25.6, 24.4, 24.3$.

1-(*tert*-butilimino)-7a-(*p*-tolil)tetrahidro-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]oxazol-3-ona (4d)



Sólido naranja

Punto de fusión: 75.3-76.1 °C

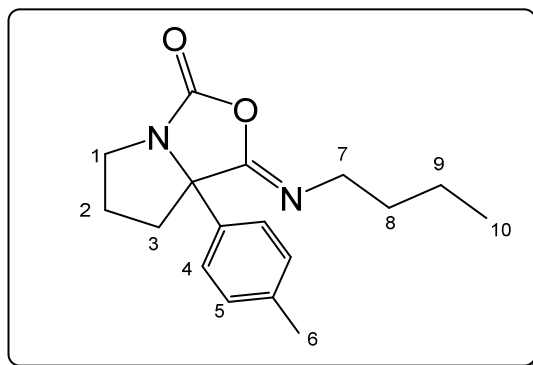
$R_f = 0.4$ (hexano/ acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 46 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.43$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H; H_4), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H; H_5), 3.75 - 3.95 (m, 1H; H_{1a}), 3.41 (ddd, $J = 11.1, 9.1, 3.2$ Hz, 1H; H_{1b}), 2.35 - 2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 3H; H_6), 2.00 - 2.25 (m, 2H), 1.7 - 1.9 (m, 1H), 1.25 (s, 9H, H_7)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.6, 149.2, 137.6, 128.9, 125.4, 124.3, 74.3, 54.9, 45.9, 38.5, 29.7, 25.6, 21.1$.

(Butilimino)-7a-(p-tolil)tetrahidro-1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazol-3-ona (4e)



Aceite naranja

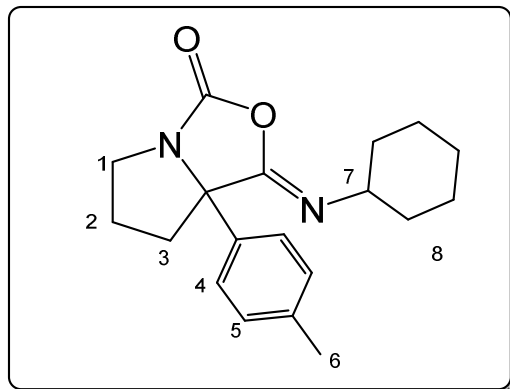
$R_f = 0.5$ (hexano/ acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 50 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.44$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; H_4), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; H_5), 3.84 (dt, 13.3, 9.0, Hz 1H; H_{1a}), 3.25 - 3.50 (m, 2H; H_{1b} , H_7), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 2.1 - 2.3 (m, 2H), 1.8 - 2.0 (m, 1H), 1.4 - 1.6 (m, 2H, H_8), 1.2 - 1.4 (m, 2H, H_9), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_{10}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.2$, 153.3 , 137.9 , 136.0 , 129.2 , 125.3 , 73.9 , 47.8 , 45.8 , 38.0 , 32.2 , 25.7 , 21.0 , 20.4 , 13.8 .

1-(Ciclohexilimino)-7a-(*p*-tolil)tetrahidro-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]oxazol-3-ona (4f)



Aceite naranja

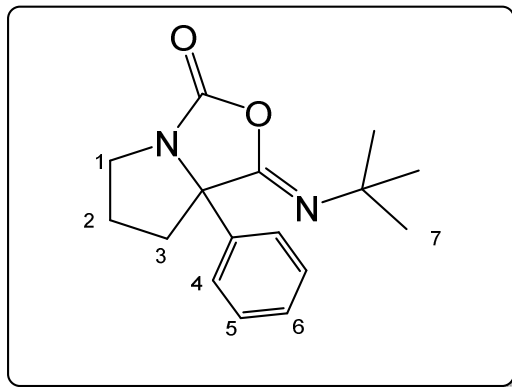
$R_f = 0.5$ (hexano/ acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 40 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.45$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; H_4), 7.19 (d, $J = 8.05$ Hz, 2H; H_5), 3.7-3.9 (m, 2H, H_{1a} , H_7), 3.5-3.65 (m, 1H, H_{1b}), 3.35-3.5 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 1H), 1.1-2 (m, 10H, H_8)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.7, 152.2, 136.2, 134.8, 129.5, 125.7, 74.2, 56.7, 46.3, 38.7, 33.7, 33.6, 26.1, 26.0, 24.8, 24.7, 21.4$.

1-(Butilimino)-7a-feniltetrahidro-1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazol-3-ona (4g)



Sólido amarillo

$R_f = 0.4$ (hexano/ acetato de etilo 3:1)

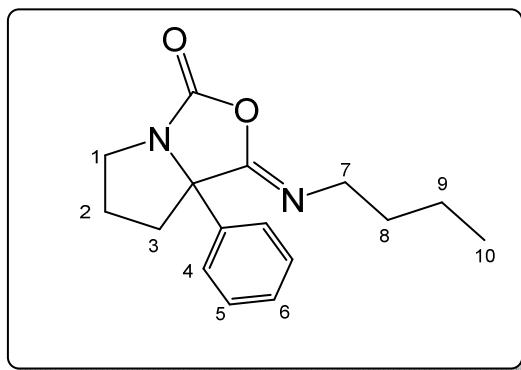
Punto de fusión = 74.2-74.6 °C

Rendimiento: 50 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.5-7.6$ (m, 2H; H_4), 7.3-7.45 (m, 3H; H_5 , H_6), 3.85 (dt, 11.4, 7.9, Hz 1H; H_{1a}), 3.48 (ddd, $J = 11.4, 9.2, 3.4$ Hz, 1H; H_{1b} , H_7), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.0-2.30 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.25 (s, 9H, H_7)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.6, 148.9, 139.6, 128.3, 127.9, 125.5, 74.4, 54.9, 46.0, 38.7, 29.7, 25.6$.

1-(Butilimino)-7a-feniltetrahidro-1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazol-3-ona (4h)



Aceite naranja

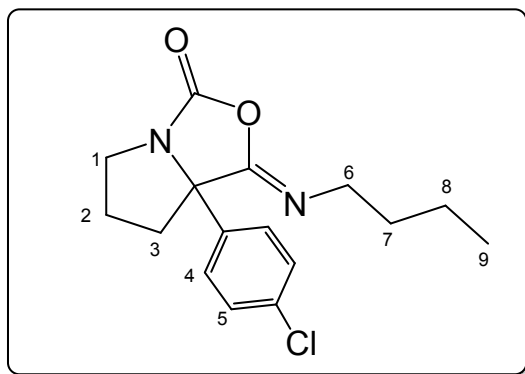
$R_f = 0.4$ (hexano/ acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 66 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.55-7.6$ (m, 2H; H_4), 7.25-7.5 (m, 3H; H_5 , H_6), 3.86 (dt, 11.1, 7.9, Hz 1H; H_{1a}), 3.25-3.50 (m, 2H; H_{1b} , H_7), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.05-2.35 (m, 2H), 1.80-2.0 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 2H; H_8), 1.15-1.35 (m, 2H; H_9), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H; H_{10}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.2$, 153.0, 139.0, 128.5, 128.2, 125.4, 74.0, 47.8, 45.9, 38.2, 32.2, 25.7, 20.3, 13.8.

1-(Butilimino)-7a-(4-clorofenil)tetrahidro-1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazol-3-ona (4i)



Aceite naranja

$R_f = 0.3$ (hexano/ acetato de etilo 3:1)

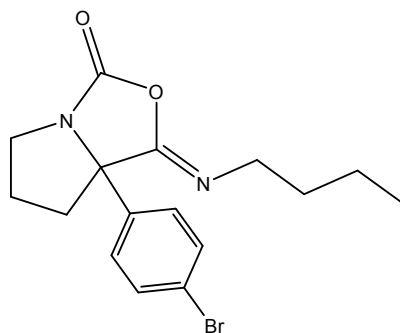
Rendimiento: 41 %

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.50$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H; H_4), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H; H_5), 3.86 (dt, 11.4, 7.9, Hz 1H; H_{1a}), 3.25-3.5 (m, 2H, H_{1b} , H_6), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 1H), 1.35-1.45 (m, 2H, H_7), 1.2-1.35 (m, 2H, H_8), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_9)

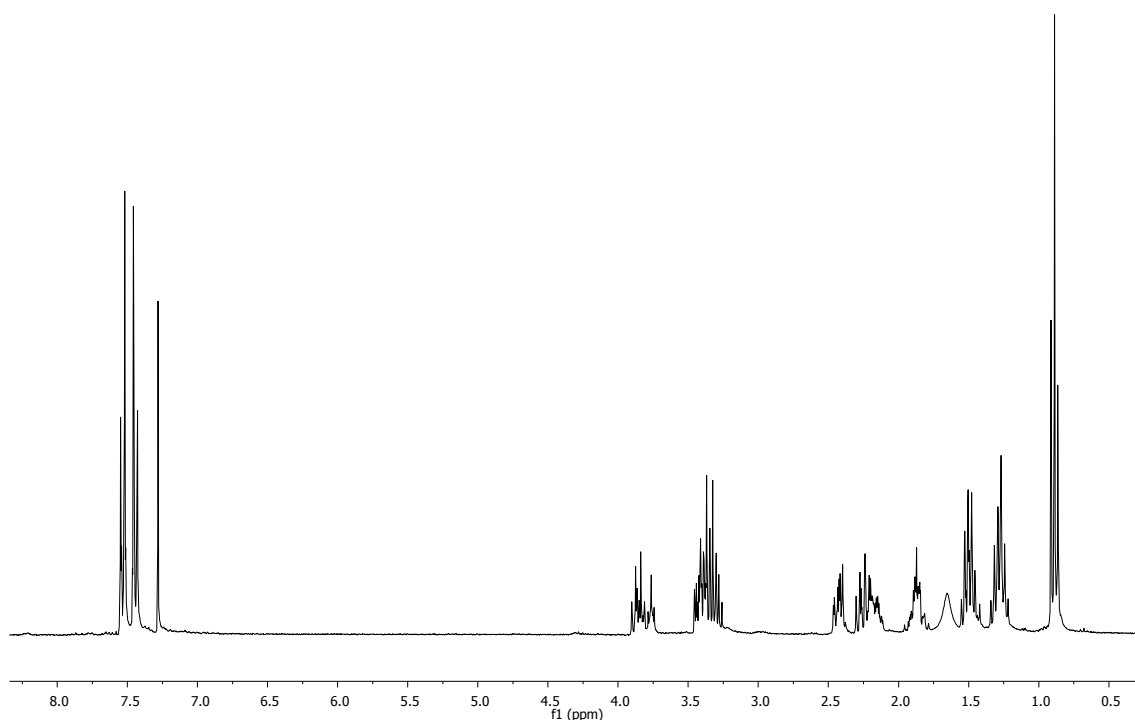
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.1, 152.5, 137.7, 134.3, 128.7, 126.9, 73.6, 47.8, 46.0, 38.3, 32.2, 25.6, 20.3, 13.8$.

Espectros representativos

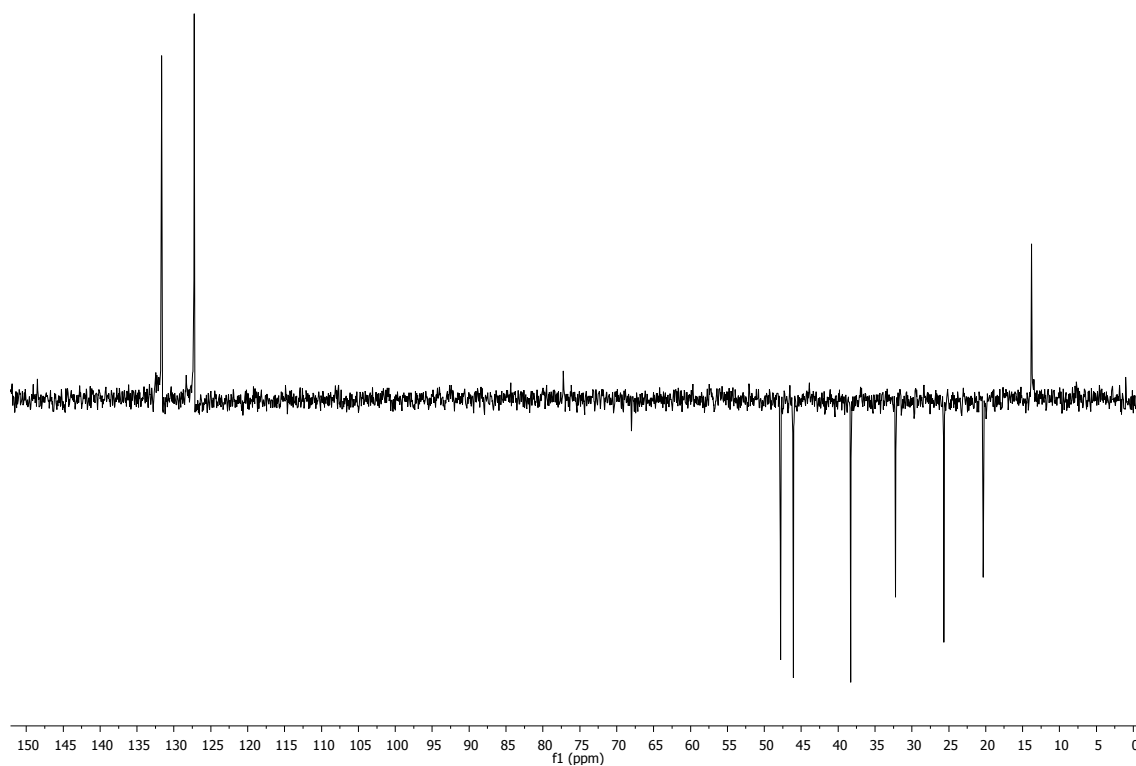
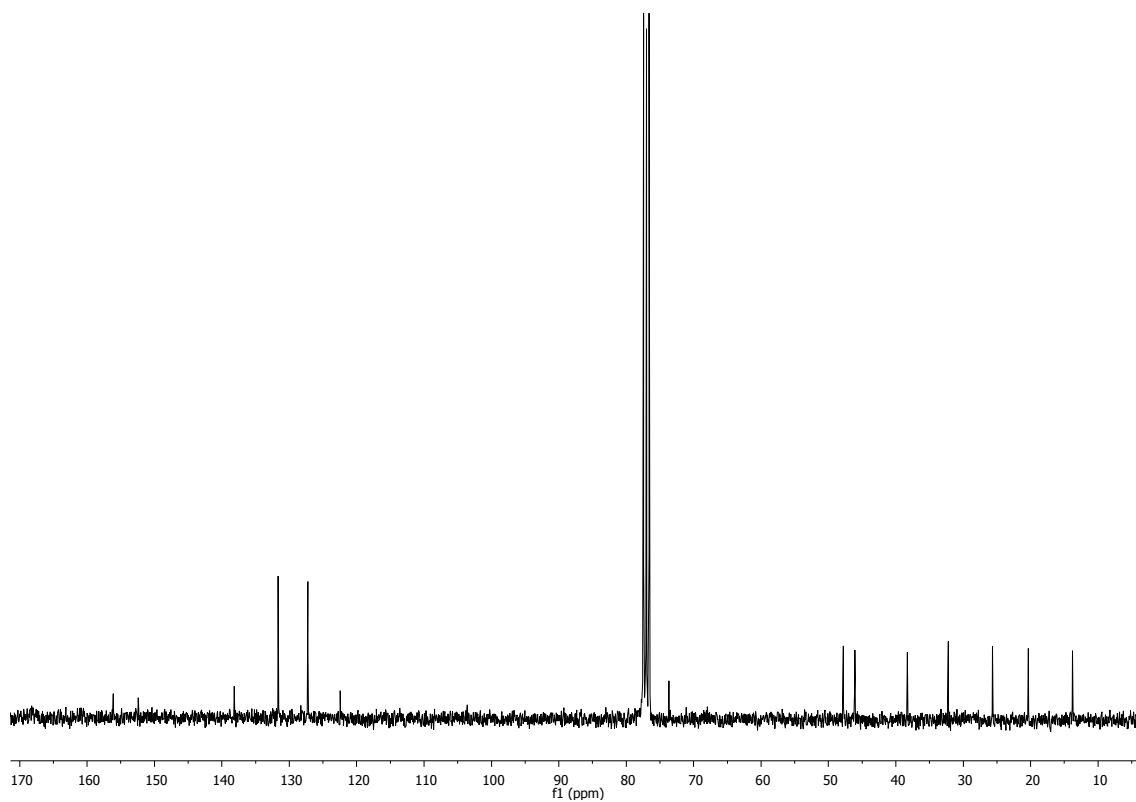
7a-(4-Bromofenil)-1-(butilimino)tetrahidro-1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazol-3-ona (4b)



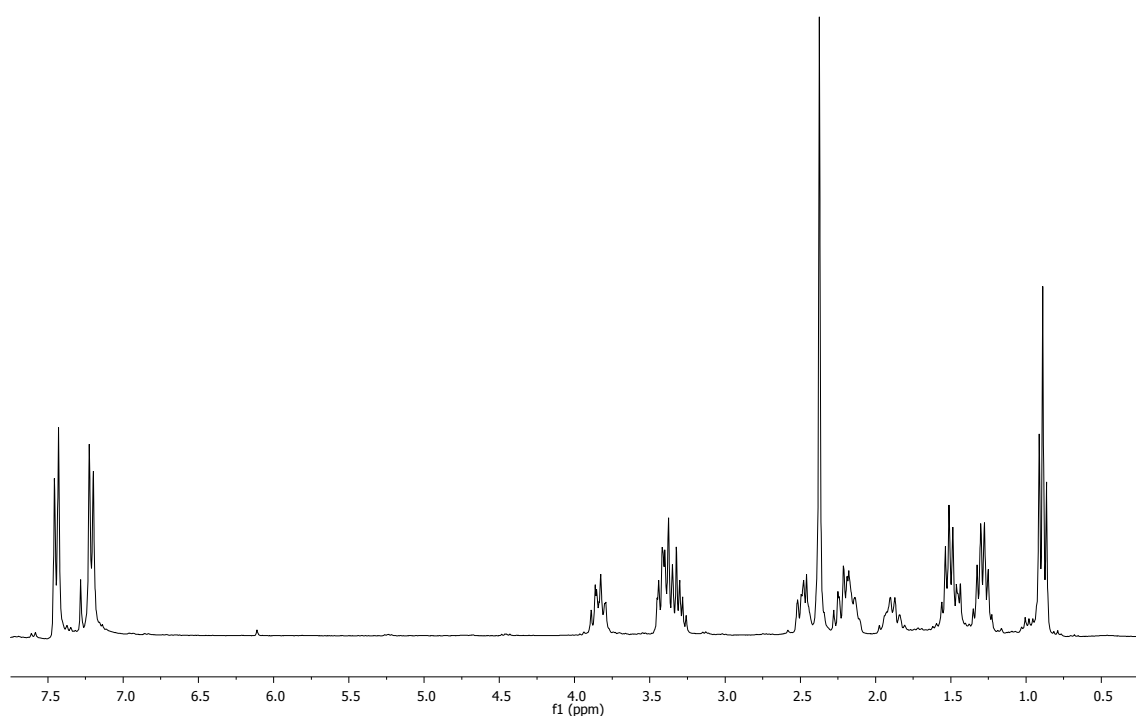
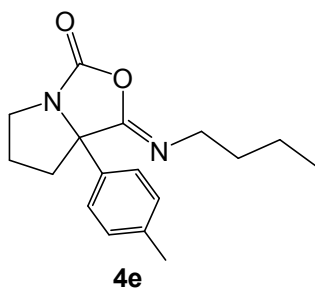
4b



Espectros representativos



(Butilimino)-7a-(p-tolil)tetrahidro-1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazol-3-ona (4e)



Espectros representativos

