

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO
SOSTENIBLE

**Síntesis de heterociclos espiránicos mediante la
reacción de cicloisomerización de 1-bromoalquinos
catalizada por oro: aplicaciones en bioisosterismo**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Manuel Ángel Martínez Burgueño

Julio 2024

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

Trabajo Fin de Máster

Curso 2023-2024

D./Dña Manuel Ángel Martínez Burgueño, graduado/a en Química, ha realizado la Memoria titulada "Síntesis de heterociclos espiránicos mediante la reacción de cicloisomerización de 1-bromoalquinos catalizada por oro: aplicaciones en bioisosterismo" bajo la tutela de D Pablo Barrio Fernández, Profesor Titular de Química Orgánica/Inorgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

El tutor certifica que la citada Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo su dirección, autorizando su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster del Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible correspondiente al curso académico 2017-2018.

Oviedo, julio de 2024

Fdo.: Manuel Ángel Martínez Burgueño

Fdo.: Pablo Barrio Fernández

Lista de abreviaturas:

LUMO: Lowest Unocupied Molecular Orbital

NHC: N-heterocíclicos

IPr: 2,6-diisopropilfenilo

BARF: 3,5-bis(trifluorometil)fenilborato

L: Ligando

Nu: Nucleófilo

DCM: Diclorometano

DFT: Density Functional Theory

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

Ppm: Partes por millón

T.a.: Temperatura Ambiente

NBS: N-bromosuccinimida

THF: Tetrahidrofurano

DMSO: Dimetilsulfóxido

DCE: Dicloroetano

DMF: N,N-Dimetilformamida

Equiv.: Equivalentes

TLC: Thin Layer Chromatography

s: singulete

d: doblete

t: triplete

c: cuatriplete

q: quintuplete

sx: sextuplete

sp: septuplete

dd: doblete de dobletes

ddd: doble doblete de dobletes

dt: doblete de tripletes

dc: doblete de cuádrupletes

td: triplete de dobletes

cd: cuádruplete de dobletes

m: múltiplete

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Introducción..... | 9 |
| 1.1. Contexto histórico del oro..... | 11 |
| 1.2. Catálisis con Au (I)..... | 12 |
| 1.2.1 Catálisis con Au (I): 1-bromoalquinos | 16 |
| 1.3. Bioisosterismo | 19 |
| 1.3.1. Bioisosterismo en heterociclos espiránicos | 20 |
| 2. Objetivos..... | 23 |
| 3. Discusión de resultados | 26 |
| 3.1. Síntesis del 1-bromoalquino | 28 |
| 3.2. Reacción de cicloisomerización..... | 32 |
| 3.3. Derivatizaciones..... | 33 |
| 4. Procedimiento experimental | 45 |
| 4.1. Generalidades..... | 47 |
| 4.1.1. Condiciones de trabajo | 47 |
| 4.1.2. Disolventes | 47 |
| 4.1.3. Reactivos | 47 |
| 4.1.4. Técnicas instrumentales..... | 48 |
| 4.2. Procedimientos experimentales | 49 |
| 4.3. Caracterización de productos | 62 |

| | |
|----------------------|----|
| 5. Conclusiones..... | 73 |
| 6. Bibliografía..... | 76 |

1. Introducción

1.1. Contexto histórico del oro

Históricamente el oro ha sido un metal muypreciado y utilizado, fascinando a la humanidad desde tiempos inmemoriales. Su atractivo principal durante miles de años ha radicado en su uso como símbolo de riqueza y poder, debido a su brillo y escasez. Por ello, ha tomado un papel crucial en diversas civilizaciones, desde el antiguo Egipto, hasta la era moderna, pasando por la antigüedad clásica y su influencia en la Antigua Grecia y en el Imperio Romano.

Sin embargo, su importancia ha trascendido a su valor puramente económico y su relación con la riqueza, ya que en los últimos años ha tenido un gran impacto en toda la comunidad científica. El oro es un metal con el que se han obtenido grandes progresos en muchas disciplinas debido a sus particulares características, como por ejemplo su uso en implantes de oro en el campo de la medicina o de la odontología,¹ en componentes electrónicos, pues pese a su precio superior a otras alternativas acaba resultando rentable debido a sus prestaciones,² en la producción de nanopartículas, las cuales tienen amplias aplicaciones biomédicas, como puede ser el tratamiento del cáncer³ o en la química, siendo útil en diferentes reacciones y destacado su uso como catalizador.

En cuanto a sus características generales podemos destacar su buena conductividad del calor y de la electricidad o su alta electronegatividad dentro de los metales de transición, siendo el que tiene un valor más elevado dentro de los mismos. También es reseñable el comportamiento como ácido de Lewis π del catión Au (I) y su capacidad para estabilizar intermedios de reacción catiónicos, lo que hace que la reactividad de los catalizadores de Au (I) sea única y ampliamente estudiada. Estudios teóricos de la estructura electrónica proporcionaron información sobre su función como catalizador destacando como característica importante los efectos relativistas, observando

una contracción en los orbitales *s* y *p* y una expansión de los *d* y *f*. La contracción del orbital *6s* resulta en enlaces Au-Ligando significativamente fortalecidos.⁴

1.2. Catálisis con Au (I)

Como previamente se ha comentado, la catálisis es una de las aplicaciones más importantes del oro debido a su gran versatilidad, pues puede ser usado en multitud de reacciones en síntesis orgánica.⁵

Algunas reacciones catalizadas por Au que han sido estudiadas pueden ser: adiciones nucleofílicas a enlaces múltiples C-C, en las que se usa preferiblemente alquinos como sustratos,⁶ pero también se encuentran ejemplos con alenos⁷ o alquenos,⁸ reacciones de activación de grupos carbonilo y alcoholes,⁹ reacciones con el monóxido de carbono como nucleófilo,¹⁰ reacciones de hidrogenación de gran variedad de sustratos, como alquenos,¹¹ alquinos¹² o carbonilos α - β insaturados,¹³ así como reacciones de deshidrogenación¹⁴ o reacciones de oxidación, incluyendo reacciones de epoxidación,¹⁵ la oxidación selectiva de diferentes grupos como alcoholes¹⁶ o la oxidación selectiva de alcanos mediante la activación del enlace C—H.¹⁷

Estas reacciones son catalizadas por oro, pero tanto con Au/C, como con Au en estado de oxidación (I) y Au en estado de oxidación (III). Por ello nos vamos a centrar ahora en el uso de los complejos de Au (I) más específicamente. Estos complejos no tienen solo uso como catalizadores, sino que también tienen importancia en otras disciplinas dado a sus aplicaciones médicas y terapéuticas, así como en la luminiscencia. Por ejemplo, es común el uso de complejos de Au (I) solubles en agua para estas aplicaciones.¹⁸

No obstante, pese a su gran variedad de usos, nos centraremos en una de sus vertientes más importantes y en la que más nos incumbe dado el tema a tratar del Trabajo de Fin de Máster, que es la catálisis usando complejos de Au (I).

Hay diferentes aspectos a analizar de los complejos de Au (I) que le permiten obtener sus características únicas a la hora de llevar a cabo la catálisis. Uno de ellos es, como previamente se ha comentado, que es un ácido de Lewis y que muestra una gran efectividad para activar sustratos insaturados mediante coordinación π , por ello este tipo de compuestos se conocen como ácidos de Lewis π y que además tiene un gran carácter alquinófilo. Esto es debido a los efectos relativistas, citados previamente, de la contracción de orbitales s y p y expansión de los d y f, que se traduce en que tiene un orbital LUMO bastante bajo en energía.⁴

En cuanto a los ligandos más empleados en este tipo de catalizadores suelen ser fosfinas o ligandos de tipo carbenos N-heterocíclicos (NHC) (Figura 1). En este trabajo el ligando utilizado será de este último tipo, que se pueden clasificar como σ -dadores/ π -aceptores, al igual que las fosfinas, pero tienen un carácter σ -dador significativamente mayor. Por ello este tipo de ligandos da como resultado un enlace más fuerte con el metal, haciendo además el centro metálico más rico en electrones. A parte, el uso de estos ligandos en lugar de las fosfinas da como resultado una mayor actividad catalítica y una mejora en la estabilidad térmica del complejo.¹⁹



Figura 1. Esquema general de ligando tipo NHC.

Además, otra característica destacable de este tipo de ligandos es, que en caso de tener la presencia del doble enlace en su estructura como es nuestro caso, la estabilidad del complejo se ve favorecida. El ligando de tipo NHC que utilizaremos (Figura 2) en nuestro catalizador de Au (I) es el 2,6-diisopropilfenilo, cuya abreviatura es IPr:

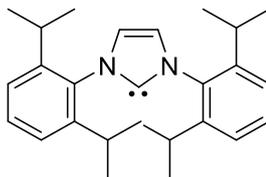
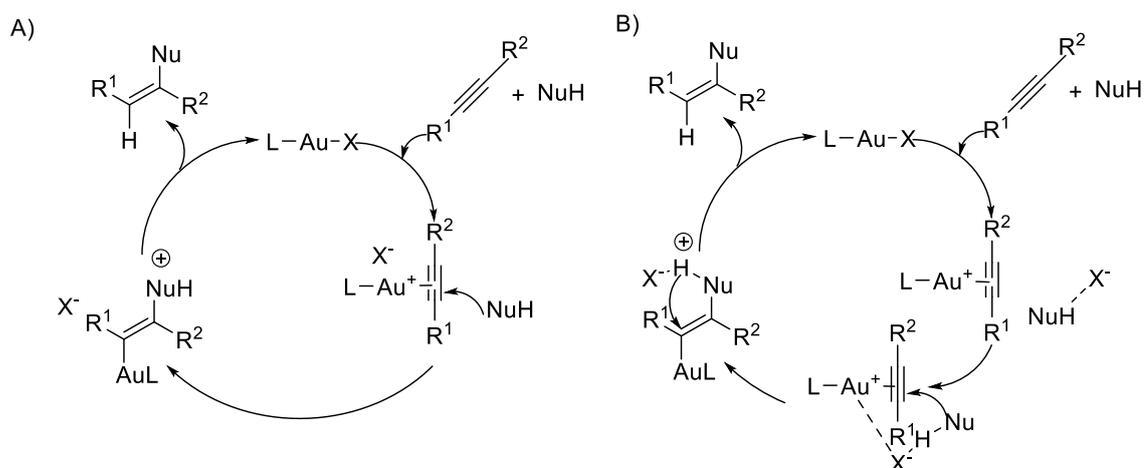


Figura 2. Esquema del ligando tipo NHC utilizado.

Otro aspecto a tener en cuenta de los complejos de Au (I) es el efecto del contraión de estos complejos. Primeramente, eran más utilizados como contraiones los haluros, pues se empleaba más habitualmente Au (III), siendo más estables compuestos como AuCl_3 o HAuCl_4 que el AuCl . Sin embargo, esta tendencia cambió al popularizarse la catálisis con Au (I), siendo más habituales otros contraiones, resaltando como los más empleados OTf^- , SbF_6^- y NTf_2^- debido también a su bajo precio con respecto a otros, como por ejemplo el tetrakis 3,5-bis(trifluorometil)fenilborato (BARF). El hecho de que el contraión esté cerca del centro de reacción o no tiene cierto impacto en la misma. Los disolventes utilizados juegan un papel importante en este proceso, ya que, generalmente los arenos y los disolventes halogenados con constantes dieléctricas bajas se utilizan en reacciones catalizadas por oro en las que el catalizador se comporta como un par iónico. Si el contraión está cerca del centro de reacción puede tener un papel importante en las diferentes etapas. Por otro lado, en disolventes con altas constantes dieléctricas, como acetonitrilo o alcoholes, los complejos de oro pueden existir como pares iónicos

disociados, como resultado tenemos el contraión lejos del centro de oro, que esta solvatado, y no influye en las etapas de la reacción.

La actividad catalítica del complejo es generalmente inversamente proporcional a la afinidad del anión por el oro. Por ejemplo, contraiones como Cl^- o OAc^- que tienen alta afinidad con el oro se unen fuertemente e impiden la coordinación al alquino, deteniéndose así el ciclo catalítico. Para las reacciones catalizadas por oro que no implican un protón activo un contraión unido débilmente al catalizador catiónico de oro exhibirá gran velocidad de reacción (Esquema 1A). Sin embargo, para los casos en los que se produce la transferencia de un protón activo, la afinidad al oro no es el único factor a tener en cuenta, ya que el contraión puede tener una fuerte interacción con éste (Esquema 1B).²⁰

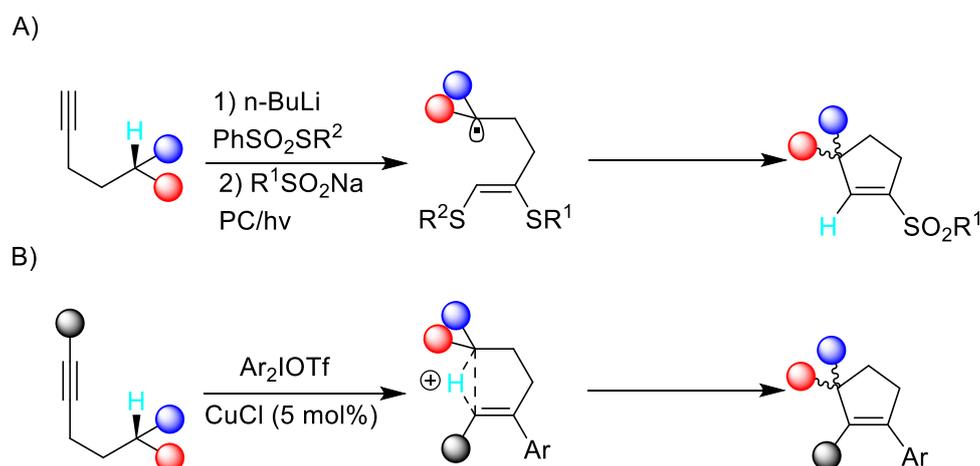


Esquema 1. Efecto del contraión en el ciclo catalítico. A) no hay participación de un protón activo. B) hay participación de un protón activo.

1.2.1 Catálisis con Au (I): 1-bromoalquinos

Como previamente se ha señalado, los sustratos más utilizados en la catálisis de Au (I) son los alquinos. La reacción principal en este trabajo es una cicloisomerización de 1-bromoalquinos para dar lugar a un derivado de ciclopenteno.²¹⁻²³

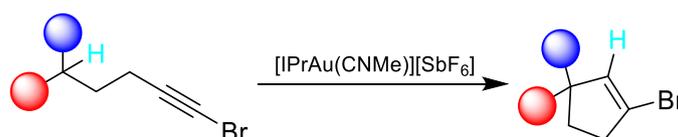
Antes de esta reacción se habían estudiado diferentes rutas para formar ciclopentenos a partir de alquinos. Por ejemplo, con una reacción mediada por un mecanismo radicalario (Esquema 2A), cuyo inconveniente principal es la pérdida de información quiral en el carbono en el cual se produce la activación C-H.²⁴ Se llegó también a la obtención de este tipo de productos mediante la reacción del alquino con un diariliodonio, catalizando la reacción con CuCl (Esquema 2B). El mecanismo de reacción se basa en la ruptura del enlace C—H a la vez que se forma el C—C, lo que evita la racemización. Como contra en este caso encontramos la difícil derivatización de los productos obtenidos, en contraposición de la fácil funcionalización que se obtiene con ciclopentenos 1-bromosustituidos.²⁵



Esquema 2. Rutas previas para la obtención de ciclopentenos a partir de alquinos.

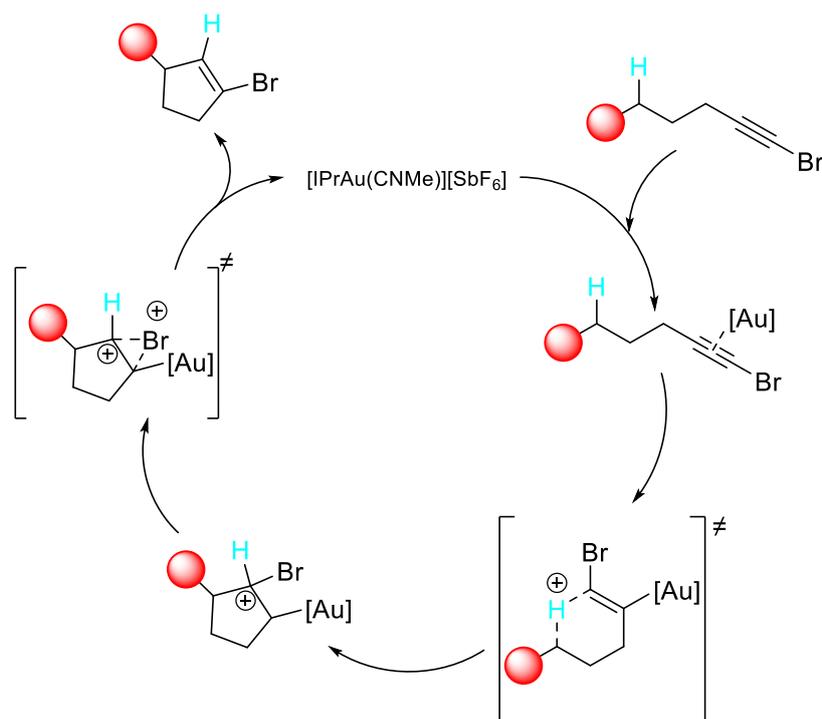
A) intermedio radicalario. B) intermedio de una especie catiónica.

En nuestro caso, la reacción utilizada nos da lugar a este tipo de compuestos, 1-bromociclopentenos (Esquema 3). Lo interesante de esta reacción es la presencia del enlace $C(sp^2)-Br$ en los productos, pues nos da lugar a una fácil derivatización de los compuestos, pudiendo realizarse fácilmente muchos tipos de reacciones sobre ellas, como reacciones de acomplamiento con paladio, o como es en el caso de este trabajo, una reacción de carboxilación. Además son destacables otras características de la reacción, como que el enlace $C(sp^3)-H$ que sufre la activación no tiene que estar activado, los productos de partida están fácilmente disponibles, las condiciones óptimas de reacción son muy sencillas ($80^\circ C$ en DCM, 2h) y preserva la estereoquímica inicial.²¹



Esquema 3. Esquema general de la reacción de cicloisomerización de 1-bromoalquinos catalizada por Au (I).

Se han llevado a cabo unos estudios mecanísticos mediante cálculos DFT que permiten proponer el ciclo catalítico (Esquema 4). La ruta de reacción más obvia sería la formación del vinilideno mediante una transposición [1-2]-Br, de acuerdo a lo descrito en reacciones de este tipo catalizadas por oro hasta la fecha.²⁶ Sin embargo, los cálculos DFT indican que la inserción $C-H$ tendría lugar justo después de la coordinación del oro al bromoalquino, formándose un vinilcatión, y después de esto se produce el desplazamiento [1-2]-Br.



Esquema 4. Esquema general del mecanismo de reacción propuesto para la reacción de cicloisomerización de 1-bromoalquinos catalizada por Au (I).

Es también destacable que esta reacción da lugar a 1-bromociclopentenos lineales cuando se parte de estructuras lineales y, cuando se parte de estructuras cíclicas a diferentes estructuras bicíclicas, como puentes (Figura 3A), fusionadas (Figura 3B), o como es en el caso de la reacción que se lleva a cabo en este trabajo, a espirociclos (Figura 3C).²¹

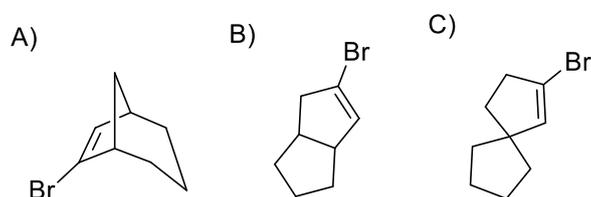


Figura 3. Posibles estructuras bicíclicas como resultado de la reacción de cicloisomerización de 1-bromoalquinos. A) puentes. B) fusionadas. C) espirociclos

En el trabajo que nos ocupa se sintetizarán varias especies heterocíclicas espiránicas derivadas del 1-bromociclopenteno y se estudiará su comportamiento como bioisómeros de otros compuestos heterocíclicos.

1.3. Bioisosterismo

La primera observación sobre compuestos con varias propiedades fisicoquímicas similares fue en el año 1919. Langmuir comparó las propiedades físicas de moléculas como N_2 y CO , N_2O y CO_2 y N_3^- y NCO^- , encontrándolas similares. Finalmente clasificó diferentes moléculas en 21 grupos denominándolas isómeros.

El concepto de isómeros se fue concretando y ampliando su clasificación, definiéndose como átomos iones y moléculas en las que las capas más externas de electrones son iguales. La aplicación generalizada de este concepto de isosterismo para modificar la actividad biológica da lugar al término bioisosterismo. Los bioisómeros fueron definidos como compuestos o grupos de compuestos que poseen formas y volúmenes moleculares casi iguales, aproximadamente la misma distribución electrónica y que exhiben propiedades fisicoquímicas y biológicas similares.²⁷

Los bioisómeros y los isómeros se diferencian en que los primeros son más parecidos en propiedades biológicas que en propiedades físicas, siendo normalmente menos miméticos estructuralmente que los isómeros. Por el contrario, los segundos se parecen más entre sí en las propiedades fisicoquímicas.

En cuanto a la clasificación de bioisómeros podemos destacar que se dividen en clásicos y no clásicos. Los bioisómeros clásicos son los que representan a la primera interpretación del concepto, siendo de estructuras más simples con valencias similares.

Algunos ejemplos de estos tipos de bioisómeros clásicos son: D y H; F y H; NH y OH; OH, NH₂; Cl, Br, SH y OH; -O- y -S-.

Los no clásicos pueden diferir en términos estructurales, teniendo usualmente un número diferente de átomos, o fisicoquímicos, pudiendo tener por ejemplo propiedades electrónicas diferentes que el compuesto al que están emulando. Destacan por imitar la función biológica de otra estructura.²⁸

Años de trabajo, investigación y desarrollo pueden desembocar en un nuevo medicamento clínicamente útil, ya sea para curar una enfermedad, aliviar ciertos síntomas o cualquier otra aplicación. Un compuesto que tenga la actividad farmacológica deseada puede tener ciertos aspectos negativos asociados, como efectos secundarios, características que limiten su biodisponibilidad o características estructurales que afectan negativamente al metabolismo.²⁹

El bioisosterismo trata de combatir estos problemas, modificando estos compuestos farmacológicos en otros más seguros y clínicamente más efectivos. La capacidad de un compuesto para provocar una actividad biológica similar a otro se ha atribuye a la posesión de propiedades fisicoquímicas comunes.²⁸

1.3.1. Bioisosterismo en heterociclos espiránicos

Como nuestro caso se trata de heterociclos espiránicos, comentaremos brevemente algún precedente de este tipo. Es destacable el grupo de espiro[3,3]heptanos sustituidos con heteroátomos, los cuales desde hace ya más de diez años han sido estudiados como sustitutos viables de ciertos bloques usados comúnmente en la química médica, como pueden ser piperazinas, piperidinas, morfollinas y tiomorfollinas.³⁰ Esta búsqueda se ve motivada porque la incorporación de heterociclos de cuatro miembros en esqueletos

similares a fármacos ofrece una oportunidad única para ajustar las propiedades fisicoquímicas y bioquímicas del compuesto original.³¹

Para ejemplificar la importancia de esto podemos destacar que en 2010 se propuso el 2-azaspiro[3,3]heptano como mimético a la piperidina en compuestos bioactivos (Figura 4A). Este concepto fue cogiendo mayor importancia con el paso de los años y se desarrollaron análogos sintéticos de las piperidinas sustituidas en las posiciones 2, 3 y 4, llegando a aparecer este tipo de compuestos en más de 100 publicaciones científicas, 500 patentes y 7000 nuevos compuestos.³² Hoy en día también se están estudiando los 1-azaspiro[3,3]heptanos como nueva generación de bioisómeros de la piperidina (Figura 4B).³³

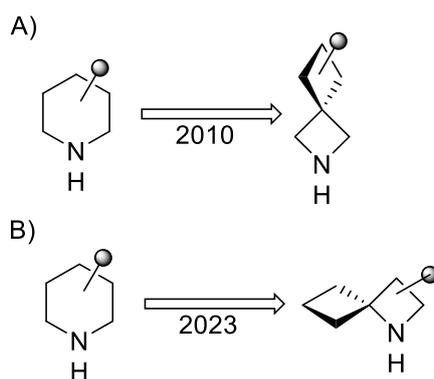


Figura 4. Bioisómeros de la piperidina. A) Uso como bioisómeros de los 2-azaspiro[3,3]heptanos. B) Uso como bioisómeros de los 1-azaspiro[3,3]heptanos.

En nuestro caso intentaremos sintetizar compuestos del tipo 8-oxaspiro[4,5]decano 2-sustituidos y, tras un análisis de sus propiedades fisicoquímicas, ver si pueden funcionar como bioisómeros de otros compuestos, como por ejemplo los de la familia de oxepanos 4-sustituidos (Figura 5).

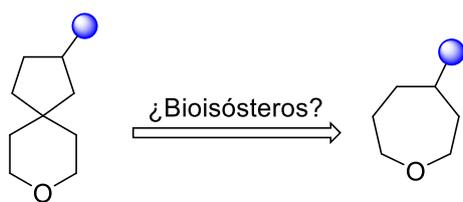


Figura 5. Posibles nuevos bioisósteros planteados.

2. Objetivos

En este Trabajo de Fin de Máster tenemos diferentes objetivos a cumplir. El primer objetivo a cumplir es realizar la síntesis, purificación y caracterización de 4-(4-bromobut-3-in-1-il)tetrahydro-2H-pirano (**5**) y todos los intermedios de reacción, los cuales previamente habían sido sintetizados pero en una escala mucho menor.

Como ya se ha comentado en la introducción, las reacciones de cicloisomerización de 1-bromoalquinos partiendo de sustratos cíclicos pueden dar lugar a compuestos espiránicos. Otro de los objetivos será la síntesis, purificación y caracterización de un heterociclo espiránico usando Au (I) como catalizador, el 2-bromo-oxaspiro[4.5]dec-1-eno (**6**), validando además la reacción catalítica a escala de gramo.

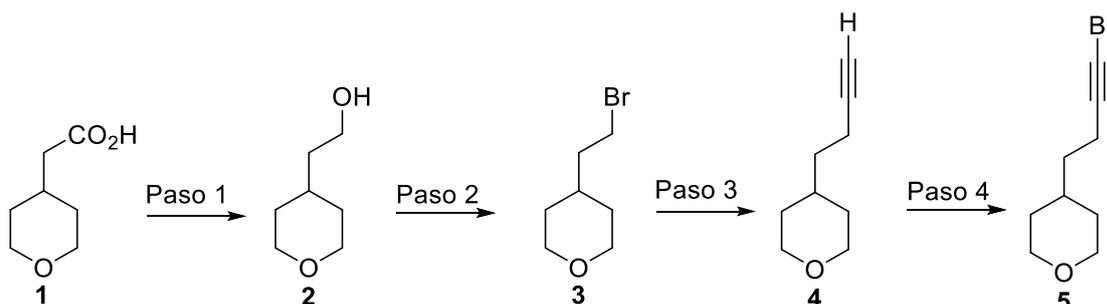
Además, se realizará la síntesis, purificación y caracterización de diferentes derivatizaciones de este compuesto, con el fin de introducir diversos grupos funcionales de interés farmacológico como ácido carboxílico, amina, cetona o alcohol. También se introducirá un éster borónico que permitirá su conjugación con otras biomoléculas.

Por último, se llevará a cabo el estudio de diferentes propiedades fisicoquímicas (pK_a , solubilidad, lipofilidad, coeficiente de distribución, estabilidad metabólica y degradación metabólica) de algunos de los diferentes derivados sintetizados. De esta forma se podrá observar si pueden ser futuros bioisómeros de otros compuestos. Concretamente estudiaremos si compuestos del tipo 8-oxaspiro[4,5]decano 2-sustituidos actúan como bioisómeros de oxepanos 4-sustituidos (Figura 5).

3. Discusión de resultados

3.1. Síntesis del 1-bromoalquino

Se llevó a cabo la síntesis del 1-bromoalquino **5** por una ruta que ya era conocida pero no había sido nunca realizada a gran escala (Esquema 5). Como en nuestro trabajo queremos hacer varias derivatizaciones del derivado de 1-bromociclopenteno, se hará a escala de gramo la ruta sintética. Para ello se partió del ácido carboxílico **1** y se realizó una reducción con hidruro de litio y aluminio para obtener el alcohol **2**. El siguiente paso es una bromación del alcohol para conseguir el bromoalcano **3**, el cual se trata posteriormente con acetiluro de litio y se obtiene el alquino terminal **4**. Una última etapa de bromación de este compuesto da lugar al 1-bromoalquino **5** que buscamos, el cual será el sustrato de la reacción catalítica.

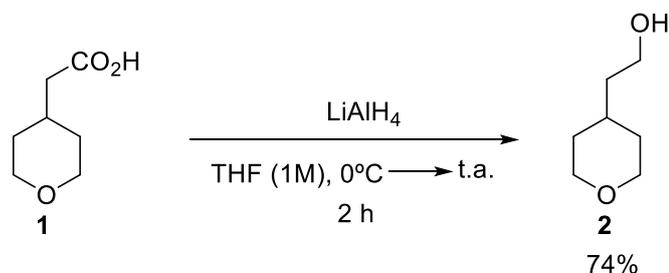


Esquema 5: Esquema para la síntesis del bromoalquino derivado de pirano **5**.

Todos los productos e intermedios han sido caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón y de carbono, los cuales se encuentran en el Anexo. Gracias a ello podemos ir comprobando que la secuencia de reacciones se ha ido completando de forma satisfactoria.

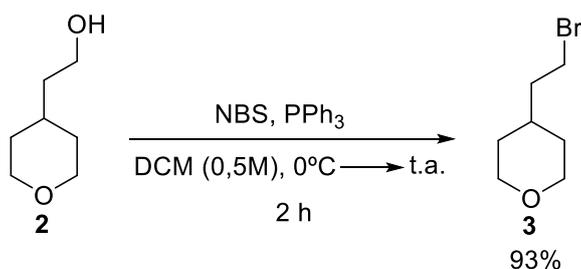
La primera reacción en la que se reduce el grupo ácido a alcohol para obtener **2** con LiAlH_4 se obtuvo con un rendimiento del 74% (Esquema 6). En cuanto a su caracterización se destaca que en el espectro de ^1H podemos observar que los hidrógenos que se encuentran unidos a carbonos que forman enlace con el oxígeno se encuentran a un desplazamiento de entre 3,3 y 4,0 ppm, mientras que el resto de los encontramos a un

desplazamiento menor entre 1,3 y 1,7 ppm. Con el espectro de ^{13}C se confirma, teniendo siete carbonos y apareciendo a mayor desplazamiento, 68.0 ppm, los dos carbonos equivalentes unidos al oxígeno en el anillo de pirano y en 60.0 ppm el carbono en el que tenemos el grupo alcohol.



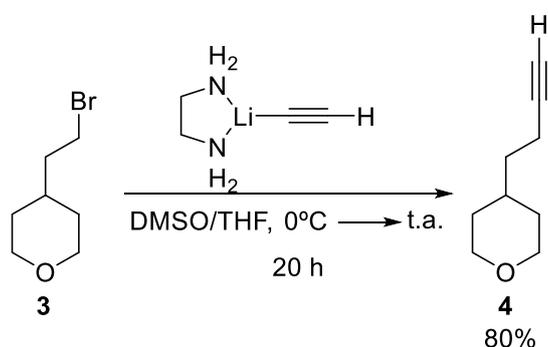
Esquema 6. Esquema de la síntesis del 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ol (**2**).

La siguiente reacción es el paso de la bromación del alcohol mediante NBS y PPh_3 obteniendo el producto deseado (**3**) con un rendimiento del 93% (Esquema 7). En este caso en el espectro de ^1H encontramos un hidrógeno menos, el correspondiente al grupo alcohol. Además, el desplazamiento químico del CH_2 que estaba unido al OH y ahora está unido al bromo cambia ligera, pero significativamente encontrándose antes como un cudruplete a 3.69 ppm y ahora forman parte de un multiplete entre 3.54–3.27 ppm (ver más abajo la Figura 6). Corroboramos esto con el espectro de ^{13}C , ya que en este caso no tenemos el carbono de 60.0 ppm que teníamos antes unido al grupo alcohol, estando ahora a un menor desplazamiento, 33.2 ppm. Con esto se concluyó que la síntesis del producto **3** fue exitosa.



Esquema 7. Esquema de la síntesis del 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano (**3**).

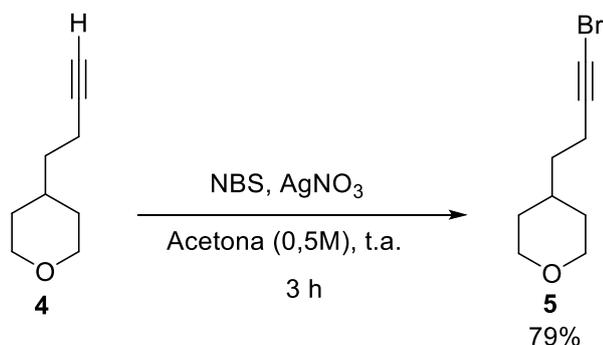
Posteriormente se realizó la síntesis del alquino terminal **4** utilizando el complejo de acetiluro de litio con etilendiamina, reacción que se llevó a cabo con un rendimiento del 80% (Esquema 8). En el espectro de ^1H podemos observar que solo encontramos cuatro hidrógenos por los seis que encontrábamos en el anterior compuesto a desplazamientos entre 4.0 y 3.2 ppm. Además, a 2.24 ppm encontramos un triplete de dobletes que antes no se observaba. Esto es debido a los hidrógenos del metileno unido al triple enlace terminal. También observamos la aparición de un triplete a 1.96 ppm el cual se corresponde al hidrógeno del alquino terminal (ver más abajo Figura 6). Con el espectro de ^{13}C podemos ratificar la introducción del grupo alquino en la molécula ya que encontramos dos señales más, teniendo ahora nueve carbonos, que se encuentran a un desplazamiento de 84.2 y 68.3 ppm.



Esquema 8. Esquema de la síntesis del 4-(3-butin-1-il)tetrahidro-2H-pirano (**4**).

El último paso que se realizó hasta llegar al bromoalquino **5** fue una bromación del alquino terminal previamente sintetizado con NBS y AgNO_3 en ausencia de luz, obteniéndose con un rendimiento del 79% (Esquema 9). La desaparición del triplete a 1.96 ppm que encontrábamos en el anterior compuesto, señal correspondiente al hidrógeno del alquino terminal, indica que la bromación ha tenido lugar satisfactoriamente (ver más abajo Figura 6). En el espectro de ^{13}C las señales verifican

que se obtuvo el producto deseado. La señal más característica, que permite verificar la formación del bromoalquino, es la correspondiente al C(sp)—Br que aparece a un desplazamiento muy bajo, 37.8 ppm. Esto es debido al denominado efecto del átomo pesado.³⁴



Esquema 9. Esquema de la síntesis del 4-(4-bromobut-3-in-1-il)tetrahidro-2H-pirano (**5**).

Para ver mejor los cambios en los espectros de ¹H nos ayudaremos de la Figura 6. Se observa que en el paso de la síntesis de **2** a **3** la señal que se encuentra en el cuadro azul está algo menos desapantallada, formando ahora un multiplete al solaparse con otra señal. Esta señal es la que pertenece al CH₂ que estaba unido al OH en **2** y al bromo en **3**. Tanto en el compuesto **4** como en el **5** podemos observar una señal que pertenece a los hidrógenos del metileno de la posición propargílica, que es la señal marcada con un cuadro verde y que no tenemos en los anteriores productos. En el caso del compuesto **4** es un triplete de dobletes y en el **5** es un triplete. Esto se debe a que en **4** se acopla con el hidrógeno del alquino terminal, el cual en **5** no tenemos. Además, en el producto **4** tenemos una señal, marcada con un cuadro naranja, que no tenemos en el **5**, que es un triplete que se corresponde precisamente con este hidrógeno terminal del alquino, lo que confirma que la bromación fue fructífera.

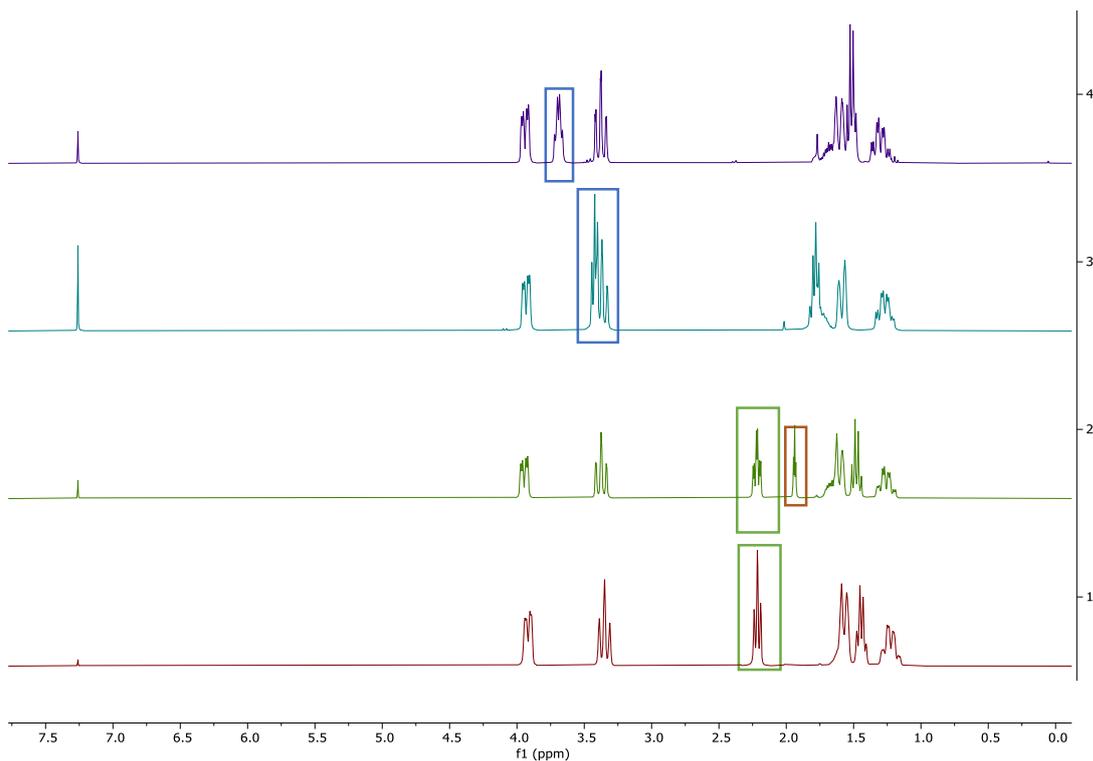


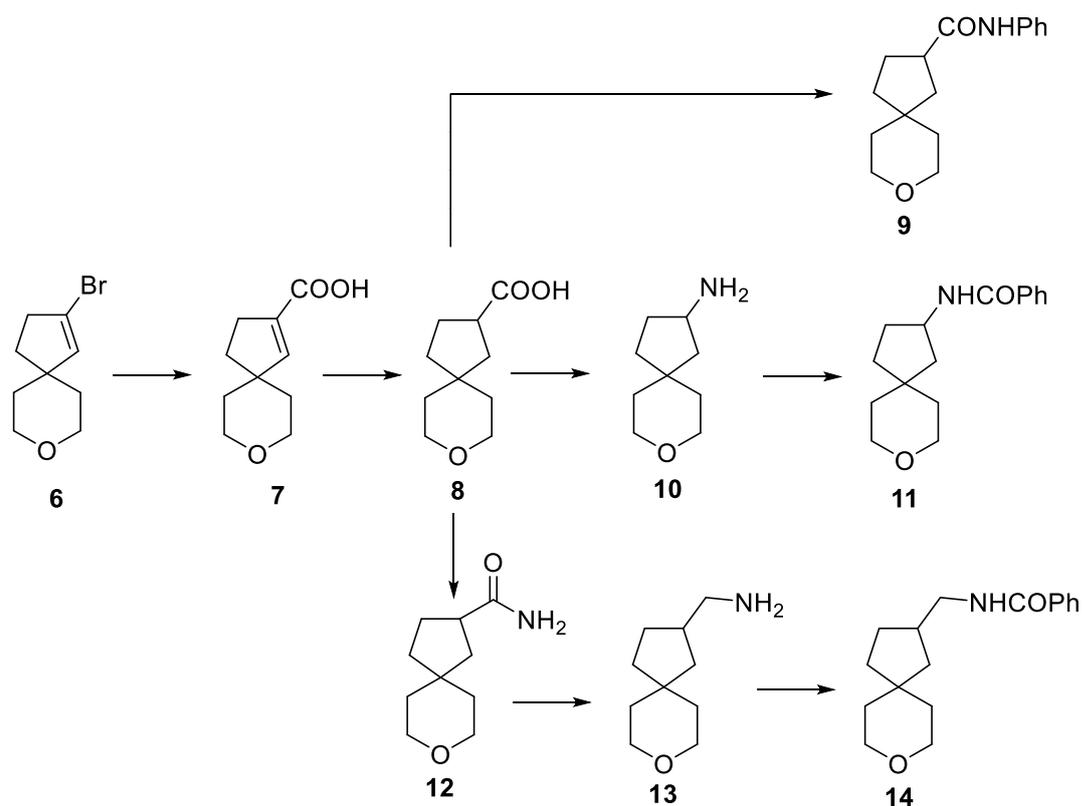
Figura 6. Espectros de ^1H comparados de la primera ruta sintética en orden, de arriba hacia abajo, los compuestos **2**, **3**, **4** y **5**.

Finalmente se obtuvo de forma exitosa el 1-bromoalquino deseado realizando las reacciones a una escala mayor de lo que se había realizado hasta el momento, con un rendimiento global de la síntesis del 44%.

3.2. Reacción de cicloisomerización

Una vez sintetizado el bromoalquino terminal se realizó la reacción de cicloisomerización del compuesto **5** el compuesto para obtener el 2-bromo-oxaspiro[4.5]dec-1-eno (**6**) (Esquema 10), reacción que se llevará a escala de gramo para realizar las posteriores derivatizaciones.

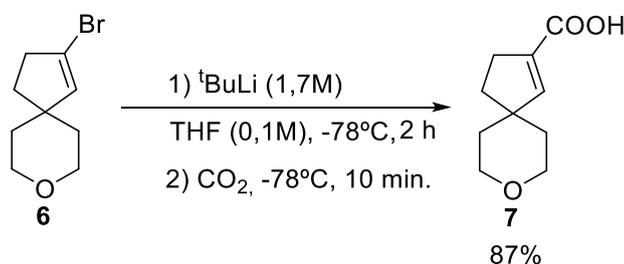
de los que haremos estas medidas (Esquema 11). Concretamente de los ácidos y las aminas, de sus sales de amonio, se medirán sus pKa's. Por su parte, de las correspondientes aminas se medirán algunas de sus propiedades ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). Estos estudios se llevarán a cabo en la empresa Enamine Ltd. que colabora en este estudio.



Esquema 11. Esquema de las diferentes derivatizaciones a realizar a partir del 2-bromo-oxaspiro[4.5]dec-1-eno (**6**).

Para la síntesis de estos compuestos la primera reacción que se llevará a cabo es la carboxilación del compuesto **6**. En una primera etapa se generará un intermedio vinil-litio mediante intercambio Br/Li utilizando ^tBuLi (1,7M en THF) y, posteriormente, se llevará a cabo la carboxilación burbujeando CO₂ en la disolución del mencionado vinil-litio. De esta forma se obtuvo el compuesto **7** con un rendimiento del 87% (Esquema 12).

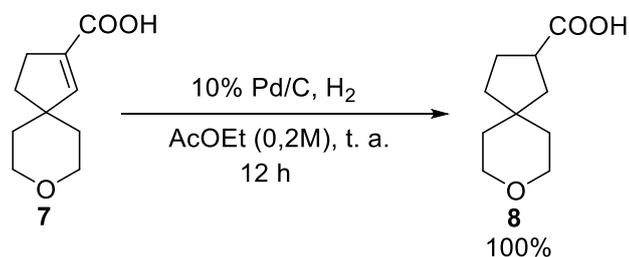
En el espectro de ^1H se puede observar la aparición de la señal característica del hidrógeno del ácido carboxílico con un singulete muy ancho a un desplazamiento de 9.67 ppm. También es destacable el triplete que encontramos a 6.81 ppm el cual se corresponde al hidrógeno olefínico, que aparece más deapantallado con respecto al compuesto **5**, en el que está a 5.85 ppm, debido a que está conjugado con el grupo atractor ácido carboxílico. En cuanto al espectro de ^{13}C encontramos como señales más características la del carbono carbonílico a un desplazamiento de 170.4 ppm, así como los carbonos correspondientes al doble enlace a 152.0 y 134.5 ppm.



Esquema 12. Esquema de la síntesis del ácido 8-oxaspiro[4.5]dec-1-eno-2-carboxílico (**7**).

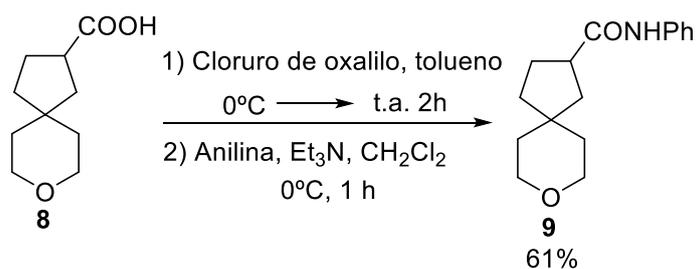
El primer compuesto objetivo al que se le quieren medir algunas de sus propiedades y que además es intermedio del resto de derivatizaciones a realizar es el ácido saturado **8**. Para su síntesis se parte del ácido **7** y se realiza una hidrogenación del doble enlace usando Pd/C y H_2 . Esta reacción se obtuvo con un rendimiento cuantitativo (Esquema 13). En su espectro de ^1H se verificó la conversión completa mediante la desaparición del triplete a 6.81 ppm correspondiente al hidrógeno olefínico y la aparición de una nueva señal, un quintuplete a 2.90 ppm que corresponde al hidrógeno del carbono contiguo al grupo carbonilo. Pese a no observarse en el espectro de ^1H la señal correspondiente al ácido carboxílico, en el ^{13}C sí se observa la señal del carbonilo a 182.0 ppm, por lo que la molécula obtenida es la deseada. Además, se observa la desaparición

de las dos señales correspondientes a los dos carbonos olefínicos que teníamos en el compuesto **7**.



Esquema 13. Esquema de la síntesis del ácido 8-oxaspiro[4.5]decanocarboxílico (**8**).

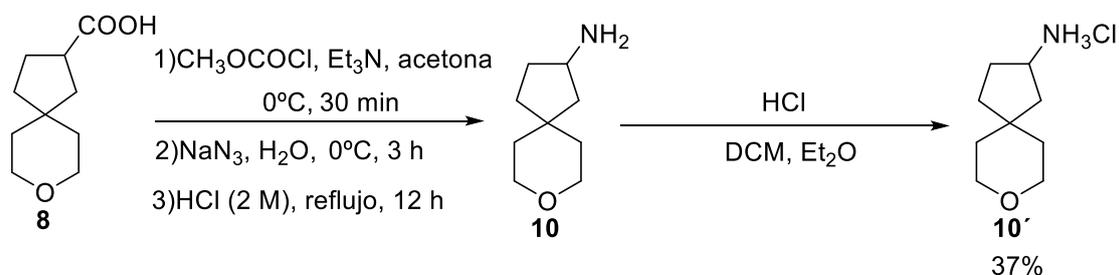
El siguiente compuesto que se sintetizó fue la amida **9** a partir del ácido **8** formando primero el cloruro de ácido con el cloruro de oxalilo para finalmente formar el producto deseado con anilina. Esta reacción se llevó a cabo con un rendimiento del 61% (Esquema 14). En el espectro de ^1H podemos observar la aparición de nuevas señales en la zona aromática correspondientes al grupo fenilo y un singulete a 8.10 ppm proveniente del hidrógeno de la amida. En el espectro de ^{13}C confirmamos la aparición del fenilo con las señales de 138.3 (Cipso), 128.9, 124.1 y 120.0 ppm. También podemos destacar la señal que corresponde al carbonilo de la amida, a 174.5 ppm.



Esquema 14. Esquema de la síntesis del *N*-fenil-8-oxaspiro[4.5]decan-2-carboxamida (**9**).

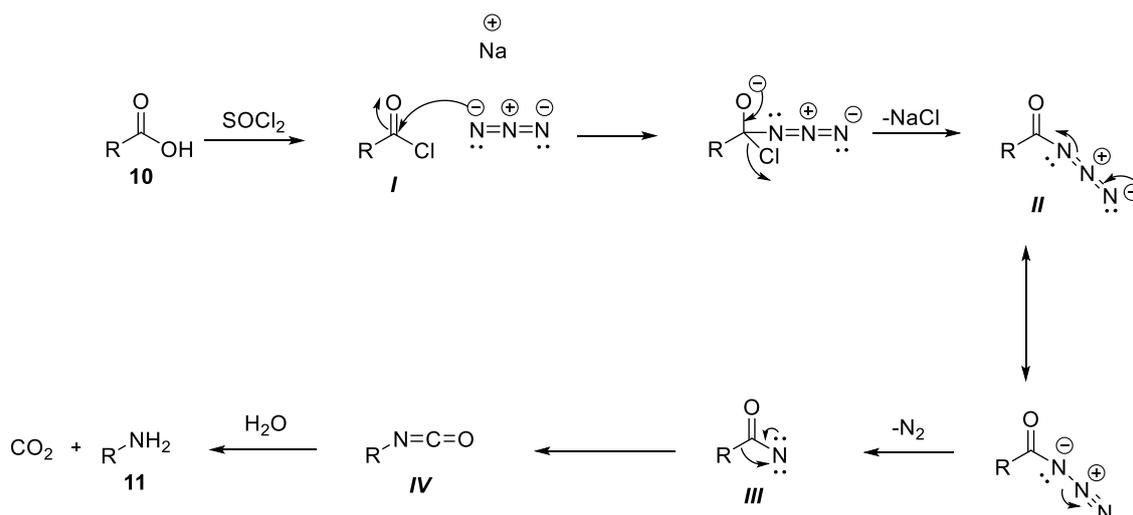
Partiendo de nuevo del ácido **8**, el siguiente compuesto que se sintetizó fue la amina **10**, la cual se sintetizó mediante una reacción de Curtius (Mecanismo de reacción en el

Esquema 16), utilizando una primera etapa con cloroformiato de metilo, adicionando después azida de sodio y calentando el intermedio acil azida finalmente a reflujo con ácido clorhídrico 2M para promover el reordenamiento. Como la amina no es muy estable se formó su clorhidrato **10'** precipitándola con una disolución de ácido clorhídrico en dioxano. Se obtuvo finalmente el clorhidrato con un rendimiento del 37% (Esquema 15). En cuanto a su espectro de ^1H se destaca la aparición de un singlete a 8.30 ppm, correspondiente a los tres hidrógenos unidos al nitrógeno. En el espectro de ^{13}C no encontramos la señal correspondiente al carbonilo del ácido, además de estar más desapantallada la señal del carbono contiguo al nitrógeno, a 51.4 ppm.



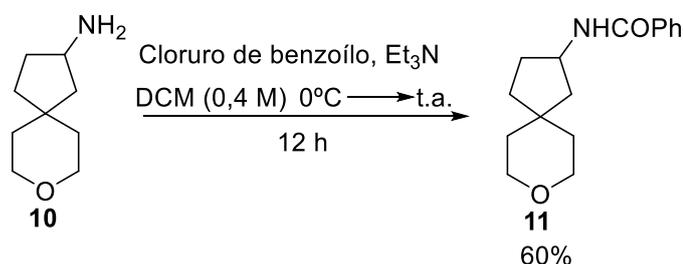
Esquema 15. Esquema de la síntesis del clorhidrato del 8-oxaspiro[4.5]decan-2-amina (**10'**).

El mecanismo de la reacción de Curtius es relativamente complejo, por lo que se ha decidido incluirlo en la memoria. En primer lugar, se forma el cloruro de ácido (**I**) con el cloruro de tionilo para después, con la azida de sodio, formar el intermedio acil azida (**II**) mediante una reacción de adición-eliminación en la que se obtiene como subproducto NaCl . A continuación, se produce la descomposición térmica de este intermedio en la que se libera N_2 gas, obteniendo el nitreno como intermedio clave (**III**), el cual experimenta un reagrupamiento y forma el isocianato (**IV**) cuya hidrólisis forma la amina final (**11**), liberando CO_2 .



Esquema 16. Mecanismo de la reacción de Curtius.

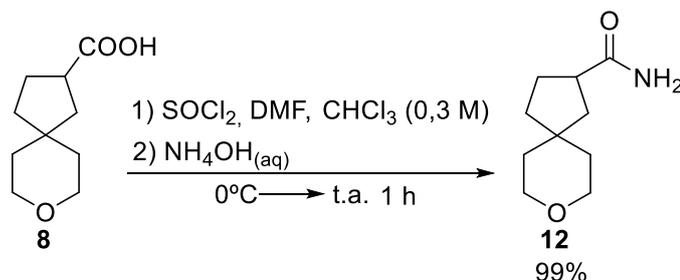
Con la amina **10** se sintetizó la amida **11**, haciendo reaccionar a la primera con cloruro de benzoilo y obteniendo el producto deseado con un rendimiento del 60% (Esquema 17). En el espectro de ^1H en este caso se observan las señales aromáticas correspondientes al grupo fenilo, además también se ve un doblete que se corresponde al hidrógeno de la amida a 6.41 ppm. También se puede destacar la presencia de un sextuplete a 4.41 ppm correspondiente al hidrógeno del CH contiguo a la amida. En el espectro de ^{13}C podemos observar también las señales de los carbonos aromáticos, además del carbono carbonílico de la amida a un desplazamiento de 167.3 ppm.



Esquema 17. Esquema de la síntesis del N-(8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)benzamida (**11**).

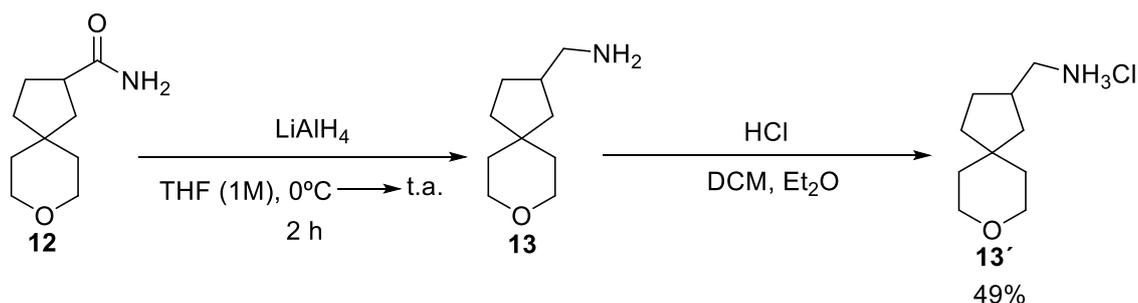
La siguiente reacción fue la formación de la amida **12** a partir del ácido **8** usando cloruro de tionilo y amoniaco acuoso, obteniéndose con un rendimiento del 99%

(Esquema 18). En su caracterización la señal que corrobora la formación del compuesto está en el espectro de ^1H , pues podemos encontrar dos singuletes muy anchos a 5.93 y 5.64 ppm, correspondientes a los dos hidrógenos de la amida. Además, encontramos la señal característica del carbonilo en el espectro de ^{13}C , a 178.5 ppm.



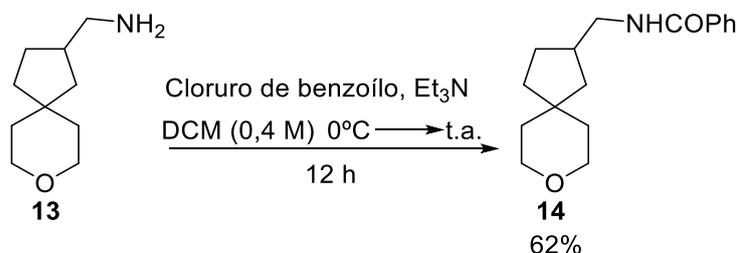
Esquema 18. Esquema de la síntesis del 8-oxaspiro[4.5]decan-2-carboxamida (12).

Para la formación de **13** se redujo la amida formada anteriormente con LiAlH_4 . Al igual que con la anterior amina, se preparó su clorohidrato, obteniendo **13'** con un rendimiento del 49% (Esquema 19). En este caso podemos observar en el espectro de ^1H que no tenemos los singuletes anchos del anterior compuesto, sino un singulete también ancho en 8.39 ppm correspondiente a los tres hidrógenos unidos al nitrógeno. También podemos destacar que el quintuplete del compuesto **8**, que también se encontraba en **12**, ya no lo tenemos y por el contrario tenemos un septuplete a 2.40 ppm. En ^{13}C lo más destable es que ya no tenemos la señal correspondiente al carbono carbonílico y, sin embargo, tenemos un carbono metileno más.



Esquema 19. Esquema de la síntesis del clorohidrato del (8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)metilamina (**13'**).

El último producto en ser sintetizado de las derivatizaciones a las que se les va a someter a estudio de sus propiedades fue el compuesto **14** a partir de **13** usando cloruro de benzoilo y con un rendimiento del 62% (Esquema 20). En el espectro de ^1H se pueden ver las señales aromáticas correspondientes al grupo fenilo, además también se ve un singulete ancho a 6.54 ppm que se corresponde al hidrógeno de la amida. Esto se corrobora con el espectro de ^{13}C , en el que encontramos las señales características del fenilo, así como la señal del carbono carbonílico a 167.7 ppm.



Esquema 20. Esquema de la síntesis del N-((8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)metil)benzamida (**14**).

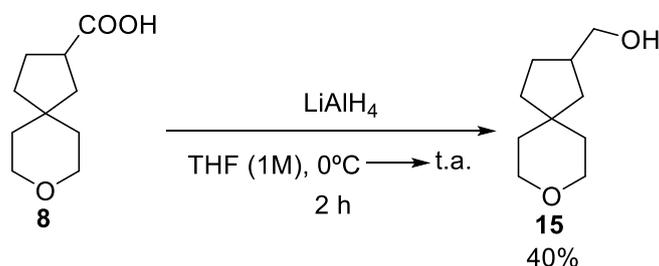
Uno de los objetivos del presente trabajo es la medida de ciertas propiedades para ver el posible uso de algunas de estos derivados como bioisómeros de otros compuestos. Los compuestos a los que se les medirán estas propiedades son: **8**, **9**, **10**, **11**, **13** y **14**.

Debido a que aún no nos han llegado los resultados de dichas medidas aun no podemos discutir los resultados de estas para concluir si pueden actuar como bioisómeros.

Las medidas que se van a estudiar son el pK_a , la solubilidad, el clogP (un cálculo sobre su lipoficidad), el logD (el coeficiente de distribución experimental en octanol/agua), CL_{int} ($\mu L \cdot min^{-1} \cdot mg^{-1}$) (estabilidad metabólica experimental en los microsomas de un hígado humano) y $t_{1/2}$ (min) (tiempo medio de su degradación metabólica experimental).

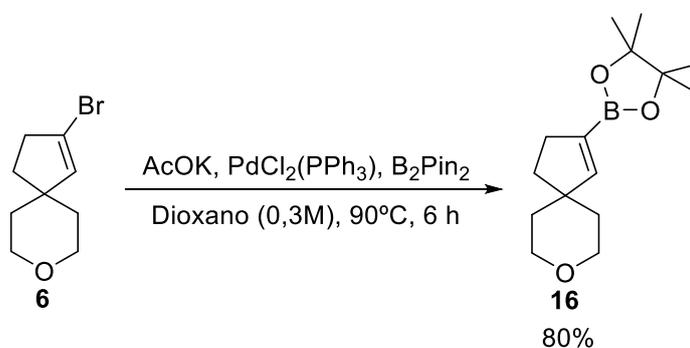
Posteriormente, se hicieron ciertas derivatizaciones adicionales. Para estos derivados no se estudiarán sus propiedades fisicoquímicas, pero sirven para ver el alcance que puede llegar a tener esta reacción.

La primera reacción de esta segunda serie de derivatizaciones fue la reducción del ácido **8** con $LiAlH_4$ para la obtención del alcohol **15** que se obtuvo con un rendimiento del 40% (Esquema 21). Podemos observar en el espectro de 1H que tenemos un nuevo doblete a 3.53 ppm que corresponde a los dos hidrógenos unidos al carbono en el que se encuentra el grupo alcohol. En cuanto al espectro de ^{13}C podemos ver que no está la señal correspondiente al carbono carbonílico y por el contrario encontramos una nueva señal a 67.5 ppm la cual se debe al carbono al que está unido el alcohol.



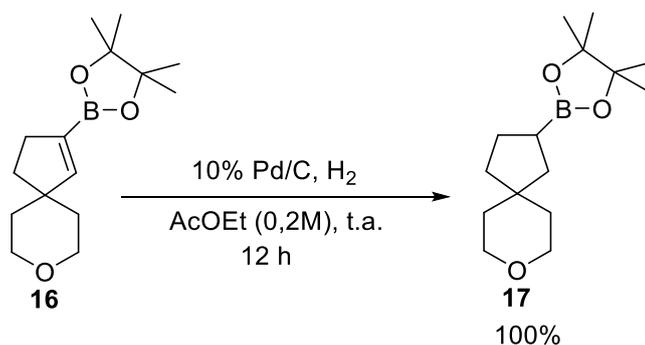
Esquema 21. Esquema de la síntesis del (8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)metanol (**15**).

Posteriormente Por otra parte, realizamos una reacción de borilación de Miyaura, en la que utilizamos como reactivos de partida el compuesto **6**, B₂Pin₂, AcOK y PdCl₂(PPh₃)₂ como catalizador, obteniendo un rendimiento del 80% (Esquema 22). En el espectro de ¹H podemos observar la señal intensa a 1.26 ppm que inequívocamente se corresponde a los doce hidrógenos de los cuatro metilos del pinacolato. Por otro lado, en el espectro de ¹³C se ve también la aparición de nuevas señales, destacando a 24.8 ppm los carbonos de los cuatro metilos, que son equivalentes. Otro aspecto destacable es que la señal del carbono vinílico unido al grupo Bpin no aparece en el espectro de ¹³C RMN. Esto se debe a la naturaleza cuadrupolar de ambos núcleos ¹⁰B y ¹¹B.



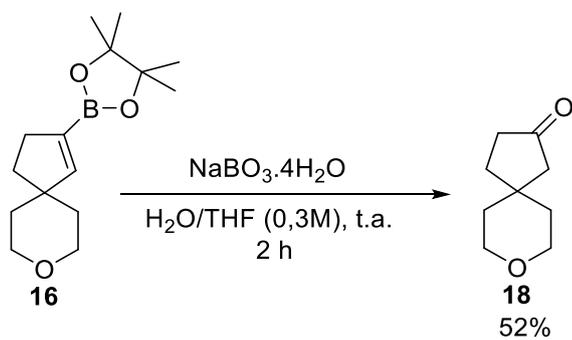
Esquema 22. Esquema de la síntesis del 4,4,5,5-tetrametil-2-(8-oxaspiro[4.5]dec-1-en-2-il)dioxaborolano (**16**).

El siguiente compuesto a sintetizar es el éster borónico saturado **17**. Para su síntesis se parte de **16** y se realiza una hidrogenación del doble enlace usando Pd/C y H₂. Esta reacción se obtuvo con un rendimiento cuantitativo (Esquema 23). En su espectro de ¹H se verificó la conversión completa mediante la desaparición del triplete a 6.40 ppm correspondiente al hidrógeno olefínico. En el ¹³C se observa que la señal a 154.0 ppm que teníamos en el sustrato desaparece, la cual correspondía al CH olefínico, por lo que la molécula obtenida es la deseada. De nuevo, en el espectro ¹³C RMN se observa una señal menos de las esperadas.



Esquema 23. Esquema de la síntesis del 4,4,5,5-tetrametil-2-(8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)dioxaborolano (**17**).

La última molécula que se ha sintetizado es la cetona **18**. Para ello se partió del compuesto **16** que se hizo reaccionar con una sal de boro oxidante, $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, obteniendo el producto deseado con un rendimiento del 52% (Esquema 24). Lo más destacable del espectro de ^1H es la desaparición de la señal intensa correspondiente a los doce hidrógenos de los metilos a 1.26 ppm. Asimismo, desaparece también la señal del triplete correspondiente al hidrógeno olefínico que se encontraba a 6.40 ppm. Por otra parte, se observan dos nuevas señales en la región 2-2.5 ppm correspondientes a los dos CH_2 's en posición α a la cetona, uno de ellos singulete, ya que se encuentra aislado del resto de la molécula y no presenta ningún acoplamiento. En el espectro de ^{13}C tenemos también señales que nos verifican que la reacción se ha llevado con éxito. La más característica, la nueva señal del carbono carbonílico de la cetona a 218.6 ppm. Además, la desaparición tanto de la señal a 24.8 ppm de los carbonos de los cuatro metilos como de la señal del CH olefínico 154.0 ppm confirman que la transformación ha tenido lugar. En este caso se vuelven a observar todas las señales esperadas. .



Esquema 24. Esquema de la síntesis del 8-oxaspiro[4.5]decan-2-ona (**18**).

4. Procedimiento experimental

4.1. Generalidades

4.1.1. Condiciones de trabajo

Las reacciones que indiquen que han sido realizadas bajo atmósfera inerte han sido realizadas bajo una atmósfera de argón del 99,999 %, en diferentes materiales fabricados con vidrio previamente limpiado y secado en la mufla. En estas reacciones, para asegurarnos de tener la atmósfera de argón en las condiciones deseadas, previamente se hacían ciclos vacío-argón, en los que se utilizó una pistola de aire caliente para sacar el material a vacío. Para la transferencia de disolventes y disoluciones a los matraces a atmósfera inerte, se utilizaron jeringas previamente purgadas para evitar la contaminación de los mismos. En el caso de la reacción realizada a -78°C se utilizó un baño de acetona y para enfriar se utilizó un criostato JULABO FT902. Para las reacciones en las que se requirió una temperatura superior a la temperatura ambiente se usaron placas calentadoras-agitadoras.

4.1.2. Disolventes

Los disolventes empleados han sido secados previamente cuando se es indicado con el uso de tamiz molecular, para así no contaminar el medio de reacción.

4.1.3. Reactivos

Los reactivos utilizados durante todo el trabajo han sido adquiridos de diferentes casas comerciales, basándose siempre en la máxima calidad de los mismos, así como en su coste económico. Los proveedores utilizados para ello fueron Sigma Aldrich y TCI. Los disolventes fueron también obtenidos de distribuidoras comerciales

4.1.4. Técnicas instrumentales

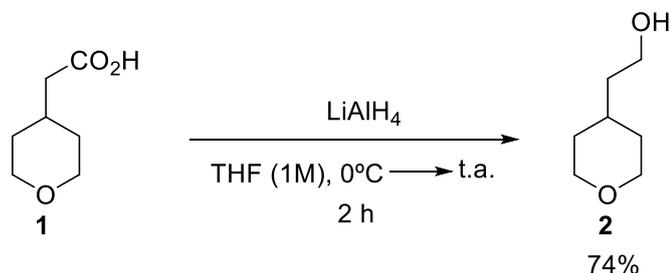
El seguimiento de las reacciones, así como el de las columnas cromatográficas, se llevó a cabo por cromatografía de capa fina (TLC), usando placas de gel de sílice 60 con revelador F₂₅₄ sobre un soporte de aluminio y una lámpara de luz ultravioleta, de longitud de onda de 254nm. También se ha utilizado una disolución reveladora de permanganato de potasio y se utilizó una pistola de aire caliente para favorecer el secado de la placa y terminar con la revelación.

Las purificaciones realizadas mediante columnas cromatográficas se llevaron a cabo utilizando gel de sílice Geduran© Si60 (40-63 µm) como fase estacionaria y, como eluyente, diferentes mezclas de hexano/acetato de etilo, o en caso de tener un producto volátil, de pentano/dietil éter, escogiendo la más adecuada atendiendo a la polaridad de los respectivos productos.

Todos los compuestos de este trabajo han sido caracterizados mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y DEPT se realizaron a temperatura ambiente en CDCl₃. Se ha utilizado el espectrómetro con una resolución de 300 MHz para los espectros de ¹H y de 75 MHz para los espectros de carbono. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm), utilizando como referencia el cloroformo deuterado, CDCl₃, teniendo como referencia la señal residual del disolvente. Para ¹H-RMN se usarán las siguientes abreviaturas para designar la multiplicidad: s-singulete, d-doblete, t-triplete, c-cuatriplete, q-quintuplete, sx-sextuplete, sp-septuplete y m-multiplete. Las constantes de acoplamiento (J) se medirán en Hercios (Hz). Para este análisis se dispuso de la ayuda del software de MestReNova v.14.2.1-27684.

4.2. Procedimientos experimentales

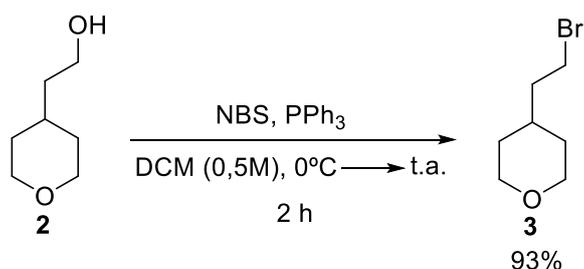
- Síntesis del compuesto 2:



Esquema 6. Esquema de la síntesis del 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etan-1-ol (**2**).

Para la síntesis del compuesto **2** se añadió en un matraz de dos bocas con embudo de adición y bajo atmósfera de argón el LiAlH_4 (1,5 equiv.) y un 60% del THF seco que es necesario para tener la concentración deseada (1M). Posteriormente se prepara una disolución del ácido **1** (1 equiv.) con el THF restante y se añade lentamente con ayuda del embudo de adición al matraz a 0°C . Tras la adición se mantuvo bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez pasado este tiempo, la reacción se detuvo mediante la adición, a 0°C , de agua destilada (1ml H_2O por cada gramo de LiAlH_4), una disolución de NaOH 10% en peso (1ml de disolución de NaOH por cada gramo de LiAlH_4) y de nuevo agua destilada (3ml H_2O por cada gramo de LiAlH_4). Una vez detenida la reacción se filtró el compuesto obtenido en placa filtrante, utilizando una capa de celita, una de sílica y de nuevo otra de celita, utilizando AcOEt para arrastrar el producto. Finalmente se eliminaron disolventes y se obtuvo el crudo de reacción, el cual se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

- Síntesis del compuesto 3:

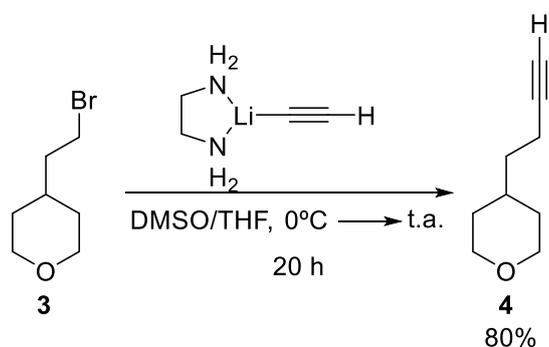


Esquema 7. Esquema de la síntesis del 4-(2-bromoetil)tetrahydro-2H-pirano (**3**).

Para la síntesis del compuesto **3** se añadió a un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón una disolución del alcohol **2** (1 equiv.) en DCM seco (0,5M). Después se adicionó la PPh₃ (1,2 equiv.) y llevó el matraz a 0°C. Una vez se obtuvo la temperatura deseada se añadió cuidadosamente NBS (1,2 equiv.) en porciones. Tras las dos horas de reacción se comprobó mediante TLC la conclusión de la misma, observándose una conversión completa, y se eliminaron disolventes bajo vacío.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano y acetato de etilo (10:1 v/v) como eluyente.

- **Síntesis del compuesto 4:**

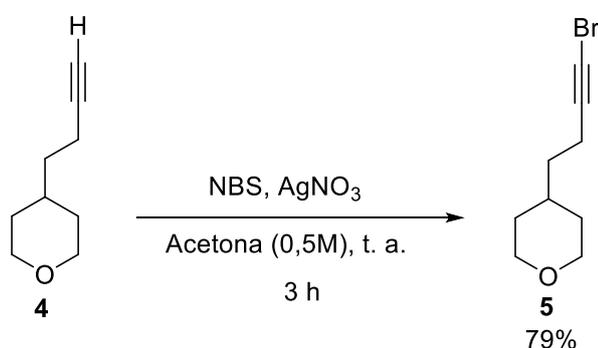


Esquema 8. Esquema de la síntesis del 4-(3-butin-1-il)tetrahydro-2H-pirano (**4**).

Para la síntesis del compuesto **4** se añadió a un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón el acetiluro de litio (2 equiv.) y se hicieron tres ciclos vacío-argón. Después se añadió el DMSO (1,3ml por mmol de **3**) y el THF seco (1ml por mmol de **3**) para posteriormente llevar la mezcla de reacción a 0°C. Después se añadió una disolución de **3** (1 equiv.) en THF seco (1ml por mmol de **3**) gota a gota y se llevó a temperatura ambiente. Tras las 20h de reacción esta se paró añadiendo una disolución de NH₄Cl saturada y se extrajo 3 veces con Et₂O. Posteriormente se lavó con brine 5 veces. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron disolventes.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de pentano y dietil éter (5:1 v/v) como eluyente.

- **Síntesis del compuesto 5:**

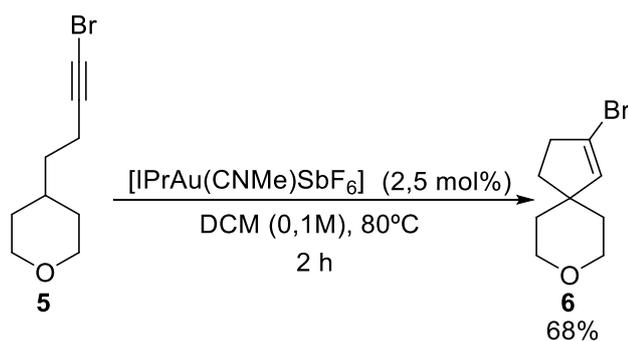


Esquema 9. Esquema de la síntesis del 4-(4-bromobut-3-en-1-yl)tetrahydro-2H-pirano (**5**).

Para la síntesis del compuesto **5** se añadió a un matraz el alquino terminal de partida **4** (1 equiv.) y la acetona (0,5 M) como disolvente. Posteriormente, se añaden rápidamente a la mezcla de reacción AgNO₃ (5 mol%) y NBS (1,2 equiv.) y se tapa el matraz con papel de aluminio para llevarlo a la oscuridad. Lo dejamos bajo agitación durante 3 horas. Al terminar la reacción se eliminaron disolventes a presión reducida.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano y acetato de etilo (5:1 v/v) como eluyente.

- **Síntesis del compuesto 6:**

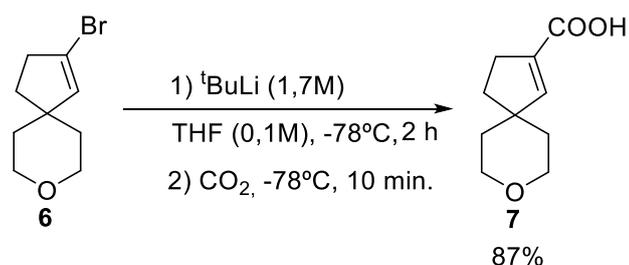


Esquema 10. Esquema de la síntesis del 2-bromo-oxaspiro[4.5]dec-1-eno (**6**) .

Para la síntesis del compuesto **6** se adicionó [IPrAu(CNMe)SbF₆] (2,5 mol%) a un Schlenk bajo atmósfera de argón y se realizaron ciclos vacío/argón. Posteriormente, se disolvió en la mitad del DCE seco (0,1 M). A continuación, se añadió el 1-bromoalquino **5** (1 equiv.) y el resto del DCE y se agitó la disolución formada durante 2 horas a 80°C. Una vez concluida la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminaron disolventes a presión reducida para obtener el crudo de reacción.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano y acetato de etilo (5:1 v/v) como eluyente.

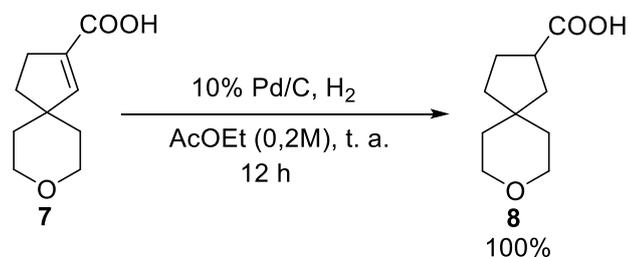
- **Síntesis del compuesto 7:**



Esquema 12. Esquema de la síntesis del 8-oxaspiro[4.5]dec-1-eno-2-carboxílico (7).

Para la síntesis del compuesto **7** en un Schlenk bajo atmósfera inerte se añadió una disolución del compuesto **6** (1 equiv.) en THF (0,1 M) y se llevó a -78°C en el criostato. Una vez alcanzada esta temperatura se añadió gota a gota y muy cuidadosamente $^t\text{BuLi}$ (1,7 M en THF) y se dejó agitando durante 1 hora. Una vez pasado el tiempo de reacción se burbujó CO_2 a la mezcla de reacción durante diez minutos, para posteriormente dejarlo enfriar hasta llevarlo a temperatura ambiente. Tras ello, paramos la reacción con una disolución saturada de Na_2CO_3 y extrajimos con esta misma tres veces. Después acidificamos la disolución obtenida con HCl (2 M), extrajimos otras tres veces con AcOEt y juntamos las fases orgánicas. Las secamos con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminaron disolventes a presión reducida. Sin purificación adicional se continuó con el siguiente paso.

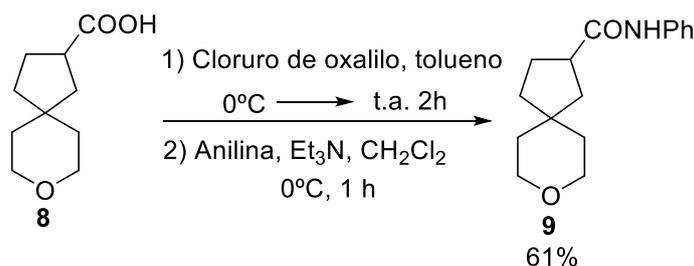
- **Síntesis del compuesto 8:**



Esquema 13. Esquema de la síntesis del ácido 8-oxaspiro[4.5]decanocarboxílico (8).

Para la síntesis del compuesto **8** se adicionó el ácido de partida **7** (1 equiv.) a un matraz y se añadió la cantidad correspondiente de AcOEt (0,2 M). Se agitó la mezcla hasta disolver el ácido inicial y se añadió el Pd/C (10% en masa con respecto a **7**). Con ayuda de un globo de H₂ formamos una atmósfera de hidrógeno en el matraz y burbujeamos durante 10 minutos la reacción. Después dejamos la reacción agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo se comprobó mediante ¹H RMN que la reacción se había completado cogiendo una alícuota. Se filtró la disolución obtenida con celita en placa filtrante y sin ninguna purificación adicional se continuó con el siguiente paso.

- **Síntesis del compuesto 9:**



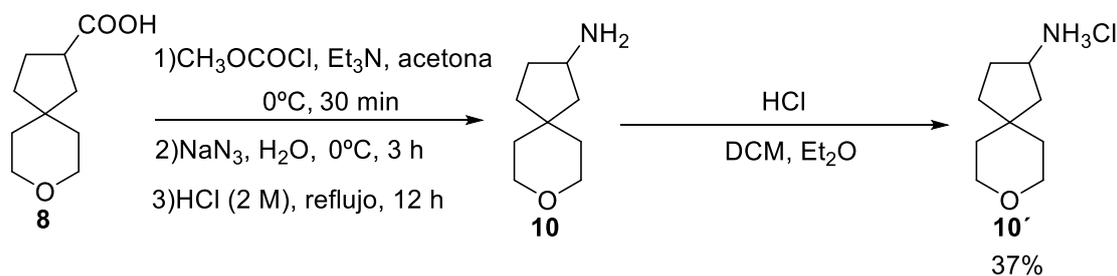
Esquema 14. Esquema de la síntesis del *N*-fenil-8-oxaspiro[4.5]decan-2-carboxamida (**9**).

Para la síntesis del compuesto **9** se disolvió el ácido de partida **8** (1 equiv.) en tolueno seco (5 mL por mmol de **9**) y se adicionó a un matraz bajo atmósfera inerte. Después se añadió a 0°C gota a gota el cloruro de oxalilo (6 equiv.) disuelto en tolueno seco (5 mL por mmol de **9**) y se dejó durante 10 minutos agitando a esta temperatura. Después de este tiempo se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. A continuación, se preparó una disolución de anilina (1.4 equiv.), Et₃N (2 equiv.) y CH₂Cl₂ seco (3 mL por mmol de **9**) y se llevó a 0°C. Tras las dos horas evaporamos el tolueno y

volvemos a disolver el cloruro de ácido obtenido en tolueno seco (5 mL por mmol de **9**) para añadir esta disolución sobre la que se preparó previamente, dejándola 1 hora bajo agitación. Una vez transcurrido este tiempo se eliminaron disolventes y el producto obtenido se trató con CHCl_3 y una disolución saturada de NHCO_3 . Se extrajo la fase orgánica y se lavó dos veces con HCl (1%) y otras dos con una disolución de NaCl saturada. Secamos con Na_2SO_4 anhidro la fase orgánica obtenida, filtramos y eliminamos disolventes a presión reducida para obtener el crudo de reacción.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetona-acetato de etilo (3:1:1 v/v) como eluyente.

- **Síntesis del compuesto 10:**



Esquema 15. Esquema de la síntesis del clorhidrato del 8-oxaspiro[4.5]decan-2-amina (**10'**).

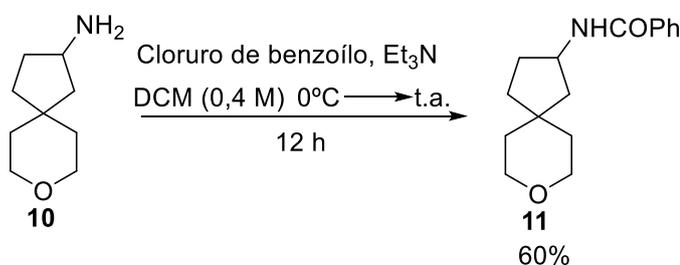
Para la síntesis del compuesto **10** se disolvió el ácido de partida **8** (1 equiv.) en acetona seca (1,1 ml por mmol de **8**) y Et_3N (1,5 equiv.) en un matraz de dos bocas a atmósfera inerte a 0°C . Una vez formada la disolución se añadió el cloroformiato de metilo (1,5 equiv.) disuelto en acetona seca (1,1 ml por mmol de **8**) y se dejó agitando durante 30 minutos. Tras este tiempo se añadió una disolución de NaN_3 (1,25 equiv.) en agua destilada (0,8 ml por mmol de **8**), dejando la mezcla de reacción a 0°C bajo agitación durante 3 horas. Pasado este tiempo lo vertimos en un vaso de precipitados con hielo y lo

extrajimos dos veces con CHCl_3 (6 ml por mmol de **8**), juntando las fases orgánicas. Se añadió HCl 2M (2 ml por mmol de **8**) y se dejó a reflujo durante 12 horas. Posteriormente se extrajo la reacción tres veces con HCl 1M y el combinado de las fases acuosas se basificó con NaOH 1M. Después se realizaron 3 extracciones con CHCl_3 y se lavó la combinación de las fases orgánicas con una disolución saturada de NaCl . Secamos con Na_2SO_4 anhidro la fase orgánica obtenida, filtramos y eliminamos disolventes a presión reducida para obtener el crudo de reacción.

- **Síntesis del compuesto 10'**:

Debido a que este compuesto no es muy estable lo convertimos en su clorohidrato. Para ello se disolvió la amina **10** en la mínima cantidad posible de DCM y se añadió HCl en dioxano (1,1 equiv.). Después, se añadió dietil éter para favorecer la precipitación. Se decantó el sobrenante y se realizaron dos lavados más con dietil éter.

- **Síntesis del compuesto 11:**



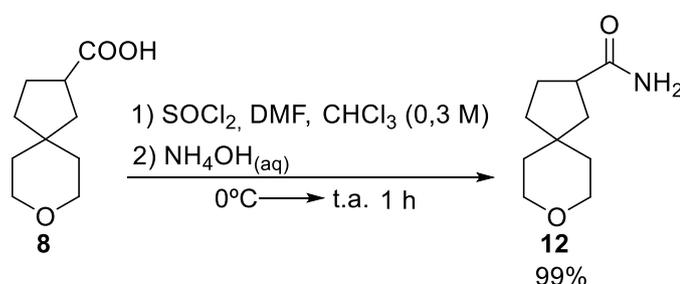
Esquema 17. Esquema de la síntesis del N-(8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)benzamida (**11**).

Para la síntesis del compuesto **11** se preparó una disolución del compuesto **10** (1 equiv.), Et_3N (3 equiv.) y CH_2Cl_2 (0,4 M) en un Schlenk bajo atmosfera inerte. Se llevó a 0°C la disolución para la adición del cloruro de benzoílo (1,3 equiv.) y después se dejó bajo agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo se añadió agua al medio de reacción y se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM.

Después se lavó el combinado de las fases orgánicas en primer lugar con una disolución saturada de NaHCO_3 y seguidamente con agua. Secamos con Na_2SO_4 anhidro la fase orgánica obtenida, filtramos y eliminamos disolventes a presión reducida para obtener el crudo de reacción.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1>1:1 v/v) como eluyente.

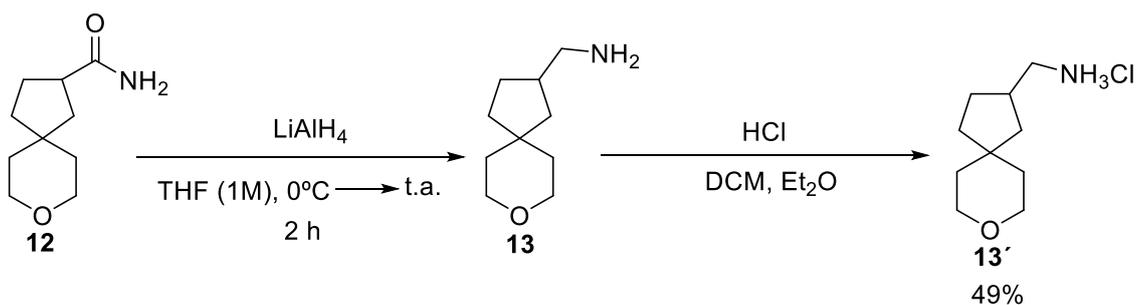
- **Síntesis del compuesto 12:**



Esquema 18. Esquema de la síntesis del 8-oxaspiro[4.5]decan-2-carboxamida (12).

Para la síntesis del compuesto 12 se preparó una disolución del compuesto 8 (1 equiv.) DMF (0,35 ml por mmol de 8) y CHCl_3 (0,3 M) y le añadimos gota a gota SOCl_2 (5,3 equiv.), llevándola luego a 0°C . Esta disolución se añadió sobre otra de NH_4OH (30% de NH_3 en agua) (10 ml por mmol de 8) que también estaba a 0°C y se agitó durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se llevó a temperatura ambiente bajo agitación durante 1 hora. Se extrajo tres veces con CHCl_3 y secamos con Na_2SO_4 anhidro la fase orgánica obtenida, filtramos y eliminamos disolventes a presión reducida para obtener el crudo de reacción, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

- **Síntesis del compuesto 13:**



Esquema 19. Esquema de la síntesis del clorohidrato del (8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)metilamina (**13'**).

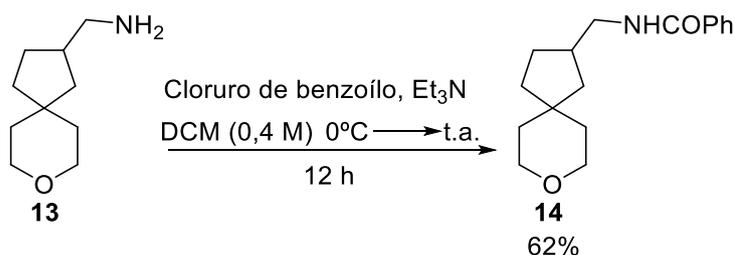
Para la síntesis del compuesto **13** se añadió en un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón el LiAlH_4 (1,5 equiv.) y un 60% del THF seco que es necesario para tener la concentración deseada (1M). Posteriormente se prepara una disolución de la amida **12** (1 equiv.) con el THF restante y se añade gota a gota al matraz a 0°C . Tras la adición se mantuvo bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez pasado este tiempo, la reacción se detuvo mediante la adición, a 0°C , de agua destilada (1ml H_2O por cada gramo de LiAlH_4), una disolución de NaOH 10% en peso (1ml de disolución de NaOH por cada gramo de LiAlH_4) y de nuevo agua destilada (3ml H_2O por cada gramo de LiAlH_4). Una vez detenida la reacción se filtró el compuesto obtenido en placa filtrante, utilizando una capa de celita, una de sílica y de nuevo otra de celita, utilizando AcOEt para arrastrar el producto. Finalmente se eliminaron disolventes y se obtuvo el crudo de reacción, el cual se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

- **Síntesis del compuesto 13':**

Debido a que, al igual que la amina **10**, este compuesto no es muy estable lo convertimos en su clorohidrato. Para ello se disolvió la amina **11** en la mínima cantidad posible de DCM y se añadió HCl en dioxano (1,1 equiv.). Después se añadió dietil éter

para favorecer la precipitación. Se decantó el sobredrenante y se realizaron dos lavados más con dietil éter.

- **Síntesis del compuesto 14:**

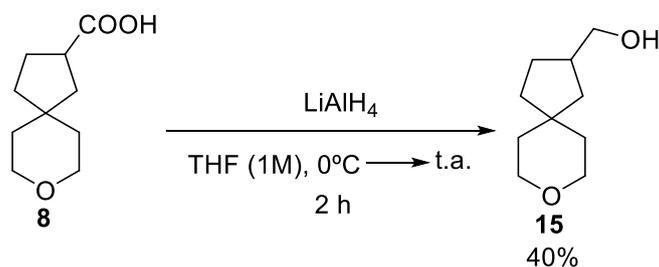


Esquema 20. Esquema de la síntesis del N-((8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)metil)benzamida (**14**).

Para la síntesis del compuesto **14** se preparó una disolución del compuesto **11** (1 equiv.), Et₃N (3 equiv.) y CH₂Cl₂ (0,4 M) en un Schlenk bajo atmosfera interte. Se llevó a 0°C la disolución para la adición del cloruro de benzoílo (1,3 equiv.) y después se dejó bajo agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo se añadió agua al medio de reacción y se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM. Después se lavó el combinado de las fases orgánicas en primer lugar con una disolución saturada de NaHCO₃ y seguidamente con agua. Secamos con Na₂SO₄ anhidro la fase orgánica obtenida, filtramos y eliminamos disolventes a presión reducida para obtener el crudo de reacción.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1>1:1 v/v) como eluyente.

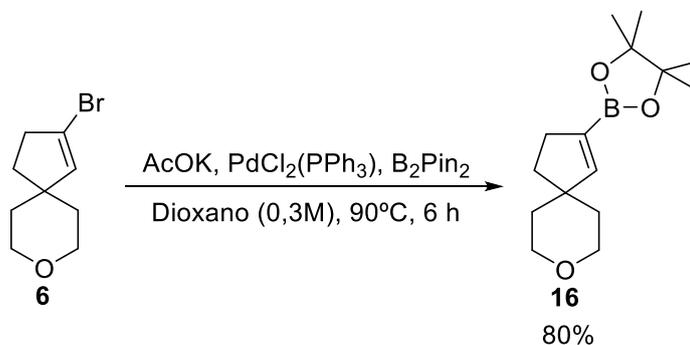
- **Síntesis del compuesto 15:**



Esquema 21. Esquema de la síntesis del (8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)metanol (**15**).

Para la síntesis del compuesto **15** se añadió en un Schlenk bajo atmósfera de argón el LiAlH_4 (1,5 equiv.) y un 60% del THF seco que es necesario para tener la concentración deseada (1M). Posteriormente se prepara una disolución del ácido **8** (1 equiv.) con el THF restante y se añade lentamente al Schlenk a 0°C . Tras la adición se mantuvo bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez pasado este tiempo, la reacción se detuvo mediante la adición, a 0°C , de agua destilada (1ml H_2O por cada gramo de LiAlH_4), una disolución de NaOH 10% en peso (1ml de disolución de NaOH por cada gramo de LiAlH_4) y de nuevo agua destilada (3ml H_2O por cada gramo de LiAlH_4). Una vez detenida la reacción se filtró el compuesto obtenido en placa filtrante, utilizando una capa de celita, una de sílica y de nuevo otra de celita, utilizando AcOEt para arrastrar el producto. Finalmente se eliminaron disolventes y se obtuvo el producto de reacción.

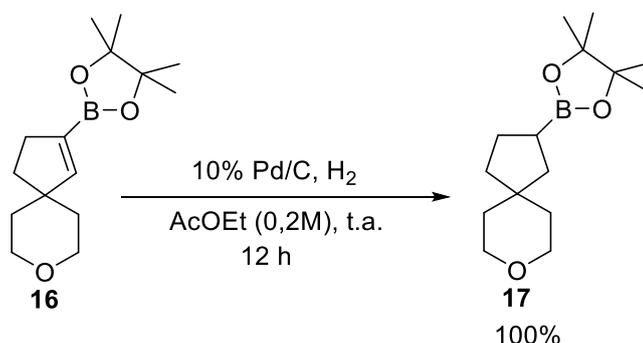
- **Síntesis del compuesto 16:**



Esquema 22. Esquema de la síntesis del 4,4,5,5-tetrametil-2-(8-oxaspiro[4.5]dec-1-en-2-il)dioxaborolano (**16**).

Para la síntesis del compuesto **16** se disolvió en un matraz de dos bocas bajo atmósfera de argón el compuesto **6** (1 equiv.) en dioxano (0,3M). A continuación, se añadió el PdCl₂(PPh₃)₂ (0,03 equiv.), el B₂Pin₂ (2 equiv.) y el AcOK (2 equiv.) y se dejó agitando la reacción a 90°C durante 6 horas, siguiéndola por TLC. Una vez concluida la reacción se filtra y después se centrifuga para coger el sobrenadante y evaporamos el disolvente. No se llevó a cabo ninguna purificación adicional.

- **Síntesis del compuesto 17:**

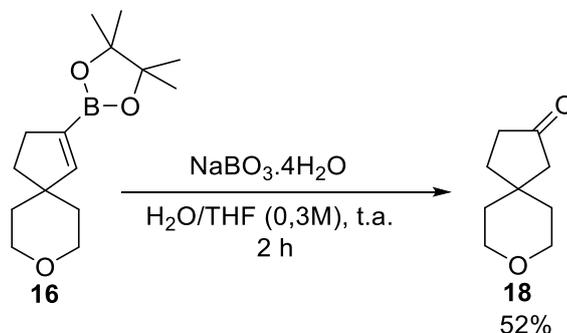


Esquema 23. Esquema de la síntesis del 4,4,5,5-tetrametil-2-(8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)dioxaborolano (**17**).

Para la síntesis del compuesto **17** se adicionó el compuesto **16** (1 equiv.) a un matraz y se añadió la cantidad correspondiente de AcOEt (0,2 M). Se agitó la mezcla hasta disolver el ácido inicial y se añadió el Pd/C (10% en masa con respecto a **16**). Con ayuda de un globo de H₂ formamos una atmósfera de hidrógeno en el matraz y burbujeamos durante 10 minutos la reacción. Después dejamos la reacción agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo se comprobó mediante ¹H RMN que la reacción se había completado cogiendo una alícuota. Se filtró la disolución

obtenida con celita en placa filtrante y se caracterizó el producto sin ninguna purificación adicional.

- **Síntesis del compuesto 18:**



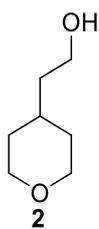
Esquema 24. Esquema de la síntesis del 8-oxaspiro[4.5]decan-2-ona (**18**).

Para la síntesis del compuesto **18** se adicionó $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5 equiv.) a una disolución de **16** (1 equiv.) en una mezcla de THF/ H_2O (0,3M) y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que transcurrió el tiempo de reacción se paró la reacción añadiéndole agua. Después se realizaron tres extracciones con AcOEt, se juntaron las fases orgánicas y se lavaron con H_2O . Después las secamos con Na_2SO_4 anhidro, filtramos y eliminamos disolventes a presión reducida para obtener el crudo de reacción.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica, usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano y acetato de etilo (5:1>3:1 v/v) como eluyente.

4.3. Caracterización de productos

- **Caracterización del 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-1-ol (2):**



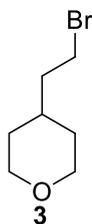
2 Fórmula empírica: C₇H₁₄O₂. Peso molecular: 130,19 g/mol.

La síntesis del compuesto **2** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 74%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.94 (dd, *J* = 10.0, 4.2 Hz, 2H), 3.69 (c, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.38 (td, *J* = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 1.64 – 1.48 (m, 6H), 1.30 (cd, *J* = 11.8, 4.5 Hz, 2H)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 68.0 (2xCH₂), 60.0 (CH₂), 39.6 (CH₂), 33.0 (2xCH₂), 31.5 (CH).

- **Caracterización del 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano (3):**



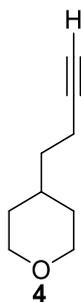
3 Fórmula empírica: C₇H₁₃BrO. Peso molecular: 193,08 g/mol.

La síntesis del compuesto **3** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 93%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.93 (dd, *J* = 11.7, 4.6 Hz, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 4H), 1.82 – 1.76 (m, 3H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.27 (cd, *J* = 12.1, 4.4 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 67.7 (2xCH₂), 39.4 (CH₂), 33.2 (CH₂), 32.2 (2xCH₂), 30.8 (CH).

- **Caracterización del 4-(3-butin-1-il)tetrahidro-2H-pirano (4):**



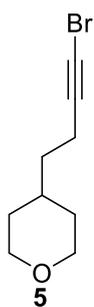
4 Fórmula empírica: C₉H₁₄O. Peso molecular: 138,21 g/mol.

La síntesis del compuesto **4** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 80%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.94 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 2H), 3.38 (td, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.22 (td, *J* = 7.3, 2.6 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 3H), 1.48 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (cd, *J* = 12.0, 4.4 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 84.2 (C), 68.3 (CH), 67.9 (2xCH₂), 35.2 (CH₂), 33.7 (CH), 32.6 (2xCH₂), 15.4 (CH₂).

- **Caracterización del 4-(4-bromobut-3-in-1-il)tetrahidro-2H-pirano (5):**



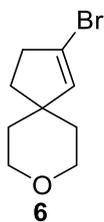
5 Fórmula empírica: C₉H₁₃BrO. Peso molecular: 217,11 g/mol.

La síntesis del compuesto **5** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 79%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.91 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 2H), 3.35 (td, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 2.21 (td, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 2H), 1.60 – 1.54 (m, 3H), 1.44 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.23 (cd, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 79.8 (C), 67.8 (2x CH_2), 37.8 (C), 35.0 (CH_2), 33.0 (CH), 32.5 (2x CH_2), 16.6 (CH_2).

Caracterización del 2-bromo-oxaspiro[4.5]dec-1-eno (6):



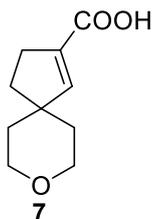
Fórmula empírica: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}$. Peso molecular: 217,11 g/mol.

La síntesis del compuesto **6** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 68%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.85 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.74 – 3.57 (m, 4H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 1.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.49 – 1.42 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.0 (CH), 121.0 (C), 65.0 (2x CH_2), 47.2 (C), 38.2 (CH_2), 37.1 (2x CH_2), 35.7 (CH_2).

Caracterización del ácido 8-oxaspiro[4.5]dec-1-eno-2-carboxílico (7):



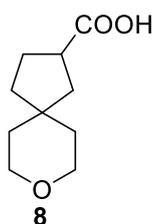
Fórmula empírica: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Peso molecular: 182,22 g/mol.

La síntesis del compuesto **7** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 87%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 6.81 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.81 – 3.60 (m, 4H), 2.61 (td, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.4 (C), 152.0 (CH), 134.5 (C), 64.9 (2x CH_2), 47.9 (C), 36.1 (2x CH_2), 35.1 (CH_2), 29.4 (CH_2).

- **Caracterización del ácido 8-oxaspiro[4.5]decanocarboxílico (8):**



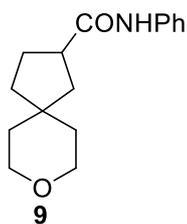
Fórmula empírica: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Peso molecular: 184,24 g/mol.

La síntesis del compuesto **8** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.68 – 3.63 (m, 4H), 2.90 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.79 – 1.46 (m, 7H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 182.0 (C), 65.5 (CH_2), 65.2 (CH_2), 42.5 (CH), 41.2 (CH_2), 40.7 (C), 38.1 (CH_2), 37.6 (CH_2), 37.5 (CH_2), 28.0 (CH_2).

Caracterización de N-fenil-8-oxaspiro[4.5]decan-2-carboxamida (9):



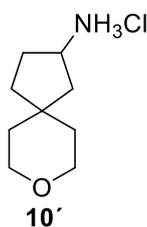
Fórmula empírica: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Peso molecular: 259,35 g/mol.

La síntesis del compuesto **9** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 61%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.52 (d, $J= 9.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J= 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J= 7.4$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J= 5.4$ Hz, 4H), 2.80 (q, $J= 8.5$ Hz, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.80 (dd, $J= 8.7, 4.0$ Hz 2H), 1.67 – 1.34 (m, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.5 (C), 138.3 (C), 128.9 (2xCH), 124.1 (CH), 120.0 (2xCH), 65.7 (CH_2), 65.3 (CH_2), 45.4 (CH_2), 42.0 (CH_2), 40.9 (C), 38.2 (CH), 37.9 (CH_2), 37.8 (CH_2). 28.8 (CH_2).

- **Caracterización del clorhidrato de 8-oxaspiro[4.5]decan-2-amina (10')**:



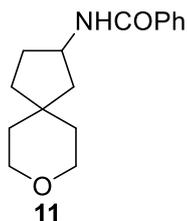
Fórmula empírica: $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClNO}$. Peso molecular: 191,70 g/mol.

La síntesis del compuesto 10' siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 37%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 8.30 (s, 3H), 3.72 – 3.50 (m, 5H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 4H), 1.48 – 1.32 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 65.4 (CH_2), 64.9 (CH_2), 51.4 (CH), 42.9 (CH_2), 40.1 (C), 38.7 (C), 37.8 (CH_2), 35.8 (CH_2), 29.9 (CH_2).

- **Caracterización de N-(8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)benzamida (11):**



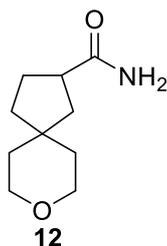
Fórmula empírica: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Peso molecular: 259,35 g/mol.

La síntesis del compuesto **11** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 60%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 6.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.41 (sx, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.77 – 3.51 (m, 4H), 2.21 – 2.05 (m, 2H), 1.69 – 1.40 (m, 7H), 1.33 (dd, $J = 13.1, 8.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.3 (C), 134.6 (C), 131.4 (CH), 128.5 (2xCH), 126.9 (2xCH), 65.3 (CH_2), 65.2 (CH_2), 50.5 (CH), 45.2 (CH_2), 39.5 (CH_2), 39.1 (C), 38.4 (CH_2), 36.5 (CH_2), 31.7 (CH_2).

- **Caracterización del 8-oxaspiro[4.5]decan-2-carboxamida (12):**



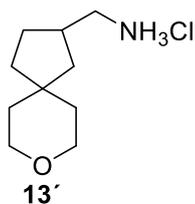
Fórmula empírica: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Peso molecular: 183,25 g/mol.

La síntesis del compuesto **12** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del crudo del 99%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.93 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 4H), 2.72 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 3H), 1.74 – 1.43 (m, 7H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 178.5 (C), 67.2 (CH), 65.7 (CH_2), 65.3 (CH_2), 44.0 (CH_2), 42.0 (CH_2), 40.9 (C), 38.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 28.7 (CH_2).

- **Caracterización del clorhidrato de (8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)metilamina (13):**



Fórmula empírica: C₁₀H₂₀ClNO. Peso molecular: 205,73 g/mol.

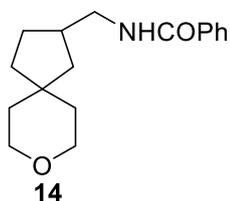
La síntesis del compuesto **13'** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 49%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.29 (s, 3H), 3.64 – 3.58 (m, 4H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.40 (sp, J = 7.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.85 (m, 3H), 1.72 – 1.35 (m, 9H), 1.13 (dd, J = 13.0, 9.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 65.5 (CH₂), 65.2 (CH₂), 44.9 (CH₂), 42.9 (CH₂), 40.5 (C), 39.0 (CH), 38.0 (CH), 37.3 (CH₂), 36.8 (CH₂), 29.1 (CH₂).

- Caracterización de N-((8-oxaspiro[4.5]decan-2-

il)metil)benzamida (14):



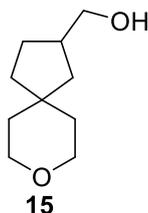
Fórmula empírica: C₁₇H₂₃NO₂. Peso molecular: 273,38 g/mol.

La síntesis del compuesto **14** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 62%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 – 7.76 (m, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 4H), 3.40 (dd, J = 7.2, 5.8 Hz, 2H), 2.29 (sp, J = 7.5 Hz, 1H), 1.94 – 1.76 (m, 2H), 1.68 – 1.42 (m, 6H), 1.42 – 1.32 (m, 1H), 1.13 (dd, J = 12.9, 9.5 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.7 (C), 134.8 (C), 131.4 (CH), 128.5 (2xCH), 126.9 (2xCH), 65.6 (CH_2), 65.3 (CH_2), 45.2 (CH_2), 43.0 (CH_2), 40.3 (C), 39.2 (CH_2), 38.7 (CH), 38.2 (CH_2), 37.5 (CH_2), 28.8 (CH_2).

- **Caracterización del (8-oxaspiro[4.5]decan-2-il)metanol (15):**



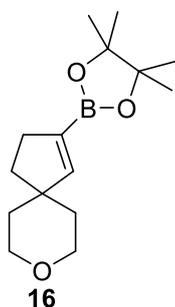
Fórmula empírica: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Peso molecular: 170,25 g/mol.

La síntesis del compuesto **15** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 40%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.64 (c, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.21 (sp, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 6H), 1.32 – 1.39 (m, 1H), 1.10 (dd, $J = 12.9, 9.3$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 67.5 (CH_2), 65.7 (CH_2), 65.3 (CH_2), 41.4 (CH_2), 40.9 (CH), 40.3 (C), 39.1 (CH_2), 37.9 (CH_2), 37.6 (CH_2), 27.4 (CH_2).

Caracterización del 4,4,5,5-tetrametil-2(8-oxaspiro[4.5]dec-1-en-2-il)dioxaborolano (16):



Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BO}_3$. Peso molecular: 264,17 g/mol.

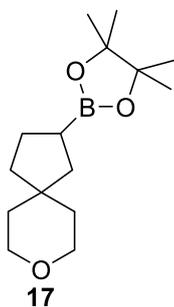
La síntesis del compuesto **16** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 80%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.40 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.75 (ddd, $J = 11.5, 5.8, 4.0$ Hz, 2H), 3.59 (ddd, $J = 11.6, 8.7, 3.1$ Hz, 2H), 2.45 (td, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.26 (s, 12H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.0 (CH), 83.4 (C), 83.2 (C), 65.5 (2x CH_2), 48.8 (C), 36.5 (CH_2), 36.0 (CH_2), 32.9 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.8 (4x CH_3).

- **Caracterización del 4,4,5,5-tetrametil-2(8-oxaspiro[4.5]decan-2-**

il)dioxaborolano (17):



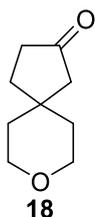
Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{BO}_3$. Peso molecular: 266,19 g/mol.

La síntesis del compuesto **17** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.65 – 3.56 (m, 4H), 1.82 – 1.50 (m, 3H), 1.41 – 1.30 (m, 8H), 1.20 (s, 12H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 82.9 (2xC), 65.8 (CH_2), 65.5 (CH_2), 41.1 (C), 40.5 (CH_2), 39.0 (CH_2), 38.4 (CH_2), 37.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 24.7 (4x CH_3).

- **Caracterización del 8-oxaspiro[4.5]decan-2-ona (18):**



Fórmula empírica: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$. Peso molecular: 154,21 g/mol.

La síntesis del compuesto **18** siguiendo el procedimiento previamente descrito dio como resultado un rendimiento del 52%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.80 – 3.73 (m, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 2.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.73 – 1.47 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 218.6 (C), 64.7 (2xCH₂), 49.9 (CH₂), 37.7 (C), 36.9 (2xCH₂), 35.9 (CH₂), 34.5 (CH₂).

5. Conclusiones

Como conclusiones de este Trabajo de Fin de Máster Podemos destacar que se ha llevado a cabo con éxito a escala multigramo la síntesis del bromoalquino **5** en 4 pasos de reacción con un rendimiento global del 44%.

Por otra parte, la reacción de cicloisomerización catalizada por oro del bromoalquino **5** se ha llevado a cabo a escala de más de un gramo. Esto permite tener un conocimiento mayor sobre el alcance de esta reacción y de la catálisis de Au (I).

También se ha conseguido sintetizar diferentes derivados del compuesto **6** con el objetivo futuro de estudiar ciertas propiedades fisicoquímicas de los mismos y concluir si se pueden emplear o no como bioisómeros de otros compuestos, lo que daría mayor aplicabilidad a la reacción. Estos resultados no se conocen a día de hoy pero el grupo informará sobre ellos en futuros trabajos.

Además, se han podido purificar y caracterizar todos los intermedios de reacción, así como los productos, utilizando técnicas estándar.

6. Bibliografía

- 1) E. T. K. Demann, P. S. Stein, J. E. Haubenreich, *J. Long-Term Eff. Med. Implants* **2005**, *15*, 687.
- 2) P. Goodman, *Gold Bull* **2002**, *35*, 21.
- 3) K. Sztandera, M. Gorzkiewicz, B. Klajnert-Maculewicz, *Mol. Pharmaceutics* **2019**, *16*, 1.
- 4) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395.
- 5) A. S. K. Hashmi. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180.
- 6) R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1976**, 811.
- 7) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994.
- 8) C. Yang, C. He, *J. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966.
- 9) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.
- 10) Q. Xu, Y. Imamura, M. Fujiwara, Y. Souma, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1594.
- 11) J. Erkelens, C. Kemball, A. K. Galway, *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*, 1181.
- 12) H. G. Rushford, D. A. Whan, *Trans. Faraday Soc.* **1971**, *67*, 3577.
- 13) P. Claus, *Appl. Catal. A* **2005**, *291*, 222.
- 14) G. Parravano, *J. Catal.* **1970**, *18*, 320.
- 15) M. D. Hughes, Y.-J. Xu, P. Jenkins, P. McMorn, P. Landon, D. I. Enache, A. F. Carley, G. A. Attard, G. J. Hutchings, F. King, E. H. Stitt, P. Johnston, K. Griffin, C. J. Kiely, *Nature* **2005**, *437*, 1132
- 16) L. Prati, M. Rossi, *J. Catal.* **1998**, *176*, 552.
- 17) R. Zhao, D. Ji, G. Lv, G. Qian, L. Yan, X. Wang, J. Suo, *Chem. Commun.* **2004**, 904.
- 18) Y. R. Hristova, B. Kemper, P. Besenius, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10525.

- 19) P. Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.
- 20) Z. Lu, T. Li, S. R. Mudshinge, B. Xu, G. B. Hammond, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8452.
- 21) R. Miguélez, N. Semleit, C. Rodríguez-Arias, P. Mykhailiuk, J. M. González, G. Haberhauer, P. Barrio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e2023052296.
- 22) Para otras publicaciones de nuestro grupo de investigación derivadas de la anterior, véase: a) R. Miguélez, O. Arto, C. Rodríguez-Arias, A. del Blanco, P. Barrio, J. M. González, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e20230127. b) R. Miguélez, O. Arto, N. Semleit, G. Haberhauer, P. Barrio, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 780.
- 23) Para otras reacciones de 1-bromoalquinos catalizadas por oro, véase: a) P. D. García-Fernández, C. Izquierdo, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 629. b) P. D. García-Fernández, J. Iglesias-Sigüenza, P. S. Rivero-Jerez, E. Díez, E. Gómez-Bengoa, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1608.
- 24) Y. Zhou, Y. Quin, Q. Wang, Z. Zhang, G. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202110864.
- 25) F. Zhang, S. Das, A. J. Walkinshaw, A. Casitas, M. Taylor, M. G. Suero, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *136*, 8851.
- 26) a) Y. Wang, M. Zarca, L. Z. Gong, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7516.
b) P. Morán-Poladura, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3052.
- 27) G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147.
- 28) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
- 29) Y. C. Martin, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 229.

- 30) J. A. Burkhard, B. Wagner, H. Fischer, F. Schuler, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3524.
- 31) G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Muller, H. Fischer, B. Wagner, F. Schuler, L. Polonchuk, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7736.
- 32) <https://reaxys.com>
- 33) A. A. Kirichok, H. Tkachuk, Y. Kozyriev, O. Shablykin, O. Datsenko, D. Granat, T. Yegorova, Y. P. Bas, V. Semirenko, I. Pishel, V. Kubyshkin, D. Lesyk, O. Klymenko-Ulianov, P. K. Mykhailiuk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202311583.
- 34) J. Vicha, J. Novotný, S. Komorovsky, M. Straka, M. Kraupp, R. Marek *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 7065.