

Síntesis Organocatalítica y Diversificación de Benzopiranos Quirales para el Desarrollo de Nuevos Cicloaductos

Organocatalytic Synthesis and Diversification of Chiral Benzopyrans for the
Development of New Cycloaducts.

José Francisco Estrada Barrientos, Angel Tadeo Tovar Quintero, Sabino de Jesús García Barajas, Alberto Medina Ortiz,
Xochitl Netzai Alba Mares, Clarisa Villegas Gómez,* David Cruz Cruz*

¹Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N Guanajuato Gto. 36050,
México
clarisa.villegas@ugto.mx; david.cruz@ugto.mx

Resumen

Los benzopiranos se han consolidado como estructuras privilegiadas debido a su amplio rango de aplicaciones biológicas, particularmente como agentes antimicrobianos, antivirales y antiinflamatorios. Esto ha impulsado la necesidad de ampliar la biblioteca de moléculas que contienen este núcleo, al mismo tiempo que se busca un control preciso sobre su estereoquímica. En este trabajo se describe la síntesis de una serie de derivados de 2-fenil-2H-cromen-3-carbaldehído mediante una reacción de adición oxa-Michael, utilizando como organocatalizador el (S)-(-)- α,α -difeníl-2-pirrolidinometanol trimetilsilil éter. Esta metodología permitió obtener rendimientos satisfactorios, en un rango del 65% al 90%, lo que evidencia la eficacia de este tipo de catalizadores para tales transformaciones.

Posteriormente, se procedió a la funcionalización del núcleo croménico a través de una reacción de Knoevenagel con cianoacetato de etilo, seguida de una cicloadición de Diels–Alder empleando un derivado de 2,4-hexadienal como precursor del dieno. Estas transformaciones permiten explorar nuevas regiones del espacio químico, lo que incrementa la diversidad estructural y el potencial biológico de este tipo de compuestos.

Palabras clave: Benzopirano, Organocatálisis asimétrica, Adición oxa-Michael, Cicloadición Diels–Alder

Abstract

Benzopyrans have been established as privileged structures due to their broad range of biological applications, particularly as antimicrobial, antiviral, and anti-inflammatory agents. This has driven the need to expand the library of molecules containing this core, while also seeking precise control over their stereochemistry. In this work, we describe the synthesis of a series of 2-phenyl-2H-chromen-3-carbaldehyde derivatives through an oxa-Michael addition, using (S)-(-)- α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol trimethylsilyl ether as the organocatalyst. This methodology afforded satisfactory yields, ranging from 65% to 90%, demonstrating the efficiency of this type of catalyst for such transformations.

Subsequently, the chromene core was further functionalized via a Knoevenagel reaction with ethyl cyanoacetate, followed by a Diels–Alder cycloaddition employing a 2,4-hexadienal derivative as the diene precursor. These transformations enable the exploration of new regions within the chemical space, thereby increasing the structural diversity and biological potential of this class of compounds.

Keywords: Benzopyrone, Asymmetric Organocatalysis, Oxa-Michael Addition, Diels–Alder Cycloaddition

Introducción

A raíz de los trabajos de los investigadores Benjamin List y David MacMillan a inicios del año 2000, cuyos esfuerzos les valieron el premio Nobel de Química en el año 2021, la organocatálisis asimétrica experimentó un auge considerable dentro del campo de la Química Orgánica, pues abrió un nuevo panorama dentro del área, permitiendo explorar nuevos caminos hacia la manera en que se sintetizan moléculas. (List, 2007); (Menéndez-Ramos, 2021). La organocatálisis describe la forma de hacer catálisis usando compuestos orgánicos de bajo peso molecular, en donde un metal no es parte del sustrato. La manera en que interactúa con los reactivos puede ser a manera de un ácido o base de Lewis, donando o aceptando electrones. También, a manera de ácido o base de Brønsted donando o aceptando protones. (List, 2012) Mientras que, la parte asimétrica de su nombre se debe a que al realizar este tipo de catálisis se favorece la formación de un estereoisómero con respecto a su contraparte, generando una asimetría en cuanto a la relación enantiomérica se refiere. Con esto, se entiende una de sus principales ventajas, poder obtener buenos rendimientos de un estereoisómero determinado, lo cual es de bastante ayuda para varias ramas de la ciencia, como en la biología molecular, en donde solo ciertos estereoisómeros de una molécula son los que interacciones con enzimas o proteínas.

Uno de los ejemplos más claros de este tipo de organocatalizadores es la prolina, la cual demostró gran eficacia en cuanto a poder realizar este trabajo de catálisis, además de lograr estereoselectividad en los productos generados. Tras esto, en años posteriores a la publicación de los trabajos de List y MacMillan, surgió el interés por abordar derivados de la prolina como posibles nuevos organocatalizadores, explorando su efectividad, la estereoselectividad que presentaban y su aplicación a una nueva diversidad de reacciones. Producto de lo anterior, el profesor Karl Anker Jørgensen junto a sus grupos de investigación desarrollaron un derivado de prolina, el (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinometanol trimetilsilil éter (Fig. 1A), el cual demostró tener la capacidad de catalizar reacciones α -aminación, fluoración, bromación y sulfenilación de aldehídos (Fig. 1B), con buenos porcentajes de rendimiento y con excelentes porcentajes de exceso enantiomérico; la cual es la diferencia entre la abundancia relativa de dos enantiómeros, demostrando así su alta estereoselectividad (Jørgensen, 2005). A la par, el profesor Yujiro Hayashi y colaboradores, reportan el uso de este tipo de catalizadores, derivados de prolina con un grupo TMS, el cual funge como grupo protector del átomo de oxígeno, para la realización de reacciones de Michael entre aldehídos y nitro alcanos, mostrando también muy buenos resultados en cuanto al rendimiento y el exceso enantiomérico. (Hayashi, 2005).

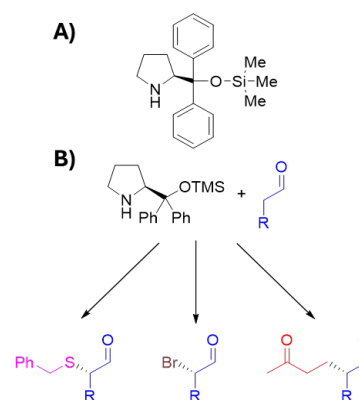
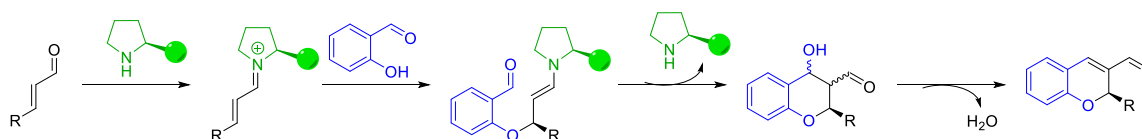


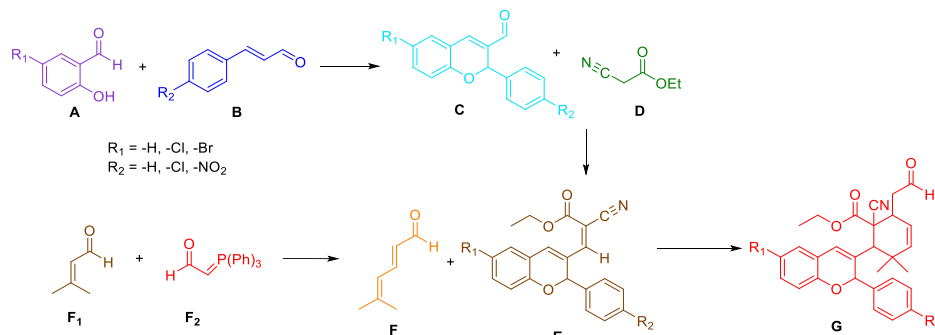
Figura 1. A) Catalizador de Hayashi-Jørgensen, es un derivado del prolina. B) Ejemplos de reacciones con aldehídos usando este catalizador.

Los benzopiranos quirales poseen privilegio estructural ya que se encuentran una gran variedad de productos naturales (Mancuso, 2019). Además, estos presentan una amplia actividad biológica, tal como propiedades antioxidantes, antiinflamatorios, anticancerígenos, entre otros. Gracias a su importancia biológica, este tipo de compuestos se encuentran en diferentes medicamentos (Aguilera-Palacios, 2016). La estructura de los benzopiranos es la base estructural de compuestos naturales como lo son los flavonoides y las flavonas, estas últimas, son moléculas que forman parte de la salud nutricional de frutas y verduras. En trabajos anteriores se había reportado la síntesis organocatalítica de benzopiranos quirales haciendo uso de catalizadores de tipo Hayashi-Jørgensen (Esquema 1), usando como materiales de partida salicilaldehído y el *trans*-cinnamaldehído (Arvidsson, 2006).



Esquema 1. Síntesis organocatalítica de los benzopiranos propuesta por Arvidsson y col.

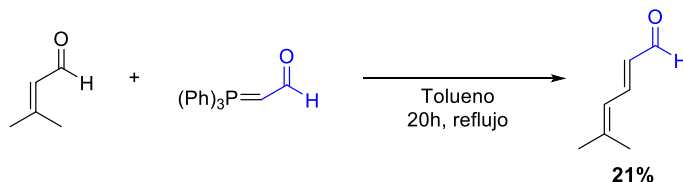
Como objetivo dentro del presente trabajo, es que se aborda la síntesis de varios derivados, igualmente quirales, de benzopirano (Esquema 2. Estructura C) para posteriormente llevar a cabo una condensación de Knoevenagel con cianoacetato de etilo (Esquema 2. Estructura E) para, finalmente, proceder con una reacción de Diels–Alder con un derivado del 2,4-hexadienal y obtener el correspondiente cicloaducto (Esquema 2. Estructura G).



Esquema 2. Esquema general del proyecto de investigación.

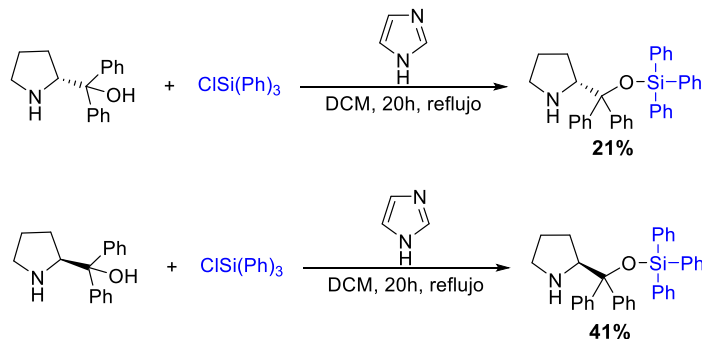
Metodología

El material de partida F, el 5-metilhexa-2,4-dienal, no es comercial, por lo tanto, se procedió con su síntesis, a través de una reacción de Wittig entre 3-metilbut-2-enal y el 2-(trifenil-5-fosfaniliden) acetaldehído (Esquema 3). El producto deseado se aisló por medio de una cromatografía en columna flash en gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla hexano/acetato de etilo como fase móvil.



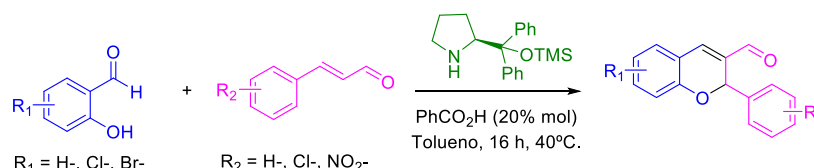
Esquema 3. Síntesis del 5-metilhexa-2,4-dienal

La síntesis de los catalizadores (S)-(–)- y (R)-(+)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanoltrifenilsilil éter, se lleva a cabo mediante la reacción entre el (S)- y el (R)- α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol y el clorotrifenisilano (Esquema 4). Ambos se aislaron por medio de una cromatografía en columna flash en gel de sílice como fase estacionaria, usando diclorometano como fase móvil.



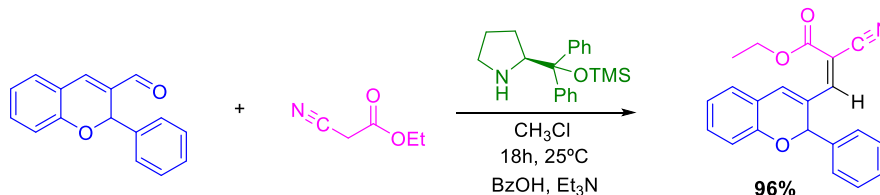
Esquema 4. (Superior) Síntesis del catalizador (R). (Inferior) Síntesis del catalizador (S).

Para la síntesis de los derivados de benzopiranos quirales, se utilizó como material de partida salicilaldehído (además de sus variantes sustituidas en la posición C-2) y cinamaldehído (y sus variaciones sustituidas en C-4), como se puede observar en el Esquema 5. Ambos materiales de partida son comerciales. Los productos de la reacción se purificaron mediante una cromatografía en columna flash en gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla hexano/acetato de etilo como fase móvil.



Esquema 5. Síntesis de derivados de benzopiranos quirales

Para el producto de Knoevenagel se partió del 2-fenil-2H-cromen-3-carbaldehído junto con el 2-cianoacetato de etilo, haciendo uso del catalizador de Jørgensen-Hayashi (Esquema 6). El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla hexano/acetato de etilo como fase móvil.



Esquema 6. Síntesis del (Z)-2-ciano-3-(2-fenil-2H-cromen-3-il)acrilato de etilo

Todos los espectros de RMN de ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un espectrómetro Brüker de 400MHz.

Resultados y Discusión

Síntesis del 5-metilhexa-2,4-dienal

Se logró sintetizar el material de partida, como lo demuestra el espectro de RMN de ¹H (Figura 2) en donde se aprecia la señal característica del aldehído en 9.52 ppm, así como las tres señales correspondientes a los metinos del sistema conjugado de dobles enlaces en el rango de 7.36 a 6.03 ppm; también se destacan las dos señales simples debidas a los metilos en 1.90 ppm.

Cabe destacar que el bajo rendimiento obtenido puede ser mejorado, ya que al ser la primera vez que se sintetizó este producto bajo estas condiciones, se cometieron varios desaciertos como el eluyente usado para la columna cromatográfica y la forma en que se purificó. También, hay que destacar que es un compuesto altamente volátil, por lo que su manipulación provocó una descomposición, lo cual se vió reflejado en el rendimiento.

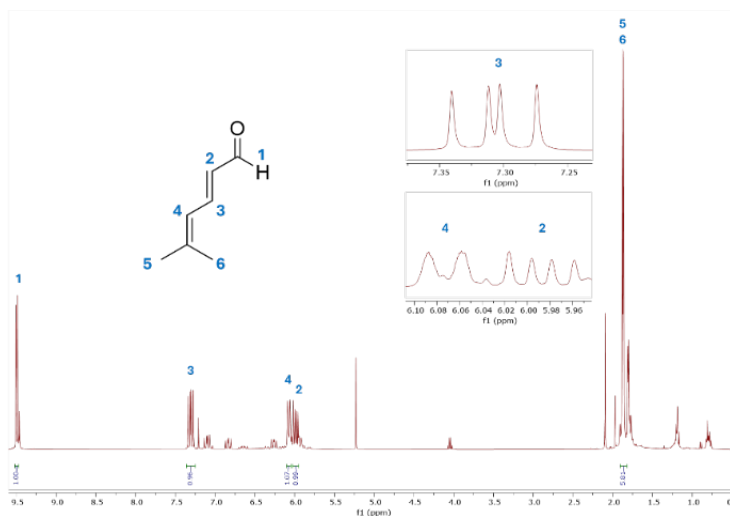


Figura 2 Espectro de RMN ^1H del 5-metilhexa-2,4-dienal.

Síntesis del α,α -difenil-2-pirrolidinmetanoltrimetilsilil éter

El uso de imidazol como base y diclorometano como solvente, pareció no ser efectivo, ya que se obtuvieron porcentajes de rendimientos menores al 50%. Como alternativa pudiera usarse 4-dimetilaminopiridina como base y tetrahidrofurano como disolvente, para mejorar el rendimiento. En el espectro de RMN ^1H (Figura 3) se aprecian varias señales en la zona aromática (6.97 – 7.32) ppm, donde sus valores de integración coinciden con la cantidad de hidrógenos aromáticos presentes en la molécula (25). Además, la señal del hidrógeno del centro estereogénico en 3.82 ppm. Por su parte, en el espectro de RMN de ^{13}C , se denotan las señales correspondientes al estereocentro en 65 ppm, el carbono base del grupo $-\text{OSi}(\text{Ph})_3$ (C-6) en 85 ppm y los dos carbonos de los anillos aromáticos (C8 y C9) unidos a C-6 en 146 y 145 ppm.

La adición del grupo voluminoso al catalizador le confiere una mejora en cuanto a selectividad, ya que al contener este grupo tan voluminoso genera un impedimento estérico mayor que el que pudiera generar el átomo de hidrogeno, además de proteger al átomo de oxígeno. Este impedimento genera que, dentro de una reacción, las moléculas tengan una mayor preferencia de aproximarse por el lado opuesto al grupo voluminoso como resultado, se incrementa la estereoselectividad de la reacción. Se espera poder analizar su eficacia como alternativa al uso del catalizador de Jørgensen-Hayashi, para la síntesis de los benzopiranos.

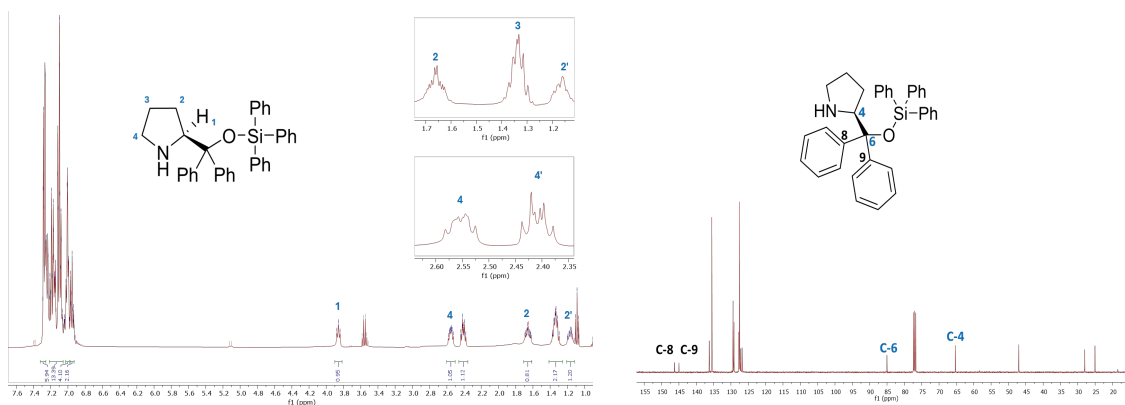


Figura 3. Espectros de RMN ^1H (Izquierda) y RMN ^{13}C (Derecha) del (S)-(-) α,α -difenil-2-pirrolidinmetanoltrimetilsilil éter.

Síntesis de derivados de benzopiranos quirales

Siguiendo la metodología descrita anteriormente (Esquema 5) se sintetizaron los derivados de benzopirano representados en la Figura 4. Los compuestos **2C** y **3C** no se lograron obtener, ya que fue imposible su purificación, por ende, no se logró conseguir espectros de RMN de dichos compuestos.

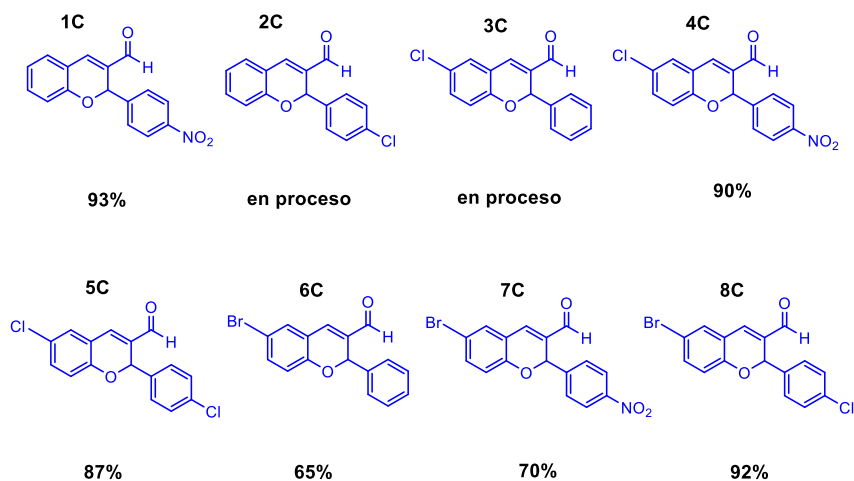


Figura 4. Derivados de benzopiranos quirales y sus rendimientos

Al analizar los espectros de RMN, tanto de ^1H como de ^{13}C , observamos que el compuesto **1C** (Figura 5) se obtuvo con éxito. Las señales del espectro de RMN de ^1H , nos permite observar la señal del hidrógeno del aldehído en 9.47 ppm, así como la señal del hidrógeno del centro estereogénico en 6.21 ppm. Otras señales de interés, son las señales de los hidrógenos de la posición *orto* con respecto al grupo nitró, que se encuentran en 7.92 y 7.90 ppm. La señal de 6.37 ppm que corresponde al hidrógeno de C-4, indica la presencia del carbono olefinico de la benzopirano. Por último, el triplete en 6.79 ppm, que pertenece al hidrógeno de C-6, el cual en el resto de derivados se encuentra sustituido con Cl o Br. Por su parte, en espectro de RMN de ^{13}C , se pueden ver la señales tanto del carbono del aldehído en 190 ppm, como la señal del carbono quiral en 73.11 ppm. Así como la señal de 122.57 ppm correspondiente al C-6, que en el resto de derivados se le une tanto Cl como Br. El carbono unido al grupo nitró presenta una señal en 146.30 ppm.

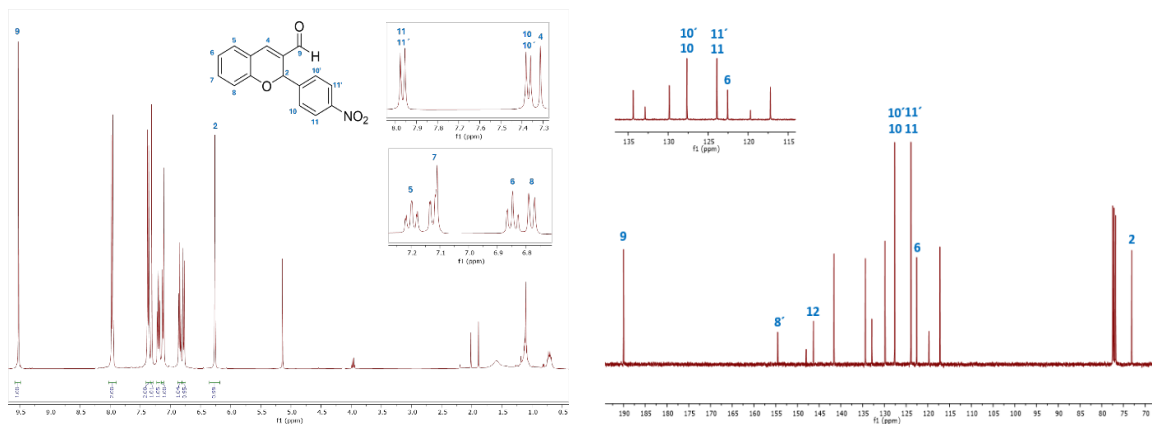


Figura 5. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del 2-(4-nitrofenil)-2H-cromen-3-carbaldehído (**1C**)

Para el derivado **4C**, se observa que en el espectro de RMN de ^1H , el hidrógeno que se observaba en 6.79 ppm del derivado anterior (**1C**), ya no aparece ya que ahora se encuentra sustituido por Cl. Sin embargo,

pueden distinguirse las señales representativas de los derivados de benzopirano, como lo son la señal del aldehído en 9.54 ppm, la señal del hidrógeno del centro estereogénico en 6.25 ppm, así como la del hidrógeno olefínico en 7.36 ppm. Estos mismos se confirman con el espectro de RMN de ^{13}C , el cual presenta la señal del aldehído en 189.67 ppm, la señal del carbono quiral en 73.22 ppm. Además, la señal del carbono con Cl como sustituyente en 127.30 ppm, el cual sufre un desplazamiento a campo bajo. La señal del carbono unida al grupo nitro, presenta su señal en 145.51 ppm.

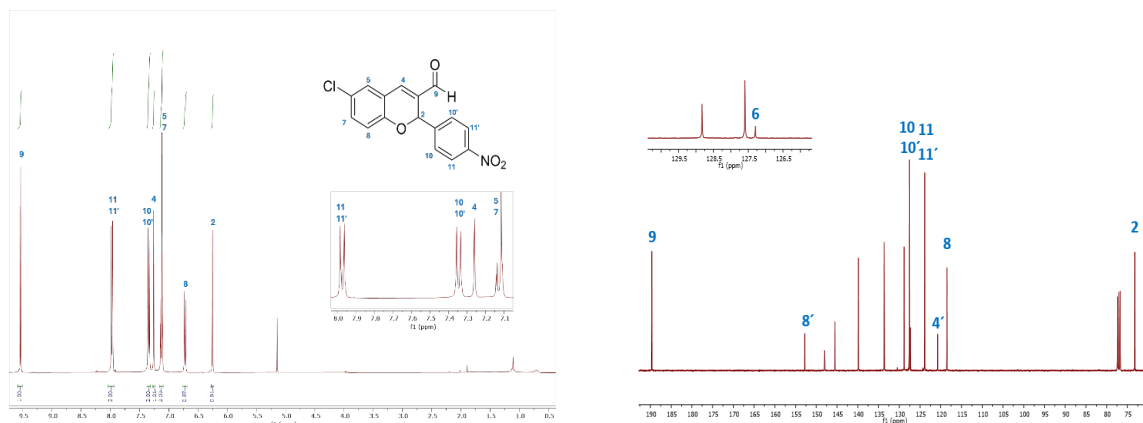


Figura 6. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-2H-cromen-3-carbaldehído (4C)

El derivado **5C** en el espectro de RMN de ^1H presenta la señal del aldehído en 9.57 ppm, la señal del hidrógeno del centro estereogénico en 6.2 ppm. Así mismo, la señal del hidrógeno olefínico del benzopirano aparece en 7.27 ppm. El racimo de señales presente en 7.26 ppm corresponde a los hidrógenos en *orto* y *meta* del anillo aromático del grupo fenílico donde se encuentra el Cl, así como a los hidrógenos vecinos al carbono C-6. El espectro de RMN de ^{13}C muestra de manera más clara el carbono del aldehído en 189.66 ppm, el carbono quiral en 73.32 ppm, el carbono C-6 unido al átomo de Cl muestra un desplazamiento en 126.82 ppm, por su parte, el carbono fenílico de C-12 unido cloro presenta el desplazamiento en 134.82 ppm. Finalmente, se puede observar, por el espectro de hidrógeno, que al producto le hace falta purificar nuevamente, ya que se pueden observar pequeñas impurezas.

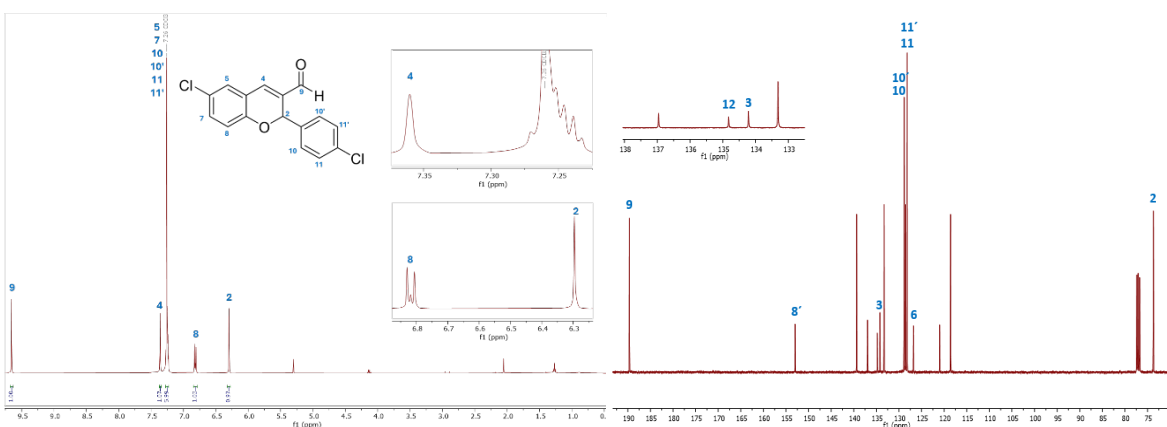


Figura 7. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del derivado 6-cloro-2-(4-clorofenil)-2H-cromen-3-carbaldehído (5C)

Para el derivado **6C**, el espectro de RMN de ^1H mostró con mayor predominio la señal del aldehído en 9.53 ppm y la señal del hidrógeno del centro estereogénico en 6.22 ppm, manteniendo así el desplazamiento acorde a lo observado anteriormente. El doble de dobletes en 7.33 ppm y 7.32 ppm corresponde al hidrógeno

de C-7, mientras que el hidrógeno del carbono C-5 presenta un singulete en 7.35 ppm. El hidrógeno olefínico (C-4) aparece en 7.39 ppm. Las señales del fenilo aparecen de 7.14 ppm a 7.24 ppm. Lo anterior se confirma con el espectro de RMN de ^{13}C , ya que las señales del carbono del aldehído continúan apareciendo aproximadamente en 189.79 ppm, la señal del carbono quiral aparece en 74.5 ppm. El resto de las señales, como lo son la señal de los carbonos aromáticos del fenilo, aparecen por su parte en 126.79 ppm (10 y 10'), en 128.67 ppm (11 y 11'), mientras que el carbono que sufre la sustitución ya sea con un grupo nitro o un cloro, aparece en 128.98 ppm (12). Por su parte, el carbono unido al átomo de bromo aparece con un desplazamiento de 113.66 ppm. El ruido en el espectro de ^{13}C se puede deber a la poca cantidad de producto que se utilizó para su análisis.

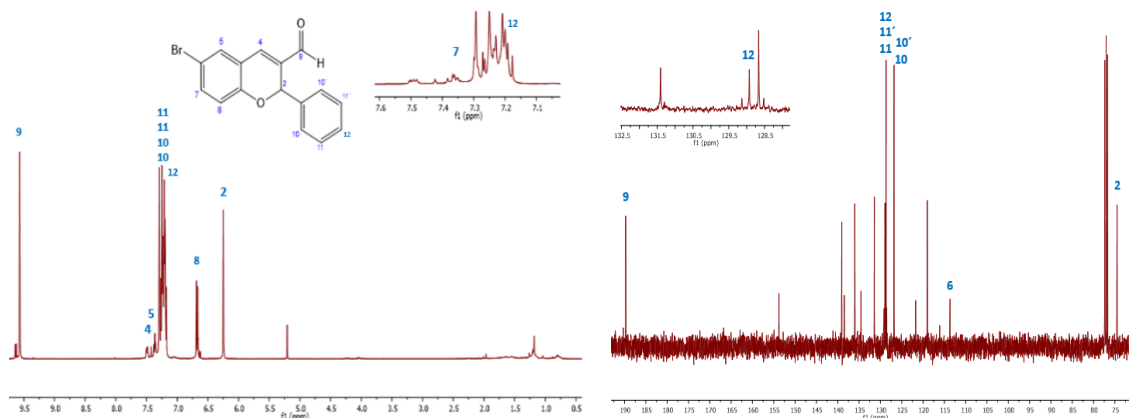


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del derivado 6-bromo-2-fenil-2H-cromen-3-carbaldehído (6C)

El espectro de RMN de ^1H del derivado **7C** mantiene las señales características de estos derivados, que son la señal del aldehído en 9.53 ppm, la señal del hidrógeno quiral en 6.25 ppm y la señal del hidrógeno olefínico en 7.25 ppm. Las señales aromáticas del fenilo aparecen en forma de dobletes, como se ha estado viendo hasta el momento, en donde para los hidrógenos adyacentes al carbono sustituido con el grupo nitro, las señales aparecen en 7.35 ppm y 7.33 ppm (10 y 10'), las señales adyacentes a estas (11 y 11') presentan desplazamiento en 7.99 ppm y 7.97 ppm. El espectro de RMN de ^{13}C confirma la existencia del aldehído debido a la señal característica en 199.61 ppm, y la presencia del carbono quiral en 73.24 ppm. El carbono unido al átomo de bromo aparece en 114.40 ppm y el carbono unido al grupo nitro aparece en 145.43 ppm. Las señales que aparecen debajo de 5.5 ppm se les atribuye a los solventes utilizados a lo largo de síntesis y purificación de dichos derivados.

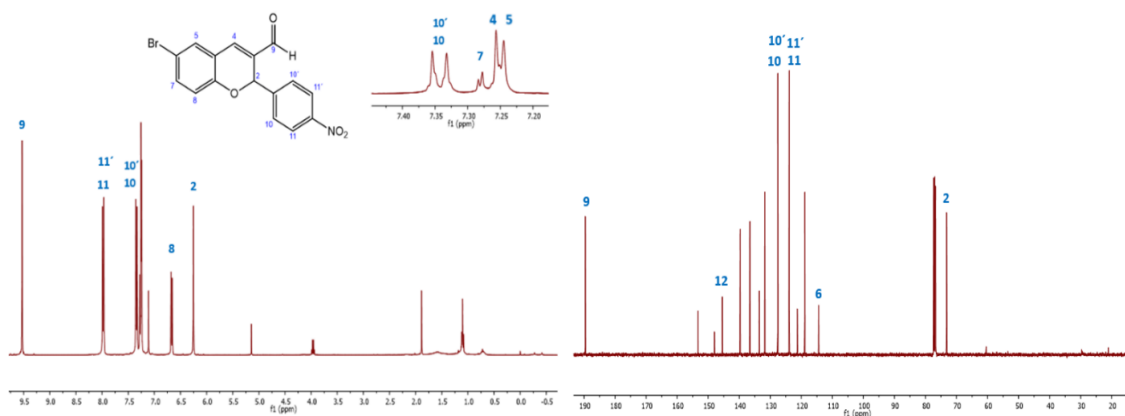


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del derivado 6-bromo-2-(4-nitrofenil)-2H-cromen-3-carbaldehído (7C)

A pesar de que en el espectro de RMN de ^1H del derivado **8C** no es posible apreciarse del todo bien las señales aromáticas del grupo fenilo, el espectro muestra de manera satisfactoria las señales del aldehído en 9.57 ppm, la señal del hidrógeno quiral en 6.21 ppm. Lo anterior se confirma en el espectro RMN de ^{13}C , en el cual pueden observarse de mejor manera las señales tanto del aldehído (189.62 ppm), como la señal del carbono quiral (73.73 ppm). También podemos observar en este espectro las señales del carbono unido al átomo de bromo, el cual aparece en 113.92 ppm. La señal del carbono unido al átomo de cloro aparece en 134.85 ppm. Por último, la señal del carbono olefínico se presenta en 139.23 ppm.

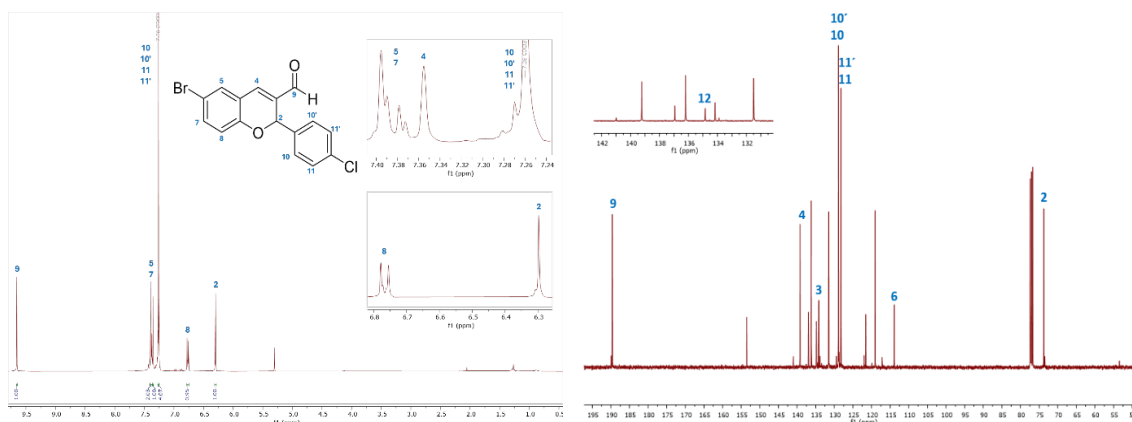


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del derivado 6-bromo-2-(4-nitrofenil)-2H-cromen-3-carbaldehído (**8C**)

Síntesis del producto de Knoevenagel

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 11) se aprecian las señales características de la molécula, como lo son, las señales que indican la presencia del etilo del éster, el triplete en 1.35 ppm y el cuadruplete en 4.32 ppm; así como el singulete del hidrógeno del centro estereogénico en 6.74 ppm y la señal correspondiente al doble enlace del cianoacrilato en 7.86 ppm. Esta última señal es de importancia, ya que ahora aparece con un desplazamiento químico menor con respecto al aldehído de partida (aspecto que podemos corroborar con cualquiera de los espectros de los derivados anteriormente expuestos), indicando así que la reacción procedió adecuadamente la reacción.

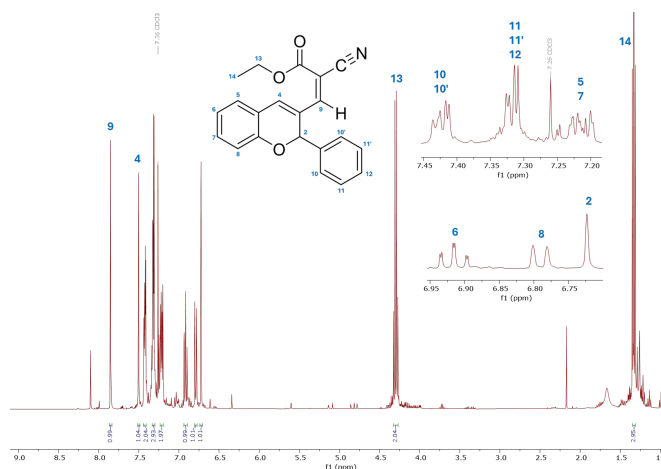


Figura 11. Espectro de RMN ^1H del (Z)-2-ciano-3-(2-fenil-2H-cromen-3-il)acrilato de etilo

Conclusiones

Por medio del uso de organocatalizadores quirales, se logró la síntesis de varios derivados de la 2-fenil-2H-cromen-3-carbaldehído con altos porcentajes de rendimiento, superiores al 60%. Validando así la eficacia del uso de este tipo de catalizadores para la síntesis de estas estructuras privilegiadas. Los espectros de RMN tanto de ^1H como de ^{13}C nos permitieron elucidar la formación adecuada de los productos de reacción. Adicionalmente, los espectros también nos permiten observar que se requiere de un mejor trabajo de secado puesto que; se pueden observar varias señales intensas correspondientes a disolventes como lo es el etanol (utilizado para el proceso de recristalización) o señales de acetato de etilo, hexano y diclorometano (los cuales se utilizaron para la purificación de los derivados de benzopiranos). Con eso se espera poder obtener espectros más limpios y por consiguiente compuestos más puros. Por lo que podemos concluir con que este método de síntesis permite construir derivados de núcleos de benzopiranos quirales usando condiciones sencillas.

Por su parte, la formación del producto de la condensación de Knoevenagel, nos abre paso, no solo a la exploración del uso del catalizador de Jørgensen-Hayashi como una buena alternativa, sino que también, a la síntesis de estructuras más complejas, como la que se tiene previsto a hacer con el hexadienal sintetizado en este trabajo. De esta forma, extiende aún más la exploración de regiones relevantes dentro del espacio químico. A la par de la continuación de este proyecto, con la síntesis final del cicloaducto, se tiene como perspectivas comparar diferentes catalizadores derivados de prolinol, como el que se logró sintetizar; así como la optimización de la reacción para obtener el 2,4-hexadienal y algunos derivados de este, ya sea por medio de la misma reacción de Wittig u otras alternativas.

Bibliografía/Referencias

1. List, B. (2007). Introduction: Organocatalysis. *Chem. Rev.* 102(7), 5412-5415.
2. Menéndez Ramos, J. C. (2021). Los orígenes de la organocatálisis enantioselectiva y el Premio Nobel de Química de 2021. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 87(4), 459-472.
3. List, B. (2012). Organocatalysis. *Beilstein J. Org. Chem.* 8, 1358-1359.
4. Franzén, J., Marigo, M., Fielenbach, D., Wabnitz, T.C., Kjærsgaard, A. y Jørgensen, K.A. (2005). A General Organocatalyst for Direct α -Functionalization of Aldehydes: Stereoselective C-C, C-N, C-F, C-Br, and C-S Bond-Forming Reactions. Scope and Mechanistic Insights. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 51, 18296-18304.
5. Hayashi, Y., Gotoh, H., Hayashi, T. y Shoji, M. (2005). Diphenylprolinol Silyl Ethers as Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Michael Reaction of Aldehydes and Nitroalkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 4212-4215
6. Dalpozzo, R., & Mancuso, R. (2019). Recent Advances in Organocatalyzed Asymmetric Synthesis of Benzopyran and Benzodihydropyran (Chromane) Nuclei. *Symmetry*, 11(1510).
7. Prieto Suarez, G. A., & Aguilera Palacios, E. X. (2016). Métodos sostenibles para la síntesis de flavonas. *Investigación Joven: Revista Electrónica*, 3(1), 1-4. Universidad Nacional de La Plata. ISSN: 2314-3991.
8. Govender, T., Hojabri, L., Matloubi Moghaddan, F. y Arvidsson P.I. (2006). Organocatalytic synthesis of chiral benzopyrans. *Tetrahedron: Asymmetry* 17, 1763-1767