

TESE DE DOUTORAMENTO

**HETEROCICLACIONES
CATALIZADAS POR
HIDRUROS DE METALES DE
TRANSICIÓN**

Rodrigo Bernárdez Alfaya

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TECNOLOXÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2018



DECLARACIÓN DO AUTOR DA TESE

Heterociclaciones catalizadas por hidruros de metales de transición

D./Dna. Rodrigo Bernárdez Alfaya

Presento a miña tese, seguindo o procedemento adecuado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) No seu caso, na tese se fai referencia as colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide ca versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio de outros autores nin de traballos presentados por min para a obtención de outros títulos.

En Santiago de Compostela, de de 2018

Asdo.



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Heterociclaciones catalizadas por hidruros de metales de transición

D. Carlos Saá Rodríguez

D. Jesús Ángel Varela Carrete

INFORMAN:

*Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D. **Rodrigo Bernárdez Alfaya**, baixo a nosa dirección, e autorizamos a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como directores desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.*

En Santiago de Compostela, de de 2018

Asdo.

Asdo.



Agradecimientos

A Carlos Saá, director de esta tesis, por haber confiado en mí y haberme permitido desarrollar este trabajo de investigación, por su ayuda, apoyo y consejos brindados a lo largo de esta etapa de formación. A Jesús Varela, codirector de esta tesis, por su ayuda y colaboración en este trabajo. También querría agradecer aquí a Martín Fañanás por haberme ayudado a terminar la primera parte de esta tesis, así como por su disponibilidad para resolver cualquier duda.

A mis padres, sin quien nunca hubiese podido llegar hasta aquí, por su apoyo incondicional en todo momento. A Sebas, por ser un hermano genial.

Al resto de mi familia, mi abuelo, Mucha y Jose, por haber cuidado de mí en mis estancias por Mondariz. A mi tía Carmen, por su afecto, à Pierre-Yves et Marion pour tous les bons souvenirs partagés ensemble.

A mi familia extendida de Mondariz, a mis padrinos Mari y Fernando, por haberme cuidado como a un hijo durante estos años. A Bibi, Jesús, Rubén, Lucía, Susi, Nati, Julia, Delfín, Carmen, María José y Lilo por las fiestas y demás buenos momentos pasados a vuestro lado. También quiero agradecer a Lurdes y Pepe por el cariño recibido y las comidas en Vilar.

A mis compañeros de laboratorio, Silvia, Carlos, Luz y Fermín por el recibimiento, las partidas de padel y posterior cerveza, por las arepas o por llevarme a enfermería cuando lo necesité entre otras muchas cosas. Quiero agradecerle particularmente a Jaime Suárez toda la ayuda y dedicación aportada en nuestro primer proyecto que nunca salió adelante. A Andrea, por haber sido una compañera fantástica desde el principio hasta el fin de mi tesis. A los que vinieron después, Damián, por estar siempre dispuesto a compartir sus grandes conocimientos, a Nuria por su alegría, a José por no quejarse nunca cuando ocupó su línea de vacío, a Álvaro por intentar sacar adelante parte de este proyecto, a Borja, Joni, Paula, Leti, Isaac, Edu, Jaime y Eva por todo lo compartido juntos. También quiero desearle mucha suerte a las nuevas incorporaciones, Nuria, Jesús, Isabel, Maider y Laura.

A mes amis du tïek, Alex, Benja, J r my, Nico et Ruben pour toujours compter sur moi pour faire partie de vos vies malgré la distance, ainsi que pour tous les excellents moments pass s   Genève, Bembibre ou Santa Comba.

A todas las personas con las que he compartido buenos momentos en Santiago. Pero particularmente a Tito y María por haber sido los mejores compañeros de piso que hubiese podido tener. A Cris, Óscar, Seila, Brais y Bea por haberme acogido en vuestro grupo. A Javi por haberme ayudado a llegar hasta Santiago y preocuparse de no dejarme sólo cuando llegué.

A Ramón, Mencha y Eduardo por su ayuda con el RMN o con el cromatógrafo de gases-masas.

A Fina, Manolo, Paula y Adrián por la acogida y por haberme tratado tan bien desde el primer momento.

A Ana por todo lo que ha hecho por mí desde que llegué a Santiago, y luego por estar siempre a mi lado para apoyarme y acompañarme en esta aventura.

Finalmente agradezco al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por haber financiado este trabajo mediante una beca de formación (FPU12/00941). También agradezco a las entidades financiadoras de los proyectos de investigación: MICINN (CTQ2011-28258/BQU), MINECO (CTQ2014-59015-R) y Xunta de Galicia (CN2011/054, EM2012/051, GRC2014/032).



A mis padres



Índice

ABREVIATURAS	17
1. INTRODUCCIÓN GENERAL.....	21
I. REACCIONES TÁNDEM DE CICLOISOMERIZACIÓN CATALIZADAS POR HIDRURO DE RUTENIO Y ÁCIDOS DE BRØNSTED	25
2. INTRODUCCIÓN	27
2.1 SÍNTESIS DE HETEROCICLOS MEDIANTE CICLACIÓN DE CATIONES IMINIO	29
2.2 FORMACIÓN DE LOS CATIONES IMINIO	30
2.2.1 Condensación de aminas con aldehídos y cetonas	31
2.2.2 Eliminación de un grupo saliente en α	31
2.2.3 N-Protonación/Alquilación/Acilación de iminas	33
2.2.4 Isomerización de enaminas en medio ácido	33
2.2.5 Otros métodos de generar cationes iminio	35
2.3 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE HETEROCICLOS NITROGENADOS MEDIANTE LA GENERACIÓN DE UN CATION IMINIO CATALIZADA POR ÁCIDOS FOSFÓRICOS QUIRALES	36
2.3.1 Ácidos fosfóricos quirales	36
2.3.2 Síntesis asimétrica de heterociclos nitrogenados	39
2.3.2.1 Reacciones de Pictet-Spengler	39
2.3.2.2 Reacciones de Mannich intramoleculares.....	43
2.3.2.3 Reacciones de aza-Diels-Alder y Povarov.....	45
2.4 ISOMERIZACIÓN DE OLEFINAS CATALIZADA POR METALES DE TRANSICIÓN	47
2.4.1 Mecanismos de isomerización	48
2.4.2 Isomerización de sistemas alílicos	51
2.4.3 Isomerización de alquenos sobre largas distancias	53
2.4.3.1 Isomerización de ω -alquenos y derivados.....	54
2.4.3.2 Funcionalización selectiva de alquenos terminales.....	57
2.4.3.3 Funcionalización selectiva de alquenos internos	60
2.5 CATIONES IMINIO Y OXOCARBENIO MEDIANTE ISOMERIZACIÓN CATALÍTICA DUAL DE SISTEMAS N- Y O-ALÍLICOS ...	63
2.5.1 Isomerización de N-alilaminas a cationes iminio.....	64
2.5.2 Isomerización de N-aliléteres a cationes oxocarbenio.....	68
3. OBJETIVO	71
4. RESULTADOS	75
4.1 GENERACIÓN DE CATIONES IMINIO MEDIANTE LA ISOMERIZACIÓN DE ALQUENILAMIDAS.....	77
4.1.1 Sustrato de partida	77
4.1.2 Optimización de la reacción.....	77

4.1.2.1	Optimización de las condiciones	77
4.1.2.2	Optimización del hidruro de rutenio	80
4.1.2.3	Optimización del ácido	81
4.1.3	<i>Alcance de la isomerización del alqueno</i>	82
4.1.4	<i>Efecto del grupo protector del nitrógeno</i>	85
4.1.4.1	Síntesis de los sustratos de partida	85
4.1.4.2	Alcance de la funcionalización del átomo de nitrógeno	87
4.1.5	<i>Alcance de la reacción con alquenos sustituidos</i>	87
4.1.5.1	Síntesis de los sustratos	88
4.1.5.2	Alcance de la reacción con alquenos disustituidos	90
4.1.6	<i>Ciclación con alcoholes bencílicos sustituidos</i>	91
4.1.6.1	Síntesis de los sustratos	91
4.1.6.2	Cicloisomerización de alcoholes sustituidos	92
4.1.7	<i>Formación de otros N,O-acetales cíclicos</i>	93
4.1.7.1	Síntesis de los sustratos de partida	93
4.1.7.2	Cicloisomerización a otros N,O-acetales	95
4.1.8	<i>Síntesis de una tetrahidro-β-carbolina</i>	97
4.1.9	<i>Mecanismo de reacción</i>	98
4.2	CICLOISOMERIZACIÓN ASIMÉTRICA CON ÁCIDOS FOSFÓRICOS QUIRALES	101
4.2.1	<i>Cicloisomerización asimétrica mediante un catión N-tosiliminio</i>	101
4.2.2	<i>Cicloisomerización asimétrica mediante un catión N-alcoxycarboniliminio</i>	104
4.3	CONCLUSIONES	105
5.	PARTE EXPERIMENTAL	109
5.1	MÉTODOS GENERALES	111
5.2	SÍNTESIS DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA	112
5.2.1	<i>Síntesis de los sustratos 101aa-af, 101ai, 101al, 101ba-ca</i>	112
5.2.1.1	Sulfonilación del 2-(aminofenil)metanol 104 : obtención de 105a-c	112
5.2.1.2	Alquilación de las sulfonamidas 105a-c : obtención de 101aa-af , 101ai , 101al y 101ba-ca ..	113
5.2.2	<i>Síntesis de los sustratos 101ag, (E)-101ah, (Z)-101ah y 101ak</i>	117
5.2.2.1	Sulfonilación del 2-aminobenzoato de etilo 107 : obtención de 108	118
5.2.2.2	Reacción de Mitsunobu con 108 : obtención de 109g-h y 109k	118
5.2.2.3	Reducción del ester 109g-h y 109k : obtención de 101g-h y 101k	120
5.2.3	<i>Síntesis del sustrato 101da</i>	122
5.2.3.1	Monoalquilación del 2-(aminofenil)metanol: obtención de 110a	122
5.2.3.2	Protección de 110a con Boc ₂ O: obtención de 101da	123
5.2.4	<i>Síntesis del sustrato 101ea</i>	123
5.2.4.1	Protección de 104 con Cbz: obtención de 111	123
5.2.4.2	Protección de 111 con TBSCl: obtención de 112	124
5.2.4.3	Alquilación de 112 : obtención de 113	124
5.2.4.4	Desililación de 113 : obtención de 101ea	125

5.2.5	<i>Síntesis del sustrato 101fa</i>	125
5.2.5.1	Protección de 104 con TBSCl y con Ac ₂ O: obtención de 114	126
5.2.5.2	Alquilación de la acetamida 114 : obtención de 115	127
5.2.5.3	Desililación de 115 : obtención de 101fa	127
5.2.6	<i>Síntesis del sustrato 101aj</i>	128
5.2.6.1	Alquilación de la tosilamida 105a : obtención del acetal 117	128
5.2.6.2	Hidrólisis del acetal 117 : obtención del aldehído 118	129
5.2.6.3	Reacción de Wittig de 118 : obtención de 101aj	129
5.2.7	<i>Síntesis de los sustratos 101ga-101ia</i>	130
5.2.7.1	Sulfonilación de 119 : obtención de 120 y 121	130
5.2.7.2	Alquilación de las tosilanilinas 120 y 121 : obtención de 122a y 123a	131
5.2.7.3	Reducción de las cetonas 122a y 123a : obtención de 101ga-ha	132
5.2.7.4	Adición nucleofílica de MeMgBr a la cetona 122a : obtención de 101ia	133
5.2.8	<i>Síntesis del sustrato 101ja</i>	134
5.2.8.1	Sulfonilación de la amina 124 : obtención de 125	134
5.2.8.2	Alquilación de la tosilamida 125 : obtención de 101ja	134
5.2.9	<i>Síntesis del sustrato 101ka</i>	135
5.2.9.1	Protección del fenol 126 con 2,3-DHF: obtención de 127	135
5.2.9.2	Reducción del nitrilo 127 y sulfonilación de la amina: obtención de 128	136
5.2.9.3	Alquilación de la sulfonamida 128 : obtención de 129a	136
5.2.9.4	Desprotección de 129a : obtención del fenol 101ka	137
5.2.10	<i>Síntesis del sustrato 101la</i>	138
5.2.10.1	Sililación del alcohol y sulfonilación de la anilina 130 : obtención de 131	138
5.2.10.2	Alquilación de la sulfonilamida 131 : obtención de 132a	139
5.2.10.3	Desililación de 132a : obtención de 101la	139
5.2.11	<i>Síntesis del sustrato 101ma</i>	140
5.2.11.1	Reducción del 2-cianobenzaldehído 133 y sulfonilación de la amina: obtención de 134	140
5.2.11.2	Alquilación de la sulfonilamida 134 : obtención de 101ma	141
5.2.12	<i>Síntesis del sustrato 101na y 101pa</i>	142
5.2.12.1	Sulfonilación de las anilinas 135 y 141 : obtención de 136 y 142	142
5.2.12.2	Alquilación de la sulfonilamida 136 y 142 : obtención de 101na-pa	143
5.2.13	<i>Síntesis del sustrato 101oa</i>	144
5.2.13.1	Alquilación de la sulfonilamida 108 : obtención de 109a	144
5.2.13.2	Hidrólisis del ester 109a : obtención de 101oa	144
5.2.14	<i>Síntesis del sustrato 139a</i>	145
5.2.14.1	Aminación reductora de la triptamina 137 : obtención de 138	145
5.2.14.2	Alquilación de la amina bencílica 138 : obtención de 139a	146
5.3	SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE CICLOISOMERIZACIÓN (HETEROCICLACIÓN).....	146
5.3.1	<i>Síntesis de 103aa-al, 103ba-oa y 140a</i>	146
5.3.2	<i>Productos intermedios 102aa, 101an y 101nm</i>	155
5.4	CICLOISOMERIZACIÓN ASIMÉTRICA.....	157

5.4.1	<i>Síntesis de los ácidos fosfóricos quirales</i>	157
5.4.2	<i>Cromatogramas de HPLC quiral</i>	163
5.4.2.1	Cromatogramas de 103aa	163
5.4.2.2	Cromatogramas de 103da	163
6.	ESPECTROS	165
II.	SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS VIA COMPLEJOS π-ALÍLICOS METALÍCOS	219
7.	INTRODUCCIÓN	221
7.1	SUSTITUCIÓN ALÍLICA CATALIZADA POR METALES DE TRANSICIÓN	223
7.2	FUNCIONALIZACIÓN MEDIANTE ACTIVACIÓN C-H ALÍLICA.....	227
7.3	ALILACIÓN A PARTIR DE 1,3-DIENOS Y ALENOS	229
7.3.1	<i>Funcionalización alílica mediante nucleometalación de dienos</i>	229
7.3.2	<i>Funcionalización alílica mediante carbometalación de dienos</i>	234
7.3.3	<i>Funcionalización alílica mediante hidrometalación de dienos</i>	240
7.3.3.1	Funcionalización alílica mediante hidropaladación de dienos y alquinos	241
7.3.3.2	Funcionalización alílica mediante hidrorrodación de dienos y alquinos	245
8.	OBJETIVO	251
9.	RESULTADOS	255
9.1	SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS DE SIETE MIEMBROS MEDIANTE ALILACIÓN INTRAMOLECULAR	257
9.1.1	<i>Funcionalización alílica intramolecular: Síntesis de una 4,1-benzoxazepina</i>	257
9.1.2	<i>Funcionalización alílica intramolecular con un nucleófilo nitrogenado: Síntesis de una 1,4-benzoxazepina, una 2-benzazepina y una 1,4-benzodiazepina</i>	258
9.1.2.1	Síntesis de los sustratos de partida	258
9.1.2.2	Alilación intramolecular	260
9.1.3	<i>Funcionalización alílica intramolecular asimétrica</i>	264
9.1.4	<i>Estudio de la reacción de ciclación partiendo de una amida</i>	269
9.2	CICLACIÓN DE CARBAMATOS PROPARGÍLICOS: OBTENCIÓN DE OXAZOLIDINONAS VINÍLICAS.....	271
9.2.1	<i>Ciclación catalítica de N-Boc propargilaminas</i>	271
9.2.2	<i>Alilación con moléculas isoelectrónicas del CO₂</i>	276
9.3	SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS DE SIETE MIEMBROS MEDIANTE NUCLEOPALADACIÓN INTERMOLECULAR DE 1,3-DIENOS.....	278
9.3.1	<i>Síntesis de derivados benzazepínicos mediante nucleopaladación intermolecular de 1,3-dienos</i>	278
9.3.1.1	Síntesis de los sustratos de partida	278
9.3.1.2	Ciclación mediante nucleopaladación catalítica de 1,3-dienos.....	279
9.3.2	<i>Pruebas estequiométricas</i>	283
9.4	CONCLUSIONES.....	285

10. PARTE EXPERIMENTAL	287
10.1 MÉTODOS GENERALES	289
10.2 SÍNTESIS DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA	290
10.2.1 <i>Preparación del sustrato 197</i>	290
10.2.2 <i>Síntesis del sustrato 199</i>	290
10.2.2.1 Alquilación del fenol 205 : obtención de 206	291
10.2.2.2 Aminación reductora de 206 : obtención de 199	291
10.2.3 <i>Síntesis del sustrato 201</i>	292
10.2.3.1 Intercambio bromo-yodo en 208 : obtención de 209	292
10.2.3.2 Reacción de Heck de 209 con alcohol alílico: obtención de 211	293
10.2.3.3 Reordenamiento de Colvin en 211 : obtención de 212	293
10.2.3.4 Metilación del alquino terminal en 212 : obtención de 213	294
10.2.3.5 Hidrólisis del acetal 213 : obtención de 214	295
10.2.3.6 Aminación reductora de 214 : obtención de 201	295
10.2.4 <i>Síntesis del sustrato 203</i>	296
10.2.4.1 Protección de la anilina 107 con Boc ₂ O: obtención de 215	296
10.2.4.2 Alquilación de 215 : obtención de 216	297
10.2.4.3 Reducción del ester 216 : obtención de 217	297
10.2.4.4 Oxidación del alcohol 217 : obtención de 218	298
10.2.4.5 Aminación reductora de 218 : obtención de 203	298
10.2.5 <i>Síntesis del sustrato 227</i>	299
10.2.5.1 Alquilación de 215 : obtención de 223	299
10.2.5.2 Formación del aleno a partir de 223 : obtención de 224	300
10.2.5.3 Reducción del ester 224 : obtención de 225	300
10.2.5.4 Oxidación del alcohol 225 : obtención del aldehído 226	301
10.2.5.5 Aminación reductora de 226 : obtención de 227	301
10.2.6 <i>Síntesis del sustrato 229</i>	302
10.2.6.1 Hidrólisis del ester 216 : obtención de 228	302
10.2.6.2 Reacción del ácido 228 con bencilamina: obtención de la amida 229	303
10.2.7 <i>Síntesis de los sustratos 236 y 237</i>	303
10.2.7.1 Protección de las aminas 141 y 233 con Boc ₂ O: obtención de 234 y 235	303
10.2.7.2 Alquilación de los carbamatos 234 y 235 : obtención de 236 y 237	304
10.2.8 <i>Preparación del sustrato 242</i>	305
10.2.9 <i>Síntesis del sustrato 249</i>	305
10.2.9.1 Alquilación del anhídrido isatoico 247 : obtención de 248	305
10.2.9.2 Reducción de 248 : obtención de 249	306
10.2.10 <i>Síntesis del sustrato 251</i>	306
10.2.10.1 Formación de la amida	307
10.2.10.2 Reducción de la amida 250 con LiAlH ₄ : obtención de 251	307
10.2.11 <i>Preparación del sustrato 252</i>	308

10.3	PRODUCTOS OBTENIDOS EN REACCIONES DE ALILACIÓN CATALÍTICA	308
10.3.1	<i>Alilación intramolecular mediante hidrorrodación de alquinos: obtención de 198, 200, 202, 204, y 220</i>	308
10.3.2	<i>Alilación de carbamatos propargílicos: obtención de 231, 238 y 241</i>	311
10.3.3	<i>Productos obtenidos en reacciones de nucleopadación de 1,3-ciclohexadieno</i>	312
10.4	CROMATOGRAMAS DE HPLC QUIRAL	314
10.4.1	<i>Cromatogramas de 204</i>	314
10.4.2	<i>Cromatograma de 238</i>	315
11.	ESPECTROS	317



Abreviaturas

Å	Angstrom
Ac	acetilo
acac	acetilacetato
Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOEt	acetato de etilo
Ar	arilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
bipy	bipiridina
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BQ	1,4-benzoquinona
bs	singulete ancho
°C	grado centígrado
Cbz	carbobenciloxi
cod	1,5-ciclooctadieno
coe	cicloocteno
conc.	concentrado
CSA	ácido canforsulfónico
Cy	ciclohexilo
d	doblete
δ	desplazamiento químico
DCE	1,2-dicloroetano
dd	doble doblete
ddd	doble doblete doblete
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio

DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano
DIPA	diisopropilamina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
2,6-DMBQ	2,6-dimethoxi-1,4-benzoquinona
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPEphos	Bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dt	doble triplete
DTBM	3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-methoxifenilo
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
EM	espectrometría de masas
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
equiv	equivalentes
ESI	ionización química por electrospray
Et	etilo
Et ₂ O	eter dietílico
Et ₃ N	triethylamina
<i>g</i>	gramo
Garphos	(4,4',6,6'-tetrametoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)
<i>h</i>	hora
hept	heptaplete
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HQ	hidroquinona

Hz	hertzio
IE	impacto electrónico
<i>i</i> Pr	isopropilo
<i>i</i> PrOH	2-propanol
IQ	ionización química
<i>J</i>	constante de acoplamiento
LDA	diisopropilamiduro de litio
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	multiplete
M	molar
M ⁺	ión molecular
Me	metilo
min	minuto
mg	miligramo
mL	mililitro
mmol	milimol
<i>m/z</i>	relación masa/carga
MS	<i>molecular sieves</i>
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
n.d.	no determinado
Nf	nonaflato
Nu	nucleófilo
<i>n</i> -Oct	<i>n</i> -octilo
p	pentete
Ph	fenilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio

Py	piridina
cuant.	rendimiento cuantitativo
rdto	rendimiento
ref.	referencia
Rf	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
sat	saturada
Segphos	5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -butanol
Tf	triflato
TFA	trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletano-1,2-diamina
TMS	trimetilsililo
tol	tolilo
TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Ts	toluensulfonilo
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno



1. Introducción general



Desde el siglo XIX, la explotación intensa de combustibles fósiles como el carbón y el petróleo permitieron un desarrollo inmenso de la industria química. Sin embargo, el hecho de que estas fuentes de energía sean limitadas, y las repercusiones de su uso masivo sobre el medio ambiente, llevaron en 1987 a la definición del concepto de desarrollo sostenible por la Comisión Mundial de Medio Ambiente y Desarrollo de las Naciones Unidas.¹ El objetivo era que el crecimiento económico global se haga teniendo siempre en cuenta los aspectos sociales y medioambientales, de manera que no comprometa la calidad de vida de las generaciones futuras.

En ese contexto se fue desarrollando una química sostenible en la que se tiene en cuenta el uso de procedimientos respetuosos del medioambiente y cuyas normas han sido reflejadas en “los 12 principios de la química verde”.² Esta “química verde” tiene como principal objetivo la reducción de las sustancias nocivas utilizadas y de los residuos generados en el diseño, síntesis y aplicación de los productos químicos a nivel industrial. Una de las consecuencias directas fue la predilección del uso de procesos catalíticos sobre reactivos estequiométricos y el desarrollo de reacciones con alta economía atómica.³

Las reacciones de isomerización y cicloisomerización catalizadas por metales de transición son un claro ejemplo de la aplicación de los principios de la química sostenible a la síntesis orgánica.⁴ La cantidad de residuo generado en este tipo de transformaciones es mínimo debido a que, por un lado, no se necesita ningún reactivo adicional en cantidades estequiométricas y que, por otro lado, todos los átomos de la sustancia de partida se encuentran en el producto final.

Sin embargo, en la mayoría de casos una sola etapa de síntesis es en sí insuficiente para lograr la obtención de la molécula deseada y ocurre que varios pasos adicionales

¹ World Commission on Environment and Development, *Our Common Future*, **1987**, Oxford University Press.

²a) Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*, **1998**, Oxford University Press. b) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686. c) Anastas, P. T.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.

³ a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

⁴ Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695.

son necesarios. Por este motivo, grandes esfuerzos han sido realizados para desarrollar reacciones tándem multicatalíticas en las cuales el uso simultáneo de varias especies catalíticas permite que transformaciones sucesivas de un sustrato de partida ocurran en una sola etapa sintética.⁵ Estos procesos permiten un ahorro importante de tiempo y recursos al no tener que aislar ni purificar los productos intermedios.

En la primera parte de esta tesis se estudiará la generación de cationes iminio a partir de alquenilamidas mediante una catálisis tándem. Para ello se usará un hidruro de rutenio para isomerizar un doble enlace carbono sobre largas distancia hasta formar una enamida intermedia, la cual isomeriza a su vez en catión iminio con una cantidad catalítica de un ácido de Brønsted. En presencia de un grupo nucleófilo interno, como por ejemplo un alcohol, el catión es atrapado para formar un heterociclo nitrogenado. En este capítulo se presentará el uso de este procedimiento para la síntesis de 3,1-benzoxacinas.

En la segunda parte se intentará sintetizar 1,4-benzodiazepinas mediante una cicloisomerización de alquinilaminas y alenilaminas catalizada por un hidruro de Rh(III). Esta metodología será también aplicada a la síntesis de vinil oxazolidinonas a partir de 2-butilil aminas protegidas con *tert*-butiloxicarbonilo (Boc). Finalmente se intentará la síntesis de heterociclos nitrogenados de siete miembros mediante la nucleopaladación de ciclohexadieno.

⁵ a) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365. b) Wasilke, J-Ch.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001. c) Behr, A.; Vorholt, A. J.; Ostrwski, K. A.; Seidensticker, T. *Green Chem.* **2014**, *16*, 982. d) Lohr, T. C.; Marks, T. J. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 477.

**I. Reacciones tándem de cicloisomerización
catalizadas por hidruro de rutenio y ácidos de
Brønsted**





2. Introducción



2.1 Síntesis de heterociclos mediante ciclación de cationes iminio

La formación *in situ* de un catión iminio seguido de su atrapado intramolecular por un grupo nucleófilo representa una de las estrategias más importantes para la síntesis de heterociclos nitrogenados.⁶ Reacciones de Mannich intramoleculares y de Pictet-Spengler han sido utilizadas para la síntesis de una gran variedad de compuestos cíclicos nitrogenados cuya estructura se encuentra presente en diferentes alcaloides y otros productos naturales (Figura 1).⁷

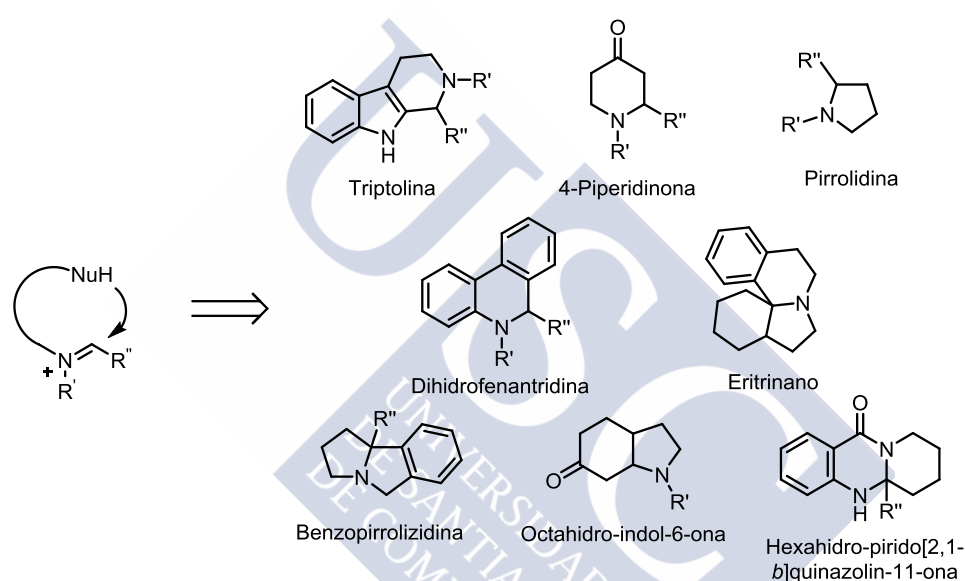


Figura 1: Ejemplos de heterociclos nitrogenados que pueden ser obtenidos mediante la formación de un catión iminio intermedio.

⁶ a) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367. b) King, F. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 447. c) Overmann, L. E.; Ricca, D. J. *The Intramolecular Mannich and Related Reactions*. En *Comprehensive Organic Synthesis*, Elsevier Science Ltd, **1991**, Vol. 2, 1007. d) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431. e) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311. f) Ghinet, A.; Rigo, B. Addition to N-Acyliminium Ions of Heteroatoms such as Oxygen, Nitrogen, Sulfur, and Selenium as Internal Nucleophiles. En *Comprehensive Organic Synthesis II*, Elsevier, **2014**, Vol. 2, 682. g) Davis, F. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 29.

⁷ a) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *N-Acyliminium Ions as Intermediates in Alkaloid Synthesis*. En *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Elsevier, **1988**, Vol. 32, 271. b) Marson, C. M. *ARKIVOC*, **2001**, 2001, 1. c) Peng, W.; Nielsen, T.E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811.

La alta reactividad del catión iminio permite el uso de una amplia variedad de grupos nucleófilos. Existen ejemplos de α -funcionalización de aminas con alcoholes, amidas, anillos aromáticos, grupos carbonilos, alquenos y alquinos.^{7c} La reactividad del catión iminio depende en gran medida de la sustitución del átomo de nitrógeno. Los cationes *N*-aciliminio, *N*-alcoxicarboniliminio o *N*-sulfoniliminio son más electrófilos que sus análogos *N*-alquiliminio debido a que el par libre de electrones del átomo de nitrógeno está menos disponible para estabilizar la carga positiva.^{6e, 8} Como consecuencia de esto el ataque nucleófilo a un catión *N*-aciliminio ocurrirá con mayor rapidez y de manera irreversible.

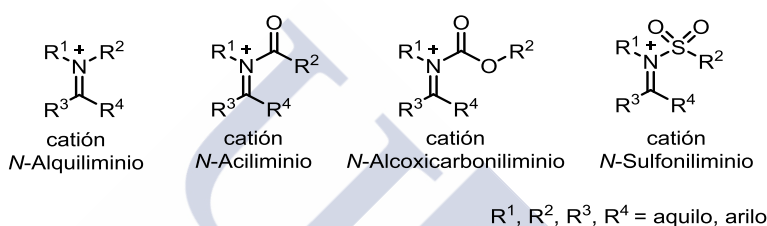


Figura 2: Diferentes especies de catión iminio.

2.2 Formación de los cationes iminio

Debido a su electrofilia e inestabilidad, los cationes iminio suelen ser generados *in situ*. Las sales de iminio han sido preparadas mediante una multitud de métodos,⁹ sin embargo cuatro grandes estrategias suelen destacar sobre los demás en lo que a la síntesis de heterociclos nitrogenados se refiere (Figura 3).

⁸ a) Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121 b) D'Oca, M. G. M.; Moraes, L. A. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854.

⁹ a) Paukstelis, J. V.; Cook, A. G. Ternary Iminium Salts. En *Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions*, 2nd ed., Dekker, **1988**, 275. b) Speckamp, W. N., Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817.

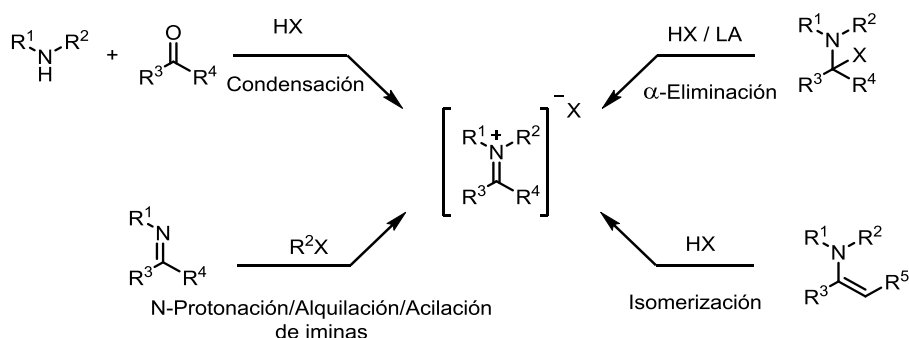
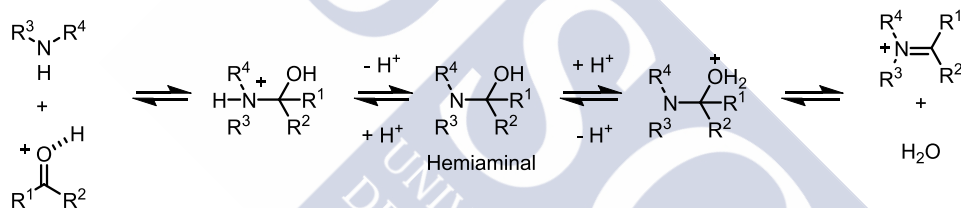


Figura 3: Principales métodos para la generación de sales de iminio.

2.2.1 Condensación de aminas con aldehídos y cetonas

La condensación de aminas con aldehídos y cetonas en medio ácido es un método clásico para la generación de cationes iminio.¹⁰ La reacción transcurre mediante la formación de un hemiaminal intermedio que al ser protonado genera la sal de iminio y una molécula de agua (Esquema 1).



Esquema 1: Condensación de aminas con aldehídos y cetonas.

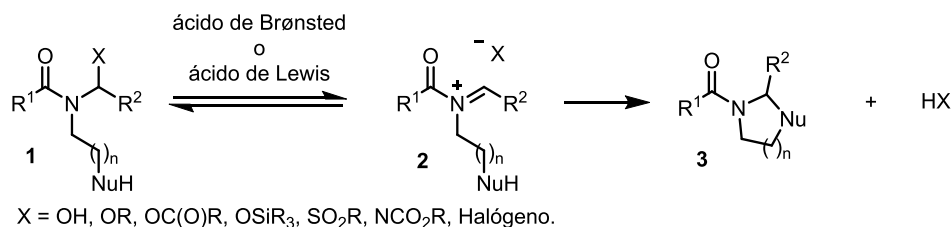
2.2.2 Eliminación de un grupo saliente en α

La eliminación (o desfragmentación) de un grupo saliente en la posición α al nitrógeno es una de las metodologías más utilizadas para la generación de cationes de *N*-aciliminio.^{7c} La condensación de aminas con aldehídos y cetonas se podría considerar como un caso particular de este tipo de síntesis de sales de iminio en el cual el hemiaminal es generado *in situ*. Sin embargo también se puede partir de hemiaminales estables como las ω -hidroxilactamas.¹¹ En estos casos el grupo saliente es un grupo

¹⁰ a) Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030. b) Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 247 c) Robinson, R. A. *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, *111*, 762. d) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261.

¹¹ Ejemplos recientes: a) Saikia, A. K.; Indukuri, K.; Das, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7026. b) Kuntiyong, P.; Piboonsrinakara, N.; Bunrod, P.; Namborisut, D.; Akkarasamiyo, S.; Songthammawat, P.; Hemmera, C.; Buaphan, A.; Kongkathip, B. *Heterocycles* **2014**, *89*, 437. c) Maity, A. K.; Roy, S. *Adv. Synth.*

hidroxilo protonado. Otros muchos grupos salientes pueden ser utilizados para la generación del catión iminio. Existen ejemplos con grupos alcoxi,¹² acetoxi,¹³ sililoxi,¹⁴ carbamato,¹⁵ sulfuro¹⁶ o halogenuro.¹⁷



Esquema 2: Atrapado intramolecular de un catión iminio generado por eliminación de un grupo saliente en α al nitrógeno.

En condiciones ácidas el sistema N,X-acetal **1** está en equilibrio con la sal de iminio **2**, la cual puede ser atrapada de manera irreversible por un grupo nucleófilo interno para formar un heterociclo nitrogenado **3** (Esquema 2).

Catal. **2014**, *356*, 2627. d) Ledovskaya, M. S.; Molchanov, A. P.; Boitsov, V. M.; Kostikov, R. R.; Stepanov, A. V. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1952.

¹² Ejemplos recientes: a) Koseki, Y.; Fujino, K.; Takeshita, A.; Sato, H.; Nagasaka, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1533. b) Saber, M.; Comesse, S.; Dalla, V.; Netchitaïlo, P.; Daïch, A. *Synlett* **2011**, 2425. c) Yasuno, Y.; Yoshida, Y.; Nishimura, A.; Ohfune, Y.; Shinada, T. *Heterocycles* **2015**, *91*, 2377.

¹³ Ejemplos recientes: a) Hanessian, S.; Tremblay, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4683. b) Shengule, S. R.; Willis, A. C.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1207. c) Boiaryna, L.; Azizi, M. S.; El Bouakher, A.; Picard, B.; Taillier, C.; Othman, M.; Trabelsi-Ayadi, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2130.

¹⁴ Ejemplos recientes: a) Delgado, R.; Blakey, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1506. b) Lee, W.-I.; Jung, J.-W.; Jang, J.; Yun, H.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5167. c) Andreansky, E. S.; Blakey S. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6492.

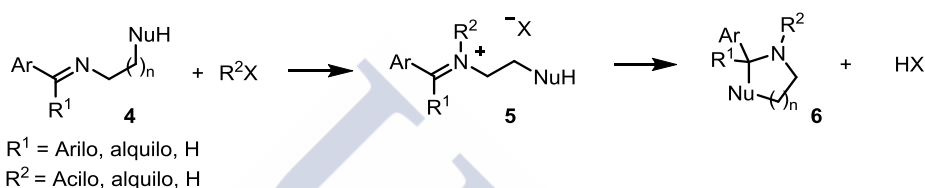
¹⁵ a) Kano, T.; Yurino, T.; Asakawa, D.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5532. b) Ranieri, B.; Sartori, A.; Curti, C.; Battistini, L.; Rassu, G.; Pelosi, G.; Casiraghi, G.; Zanardi, F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 932. c) Zou, K.; Ye, J.; Wu, X.-Y. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7869.

¹⁶ a) George, N.; Bekkaye, M.; Masson, G.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3695. b) George, N.; Bekkaye, M.; Alix, A.; Zhu, J.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3621.

¹⁷ Ejemplos recientes: Shirakawa, S.; Liu, S.; Kaneko, S.; Kumatabara, Y.; Fukuda, A.; Omagari, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15767. b) Sánchez Fernández; E. M.; Navo, C. D.; Martínez-Sáez, N.; Gonçalves-Pereira, R.; Somovilla, V. J.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Bernardes, G. J. L.; Jiménez-Osés, G.; Corzana, F.; García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3890. c) Kaneko, S.; Kumatabara, Y.; Shimizu, S.; Maruoka, K.; Shirawaka, S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 119.

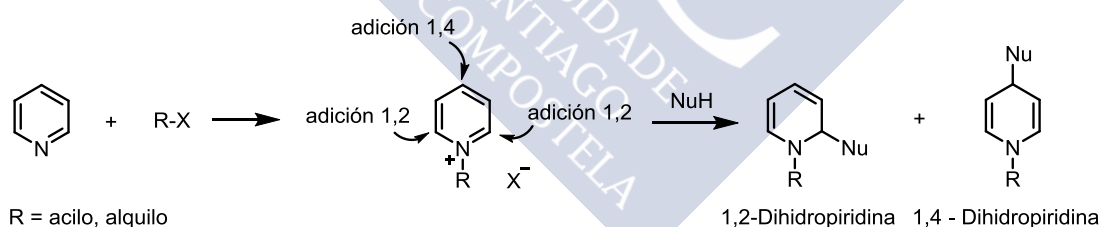
2.2.3 N-Protonación/Alquilación/Acilación de iminas

Las iminas son grupos funcionales básicos que pueden ser funcionalizados con diferentes grupos electrófilos para formar sales de iminio. Mediante el uso de halogenuros de acilo o anhídridos de ácido, se obtienen los cationes *N*-aciliminio. También se pueden utilizar agentes alquilantes para formar cationes de *N*-alquiliminio. La adición de un grupo nucleófilo a este tipo de iminas activadas da lugar a la formación de amidas o aminas terciarias. Se pueden obtener también aminas secundarias activando la base de Schiff con ácidos de Brønsted.



Esquema 3: Atrapado intramolecular de un catión iminio generado por *N*-funcionalización de una imina.

Un caso particular es el de la alquilación o acilación de piridinas para dar sales de piridinio. Estas especies son reactivas a ataques nucleófilos en la posición 2 y 4 del anillo (Esquema 4). Este método es comúnmente utilizado para la síntesis de dihidropiridinas,¹⁸ y se usa en alguna de las síntesis más importantes de alcaloides del tipo de las *C*-mavacurinas, *Strychnos* y akuamilina.¹⁹



Esquema 4: Síntesis de dihidropiridinas mediante acilación/alquilación de iminas

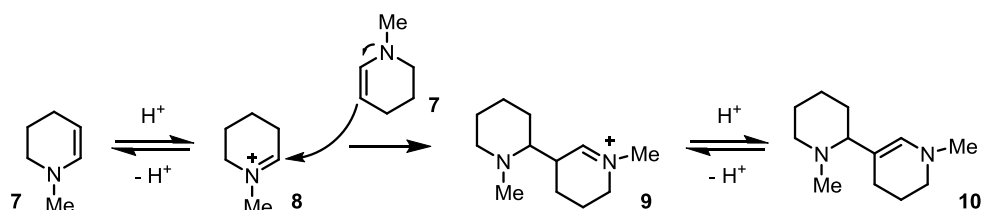
2.2.4 Isomerización de enaminas en medio ácido

Las enaminas son el producto de isomerización de iminas α -sustituidas con átomos de hidrógeno. También pueden ser obtenidas mediante la eliminación de HX a partir de la sal de iminio correspondiente. Al ser reversible este último proceso, las enaminas

¹⁸ Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141.

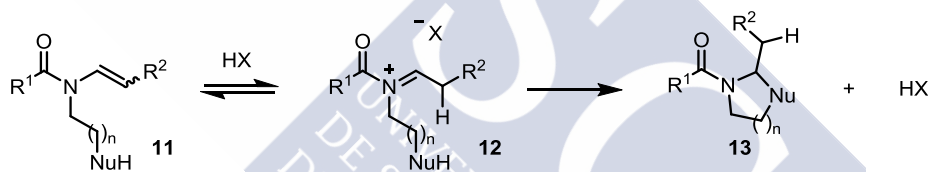
¹⁹ a) Bosch, J.; Bannasar, M.-L. *Synlett* **1995**, 1995, 587. b) Bosch, J.; Bannasar, M.-L.; Amat, M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 557.

pueden utilizarse como precursores de cationes iminio. Como consecuencia de este equilibrio, las enaminas tienden a dimerizar en medio ácido mediante el ataque nucleófilo de la enamina al catión iminio electrófilo (Esquema 5).²⁰



Esquema 5: Dimerización de la *N*-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina **7**.

El hecho de que las enaminas sean frecuentemente compuestos inestables, hace que este método de generar cationes *N*-alquiliminio sea poco práctico. Sin embargo, las *N*-acil enaminas (o enamidas) son compuestos estables en condiciones neutras y básicas que pueden ser almacenados fácilmente. Por eso son utilizadas como material de partida para la generación de cationes de *N*-aciliminio en medio ácido mediante protonación del átomo de carbono nucleófilo (Esquema 6).



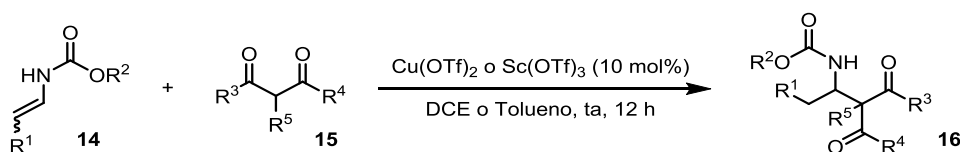
Esquema 6 : Atrapado intramolecular de un catión *N*-aciliminio generado por isomerización de una enamida en medio ácido.

También se observa la dimerización de enamidas y encarbamatos en medio ácido.²¹ Sin embargo, en presencia de un grupo nucleófilo, las enamidas pueden ser utilizadas como precursores de cationes *N*-aciliminio. El grupo de Kobayashi sacó provecho de

²⁰ a) Bohlmann, F.; Müller, H.-J.; Schumann, D. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3026. b) Moldvai, I.; Vedres, A. Tóth, G.; Szántay, C. Jr.; Szántay, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2775. c) Ebner, T.; Lackner, H.; Remberg, G.; Meese, C. O. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 197. d) Szántay, C. Jr.; Moldvai, I.; Tárkányi, G.; Szántay, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2946. e) Rahman, A.; Ahmad, V.; Sultana, M.; Perveen, N.; Sultana, N. *Z. Naturforsch.* **2014**, *37b*, 757.

²¹ a) Wijnberg, J. B. P. A.; de Boer, J. J. J.; Speckamp, W. N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, *97*, 227. b) Ebersson, L.; Malmberg, M.; Nyberg, K. *Acta Chem. Scand.* **1984**, *38*, 391. c) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3103. d) Matsubara, R.; Vital, P.; Nakamura, Y.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9769.

esta reactividad de los enocarbamatos **14** en la adición nucleófila de compuestos 1,3-dicarbonílicos **15** catalizada por ácidos de Lewis (Esquema 7).²²



Esquema 7: Adición nucleófila de 1,3-dicarbonilos a enocarbamatos catalizada por ácidos de Lewis.

2.2.5 Otros métodos de generar cationes iminio

Las cuatro metodologías anteriores son las más utilizadas para la síntesis de heterociclos nitrogenados. De forma resumida, se describen a continuación otras alternativas.

Los cationes *N*-aciliminio pueden ser generados directamente mediante la abstracción de un hidruro del carbono en α al átomo de nitrógeno. Para ello se han utilizado tanto oxidantes químicos²³ como métodos de oxidación electroquímicos.²⁴

En la reacción de Polonovski-Potier el tratamiento de un *N*-óxido de amina terciaria con el anhídrido del ácido trifluoroacético permite la generación de un catión iminio.²⁵ Esta metodología fue particularmente utilizada en química de alcaloides para la formación de aminonitrilos mediante la reacción de Strecker.²⁶

Finalmente, se han obtenido sales de iminio mediante la decarboxilación de α-amino ácidos terciarios. Para ello, esta metodología necesita el uso de reactivos de fósforo (V).²⁷

²² Kobayashi, S.; Gustafsson, T.; Shimizu, Y.; Kiyohara, H.; Matsubara, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 492.

²³ Gini, A.; Brandhofer, T.; García Mancheño, O. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1294.

²⁴ a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172. b) Jones, A. M.; Banks, C. *E. Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 3056.

²⁵ Cave, A.; Kan-Fan, C.; Potier, P.; Le Men, J. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4681.

²⁶ Grierson, D. S.; Vuilhorgne, M.; Husson, H.-P.; Lemoine, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4439. b) Suau, R.; Nájera, F.; Rico, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9713.

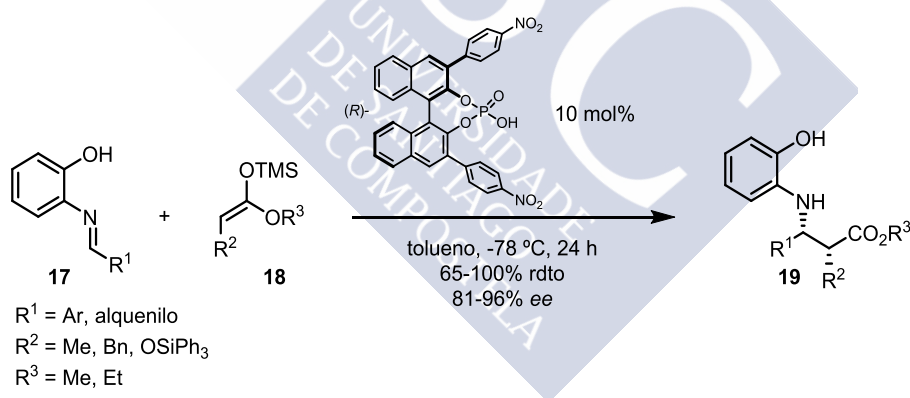
²⁷ a) Dean, R. T.; Padgett, H. C.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7448. b) Rigo, B.; Fasseur, D.; Cherepy, N.; Couturier, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7057.

2.3 Síntesis asimétrica de heterociclos nitrogenados mediante la generación de un catión iminio catalizada por ácidos fosfóricos quirales

Los cationes iminio son con frecuencia especies proquirales cuyo atrapado nucleófilo conlleva la formación de un nuevo centro estereogénico. Dado que la formación de estos intermedios suele necesitar condiciones ácidas, se han utilizado diferentes ácidos de Brønsted quirales como catalizadores para su α -funcionalización enantioselectiva.²⁸

2.3.1 Ácidos fosfóricos quirales

El área de la catálisis asimétrica con ácidos de Brønsted está sin duda dominada por los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL.²⁹ Estas moléculas, cuyo uso como agentes de resolución de aminas quirales es conocido desde los años setenta,³⁰ fueron utilizadas por primera vez en 2004 como catalizadores orgánicos por los grupos de Akiyama³¹ (Esquema 8) y Terada³² (Esquema 9) en reacciones de Mannich enantioselectivas.



Esquema 8: Reacción de Mannich enantioselectiva publicada por Akiyama

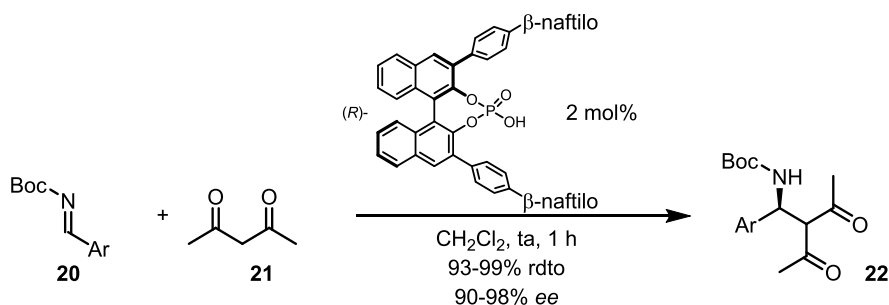
²⁸ Kataja, A. O.; Masson, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8783.

²⁹ a) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047. b) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10608.

³⁰ Jacques, J.; Fouquey, C.; Viterbo, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4617.

³¹ Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566.

³² Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.



Esquema 9: Reacción de Mannich enantioselectiva publicada por Terada

En ambos casos el ácido fosfórico tiene una doble funcionalidad. Por un lado, el protón ácido sirve para generar el catión iminio susceptible de ser atrapado por ataque nucleófilo. Por otra parte, existe una interacción de tipo enlace hidrógeno entre el sustrato y el átomo de oxígeno básico del ácido fosfórico quiral (Figura 4). En el caso de la reacción de Mannich de Akiyama, esta interacción con el átomo de hidrógeno del fenol **17** sirve para crear un ambiente quiral rígido alrededor del sustrato.³³ En la reacción de Terada el átomo de oxígeno básico del ácido fosfórico sirve para activar la acetilacetona **21** mediante su forma enólica y de esta manera dirigir el ataque nucleófilo al catión iminio.³⁴

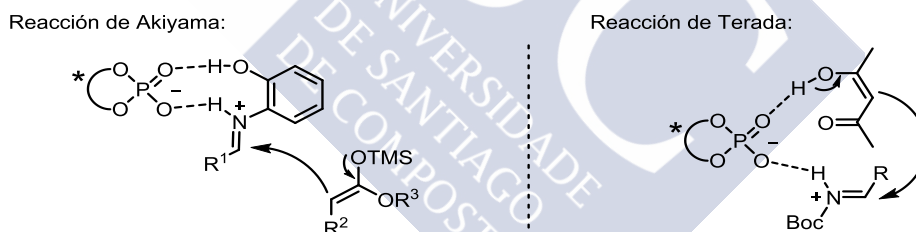


Figura 4: Estados de transición de las reacciones de Mannich catalizadas por ácidos fosfóricos quirales.

La sustitución de las posiciones 3 y 3' del BINOL es determinante para la enantioselectividad de la reacción.³⁵ Generalmente, un gran impedimento estérico es necesario para obtener una alta selectividad. Sin embargo, tampoco se puede

³³ Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756.

³⁴ a) Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775. b) Reid, J. P.; Simón, L.; Goodman, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1029.

³⁵ a) Reid, J. P.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7910. b) Reid, J. P.; Goodman, J. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14248.

descartar el efecto electrónico de estos sustituyentes, como lo demuestra la reacción de Akiyama (Esquema 8).

Desde la publicación de estos dos primeros ejemplos se han utilizado una amplia gama de ácidos fosfóricos quirales como catalizadores orgánicos (Figura 5). Dado que no se ha descubierto un único catalizador que fuera óptimo en todas las reacciones, se ha tenido que modular los sustituyentes de los ácidos fosfóricos derivados del BINOL.

Generalmente la posición 3 y 3', responsable de la selectividad, ha sido funcionalizada con diversos grupos voluminosos, como por ejemplo grupos aromáticos polisustituídos o silanos trisustituídos. La acidez del catalizador puede ser aumentada mediante el uso de *N*-fosforamiditos o de ácidos tiofosfóricos.³⁶ Además, también es habitual utilizar ácidos con la posición 6 y 6' del BINOL disustituída. Estos grupos suelen usarse en ciertas ocasiones para modular las propiedades electrónicas del catalizador así como su solubilidad. Estas propiedades también pueden ser afectadas mediante la hidrogenación parcial del BINOL.³⁷ Debido a la mayor riqueza electrónica de las unidades tetralina, estos ácidos fosfóricos tienden a tener un pK_a más elevado.³⁶

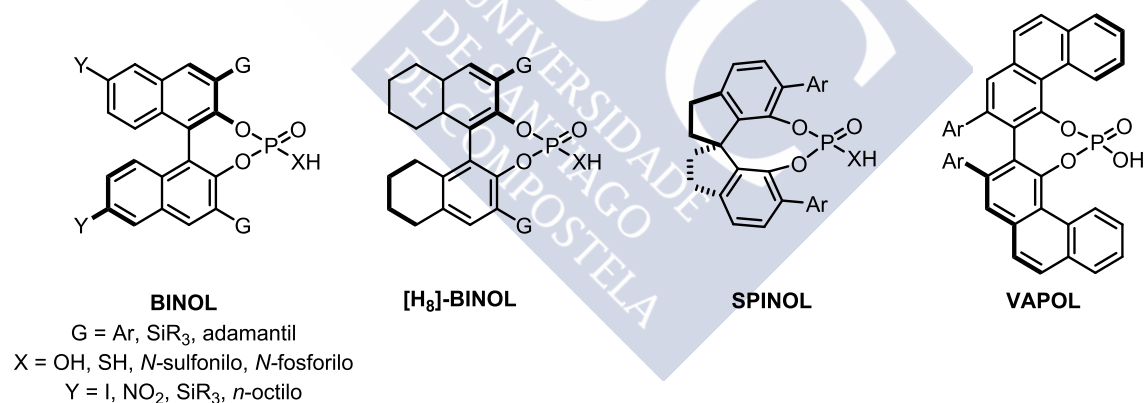


Figura 5: Ejemplos de diferentes ácidos fosfóricos quirales usados en organocatálisis

Finalmente, la utilización de ácidos fosfóricos con una estructura quiral diferente al BINOL también ha sido estudiada. Por ejemplo, los ácidos obtenidos a partir del VAPOL

³⁶ a) Yang, C.; Xue, X.-S.; Jin, J.-L.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7076. b) Kaupmees, K.; Tolstoluzhsky, N.; Raja, S.; Rueping, M.; Leito, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569.

³⁷ Au-Yeung, T. T.-L.; Chan, S.-S.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537.

o del SPINOL han resultado ser más eficaces que sus análogos derivados del BINOL en algunas transformaciones.^{38,39}

2.3.2 Síntesis asimétrica de heterociclos nitrogenados

Los ácidos fosfóricos quirales han sido empleados para catalizar la formación de ciclos nitrogenados mediante la formación de un catión iminio en una gran variedad de reacciones. Abundan los ejemplos de Pictet-Spengler y otras reacciones de tipo Mannich intramoleculares asimétricas.

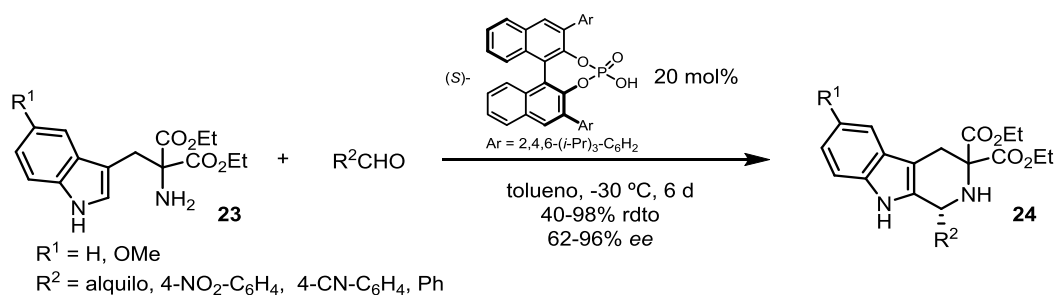
2.3.2.1 Reacciones de Pictet-Spengler

La primera reacción de Pictet-Spengler enantioselectiva catalizada por un ácido fosfórico quiral fue publicada por el grupo de List en 2006 (Esquema 10).⁴⁰ Este primer ejemplo describe la síntesis de tetrahidro- β -carbolinas **24** mediante la condensación de un aldehído con la triptamina primaria **23** utilizando un 20 mol% de (S)-TRIP. Sin embargo, la reacción está limitada a sustratos con la posición α de la amina primaria disustituida con grupos carbonilos. Es posible que, además de predisponer el sustrato **23** a una ciclación mediante un efecto de Thorpe-Ingold, la presencia de estos grupos electroattractores aumente la reactividad del catión iminio intermedio.

³⁸ Ejemplos de reacciones catalizadas por derivados del VAPOL: a) Li, G.; Liang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5830. b) Higuchi, K.; Suzuki, S.; Ueda, R.; Oshima, N.; Kobayashi, E.; Tayu, M.; Kawasaki, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 154. c) Seema Dhiman, M.; Mathew, J.; Ramasastry S. S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5563.

³⁹ Ejemplos de reacciones catalizadas por derivados de SPINOL: a) Čorić, I.; Müller, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370. b) Rubush, D. M.; Morges, M. A.; Rose, B. J.; Thamm, D. H.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13554. c) Yu, Y.; Li, L.; Jiang, L.; Zhang, J.-R.; Zu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9217.

⁴⁰ Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086.



Esquema 10: Reacción de Pictet-Spengler asimétrica publicada por List.

Desde esta primera publicación, el alcance de este tipo de reacciones ha sido considerablemente ampliado. Se logró notoriamente prescindir de los grupos carbonilos en la posición geminal de la triptamina **23**.⁴¹ El grupo de Dixon demostró que se podía generar, de manera selectiva, un nuevo centro cuaternario partiendo de las 2-(3*H*)-furanonas **26** o 4-cetoácidos mediante una reacción en cascada con la triptamina (Esquema 11).⁴² La metodología también ha sido extendida a la síntesis de compuestos espirocíclicos⁴³ así como a la formación de anillos de siete miembros.⁴⁴ La sal de iminio intermedia de la reacción Pictet-Spengler, además de ser obtenida mediante condensación, también ha podido ser generada mediante la isomerización

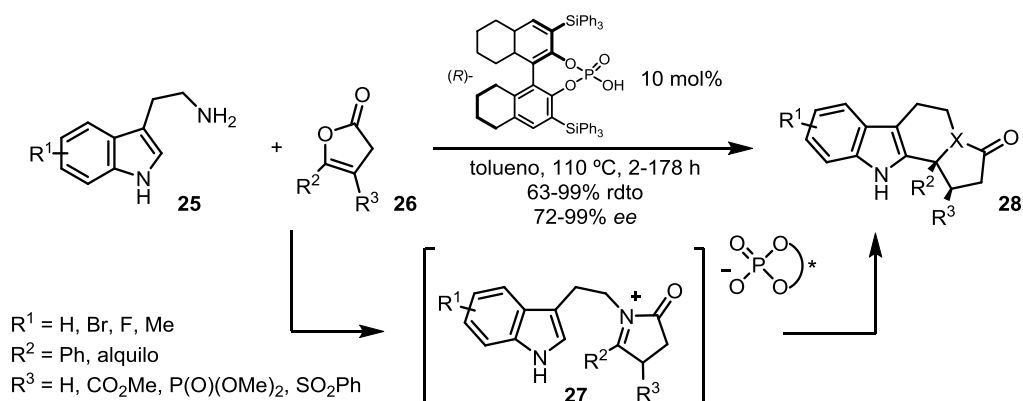
⁴¹ a) Wanner, M. J.; van der Haas, R. N. S.; de Cuba, K. R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485. b) Sewgobind, N. V.; Wanner, M. J.; Ingemann, S.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6405. c) Huang, D.; Xu, F.; Lin, X.; Wang, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3148.

⁴² a) Muratore, M. E.; Holloway, C. A.; Pilling, A. W.; Storer, R. I.; Trevitt, G.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796. b) Holloway, C. A.; Muratore, M. E.; Storer, R. I.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4720. c) Aillaud, I.; Barber, D. M.; Thompson, A. L.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2946. d) Overvoorde, L. M.; Grayson, M. N.; Luo, Y.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2634.

⁴³ a) Duce, S.; Pesciaioli, F.; Gramigna, L.; Bernardi, L.; Mazzanti, A.; Ricci, A.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 860. b) Badillo, J. J.; Silva-García, A.; Shupe, B. H.; Fettinger, J. C.; Franz, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5550.

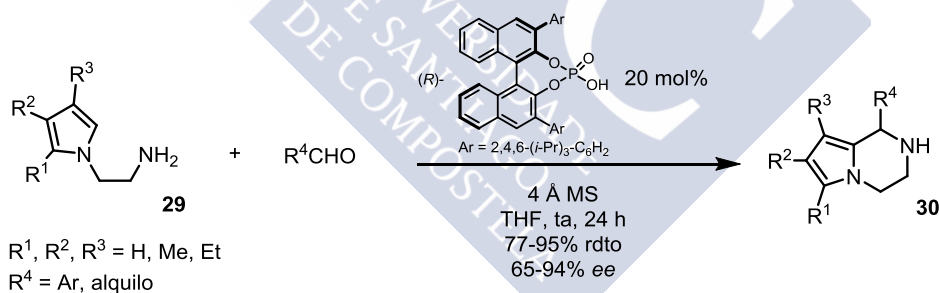
⁴⁴ a) Cheng, D.-J.; Wu, H.-B.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5636. b) Li, X.; Chen, D.; Gu, H.; Lin, X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7538.

de una 1,4-dihidropiridina.⁴⁵ La reacción también ha sido aplicada a la síntesis asimétrica de alcaloides de núcleo indólico.⁴⁶



Esquema 11: Ciclación en cascada publicada por Dixon.

También se han utilizado pirroles como nucleófilos para atrapar el catión iminio generado por el ácido fosfórico quiral.⁴⁷ El grupo de Antilla describió la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2a]pirazina **30** mediante la condensación de aldehídos con los *N*-aminoetilpirrol **29** catalizada por (*R*)-TRIP (Esquema 12).^{47a} Este tipo de reacción de aza-Friedel-Crafts fue luego extendida a la formación enantioselectiva de centros cuaternarios mediante condensación con α -dicetonas, α -cetoésteres y α -cetamidas.⁴⁸



Esquema 12: Aza-Friedel Crafts publicada por Antilla.

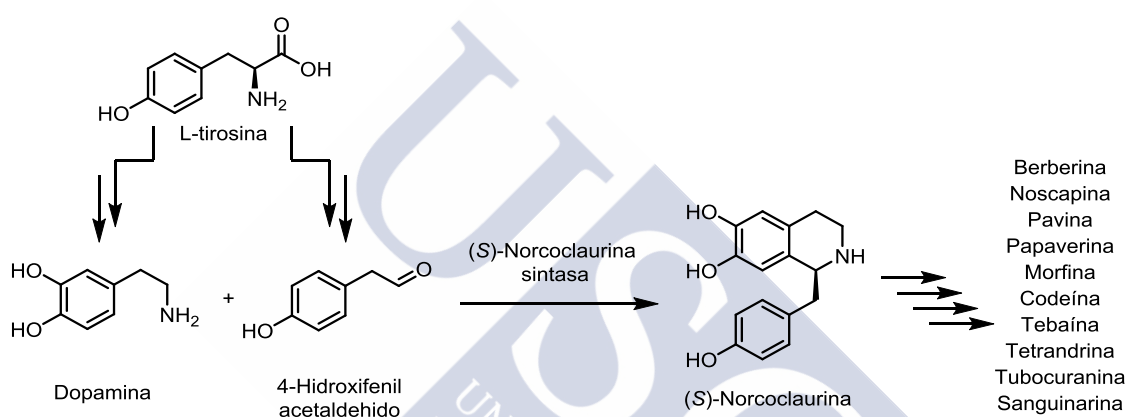
⁴⁵ Wang, S.-G.; Xia, Z.-L.; Xu, R.-Q.; Liu, X.-J.; Zheng, C.; You S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7440.

⁴⁶ a) Wanner, M. J.; Boots, R. N. A.; Eradus, B.; Gelder, R. D.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2579. b) Herlé, B.; Wanner, M. J.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8907. c) Wanner, M. J.; Claveau, E.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13680.

⁴⁷ a) He, Y.; Lin, M.; Li, Z.; Liang, X.; Li, G.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4490. b) Wang, Y.; Cui, L.; Wang, Y.; Zhou, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 85.

⁴⁸ a) Fan, Y.-S.; Jiang, Y.-J.; An, D.; Sha, D.; Antilla, J. C.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6112 b) Shen, X.; Wang, Y.; Wu, T.; Mao, Z.; Lin, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9039.

En la reacción de Pictet-Spengler, el atrapado del catión iminio por un grupo fenilo da lugar a la formación de las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas con un centro estereogénico en el carbono C-1. Estos compuestos son de gran interés biológico y farmacéutico dado que, en la naturaleza, la reacción de la dopamina con 4-hidroxifenil acetaldehído para formar la (*S*)-norcoclaurina, es el punto de partida a la biosíntesis de alrededor de 2500 alcaloides diferentes de la familia de las bencilisoquinolinas (Esquema 13).⁴⁹ Por ese motivo se ha intentado desarrollar la síntesis asimétrica de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas mediante diferentes estrategias,⁵⁰ entre las cuales se encuentran reacciones de Pictet-Spengler catalizadas por ácidos fosfóricos quirales.



Esquema 13: Biosíntesis de la (*S*)-Norcoclaurina.

La reacción ha sido principalmente realizada con fenetilaminas con el anillo aromático sustituido con varios grupos metoxi o hidroxilo. Además de obtener productos similares a la norcoclaurina, la presencia de estos grupos electrodonadores en el anillo aromático es necesaria para poder atrapar el catión iminio intermedio.

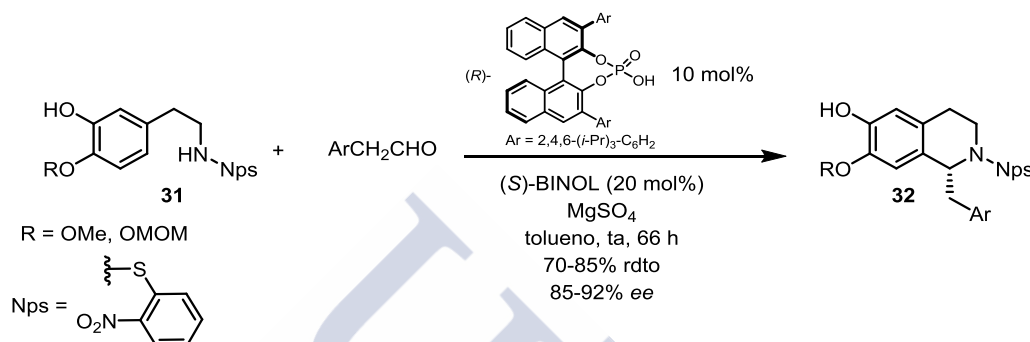
El grupo de Hiemstra utilizó la fenetilamina **31**, con el átomo de nitrógeno protegido por un grupo nitrofenilsulfenil (Nps), como sustrato de partida para la síntesis de las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas.⁵¹ Los mejores resultados fueron obtenidos en la

⁴⁹ a) Stöckigt, J.; Antonchick, A. P.; Wu, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538. b) Hagel, J. M.; Facchini, P. J. *Plant Cell Physiol.* **2013**, *54*, 647.

⁵⁰ a) Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341. b) Chrzanowska, M.; Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12369.

⁵¹ a) Mons, E.; Wanner, M. J.; Ingemann, S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7380. b) Ruiz-Olalla, A.; Würdemann, M. A.; Wanner, M. J.; Ingemann, S.; van Maarseveen, J. H.;

síntesis de las 1-bencil-tetrahidroisoquinolinas **32** (Esquema 14).^{51b} En este ejemplo el catión iminio es generado mediante la condensación de la fenetilamina **31** con diferentes aldehídos bencílicos. El grupo electroatractor en el nitrógeno es necesario para impedir que el catión iminio se genere sin necesidad de activación del aldehído por el ácido de Brønsted quiral. Una cantidad catalítica de (*S*)-BINOL resulta también necesaria para incrementar la selectividad y rendimiento de esta reacción.



Esquema 14: Síntesis asimétrica de 1-bencil tetrahidroisoquinolinas publicada por Hiemstra.

También se intentó obtener estos compuestos generando el catión iminio en *N*-fenetil hidroxilactamas⁵² o mediante la isomerización de alenamidas.⁵³ Sin embargo, además de tener un alcance reducido, estas opciones tampoco dieron buenos resultados en términos de enantioselectividad.

Finalmente, la reacción de Pictet-Spengler con grupos fenilos sustituidos dio mejores resultados en sustratos más rígidos, como se demostró en la síntesis asimétrica de las 5,6-dihidrofenantridinas.⁵⁴

2.3.2.2 Reacciones de Mannich intramoleculares

El atrapado intramolecular de cationes iminio por un átomo de nitrógeno da lugar a la formación de aminales cíclicos. En 2008, el grupo de List publicó la síntesis asimétrica de dihidroquinazolinonas **34** y de dióxidos de dihidrobenzotiadiazinas **36** mediante la

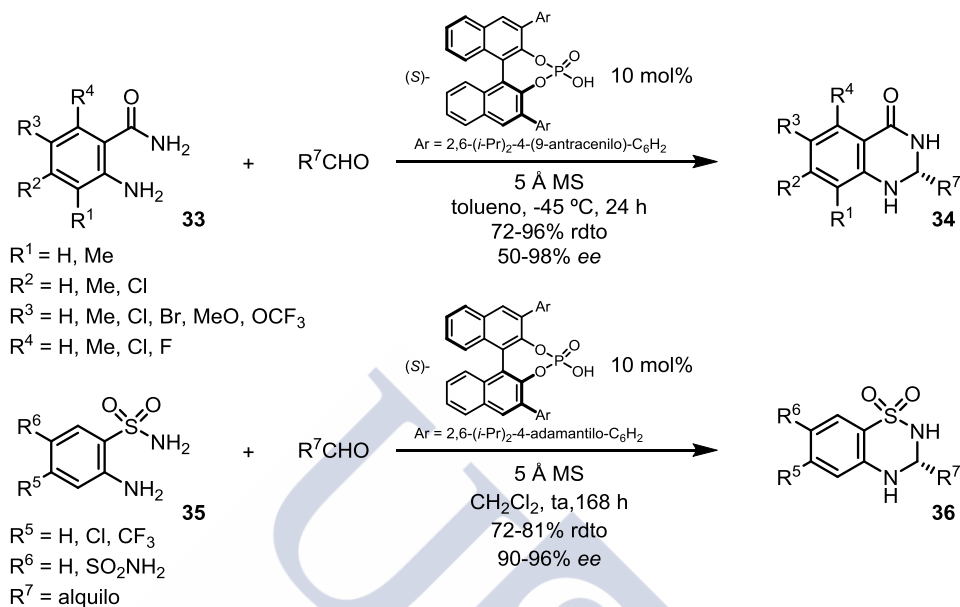
Hiemstra, H. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 5125. c) Kayhan, J.; Wanner, M. J.; Ingemann, S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3705.

⁵² a) Gómez-SanJuan, A.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2157. b) Aranzamendi, E.; Sotomayor, N.; Lete, E. *ACS Omega* **2017**, *2*, 2706.

⁵³ Manoni, E.; Gualandi, A.; Mengozzi, L.; Bandini, M.; Cozzi, P. G. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10546.

⁵⁴ Wang, C.; An, D.; Guan, X.; Fan, Y.; Liu, G.; Zhang, G.; Zhang, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1865.

condensación de las anilinas **33** y **35** con aldehídos alifáticos. La reacción está catalizada con ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL disustituidos con grupos muy voluminosos (Esquema 15).⁵⁵



Esquema 15: Reacciones de aza-Mannich intramoleculares publicadas por List.

Este tipo de aza-Mannich fue posteriormente extendida al uso de aldehídos aromáticos,⁵⁶ 1-naftilsulfonil iminas⁵⁷ e isatinas,⁵⁸ así como a la síntesis de *N,O*-acetales.⁵⁹ También se han descrito ejemplos de reacciones de Mannich similares en las cuales el catión iminio es formado directamente a partir de la amina en un procedimiento catalítico redox neutro.⁶⁰

Más allá de la formación de aminales mediante la condensación de grupos carbonilos o de metodologías intramoleculares, se ha utilizado la reacción de Mannich en procesos

⁵⁵ Cheng, X.; Vellalath, S.; Goddard, R.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15786.

⁵⁶ a) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Sugiono, E.; Grenader, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 908. b) Huang, D.; Li, X.; Xu, F.; Li, L.; Lin, X. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2244. c) He, Y., Cheng, C.; Chen, B.; Duan, K.; Zhuang, Y.; Yuan, B.; Zhang, M.; Zhou, Y.; Zhou, Z.; Su, Y.-J.; Cao, R. Qiu, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6366.

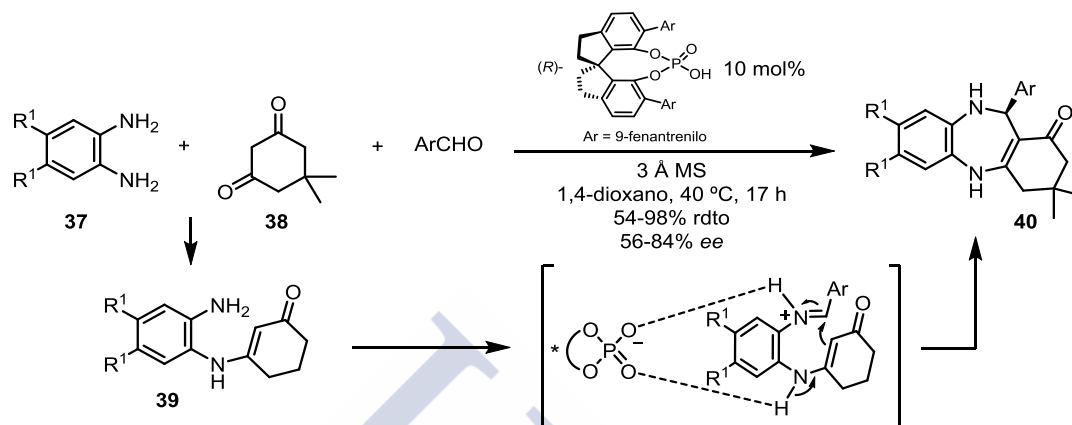
⁵⁷ Cheng, D.-J.; Tian, Y.; Tian, S.-K. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 995.

⁵⁸ Jiang, Y.; Liu, Y.; Tu, S. J.; Shi, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1286.

⁵⁹ Vellalath, S.; Čorić, I.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749.

⁶⁰ a) Mori, K.; Ehara, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6166. b) He, Y.-P.; Du, Y.-L.; Luo, S.-W.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7064.

tándem y multicomponentes catalíticos para generar heterociclos nitrogenados complejos de manera enantioselectiva.^{61,62} Uno de los ejemplos más interesantes es el de la síntesis de 1,5-benzodiazepinas desarrollada recientemente por el grupo de Shi (Esquema 16).⁶³



Esquema 16: Síntesis de 1,5-benzodiazepinas publicado por Shi.

En primer lugar se forma la enaminona **39** a partir de la 1,2-diamina **37** y de la 1,3-dicetona **38**. Al condensar este intermedio **39** con un aldehído se genera un catión iminio que es atrapado mediante una Mannich intramolecular dirigida por el ácido fosfórico quiral, dando lugar a la formación selectiva del heterociclo **40**. Esta reacción fue igualmente aplicada a la síntesis de estructuras espirocíclicas mediante el uso de isatinas.^{63b, 63c}

2.3.2.3 Reacciones de aza-Diels-Alder y Povarov

La reacción de aza-Diels-Alder es la cicloadición [4+2] de una imina con un dieno rico en electrones para formar tetrahidropiridinas. Las iminas, actuando aquí como dienófilos, necesitan ser activadas por un ácido para rebajar la energía del LUMO. Las

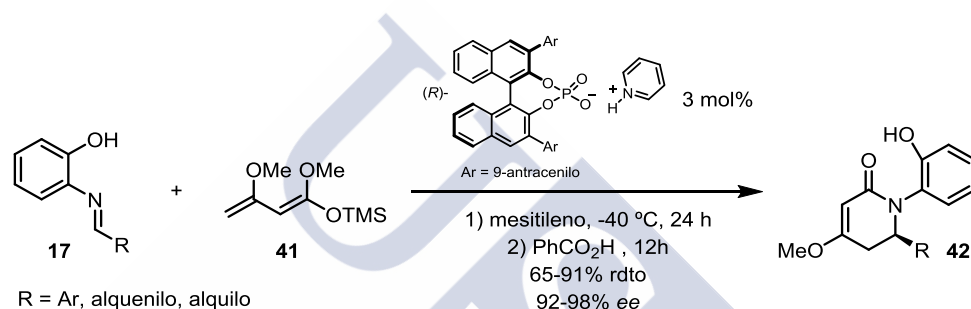
⁶¹ a) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336. b) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156. c) Cai, Q.; Liu, C.; Liang, X.-W.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4588.

⁶² Wu, X.; Gong, L.-Z. *Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Multicomponent Reactions. In Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2014**, 439.

⁶³ a) Wang, Y.; Tu, M.-S.; Shi, F.; Tu, S.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2009. b) Wang, Y.; Shi, F.; Yao, X.-X.; Sun, M.; Dong, L.; Tu, S.-J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15047. c) Sun, M.; Wang, Y.; Yin, L.; Cao, Y.-Y.; Shi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7926.

versiones asimétricas de esta reacción se han realizado utilizando cantidades catalíticas de ácidos, entre los cuales destacan los ácidos fosfóricos quirales.⁶⁴

En uno de los primeros ejemplos, el grupo de Akiyama describió la cicloadición [4+2] de 2-hidroxifeniliminas **17** con el dieno de Brassard **41** para formar las 5,6-dihidropiridin-2-onas enantioenriquecidas **42** (Esquema 17).⁶⁵ Para ello se ha utilizado la sal de piridinio de un ácido fosfórico quiral, probablemente para estabilizar el dieno de Brassard **41**. La reacción transcurre mediante la activación de la imina por el ácido fosfórico en una manera similar a la de la reacción de Mannich asimétrica mostrada anteriormente con los sustratos **17** (Figura 4).



Esquema 17: Reacción de Aza-Diels-Alder asimétrica publicada por Akiyama.

Esta metodología se amplió a la síntesis asimétrica de otras dihidropiridinonas y otros aza-heterociclos de seis miembros a partir de diferentes dienos e iminas.⁶⁶

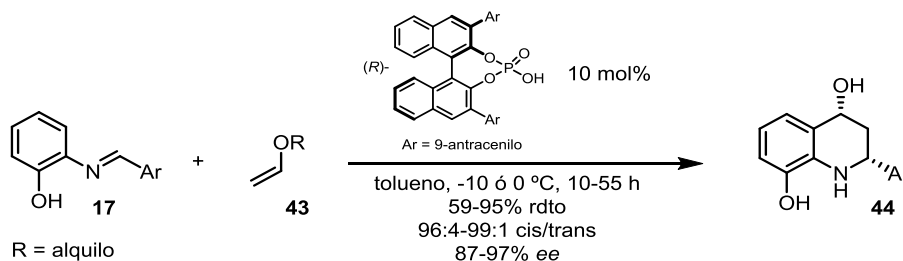
La reacción de Povarov es un tipo de aza-Diels-Alder con demanda electrónica inversa en la cual un alqueno rico en electrones reacciona con una imina aromática para formar tetrahydroquinolinas. La imina, esta vez actuando como dieno, necesita ser activada con un ácido para disminuir la energía de su LUMO. Una vez más, el primer ejemplo del uso de ácidos fosfóricos quirales en la versión asimétrica de esta

⁶⁴ Masson, G.; Lalli, C.; Benohoud, M.; Dagousset, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 902.

⁶⁵ Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796.

⁶⁶ a) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Synlett* **2006**, 141. b) Rueping, M.; Azap, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832. c) Liu, H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023. d) Rueping, M.; Raja, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1819. e) Beceño, C.; Krappitz, T.; Raabe, G.; Enders, D. *Synthesis* **2015**, *47*, 3813. f) Weilbeer, C.; Sickert, M.; Naumov, S.; Schneider, C. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 513.

cicloaddición fue publicado por Akiyama.⁶⁷ En este trabajo se describe la reacción de Povarov catalítica de la imina **17** con los éteres de enol **43** para dar la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **44** (Esquema 18).



Esquema 18: Reacción de Povarov asimétrica publicada por Akiyama.

Además de éteres de enol, también se han utilizado como dienófilos enaminas,⁶⁸ dienaminas⁶⁹ y estirenos sustituidos con grupos electrodoadores.⁷⁰

2.4 Isomerización de olefinas catalizada por metales de transición

Entre las metodologías descritas para la formación de sales de iminio se encuentra la isomerización de enamidas en medio ácido. Un aspecto interesante de este proceso es que las enamidas pueden ser obtenidas a partir de las *N*-alil amidas correspondientes

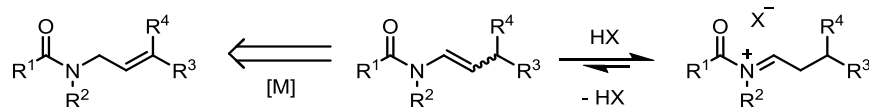
⁶⁷ Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070.

⁶⁸ a) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598. b) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804. c) Lin, J.-H.; Zong, G.; Du, R.-B.; Xiao, J.-C.; Liu, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7738. d) Dagousset, G.; Retailleau, P.; Masson, G.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5869. e) Huang, D.; Xu, F.; Chen, T.; Wang, Y.; Lin, X. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 573. f) Chen, Z.; Wang, B.; Wang, Z.; Zhu, G.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2027. g) Brioche, J.; Courant, T.; Alcaraz, L.; Stocks, M.; Furber, M.; Zhu, J.; Masson, G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1719.

⁶⁹ a) Bergonzini, G.; Gramigna, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 327. b) Caruana, L.; Fochi, M.; Ranieri, S.; Mazzanti, A.; Bernardi, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 880. c) Zhang, H.-H.; Sun, X.-X.; Liang, J.; Wang, Y.-M.; Zhao, C.-C.; Shi, F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9539. d) Dai, W.; Jiang, X.-L.; Tao, J.-Y.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 185.

⁷⁰ a) He, L.; Bekkaye, M.; Retailleau, P.; Masson, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3158. b) Shi, F.; Xing, G.-J.; Tao, Z.-L.; Luo, S.-W.; Tu, S.-J.; Gong, L.-Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6970. c) Shi, F.; Xing, G.-J.; Zhu, R.-Y.; Tan, W.; Tu, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 128. d) Jarrige, L.; Blanchard, F.; Masson, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10573.

mediante la isomerización del doble enlace carbono-carbono catalizada por complejos de metales de transición.



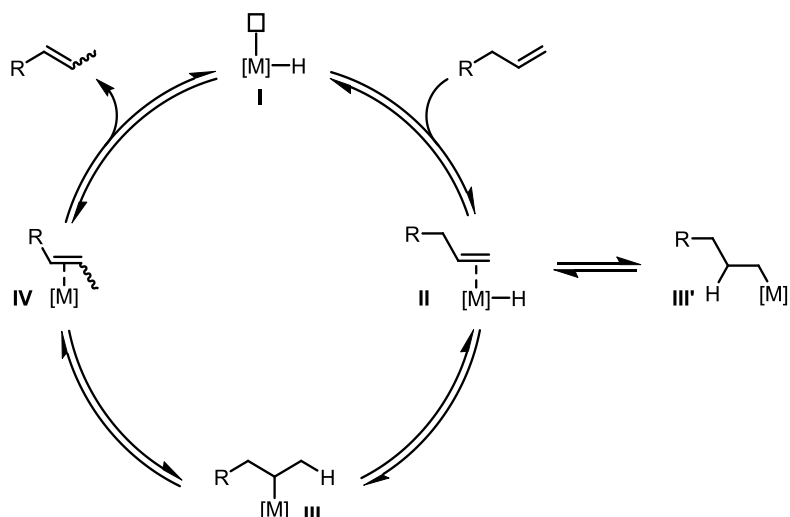
Esquema 19: *N*-alil amida como precursor de un catión de *N*-aciliminio.

2.4.1 Mecanismos de isomerización

Dependiendo de la naturaleza del complejo metálico, la isomerización catalítica de olefinas puede ocurrir según dos mecanismos. El primero transcurre mediante la formación de complejos alquílicos, mientras que el segundo ocurre a través de especies η^3 -alílicas.⁷¹

En el mecanismo alquílico se parte de un hidruro metálico con una vacante de coordinación (Esquema 20). Al coordinarse una olefina al metal, se produce la β -inserción para dar un alquilo metálico. La inserción del hidruro (hidrometalación) puede ocurrir con regioquímica anti-Markovnikov, dando lugar a la formación del metal alquilo primario **III'** favorecido termodinámicamente. Sin embargo, la β -eliminación de hidruro subsiguiente solo puede volver a generar la especie **II**. Si la hidrometalación ocurre con regioquímica Markovnikov, se genera el metal alquilo secundario **III** que tras una β -eliminación de hidruro conllevaría la formación del intermedio **IV**. El proceso termina con la liberación de la olefina isomerizada y la regeneración del hidruro metálico **I**. Aunque inicialmente la isomería *E/Z* de la olefina obtenida dependa en gran medida de la naturaleza del complejo metálico, la reversibilidad del mecanismo de isomerización hace que la olefina *E*, termodinámicamente favorecida, sea generalmente obtenida en mayor proporción.

⁷¹ a) Hermann, W. A.; Prinz, M. Double-Bond Isomerization of Olefins. En *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2nd ed., Wiley-VCH, **2002**, 1119. b) Crabtree, H. R. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4th Ed, Wiley-VCH, **2005**, 239. c) Biswas, S. *Comments Inorg. Chem.* **2015**, *35*, 300.



Esquema 20: Isomerización de olefinas según un mecanismo de tipo alquílico.

El mecanismo alquílico es el más frecuente, varios sistemas catalíticos basados en complejos de cobalto, rodio, níquel, platino, iridio, rutenio o paladio han sido utilizados en la isomerización de olefinas mediante este proceso.⁷² Muchos de estos complejos son hidruros metálicos estables. Sin embargo, en algunos casos es necesaria la adición de ácido, hidrógeno o una fuente de hidruro para generar el complejo activo *in-situ*.

El mecanismo alílico transcurre a partir de un complejo metálico con dos vacantes de coordinación pero sin ningún hidruro (Esquema 21). Tras coordinarse la olefina al metal, se produce la adición oxidante del enlace C-H alílico al intermedio **VI**, dando lugar a la formación del hidruro de η^3 -alil metal **VII**. La rotación alrededor del π -alilo seguido de la eliminación reductora del enlace C-H da lugar a la formación del intermedio **VIII**. El proceso termina con la liberación de la olefina isomerizada y la regeneración del complejo inicial **V**.

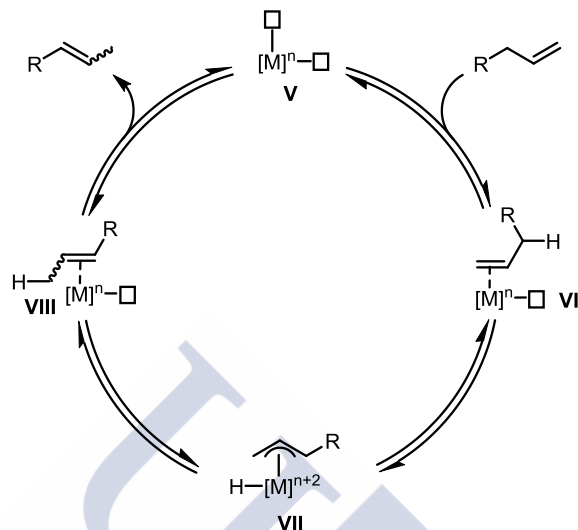
El mecanismo alílico es menos frecuente y ocurre en reacciones catalizadas con complejos carbonílicos de hierro⁷³ y de rutenio.⁷⁴ También se ha observado más

⁷² Larionov, E.; Li, H.; Mazet, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9816.

⁷³ a) Casey, C. P.; Cyr, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2248. b) Sawyer, K. R.; Glascoe, E. A.; Cahoon, J. F.; Schlegel, J. P.; Harris, C. B. *Organometallics* **2008**, 27, 4370.

⁷⁴ Sivaramakrishna, A.; Mushonga, P.; Rogers, I. L.; Zheng, F.; Haines, R. J.; Nordlander, E.; Moss, J. R. *Polyhedron* **2008**, 27, 1911.

recientemente este comportamiento en la isomerización de olefinas catalizada por complejos de iridio de tipo pincer.⁷⁵



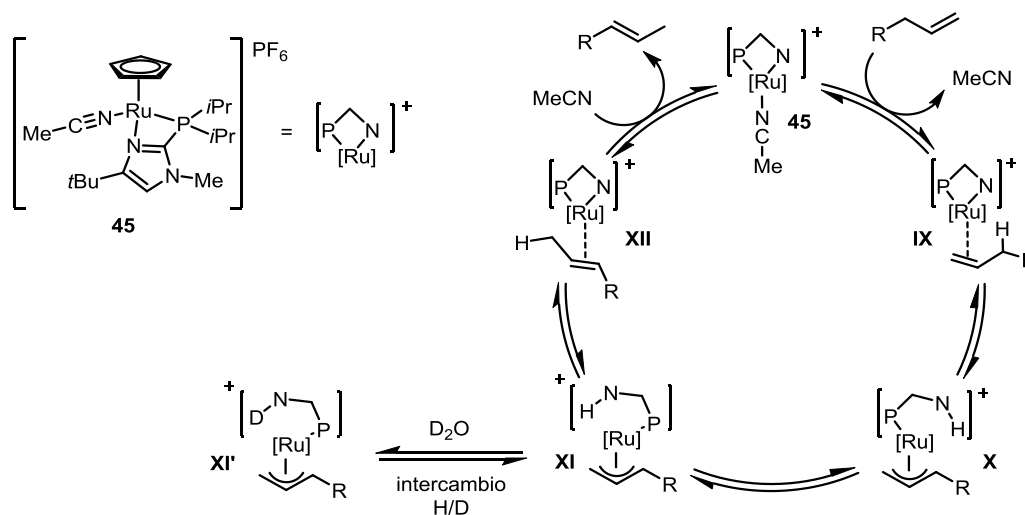
Esquema 21: Isomerización de olefinas según un mecanismo de tipo alílico.

Un caso particular de mecanismo alílico por esfera externa ocurre en la isomerización de olefinas catalizada por el complejo de rutenio catiónico **45** desarrollada por el grupo de Grotjahn (Esquema 22)⁷⁶. Aquí, el ligando básico del complejo **45** juega un papel primordial en la abstracción del átomo de hidrógeno alílico en **IX** para dar el hidruro de η^3 -alil rutenio **X**. Una rotación alrededor del enlace π -alilo seguido de la devolución del protón al sistema alílico en **XI** genera el intermedio **XII**. El ciclo catalítico se termina con la liberación de la olefina isomerizada y la regeneración del complejo inicial **45**.⁷⁷

⁷⁵ a) Biswas, S.; Huang, Z.; Choliy, Y.; Wang, D. Y.; Brookhart, M.; Krogh-Jespersen, K.; Goldman, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13276. b) Knapp, S. M. M.; Shaner, S. E.; Kim, D.; Shopov, D. Y.; Tendler, J. A.; Pudalov, D. M.; Chianese, A. R. *Organometallics* **2014**, *33*, 473.

⁷⁶ a) Larsen, C. R.; Grotjahn, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10357. b) Grotjahn, D. B.; Larsen, C. R.; Erdogan, G. *Top. Catal.* **2014**, *57*, 1483.

⁷⁷ Tao, J.; Sun, F.; Fang, T. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *698*, 1.



Esquema 22: Isomerización catalítica de olefinas publicada por Grotjahn.

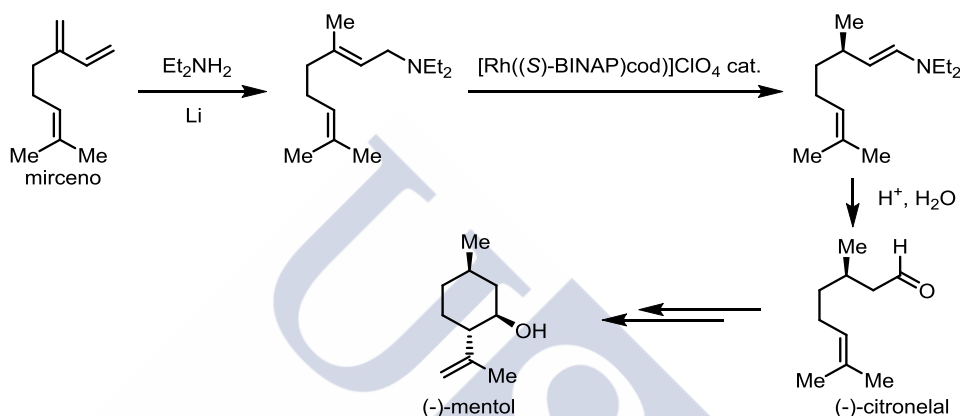
Estos dos procesos aunque conllevan al mismo resultado son de naturaleza diferente. Mientras que el mecanismo alquílico es un proceso intermolecular en el cual los átomos de hidrógeno de un sustrato inicial pueden pasar a formar parte de otra molécula, en el mecanismo alílico un átomo de hidrógeno sufre una migración 1,3 en un proceso completamente intramolecular. En la isomerización de alquenos mediante un mecanismo alílico por esfera externa desarrollada por Grotjahn (Esquema 22) se ha observado sin embargo la incorporación de deuterio al producto de isomerización en presencia de D_2O ,⁷⁸ prueba de un mecanismo intermolecular. Esto es debido a que, una vez formados los intermedios **X** y **XI**, con el átomo de nitrógeno del ligando protonado, el intercambio de deuterio tiene lugar más rápidamente que el desplazamiento 1,3 del hidrógeno.

2.4.2 Isomerización de sistemas alílicos

La isomerización de sistemas alílicos catalizada por metales transición es habitual en síntesis orgánica, dado que es una manera muy eficiente de acceso a alquenos internos. El proceso, por lo general, respeta el principio de economía atómica dado que no se necesitan utilizar aditivos en cantidades estequiométricas.

⁷⁸ Erdogan, G.; Grotjahn, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10354.

Un ejemplo importante de la utilidad del proceso es la síntesis de enaminas terciarias y todo tipo de enamidas mediante la isomerización catalítica de sistemas *N*-alílicos.⁷⁹ Este tipo de conversión está habitualmente catalizado por hidruros de rutenio(II) o por complejos de rodio(I). Con el uso de difosfinas quirales como ligandos en complejos de rodio(I) se ha logrado la isomerización asimétrica de *N*-alil aminas proquirales. Este procedimiento se considera la etapa clave en la síntesis industrial del (-)-mentol desarrollada por Noyori (Esquema 23).⁸⁰



Esquema 23: Síntesis del (-)-mentol desarrollada por Noyori.

Además de para la síntesis de enaminas, este tipo de isomerización catalítica ha sido utilizada en la desprotección de *N*-alilaminas. La migración del alqueno catalizada por metales de transición, seguido de la hidrólisis de la enamina intermedia da lugar a la obtención de la amina desprotegida de manera selectiva.⁸¹

Los sistemas *O*-alílicos, de manera similar a las *N*-alilaminas, también han sido utilizados como sustratos de partida en isomerizaciones catalíticas para dar éteres de

⁷⁹ Krompiec, S.; Krompiec, M.; Penczek, H.; Ignasiak, H. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1819.

⁸⁰ a) Tani, K.; Yamagata, T.; Otsuka, S.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 600. b) Tani, K.; Yamagata, T.; Tatsuno, Y.; Yamagata, Y.; Tomita, K.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208. c) Tani, K.; Yamagata, T.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R.; Otsuka, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 217.

⁸¹ a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5793. b) M. J. Zacuto, F. Xu, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6298. c) Ohmura, N.; Nakamura, A.; Hamasaki, A.; Tokunaga, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5042.

enol.⁸² Las isomerizaciones de alcoholes alílicos son particularmente interesantes dado que la migración del doble enlace carbono-carbono en estos compuestos da lugar a la formación de grupos carbonilos.⁸³

2.4.3 Isomerización de alquenos sobre largas distancias

Con algunos catalizadores, la olefina interna formada a partir de la isomerización de un alqueno terminal ya es lo suficientemente estable como para no seguir reaccionando.⁸⁴ Esta única isomerización siendo irreversible, la reacción está controlada cinéticamente. Pero en la mayoría de ejemplos, la isomerización de olefinas catalizada por un metal de transición transcurre mediante una serie de etapas reversibles. Es por ello que la isomerización de hidrocarburos insaturados catalizada por metales de transición suele perseguirse hasta dar lugar a la formación de una mezcla termodinámica de isómeros.⁸⁵ Para que la migración del doble enlace carbono-carbono se produzca con alta selectividad, es necesario generalmente que la etapa terminal esté muy favorecida termodinámicamente.

Se han utilizado dos principales estrategias para que una isomerización de doble enlace sea selectiva, las dos basadas en el desplazamiento del equilibrio termodinámico (Figura 6). La primera, consiste en utilizar sustratos cuya isomerización conlleve la formación de un alqueno con una energía relativa mucho más baja que los

⁸² Kuznik, N.; Krompiec, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 222.

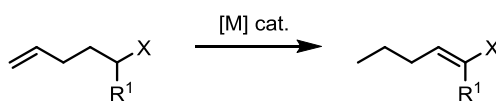
⁸³ a) van der Drift, R. C.; Bouwman, E.; Drent, E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 1. b) Uma, R.; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 27. c) Ahlsten, N.; Bartoszewicz, A.; Martin-Matute, B. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 1660. d) Li, H.; Mazet, C. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1232.

⁸⁴ a) Lim, H. J.; Smith, C. R.; RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4565. b) Gauthier, D.; Lindhardt, A. T.; Olsen, E. P. K.; Overgaard, J.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7998. c) Larsen, C. R.; Erdogan, G.; Grotjahn, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1226. d) Wang, Y.; Qin, C.; Jia, X.; Leng, X.; Huang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1614.

⁸⁵ a) Morrill, T. C.; D'Souza, C. A. *Organometallics* **2003**, *22*, 1626. b) Mirza-Aghayan, M.; Boukherroub, R.; Bolourtchian, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 214. c) Mooibroek, T. J.; Wenker, E. C. M.; Smit, W.; Muijkainen, I.; Lutz, M.; Bouwman, E. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 8190.

demás isómeros. En la segunda, la selectividad de la isomerización está desencadenada por una reacción subsiguiente.⁸⁶

Formación de un alqueno termodinámicamente estable:



Participación de un alqueno en una segunda transformación:

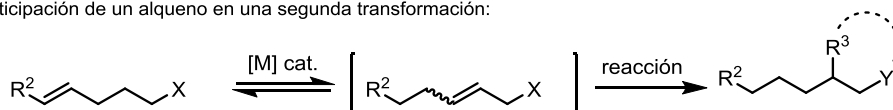
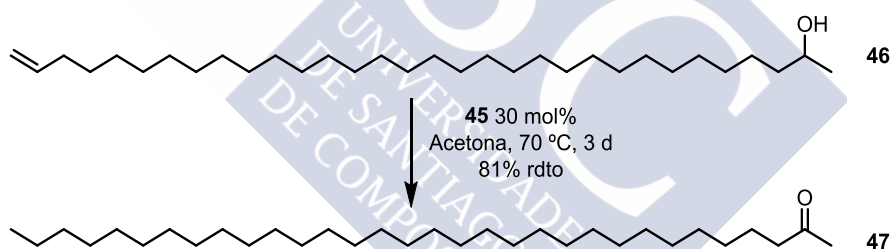


Figura 6: Métodos principales para inducir la migración selectiva de una olefina

2.4.3.1 Isomerización de ω -alquenos y derivados

La formación de un grupo carbonilo es una fuerza motriz que se ha utilizado para la isomerización catalítica sobre largas distancias de ω -alquenos.⁸⁷ En 2007, el grupo de Grotjahn utilizó el complejo de rutenio bifuncional **45** en la isomerización de este tipo de alcoholes insaturados.⁸⁸ El complejo fue tan efectivo que se logró formar la cetona **47** tras la migración de un doble enlace sobre 30 posiciones.



Esquema 24: Isomerización sobre 30 posiciones publicada por Grotjahn.

Aunque espectacular, la isomerización publicada por Grotjahn está limitada a alquenos terminales sin ningún tipo de funcionalización entre la olefina y el alcohol inicial. Una metodología más versátil fue desarrollada por el grupo de Mazet, optando en este caso por el uso del complejo de paladio **50** para la isomerización de alquenos polisustituídos a aldehídos y cetonas (Esquema 25).⁸⁹ La especie activa es un hidruro

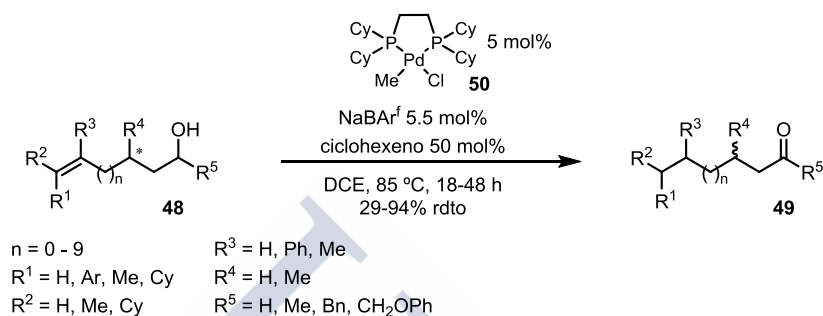
⁸⁶ Vasseur, A.; Bruffaerts, J.; Marek, I. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 209.

⁸⁷ a) Damico, R.; Logan, T. J. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2356. b) Ishibashi, K.; Takahashi, M.; Yokota, Y.; Oshima, K.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 664.

⁸⁸ Grotjahn, D. B.; Larsen, C. R.; Gustafson, J. L.; Nair, R.; Sharma, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9592.

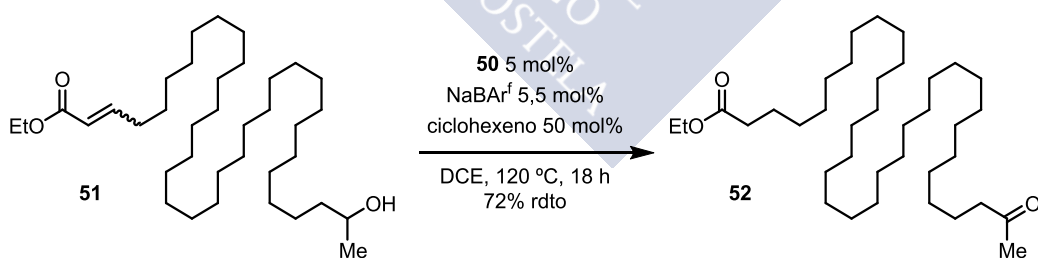
⁸⁹ Larionov, E.; Lin, L.; Guénée, L.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16882.

de paladio catiónico que es generado *in-situ* mediante el uso de un aditivo atrapante de halogenuro y de ciclohexeno. La alta afinidad hacia las olefinas de este intermedio catiónico permite la isomerización de alquenos trisustituidos, tolerando la presencia de una funcionalización a lo largo de la cadena alquílica. Sin embargo, en caso de que la cadena presente un centro estereogénico, el producto final se obtiene como una mezcla racémica.



Esquema 25: Isomerización de alquenoles publicada por Mazet.

El mismo complejo se utilizó en condiciones similares en la isomerización de compuestos carbonílicos α,β -insaturados.⁹⁰ Así, se logró la isomerización del sustrato **51** sobre 32 posiciones para formar la cetona **52** (Esquema 26). Además de ampliar el precedente récord de isomerización catalítica de 2 unidades, esta isomerización ha sido realizada utilizando únicamente un 5 mol % del complejo **50** y en una reacción de 18 horas.



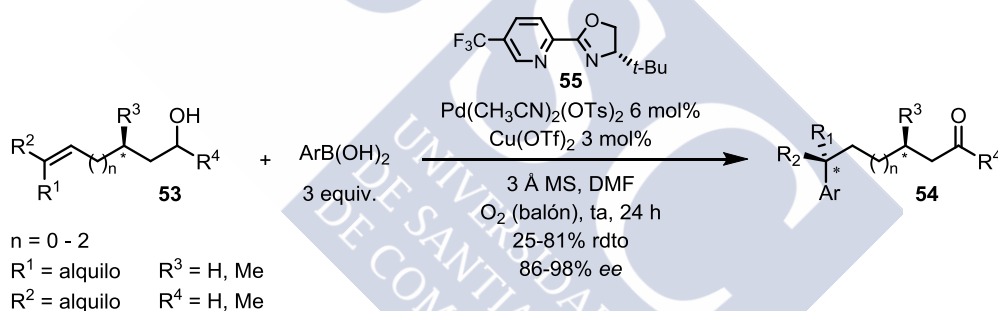
Esquema 26: Isomerización en cadena de un ester α,β -insaturado publicada por Mazet.

En las reacciones publicadas por Mazet, el proceso empieza con la formación de una primera especie de tipo alquil-paladio que es generada mediante una β -inserción de hidruro en la olefina. Sin embargo, la isomerización de olefinas también tiene lugar cuando este intermedio es generado por otras vías. Una alternativa a la β -inserción de

⁹⁰ Lin, L.; Romano, C.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10344.

hidruro es la formación del alquil-paladio mediante una carbopaladación. Esta metodología tiene la gran ventaja de inducir el proceso de isomerización en cadena al mismo tiempo que se funcionaliza el alqueno de partida.⁹¹

El grupo de Sigman ha desarrollado en estos últimos años la versión asimétrica de este tipo de reacciones tándem Heck/migración de alqueno. El uso de la 2-oxazolilpiridina **55** como ligando quiral ha dado altas regio- y enantioselectividades en la β -inserción de grupos aromáticos y alquenos al doble enlace carbono-carbono. La reacción de Heck catalizada por un complejo de paladio(0) pudo ser realizada utilizando sales de diazonio y triflatos como electrófilos.⁹² La reacción de Heck oxidante con ácidos borónicos catalizada por una especie de paladio(II) también ha dado muy buenos resultados (Esquema 27).⁹³ En estos casos se necesita efectuar la reacción bajo una atmósfera de oxígeno y utilizar cantidades catalíticas de cobre(II) para reoxidar el paladio al final de cada ciclo catalítico.



Esquema 27: Reacción tándem Heck oxidante/isomerización de alqueno en la formación de centros cuaternarios publicada por Sigman.

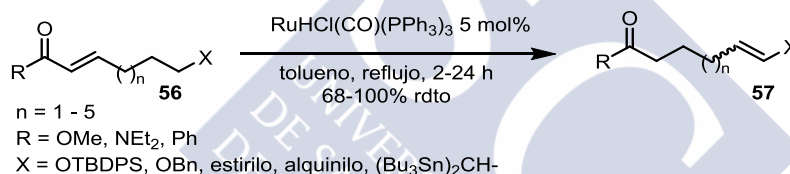
⁹¹ a) Tamaru, Y.; Yamada, Y.; Yoshida, Z.-I. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 329. b) Larock, R. C.; Leung, W.-Y.; Stoltz-Dunn, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6629. c) Larock, R. C.; Lu, Y.-D.; Bain, A. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4589. d) Larock, R. C.; Wang, Y.; Lu, Y.-D.; Russell, C. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8107. e) Wang, Y.; Dong, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090. f) Crawley, M. L.; Phipps, K. M.; Goljer, I.; Mehlmann, J. T.; Lundquist, J. T.; Ullrich, J. W.; Yang, C.; Mahaney, P. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1183.

⁹² a) Werner, E. W.; Mei, T. S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. *Science* **2012**, *338*, 1455. b) Patel, H. H.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3462. c) Patel, H. H.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14226.

⁹³ a) Mei, T. S.; Werner, E. W.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6830. b) Mei, T. S.; Patel, H. H.; Sigman, M. S. *Nature* **2014**, *508*, 340. c) Chen, Z.-M.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11461.

Otra característica destacada del proceso desarrollado por Sigman es que tolera funcionalizaciones en la cadena alquílica. Pero, contrariamente a lo que ocurría en las isomerizaciones de alquenos publicadas por Mazet (Esquema 25), la estereoquímica del centro estereogénico es preservada al finalizar el proceso. Esto es debido a que en las isomerizaciones de Sigman la coordinación del alqueno al paladio(II) es irreversible. El metal se queda ligado al sustrato por la misma cara de la olefina a lo largo de todo el proceso de isomerización hasta generar el paladio-enol. El paladio(0) es finalmente liberado tras una desprotonación asistida por el disolvente.⁹⁴

Además de formar aldehídos y cetonas, la isomerización de alquenos sobre largas distancias ha sido utilizada para obtener olefinas termodinámicamente estables como los éteres de enol y alquenos conjugados.^{88,95} El grupo de Mori demostró que se podía obtener selectivamente este tipo de compuestos mediante la isomerización del doble enlace carbono-carbono en carbonilos α,β -insaturados catalizada por un hidruro de rutenio (Esquema 28).^{95a}



Esquema 28: Isomerización de carbonilos α,β -insaturados publicada por Mori.

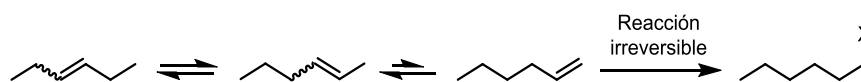
2.4.3.2 Funcionalización selectiva de alquenos terminales

La isomerización de alquenos está dirigida, en la gran mayoría de casos, por el equilibrio termodinámico de la reacción. Por esta razón, el proceso suele dar lugar a la formación de alquenos internos. Sin embargo, el hecho de que los alquenos monosustituídos sean más reactivos puede ser aprovechado para su funcionalización selectiva. Si en cuanto se forma un alqueno terminal mediante una isomerización minoritaria de una olefina interna, éste toma parte en una segunda transformación

⁹⁴ a) Xu, L.-P.; Hilton, M. J.; Zhang, X.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Sigman, M. S.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1960. b) Dang, Y.; Qu, S.; Wang, Z.-X.; Wang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 986. c) Hilton, M. J.; Xu, L.-P.; Norrby, P. O.; Wu, Y.-D.; Wiest, O.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11841.

⁹⁵ a) Wakamatsu, H.; Nishida, M.; Adachi, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3966. b) Kocen, A. L.; Brookhart, M.; Daugulis, O. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10010.

irreversible, el equilibrio termodinámico será desplazado hacia la formación de estas olefinas menos estables (Esquema 29).⁹⁶



Esquema 29: Isomerización de hexenos dirigida hacia la funcionalización del alqueno terminal.

La reacción tándem de isomerización/hidroformilación permite la formación de aldehídos terminales a partir de una mezcla de alquenos internos.⁹⁷ La hidroformilación transcurre mediante la generación una especie de tipo metal-alquilo generado mediante la β -inserción de hidruro en una olefina. Este intermedio puede sufrir una inserción de CO en el enlace metal-alquilo, dando lugar así a la formación del aldehído tras una adición oxidante en el enlace hidrógeno-hidrógeno seguido de una eliminación reductora. Sin embargo, el intermedio metal-alquilo también puede sufrir una β -eliminación de hidruro para regenerar el alqueno inicial o bien formar el alqueno análogo isomerizado sobre una posición. De esta manera el proceso puede dar lugar a la formación de una mezcla de aldehídos (Figura 7). La clave para obtener una selectividad terminal consiste en que la isomerización ocurra más rápido que la inserción de CO hasta formar el complejo metal-alquilo terminal más estable.

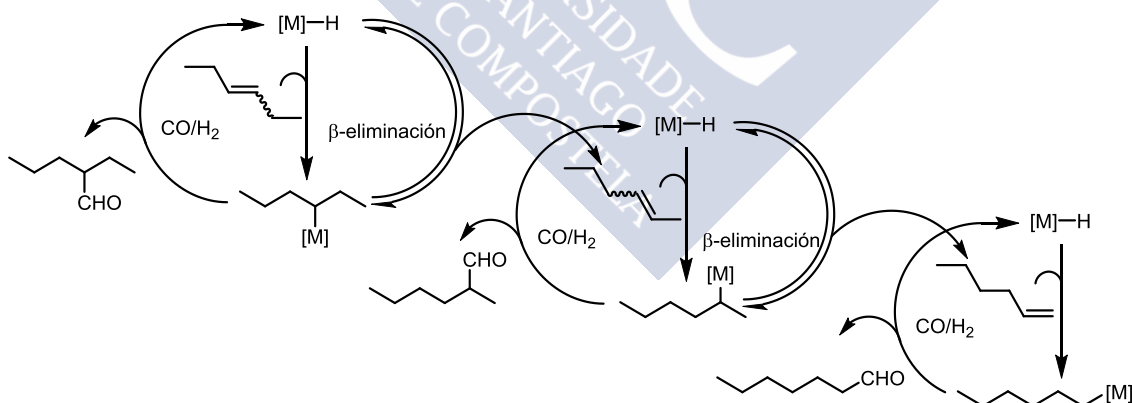


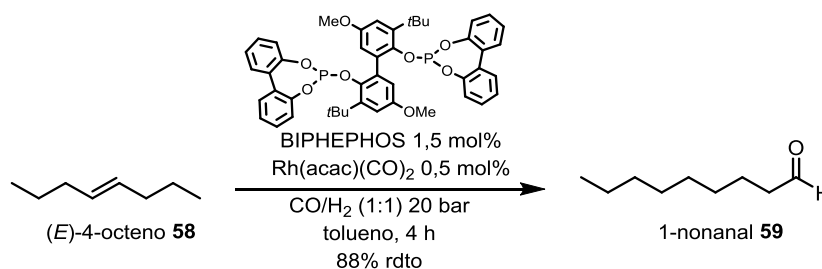
Figura 7: Mecanismo simplificado de la reacción de isomerización/hidroformilación del 3-hexeno.

Los mejores resultados han sido obtenidos mediante el uso de complejos de rodio(I) con fosfitos bidentados. Por ejemplo, el grupo de Behr ha podido obtener de manera

⁹⁶ Goldbach, V.; Roesle, P.; Mecking, S. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5951.

⁹⁷ Vilches-Herrera, M.; Domke, L.; Börner, A. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1706.

selectiva el 1-nonanal **59** a partir de la isomerización/hidroformilación del (*E*)-4-octeno **58** (Esquema 30).⁹⁸



Esquema 30: Isomerización/hidroformilación selectiva del (*E*)-4-octeno publicada por Behr.

La hidroboración de alquenos es un proceso que permite la formación regioselectiva de alquilboranos. De manera similar a la hidroformilación, la hidroboración catalizada por metales de transición transcurre mediante la formación de un intermedio de tipo metal-alquilo.⁹⁹ Por esta razón, también se ha observado en esta reacción la isomerización de alquenos internos para dar lugar a la formación de alquilboranos terminales. Como es sabido, la adición de boranos a alquenos ocurre mediante una selectividad anti-Markovnikov minimizando así las restricciones estéricas. Sin embargo, la isomerización para dar el alquilborano terminal más favorecido depende de una variedad de factores, entre los cuales está el 1,2,3-dioxaborolano utilizado.¹⁰⁰ Dado que su empleo ha dado buenos resultados, en la gran mayoría de reacciones de isomerización/hidroboración se utiliza el pinacolborano (HBPin) como reactivo.¹⁰¹ El proceso catalítico es muy útil para obtener selectivamente alquilboranos terminales a partir de mezclas isoméricas de olefinas. Esto ha sido utilizado por el grupo de Crudden para la formación de 1-nonanal **59** a partir de una mezcla equimolar de 1-,2- y 4-

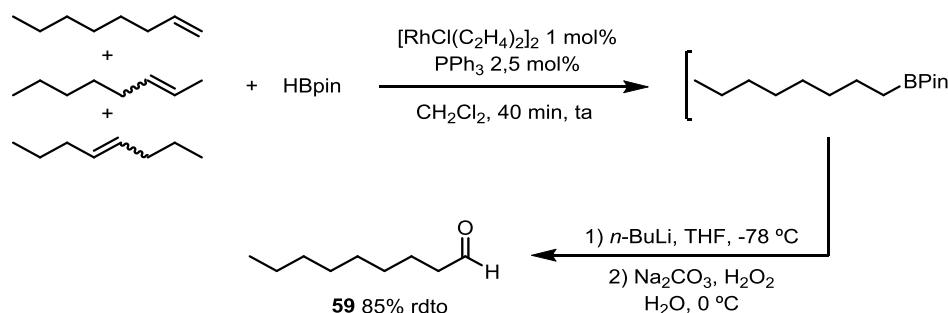
⁹⁸ Behr, A.; Obst, D.; Schulte, C.; Schosser, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *206*, 179.

⁹⁹ a) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. *J. Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179. b) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Anderson, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679.

¹⁰⁰ Lata, C. J.; Crudden, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 131.

¹⁰¹ a) Pereira, S.; Srebnik, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 909. b) Hadebe, S. W.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1299. c) Ghebreyessus, K. Y.; Angelici, R. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 3040. d) Obligacion, J. V.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19107.

octeno, en una alternativa libre de monóxido de carbono a la isomerización/hidroformilación (Esquema 31).¹⁰²



Esquema 31: Isomerización/hidroboreación selectiva de una mezcla de alquenos publicada por Crudden.

2.4.3.3 Funcionalización selectiva de alquenos internos

La isomerización selectiva a alquenos terminales ocurre porque la β -inserción anti-Markovnikov de un hidruro metálico a un alqueno terminal genera un metal-alquilo susceptible de ser funcionalizado. Sin embargo, en la mayoría de ejemplos la isomerización produce olefinas internas debido a que el proceso está gobernado por un equilibrio termodinámico. La isomerización a un alqueno interno puede ser selectiva si la formación de uno de los isómeros está muy favorecida termodinámicamente. Sin embargo, el equilibrio también puede ser desplazado si uno de los alquenos formados es capturado selectivamente en una transformación subsiguiente.

Una de esas transformaciones puede ser una cicloisomerización catalítica. La cicloisomerización de 1,6-dienos es un proceso utilizado en la síntesis de ciclos de cinco miembros en el cual un nuevo enlace carbono-carbono es generado mediante la inserción migratoria de un alqueno en un enlace metal-alquilo.¹⁰³ El grupo de Kochi amplió la metodología a la cicloisomerización de 1, ω -dienes.¹⁰⁴ En este caso el sustrato de partida sufre la isomerización del doble enlace terminal catalizada por un hidruro de paladio generado *in-situ* hasta formar un dieno intermedio cuya cicloisomerización

¹⁰² Edwards, D. R.; Crudden, C. M.; Yam, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 50.

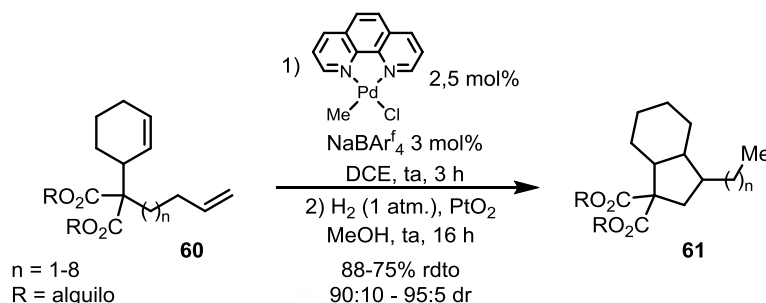
¹⁰³ Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4736.

¹⁰⁴ a) Kochi, T.; Hamasaki, T.; Aoyama, Y.; Kawasaki, J.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16544.

b) Hamasaki, T.; Aoyama, Y.; Kawasaki, J.; Kakiuchi, F.; Kochi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 16163. c)

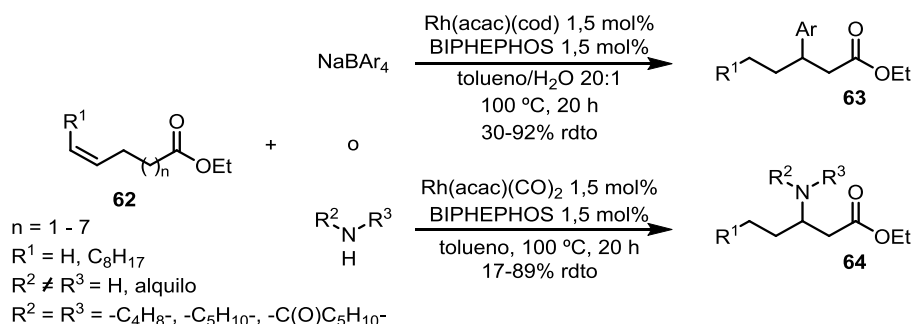
Hamasaki, T.; Kakiuchi, F.; Kochi, T. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 297.

conlleva la formación de un anillo de cinco eslabones. Dado que la ciclación del compuesto **60** da lugar a una mezcla de alquenos tri- y tetrasustituídos, el crudo de reacción se hidrogena catalíticamente en metanol para dar el alcano bíciclico **61** (Esquema 32).



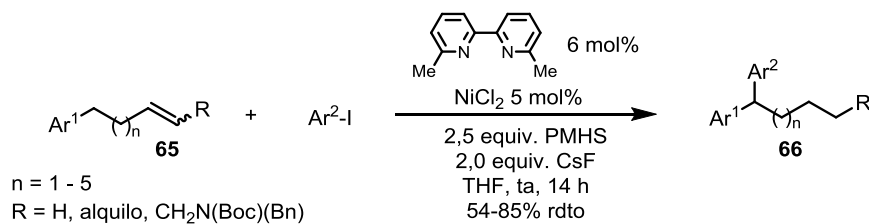
Esquema 32: Cicloisomerización de 1, ω -dienos publicada por Kochi.

En otros casos la isomerización puede dar lugar a la formación de alquenos conjugados con grupos funcionales remotos susceptibles de modificar su reactividad. Por ejemplo, el grupo de Goossen describió una adición conjugada de nucleófilos carbonados y nitrogenados a ésteres insaturados catalizada por una especie de rodio(I).¹⁰⁵ La particularidad de la reacción reside en que los sustratos de partida **62** tienen la insaturación en una posición distante a la del grupo éster. El proceso empieza con la migración del doble enlace catalizada por rodio, según un mecanismo alílico, hasta formar el carbonilo α,β -insaturado. Este intermedio es enseguida atrapado mediante una aza-Michael para dar los compuestos **64** o mediante una adición de arilborato, también catalizada por la especie de rodio(I) para dar los compuestos **63** (Esquema 33).



Esquema 33: Isomerización/adición conjugada publicada por Goossen.

¹⁰⁵ Ohlmann, D. M.; Goossen, L. J.; Dierker, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9508.



Esquema 34: Arilación bencílica mediante isomerización de alquenos remotos publicada por Zhu.

La formación de estirenos mediante isomerización de alquenos remotos también ha sido aprovechada para la funcionalización de la posición bencílica. Recientemente, el grupo de Zhu describió la síntesis de los 1,1-diarilalcanos **66** mediante una reacción de isomerización/acoplamiento cruzado catalizada por níquel(II) (Esquema 34).¹⁰⁶

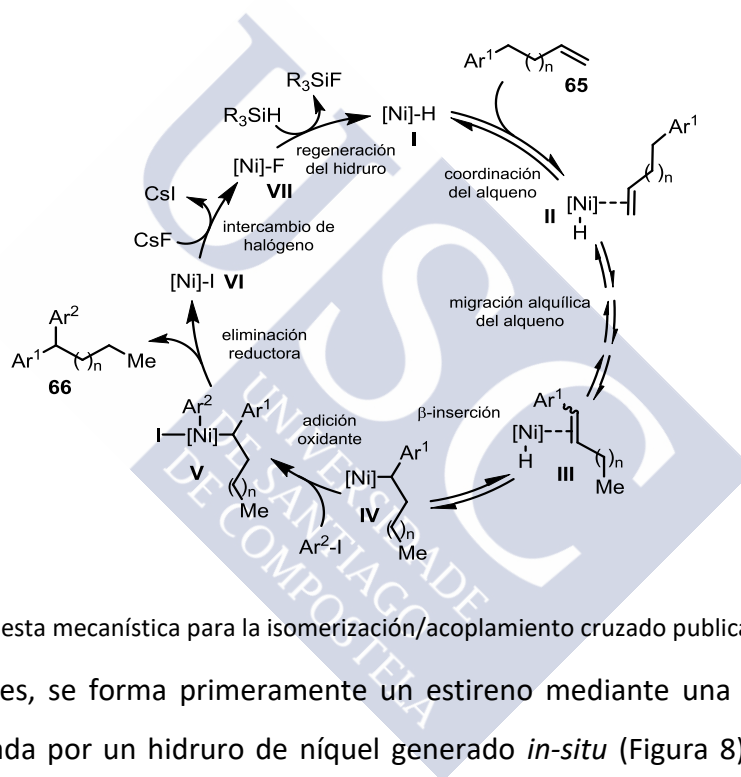
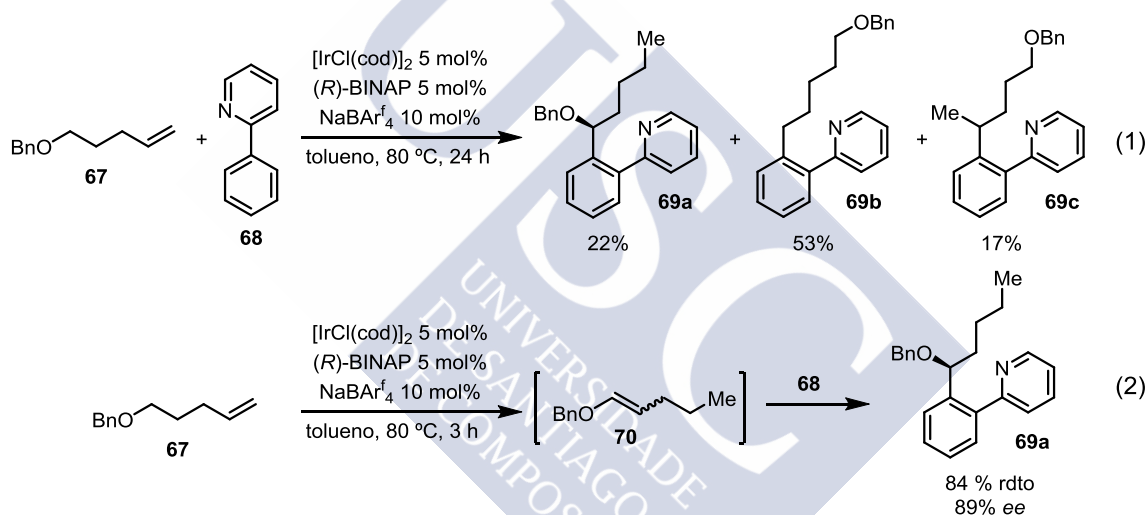


Figura 8: Propuesta mecanística para la isomerización/acoplamiento cruzado publicada por Zhu.

Según los autores, se forma primeramente un estireno mediante una isomerización alquílica catalizada por un hidruro de níquel generado *in-situ* (Figura 8). Luego, la β -inserción en el estireno coordinado **III** puede dar lugar a la formación de una especie bencil-níquel **IV**. La dificultad de esta reacción reside en que este intermedio sea el único de entre todos los alquil-níquel generados a lo largo del proceso de isomerización que reaccione con el yoduro de arilo mediante una adición oxidante para dar el complejo **V**. Por lo cual el proceso de isomerización debe ser más rápido que la adición oxidante hasta llegar al intermedio **IV**. El producto 1,1-diarilado **66** es obtenido tras la eliminación reductora y el hidruro de níquel **I** es regenerado en presencia de cantidades estequiométricas de fluoruro de cesio y un hidrosilano.

¹⁰⁶ He, Y.; Cai, Y.; Zhu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1061.

Finalmente, la funcionalización selectiva de alquenos internos mediante procesos de activación C-H también está siendo desarrollada en procesos de isomerización tándem.¹⁰⁷ Sin embargo estas reacciones solo suelen funcionar eficazmente en la isomerización de sistemas alílicos. La isomerización sobre más de una posición tiende a dar problemas de selectividad en todos estos casos. Por ejemplo, en la hidroarilación catalítica de alqueniéteres publicada por el grupo de Nishimura,^{107c} la reacción con el sustrato **67** da lugar a la formación de una mezcla de productos debido a la hidroarilación del alqueno terminal (Esquema 35, 1). El problema de la alta reactividad del alqueno monosustituido pudo sin embargo ser resuelto efectuando la reacción de manera secuencial, añadiendo la 2-fenilpiridina **68** una vez que el sustrato **67** se halla isomerizado al éter de enol **70** (Esquema 35, 2).



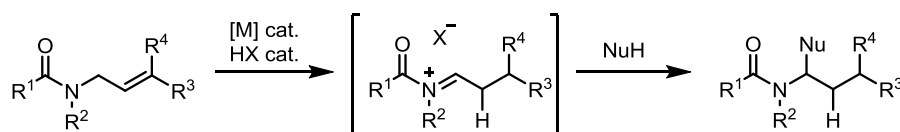
Esquema 35: Isomerización/arilación C-H publicada por Nishimura.

2.5 Cationes iminio y oxocarbenio mediante isomerización catalítica dual de sistemas *N*- y *O*-alílicos

La isomerización de alquenos catalizada por metales de transición puede ser utilizada para la formación de éteres de enol y enaminas con una economía atómica excelente. El uso de metales de transición combinado con ácidos permite obtener directamente cationes iminio y oxocarbenio a partir de las *N*-alilamidas y los *O*-aliléteres en procesos

¹⁰⁷ a) Lee, W.-C.; Wang, C.-H.; Lin, Y.-H.; Shih, W.-C.; Ong, T.-G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5358. b) Yamakawa, T.; Yoshikai, N. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1242. c) Ebe, Y.; Onada, M.; Nishimura, T.; Yorimitsu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5607.

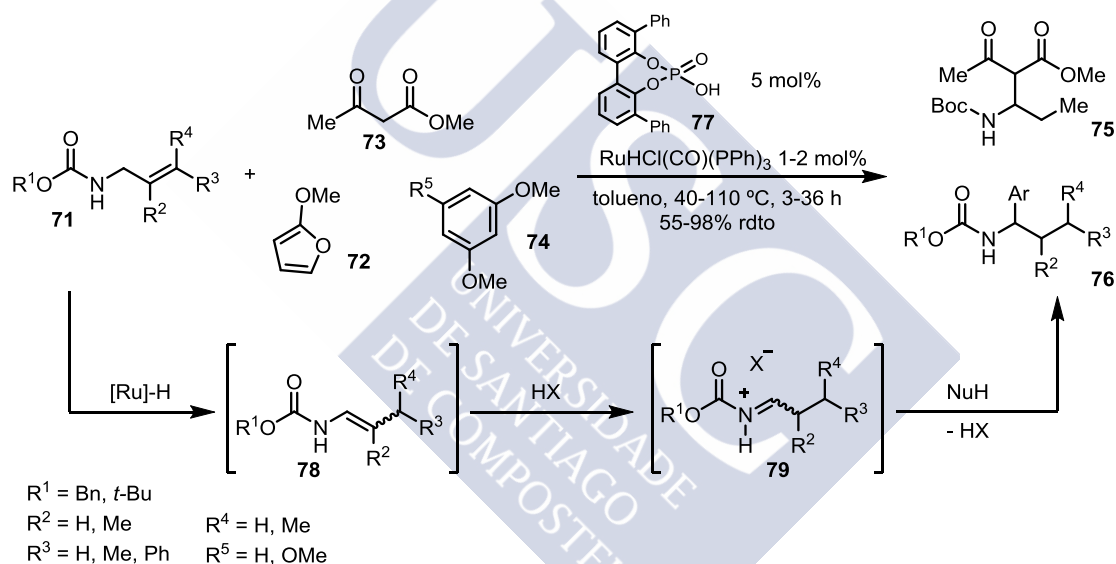
de catálisis dual. El atrapado *in-situ* de la especie electrófila así generada con un grupo nucleófilo da acceso a la funcionalización de la posición en α al heteroátomo.¹⁰⁸



Esquema 36: α -Funcionalización de amidas mediante una catálisis dual.

2.5.1 Isomerización de *N*-alilaminas a cationes iminio

El primer ejemplo de la utilización conjunta de un complejo metálico y de un ácido de Brønsted en cantidades catalíticas para la generación de cationes iminio fue publicada por el grupo de Terada en 2008 (Esquema 37).¹⁰⁹



Esquema 37: α -Funcionalización de alilcarbamatos mediante una catálisis dual publicada por Terada.

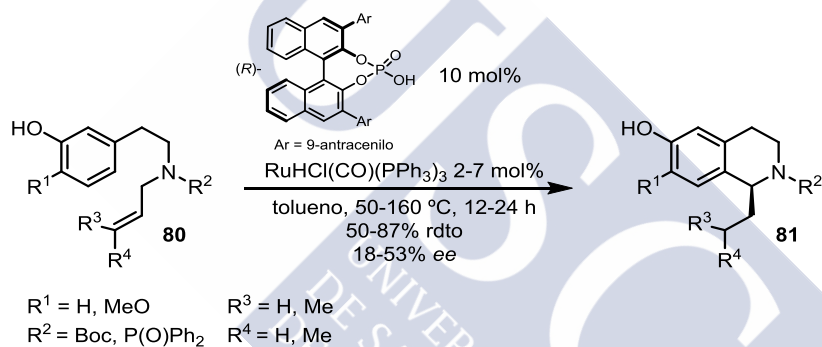
En este trabajo se presenta la α -funcionalización intermolecular de los *N*-alilcarbamatos **71** mediante reacciones de Friedel-Crafts con los anillos aromáticos electrónicamente enriquecidos **72** y **74**, así como la reacción Mannich con el acetoacetato de metilo **73** para formar el producto **75**. La reacción se inicia con la isomerización del *N*-alilcarbamato secundario **71** al enocarbamato **78** catalizada por el hidruro de rutenio. En presencia del ácido fosfórico racémico **77** se genera el catión

¹⁰⁸ Ishoey, M.; Nielsen, T. E. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8832.

¹⁰⁹ Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452.

alcoxicarboniliminio **79**, que es atrapado por un sustrato nucleófilo para formar los productos **75** o **76**. En este trabajo también se ha descrito la α -funcionalización de *N*-alilbenzamidias mediante el mismo proceso, sin embargo en este caso el uso de Tf_2NH como ácido de Brønsted resultó ser más apropiado.¹⁰⁹

La versión intramolecular de esta reacción aplicada a la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas también fue descrita por el grupo de Terada.¹¹⁰ Con el objetivo de obtener los heterociclos nitrogenados enantioméricamente enriquecidos **81**, decidieron combinar el uso de cantidades catalíticas de un hidruro de rutenio y de un ácido fosfórico quiral (Esquema 38). El proceso de isomerización/Pictet-Spengler a partir de **80** dio lugar a la formación de los productos en buenos rendimientos, pero con bajos excesos enantioméricos.



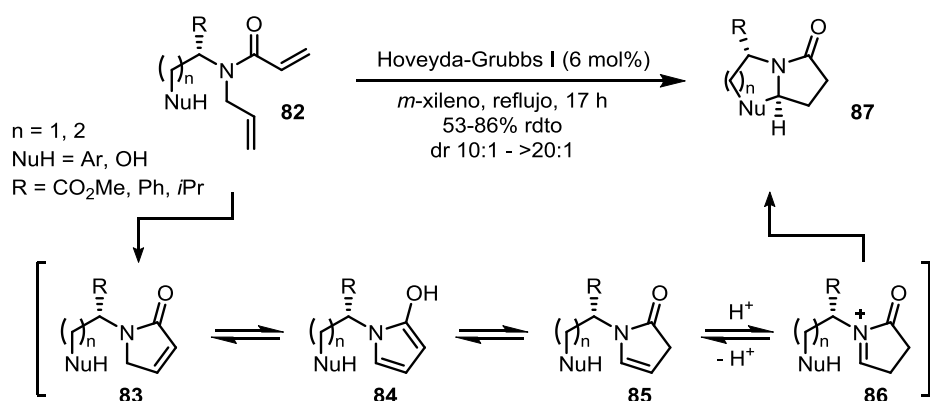
Esquema 38: Isomerización/Pictet-Spengler asimétrica publicada por Terada.

En 2011, el grupo de Nielsen describió la síntesis de heterociclos nitrogenados mediante un proceso tándem de metátesis/isomerización/ciclación catalizado por el complejo de Hoveyda-Grubbs I.¹¹¹ La reacción se inicia con la formación del alqueno **83** mediante una metátesis con cierre de anillo del sustrato **82**. Una serie de tautomerizaciones conlleva la isomerización del doble enlace carbono-carbono hasta generar el catión aciliminio **86**. El atrapado intramolecular de este intermedio electrófilo da lugar a la formación de las estructuras heterobíclicas **87**. Si bien la reacción se puede llevar a cabo sin añadir ácido, los autores mostraron que se podía

¹¹⁰ Toda, Y.; Terada, M. *Synlett* **2013**, 24, 752.

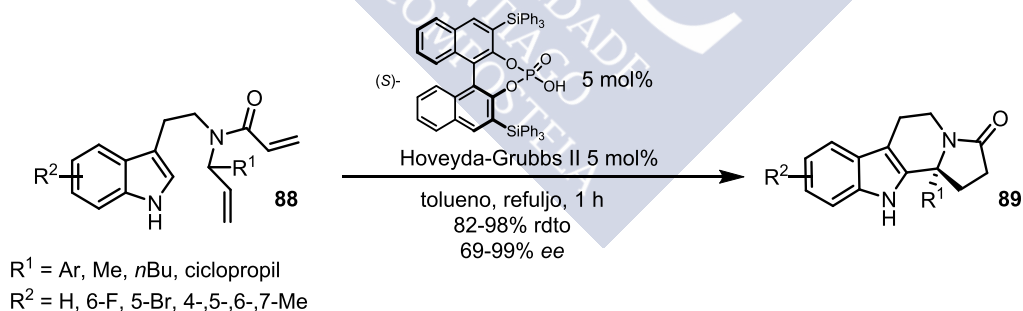
¹¹¹ a) Ascic, E.; Jensen, J. F.; Nielsen, T. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 5188. b) Petersen, M. T.; Nielsen, T. E. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1986.

obtener mejores resultados añadiendo un equivalente de TFA tras una hora de reacción.



Esquema 39: Reacción tándem de metátesis/isomerización/ciclación publicada por Nielsen.

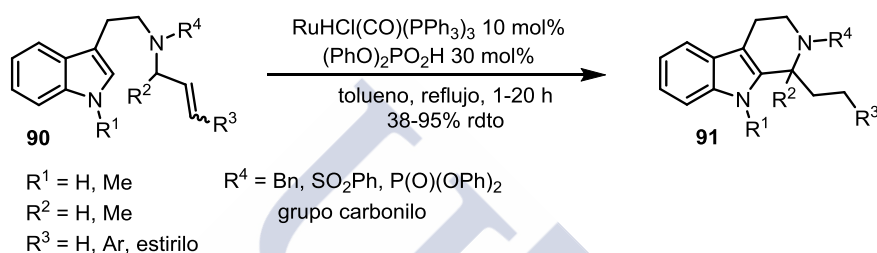
Versiones asimétricas de este tipo de reacción tándem se publicaron posteriormente.¹¹² El grupo de You demostró que se podían obtener las tetrahidro- β -carbolinas **89** mediante el uso combinado de cantidades catalíticas del complejo de Hoveyda-Grubbs II y de un ácido fosfórico quiral derivado del BINOL (Esquema 40).^{112a} Cabe destacar que el proceso permite la formación de dos anillos nuevos y de un centro cuaternario estereogénico con altas selectividades en una sola etapa de síntesis.



Esquema 40: Reacción tándem de metátesis/isomerización/ciclación asimétrica publicada por You.

¹¹² a) Cai, Q.; Liang, X.-W.; Wang, S.-G.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5022. b) Shi, Y.-C.; Wang, S.-G.; Yin, Q.; You, S.-L. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 39. c) Inamdar, S. M.; Chakrabarty, I.; Patil, N. T. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 34428.

El grupo de Nielsen también desarrolló la síntesis de tetrahidro- β -carbolinas mediante la cicloisomerización de derivados de la *N*-aliltriptamina.¹¹³ Estos compuestos pudieron ser obtenidos mediante una metodología análoga a la descrita por Terada.^{109,110} De nuevo, el hidruro de rutenio es empleado para catalizar la isomerización del doble enlace carbono-carbono y un ácido de Brønsted facilita la generación subsiguiente de un catión iminio que en este caso es atrapado por el anillo indólico (Esquema 41).^{113b} Sin embargo, la reacción necesitó la utilización de cantidades elevadas de ambas especies catalíticas, particularmente del ácido difenilfosfórico.



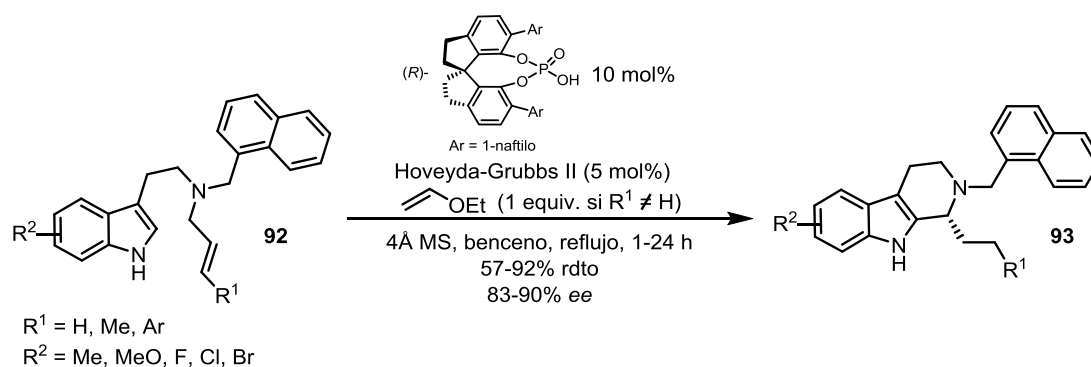
Esquema 41: Cicloisomerización de derivados de *N*-aliltriptamina publicada por Nielsen.

La versión enantioselectiva de esta cicloisomerización fue publicada por el grupo de You.¹¹⁴ Esta vez se ha empleado una combinación del complejo de Hoveyda-Grubbs II con un ácido fosfórico quiral derivado del SPINOL. Sin embargo, la reacción necesitó que las aminas estuvieran protegidas con el grupo voluminoso 1-naftilo para obtener buenas enantioselectividades. Además la adición de un equivalente de etoxieteno resultó ser necesario al partir de alquenos internos. La razón de esto es que los éteres de enol promueven la descomposición de los complejos de Grubbs y Hoveyda-Grubbs a un hidruro de rutenio con mayor actividad en el proceso de isomerización de alqueno (Esquema 42).¹¹⁵

¹¹³ a) Ascic, E.; Hansen, C. L.; Le Quement, S. T.; Nielsen, T. E. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3345. b) Hansen, C. L.; Clausen, J. W.; Ohm, R. G.; Ascic, E.; Le Quement, S. T.; Tanner, D.; Nielsen T. E. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12545.

¹¹⁴ Cai, Q.; Liang, X.-W.; Wang, S.-G.; You, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1602.

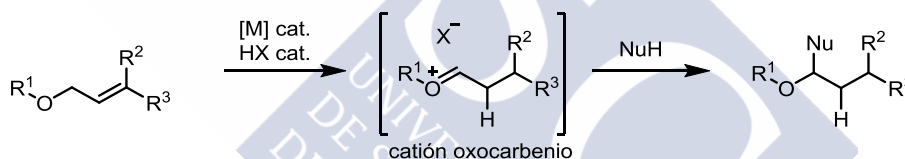
¹¹⁵ a) Arisawa, M.; Terada, Y.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4732. b) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4255.



Esquema 42: Cicloisomerización enantioselectiva de derivados de *N*-aliltryptamina publicada por You.

2.5.2 Isomerización de *N*-aliléteres a cationes oxocarbenio

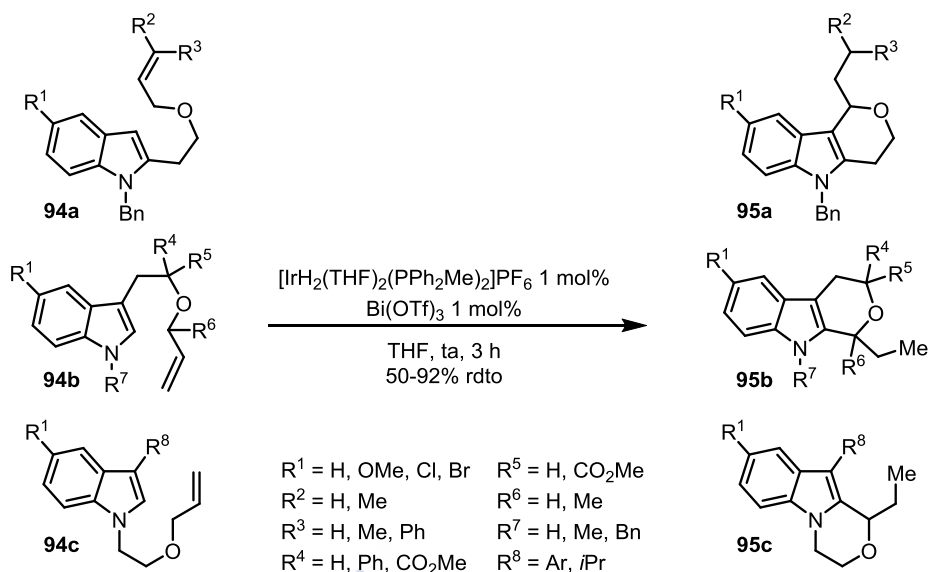
La protonación de un éter de enol por un ácido de Brønsted fuerte da lugar a la formación de cationes oxocarbenio. Estas especies son más electrófilas que los cationes iminio análogos y por lo tanto más reactivas. Sin embargo, también han podido ser utilizados como intermedios en la síntesis de heterociclos a través de la α -funcionalización de éteres alílicos catalizada por metales de transición y ácidos.



Esquema 43: α -Funcionalización de éteres mediante una catálisis dual.

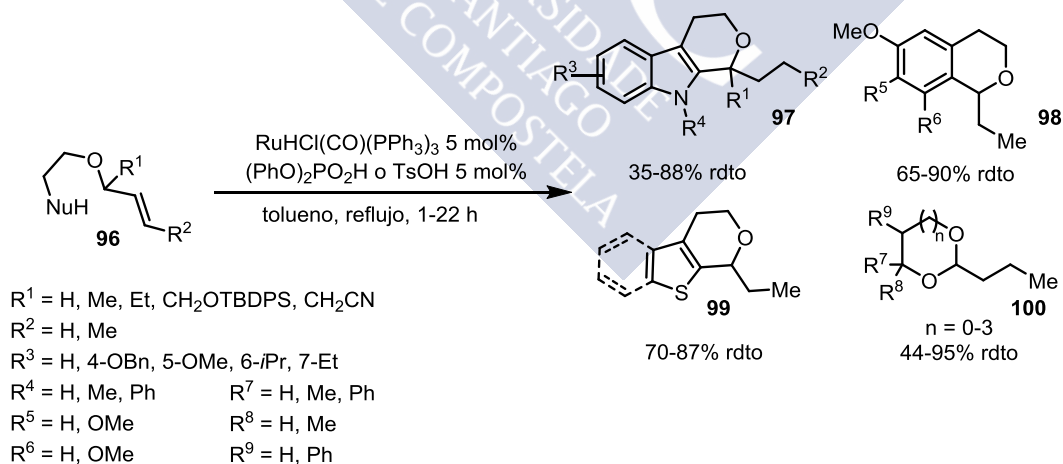
El grupo de Scheidt describió la síntesis de los tetrahidropiranos fusionados con anillos indólicos **95a-c** mediante este procedimiento (Esquema 44).¹¹⁶ La efectividad del dihidruro de iridio en la isomerización de los éteres alílicos **94a-c** permitió llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente. La formación del cation oxocarbenio tiene lugar en presencia de pequeñas cantidades de ácido triflico generado *in-situ* a partir del triflato de bismuto(III).

¹¹⁶ Lombardo, V. M.; Thomas, C. D.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12910.



Esquema 44: Síntesis de tetrahidropiranos publicada por Scheidt.

El grupo de Nielsen también desarrolló una versión diferente de esta reacción de oxa-Pictet-Spengler.¹¹⁷ Una vez más, se utilizó la combinación de un hidruro de rutenio con un ácido de Brønsted para isomerizar el sistema alílico. El procedimiento fue aprovechado para la síntesis de los tetrahidropiranos fusionados con diferentes anillos aromáticos **97**, **98** y **99**, así como para la síntesis de los acetales cíclicos **100** (Esquema 45).



Esquema 45: Síntesis de tetrahidropiranos y acetales cíclicos desarrollada por Nielsen.

¹¹⁷ Ascic, E.; Ohm, R. G.; Petersen, R.; Hansen, M. R.; Hansen, C. L.; Madsen, D.; Tanner, D.; Nielsen, T. E. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3297.



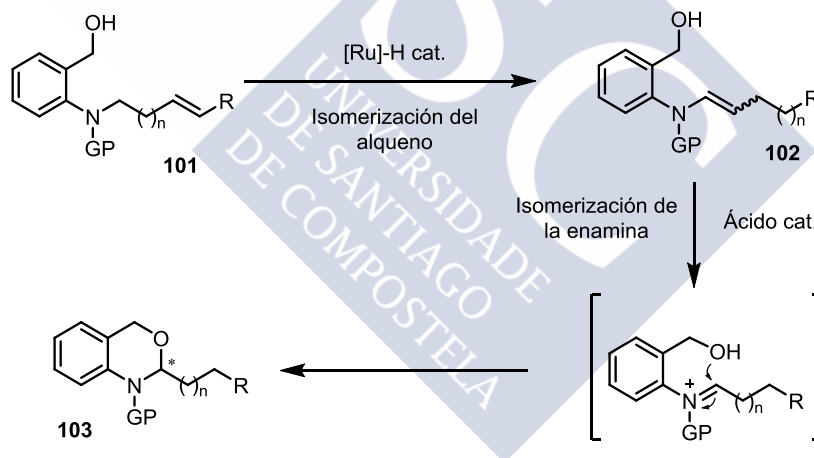


3. Objetivo



El objetivo del primer capítulo de la tesis se centra en la obtención de un método eficiente para la generación de cationes iminio mediante la isomerización de alquenilamidas. Hasta el momento, la metodología está limitada a la isomerización de alilaminas. En este trabajo queremos extender el procedimiento a la generación de cationes iminio mediante una isomerización de alqueno sobre distancias mayores. Para ello se van a utilizar como catalizadores diferentes hidruros de rutenio en combinación con diferentes ácidos de Brønsted o de Lewis.

La posible secuencia de reacciones se describe en el Esquema 46. En primer lugar ocurriría la isomerización de la alquenilamina **101** hasta la enamina **102** catalizada por el hidruro de rutenio, seguido de la isomerización de **102** al catión iminio correspondiente. La formación de este intermedio electrófilo sería detectada mediante su atrapado intramolecular con un grupo hidroxilo. De resultar exitosa la secuencia, la isomerización catalítica de alquenilaminas daría lugar a la formación de las benzoxacinas **103**.



Esquema 46: Formación de un catión iminio mediante la isomerización de alquenilaminas sobre largas distancias.

En principio, la utilización de ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL podría permitir que esta cicloisomerización ocurriese de forma enantioselectiva.





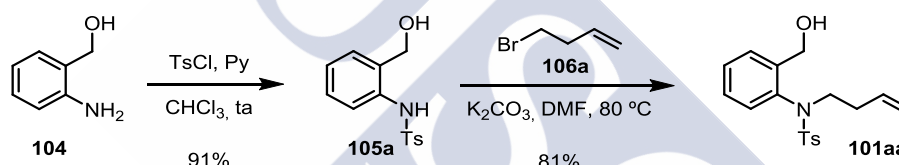
4. Resultados



4.1 Generación de cationes iminio mediante la isomerización de alquenilamidas

4.1.1 Sustrato de partida

Los sistemas *N*-alílicos han sido empleados como sustratos de partida para la formación de cationes iminio mediante su isomerización catalizada por hidruros de rutenio y ácidos de Brönsted.^{109,113} En este trabajo queremos extender la metodología a sustratos en los que el alqueno se encuentre a una mayor distancia del átomo de nitrógeno. Para ello se ha preparado en primer lugar la tosilamida homoalílica **101aa**, en dos etapas sencillas (Esquema 47). La síntesis se inició con la formación de la tosilamida **105a** por tratamiento de la anilina **104** con cloruro de tosilo seguido de la alquilación de **105a** con 4-bromo-1-buteno **106a**.

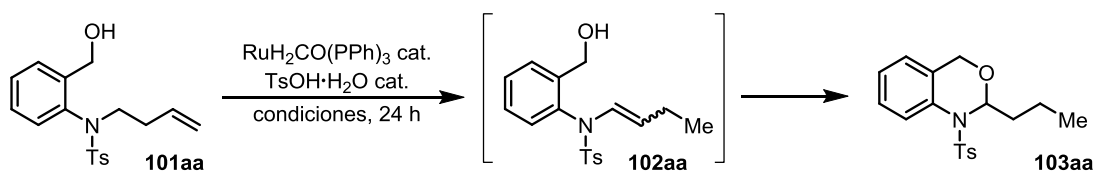


Esquema 47: Síntesis del sustrato **101aa**.

4.1.2 Optimización de la reacción

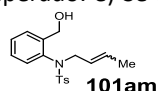
4.1.2.1 Optimización de las condiciones

En primer lugar, la cicloisomerización ha sido efectuada disolviendo 0,25 mmol del sustrato de partida **101aa**, $1,25 \cdot 10^{-2}$ mmol (5 mol%) de $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ y $2,5 \cdot 10^{-2}$ mmol (10 mol%) de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado ($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) en 0,5 mL de THF. La disolución se calentó a 95 °C en un tubo sellado durante 24 h. En estas condiciones, se pudo aislar el producto **103aa** con un 77% de rendimiento, lo que indica que el catión tosyliminio puede ser generado mediante la isomerización de la *N,N*-homoaliltosilanilida **101aa** (Tabla 1, entrada 1).

Tabla 1: Optimización de las condiciones de reacción con $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

entrada ^a	$\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	$\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	disolvente	temp.	rendimiento ^b
1	5 mol%	10 mol%	THF	95 °C	103aa 77%
2	2 mol%	4 mol%	THF	95 °C	103aa 88%
3	1 mol%	2 mol%	THF	95 °C	103aa 76%
4	2 mol%	-	THF	95 °C	102aa 93% (40:1 <i>E/Z</i>) ^c
5	-	4 mol%	THF	95 °C	0% ^d
6	1 mol%	5 mol%	THF	95 °C	103aa 60% ^e
7	4 mol%	4 mol%	THF	95 °C	103aa 61% 102aa 33% (37:1 <i>E/Z</i>) ^c
8	4 mol%	2 mol%	THF	95 °C	103aa 11% 102aa 80% (37:1 <i>E/Z</i>) ^c
9	3 mol%	5 mol%	THF	95 °C	103aa 87%
10	2 mol%	4 mol%	THF	70 °C	103aa 41% ^e
11	2 mol%	4 mol%	THF	85 °C	103aa 76%
12	2 mol%	4 mol%	tolueno	95 °C	103aa 86%
13	2 mol%	4 mol%	tolueno	110 °C	103aa 88%
14	2 mol%	4 mol%	DCE	95 °C	103aa 14% ^e
15	2 mol%	4 mol%	DCM	75 °C	103aa <5% ^e
16	2 mol%	4 mol%	DMF	95 °C	103aa 0% ^e

a) Condiciones de reacción: **101aa** (0.25 mmol), $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 0,5 mL de disolvente (0,5M) durante 24 h. b) Rendimientos aislados. c) Ratio *E/Z* determinado por ^1H RMN. d) Sustrato de partida **101aa** recuperado. e) Se observa la formación de la *N*-crotiltosilamida **101am** en el ^1H RMN del crudo de reacción.



Luego, se quiso averiguar si el proceso podía funcionar con cargas catalíticas más bajas de ambos catalizadores. De esta manera, utilizando un 2% de $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ y un 4% de $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ se obtuvo **103aa** con un 88% de rendimiento (Tabla 1, entrada 2). El

rendimiento no mejoró al utilizar cantidades menores de ambos catalizadores (Tabla 1, entrada 3).

Tanto el dihidruro de rutenio como el ácido de Brønsted son necesarios para la generación del catión *N*-tosiliminio. La reacción en ausencia de de TsOH·H₂O da lugar a la isomerización del alqueno terminal hasta la formación de la tosilenamida **102aa** en un excelente rendimiento (Tabla 1, entrada 4). En ausencia del complejo de rutenio, sin embargo, el sustrato de partida no sufre ninguna transformación (Tabla 1, entrada 5).

También se estudió como el uso de diferentes proporciones de los cocatalizadores afecta a la reacción. En la isomerización de alilcarbamatos publicada por Terada (Esquema 37),¹⁰⁹ se utiliza en la mayoría de ejemplos una combinación de un 1 mol% de hidruro de rutenio con un 5 mol% de un ácido de Brønsted. Utilizando estas cargas catalíticas, la isomerización de **101aa** no se completó. Al cabo de 24 horas se observó la formación del heterociclo **103aa** con un 60% de rendimiento aislado junto con una cantidad indeterminada de la *N*-crotiltosilamida **101am**, producto de isomerización sobre una sola posición del alqueno **101aa** (Tabla 1, entrada 6). Este resultado parece indicar una cierta interacción entre el ácido y el dihidruro de rutenio. En caso de que la carga de TsOH sea mucho mayor que la de rutenio, la isomerización no se completa porque no llega a generarse enteramente la tosilenamida intermedia **102aa**, lo que demuestra una pérdida de la actividad catalítica del complejo de rutenio (Tabla 1, entradas 3 y 6). En el caso de utilizar cantidades equivalentes de ambos cocatalizadores la cicloisomerización tampoco se completa. Sin embargo, esta vez el subproducto es una mezcla termodinámica de isómeros **102aa** (Tabla 1, entrada 7). Esto parece indicar que el ácido es consumido en parte por el hidruro de rutenio por lo que ya no queda suficientemente TsOH para la generación del catión iminio a partir de **102aa**. Este efecto es aún más importante al utilizar una cantidad mayor de rutenio que de ácido de Brønsted (Tabla 1, entrada 8), obteniéndose únicamente un 11% de **103aa**. En conclusión, los resultados apuntan a que para la generación del catión iminio se necesita una cantidad de ácido ligeramente superior a la de rutenio. Una diferencia de un 2% entre ambos cocatalizadores parece ser la óptima. Sin embargo,

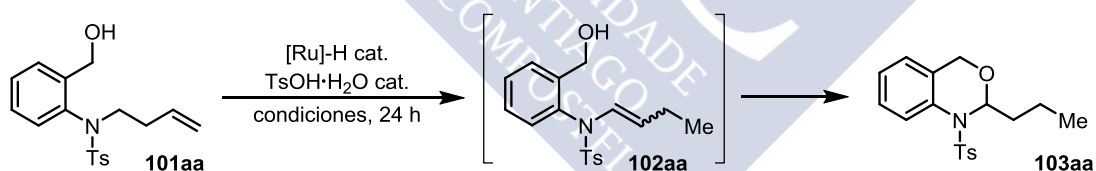
un incremento de la cantidad de rutenio manteniendo esta diferencia de carga catalítica no mejoró los resultados obtenidos (Tabla 1, entrada 9).

La temperatura también juega un papel importante en el proceso de isomerización del alqueno. Al efectuar la reacción a una temperatura de 70 °C se obtiene **103aa** con un 41% de rendimiento (Tabla 1, entrada 10). La presencia de la *N*-crotiltosilamida **101am** muestra que la bajada de rendimiento es debida a una isomerización incompleta del alqueno y que temperaturas altas incrementan la actividad catalítica del dihidruro de rutenio. Una bajada incluso leve de la temperatura de reacción tiene un efecto apreciable sobre el rendimiento de **103aa** (Tabla 1, entrada 11).

Finalmente se ha probado a generar el catión *N*-tosiliminio en otros disolventes. La reacción en tolueno funciona de manera similar que en THF (Tabla 1, entrada 12). Sin embargo al subir la temperatura hasta 110 °C no se observó un incremento marcado del rendimiento de la cicloisomerización (Tabla 1, entrada 13). Con el uso de otros disolventes como DCE, CH₂Cl₂ y DMF disminuyó la capacidad del complejo de rutenio a isomerizar el alqueno sobre varias posiciones (Tabla 1, entradas 14, 15 y 16).

4.1.2.2 Optimización del hidruro de rutenio

Tabla 2: Cicloisomerización con otros hidruros de rutenio.



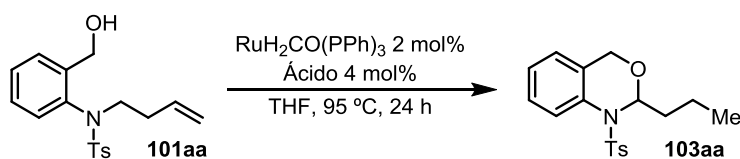
entrada ^a	[Ru]-H	TsOH·H ₂ O	disolvente	temp.	rendimiento ^b
1	RuH ₂ (CO)(PPh ₃) ₃ 2 mol%	4 mol%	THF	95 °C	103aa 88%
2	RuHCl(CO)(PPh ₃) ₃ 2 mol%	4 mol%	THF	95 °C	103aa 63% ^c
3	RuHCl(CO)(PPh ₃) ₃ 2 mol%	4 mol%	tolueno	110 °C	103aa 77%
4	RuHCl(CO)(PPh ₃) ₃ 1 mol%	5 mol%	tolueno	110 °C	103aa 12% ^c
5	[RuH(CO)(PPh ₃) ₂ (MeCN) ₂]BF ₄ 2 mol%	4 mol%	THF	95 °C	103aa 48% ^c

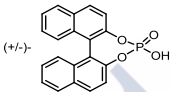
a) Condiciones de reacción: **101aa** (0.25 mmol), RuH₂(CO)(PPh₃)₃ y TsOH·H₂O en 0,5 mL de disolvente (0,5M) durante 24 h. b) Rendimientos aislados. c) Se observa la formación de la *N*-crotiltosilamida **101am** en el ¹H RMN del crudo de reacción.

La cicloisomerización de **101aa** también se probó utilizando cantidades catalíticas de $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$. Este complejo fue utilizado tanto por Terada^{109,110} como por Nielsen^{113b} para la formación de sales de iminio a partir de sistemas *N*-alílicos. Sin embargo, resultó ser menos efectivo que el $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ en la cicloisomerización de **101aa**. Bajo las condiciones optimizadas, el monohidruro de rutenio da lugar a la formación de la 3,1-benzoxacina **103aa** en un 63% de rendimiento (Tabla 2, entrada 2). Se observó una mayor actividad del complejo de rutenio al efectuar la reacción a 110 °C en tolueno (Tabla 2, entrada 3); aún así, este resultado está por debajo del obtenido por el dihidruro. También se probaron condiciones similares a las de Terada,¹⁰⁹ pero en este caso **103aa** se aisló en un bajo 12% (Tabla 2, entrada 4). Este resultado parece indicar una vez más que cantidades comparativamente altas de $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ merman la actividad catalítica del complejo de rutenio, en este caso el $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ resultó ser más sensible a ello que el $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$. Finalmente, el empleo del complejo de rutenio catiónico $[\text{RuH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\text{MeCN})_2]\text{BF}_4$ tampoco mejoró los resultados obtenidos con los complejos de rutenio neutros (Tabla 2, entrada 5).

4.1.2.3 Optimización del ácido

La optimización se remató utilizando diferentes ácidos de Brønsted y de Lewis. Los resultados muestran que la cicloisomerización funciona mejor con ácidos de Brønsted fuertes (Tabla 3, entradas 1-4). El empleo de un ácido carboxílico como el TFA dio lugar a la formación de una mezcla de isómeros de **101aa** de entre los cuales únicamente se aisló un 35% del heterociclo **103aa** (Tabla 3, entrada 5). A continuación se estudió la adición de una serie de sales de triflato. En presencia de los triflatos de iterbio, indio y escandio se obtuvo la 3,1-benzoxacina **103aa** con rendimientos comprendidos entre el 70 y 73% (Tabla 3, entradas 6-8). Los rendimientos obtenidos con las sales de bismuto y zinc fueron sin embargo más bajos (Tabla 3, entradas 9 y 10). Finalmente, el mejor resultado fue obtenido con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (Tabla 3, entrada 11). No obstante, se ha optado por utilizar el $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ como cocatalizador dado que es más sencillo de manipular y que tampoco hay una gran diferencia de rendimiento entre el uso de una especie u otra.

Tabla 3: Optimización de la reacción con diferentes ácidos.

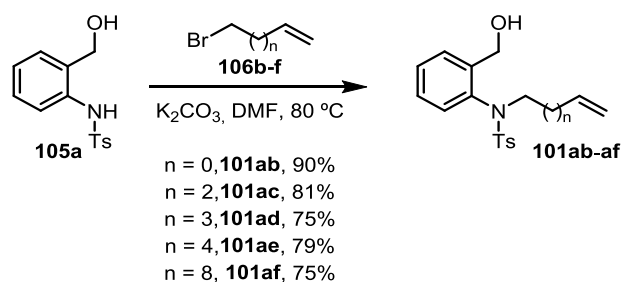
entrada ^a	ácido	rendimiento ^b
1	TsOH·H ₂ O	88%
2	HF ₄ ·OEt ₂	87%
3	TfOH	86%
4		80%
5	TFA	35%
6	Yb(OTf) ₃	70%
7	In(OTf) ₃	73%
8	Sc(OTf) ₃	70%
9	Bi(OTf) ₃	31%
10	Zn(OTf) ₃	54%
11	BF ₃ ·OEt ₂	90%

a) Condiciones de reacción: **101aa** (0.25 mmol), RuH₂(CO)(PPh₃)₃ y TsOH·H₂O en 0,5 mL de disolvente (0,5M) durante 24 h. b) Rendimientos aislados.

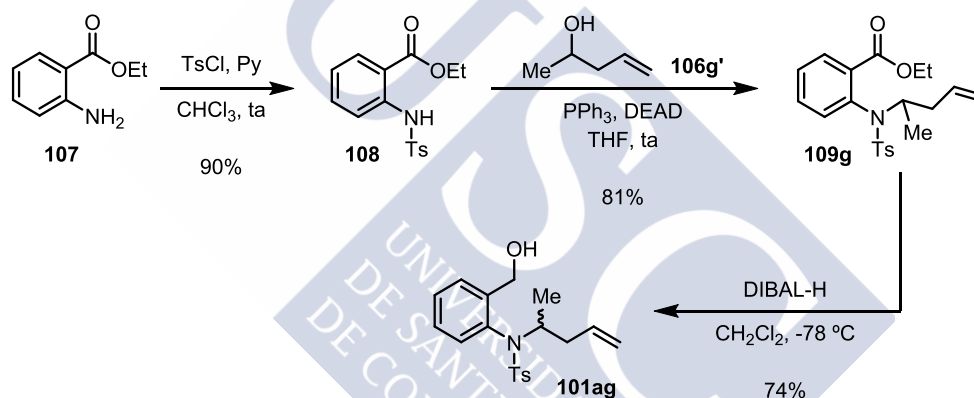
En conclusión, la combinación de un 2 mol% de RuH₂(CO)(PPh₃)₃ y de un 4 mol% de TsOH·H₂O en THF a 95 °C durante 24 horas son las condiciones óptimas de generación del catión iminio mediante la isomerización de **101aa**.

4.1.3 Alcance de la isomerización del alqueno

Tras haber optimizado la reacción con el sustrato *N*-homoalílico **101aa** se estudió si la sal de iminio podía ser formada mediante la isomerización del alqueno sobre distancias más largas. Para ello se han preparado los sustratos **101ab-af** variando el número de grupos metilenos entre el doble enlace carbono-carbono y el átomo de nitrógeno. Todos los sustratos han sido preparados mediante la alquilación de **105a** en medio básico con los bromoalquenos **106b-f**. (Esquema 48).

Esquema 48: Síntesis de los sustratos **101ab-ag**.

Además, también se sintetizó el sustrato **101ag**, en el cual la cadena alquílica está sustituida con un grupo metilo en la posición α al nitrógeno. Tras la sulfonilación de **107**, una reacción de Mitsunobu de **108** con el alcohol **106g'** dio lugar a la sulfonamida homoalílica **109g**.¹¹⁸ La síntesis de **101ag** se completó mediante la reducción del grupo ester con DIBAL-H (Esquema 49).

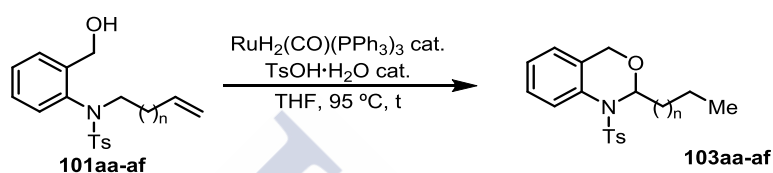
Esquema 49: Síntesis del sustrato **101ag**

De modo previsible, con las condiciones de reacción optimizadas para la *N*-homoaliltosilanilida **101aa** se logró la cicloisomerización de la *N*-aliltosilanilida **101ab** con un rendimiento excelente (Tabla 4, entrada 1). Al aumentar la distancia entre el alqueno y el átomo de nitrógeno en los sustratos **101ac** y **101ad** se necesitó también incrementar el tiempo de reacción hasta las 48 horas para lograr un rendimiento de los productos **103ac** y **103ad** en torno al 80% (Tabla 4, entradas 3 y 4). Con el sustrato **101ae**, en el que 5 grupos metilenos separan el alqueno del átomo de nitrógeno, se necesitó doblar la carga catalítica del dihidruro de rutenio para lograr un buen rendimiento de **103ae** (Tabla 4, entrada 5). Finalmente, se pudo observar la formación del catión iminio mediante una isomerización del alqueno sobre 9 posiciones al partir

¹¹⁸ Terada, Y.; Arisawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1269.

del sustrato **101af**. Se obtuvo la 3,1-benzoxacina **103af** con un 42% de rendimiento tras 6 días de reacción y utilizando un 4 mol% del dihidruro de rutenio (Tabla 4, entrada 6). Un rendimiento similar se obtuvo doblando la carga catalítica del complejo de rutenio en una reacción de 3 días (Tabla 4, entrada 7). Se observa en estos dos últimos resultados una relación directamente proporcional entre la cantidad de $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ utilizado y la velocidad de la reacción.

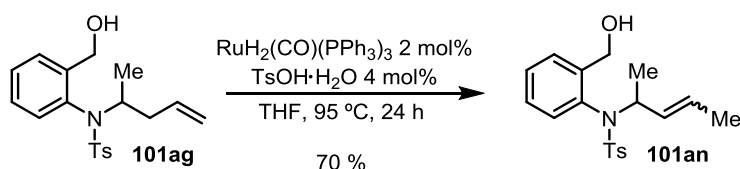
Tabla 4: Alcance de la isomerización del alqueno.



entrada ^a	sustrato	$\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	$\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	t	rendimiento ^b
1	101ab , n = 0	2 mol%	4 mol%	24 h	103ab 93%
2	101aa , n = 1	4 mol%	4 mol%	24 h	103aa 88%
3	101ac , n = 2	2 mol%	4 mol%	48 h	103ac 82%
4	101ad , n = 3	2 mol%	4 mol%	48 h	101ad 76%
5	101ae , n = 4	4 mol%	6 mol%	48 h	103ae 80%
6	101af , n = 8	4 mol%	6 mol%	6 d	103af 42%
7	101af , n = 8	8 mol%	10 mol%	3 d	103af 41%

a) Condiciones de reacción: **101aa-af** (0.25 mmol), $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 0,5 mL de disolvente (0,5M). b) Rendimientos aislados.

La isomerización del sustrato **101ag** con una sustitución en la cadena alquílica también fue estudiada. En caso de ocurrir, el atrapado del posible catión *N*-tosiliminio daría lugar a la formación de un centro cuaternario. Pero desafortunadamente, bajo las condiciones optimizadas, no se observó la formación de la 3,1-benzoxacina. En vez de ello se observó la formación del compuesto **101an**, resultado de una isomerización de la olefina sobre una sola posición. Este producto fue aislado en un 70% como una mezcla de isómeros (Esquema 50).

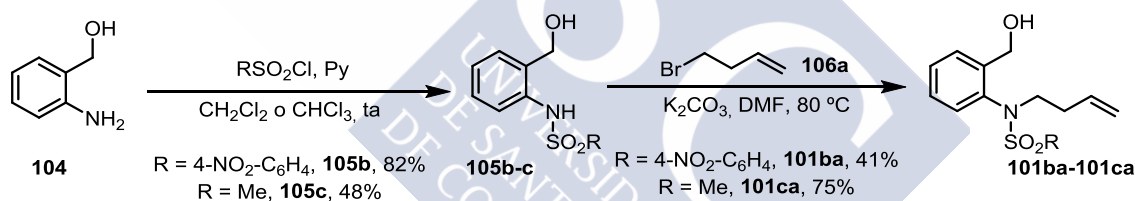
Esquema 50: Reacción del sustrato **101ag**.

4.1.4 Efecto del grupo protector del nitrógeno

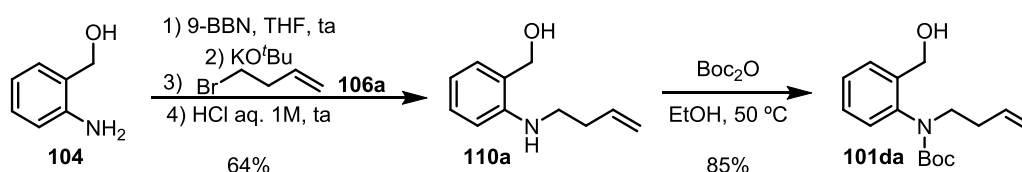
Se ha comprobado que un catión *N*-tosiliminio puede ser generado mediante la isomerización catalítica de *N*-alquénil-*N*-tosilamidas. A continuación se quiso averiguar si la formación de otro tipo de catión iminio era posible mediante esta metodología. Para ello se ha modificado el grupo protector del átomo de nitrógeno.

4.1.4.1 Síntesis de los sustratos de partida

En primer lugar, se prepararon las sulfonilamidas **101ba** y **101ca** de manera similar a la tosilamida **101aa** mediante la sulfonilación de **104** seguido de la alquilación de **105b-c** con 4-bromo-1-buteno **106a** en medio básico (Esquema 51).

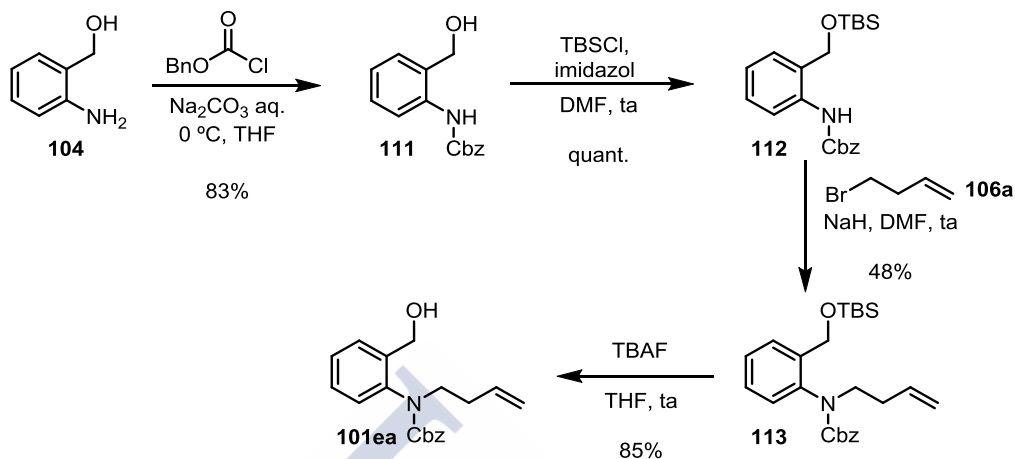
Esquema 51: Síntesis de las *N*-sulfonilamidas **101ba-ca**.

La síntesis de la anilina protegida con un grupo *t*-butoxicarbonilo (Boc) **101da** se llevó a cabo en dos etapas. En primer lugar la coordinación de **104** al 9-BBN se utilizó para monoalquilar selectivamente el átomo de nitrógeno.¹¹⁹ El producto **101da** se obtuvo finalmente tras proteger la anilina **110a** con Boc₂O (Esquema 52).

Esquema 52: Síntesis de la *N*-*t*-butoxicarbonilamida **101da**.

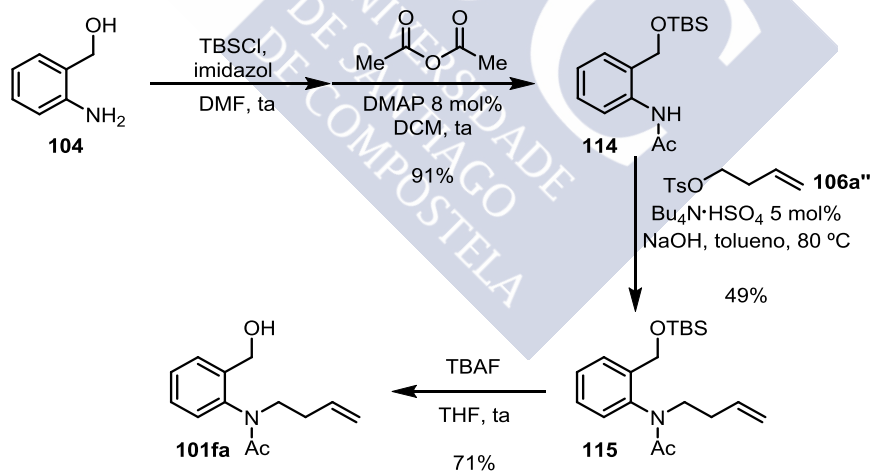
¹¹⁹ a) Bar-Haim, G.; Kol, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3549. b) Bendorf, H. D.; Ruhl, K. E.; Shurer, A. J.; Shaffer, J. B.; Duffin, T. O.; LaBarte, T. L.; Maddock, M. L.; Wheeler, O. W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1275.

Para realizar la síntesis de la anilina protegida con el grupo carboxibencilo (Cbz) **101ea**, se ha optado por proteger el alcohol bencílico en **111** con TBSCl antes de efectuar la alquilación con **106a** (Esquema 53).



Esquema 53: Síntesis de la *N*-benciloxicarbonilamida **101da**.

Por último, se preparó la anilina sustituida con un grupo acetilo **101fa**. De nuevo, se optó por proteger el alcohol bencílico con TBSCl previamente a efectuar la alquilación de **114** con **106a''** (Esquema 54).¹²⁰

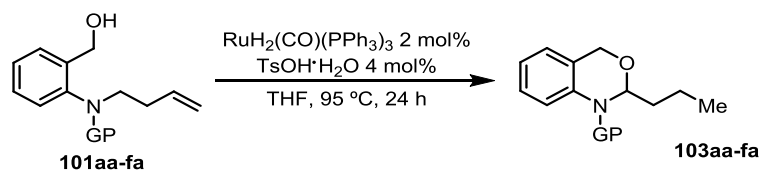


Esquema 54: Síntesis de la acetamida **101fa**.

¹²⁰ Larquetoux, L.; Kowalska, J. A.; Six, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3517.

4.1.4.2 Alcance de la funcionalización del átomo de nitrógeno

Tabla 5: Alcance de la reacción con diferentes grupos protectores del átomo de nitrógeno.



entrada ^a	GP	rendimiento ^b
1	Ts, 101aa	103aa 88%
2	Ns, 101ba	103ba 76%
3	Ms, 101ca	103ca 80%
4	Boc, 101da	103da 90%
5	Cbz, 101ea	103ea 0% ^c
6	Ac, 101fa	103fa 0% ^c

a) Condiciones de reacción: **101aa-fa** (0.25 mmol), RuH₂(CO)(PPh₃)₃ y TsOH·H₂O en 0,5 mL de THF (0,5M) a 95 °C durante 24 h. b) Rendimientos aislados. c) Obtención de una mezcla compleja.

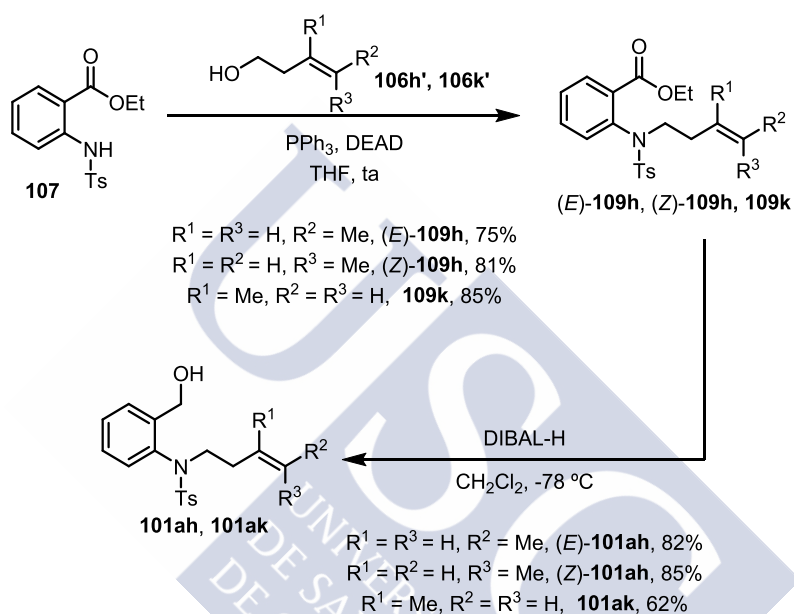
Se sometieron los sustratos **101ba-fa** a las condiciones de cicloisomerización optimizadas para **101aa**. La ciclación mediante formación de un catión *N*-sulfoniliminio tuvo lugar a partir de los sustratos **101ba** y **101ca** en buenos rendimientos (Tabla 5, entradas 2 y 3). También el sustrato **101da**, con el átomo de nitrógeno protegido con Boc, dio lugar a la formación de la 3,1-benzoxacina correspondiente **103da** en un excelente 90% de rendimiento (Tabla 5, entrada 4). Sin embargo, los sustratos **101ea** y **101fa**, con los grupos Cbz y acetilo, dieron lugar a la formación de mezclas complejas en las que no se ha observado la formación de las 3,1-benzoxacinas **103ea** y **103fa** correspondientes (Tabla 5, entradas 5 y 6). Los resultados indican que estos sustratos reaccionan por otra vía no identificada bajo las condiciones optimizadas.

4.1.5 Alcance de la reacción con alquenos sustituidos

Hasta ahora solo se ha experimentado la formación del catión iminio partiendo de alquenos terminales. En este apartado se va a tratar de determinar como la sustitución del alqueno en los sustratos de partida afecta a la reacción.

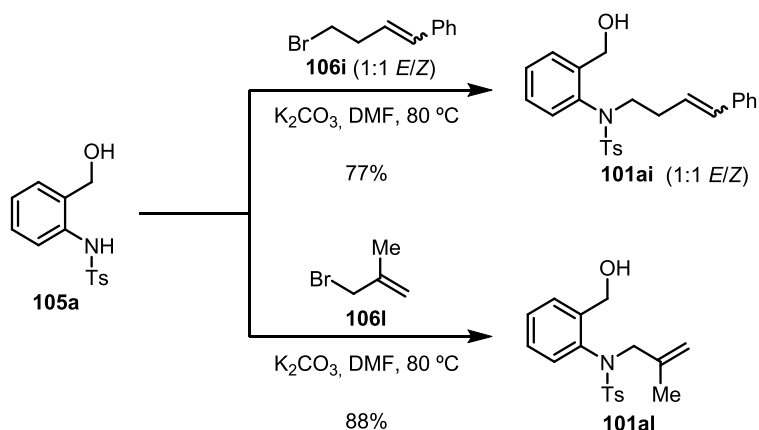
4.1.5.1 Síntesis de los sustratos

Para el estudio de la cicloisomerización se sintetizó una serie de tosilamidas homoalílicas en las cuales la olefina está disustituida. Las tosilamidas (E)- y (Z)-**101ah** y **101ak** fueron sintetizadas de manera similar a **101ag**. La reacción de Mitsunobu de **107** con los alcoholes **106h'** y **106k'** dio lugar a la formación de las sulfonamidas homoalílicas **109h** y **109k**.¹¹⁸ La reducción del grupo ester con DIBAL-H dio lugar a los sustratos deseados **101ah** y **101ak** (Esquema 55).

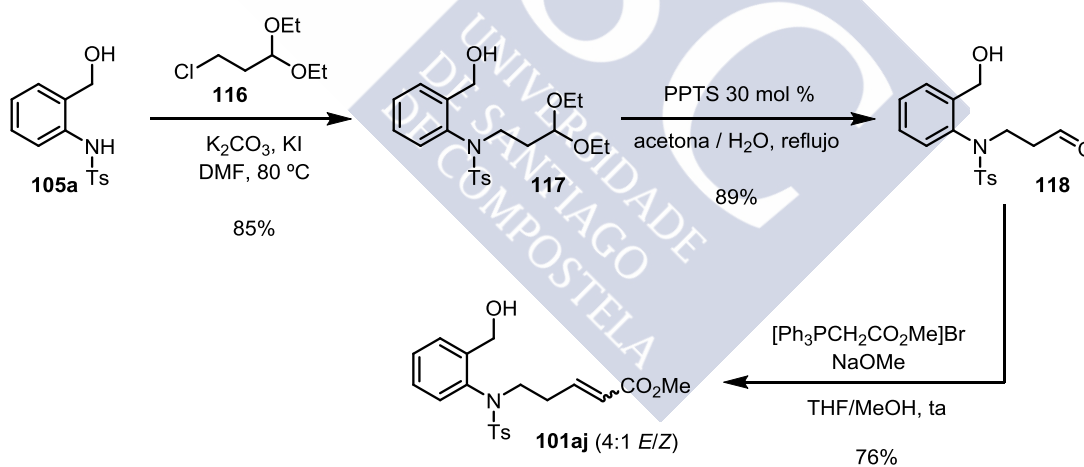


Esquema 55: Síntesis de los alquenos disustituidos **101ah** y **101ak**.

La preparación del sustrato **101ai** (alqueno 1,2-disustituido con un grupo fenilo) así como del sustrato **101al** (alqueno alílico 1,1-disustituido) se realizó mediante la alquilación en medio básico de **105a** con los bromoalquenos **106i** y **106l** (Esquema 56).

Esquema 56: Síntesis de los alquenos disustituidos **101ai** y **101al**.

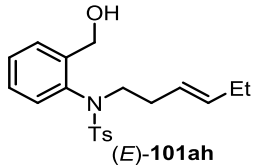
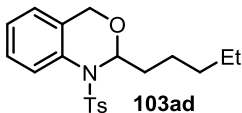
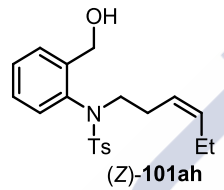
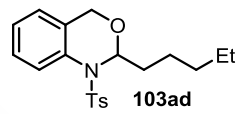
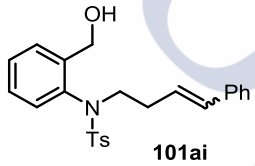
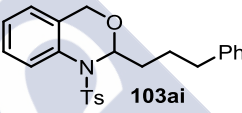
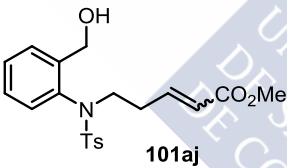
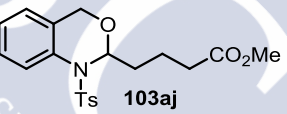
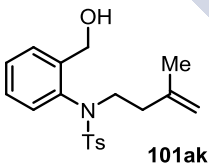
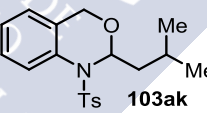
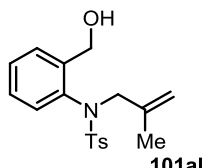
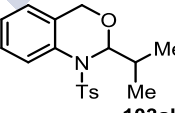
Finalmente, el sustrato con un ester α,β -insaturado **101aj** fue obtenido mediante una síntesis en tres etapas. La alquilación de **105a** con el acetal dietílico del 3-cloropropanal **116** dio lugar a la tosilamida acetálica **117**, cuya hidrólisis generó la 3-(oxopropil)-tosilamida **118**. El alqueno α,β -insaturado **101aj** fue obtenido directamente mediante una reacción de Wittig sin necesidad de proteger el alcohol bencílico (Esquema 57).

Esquema 57: Síntesis del alqueno α,β -insaturado **101aj**.

4.1.5.2 Alcance de la reacción con alquenos disustituidos

Se utilizaron los alquenos disustituidos **101ah-al** como sustratos de partida en el proceso de cicloisomerización bajo las condiciones optimizadas.

Tabla 6: Alcance de la reacción con alquenos disustituidos.

entrada ^a	sustrato	producto	rendimiento ^b
1	 (<i>E</i>)- 101ah	 103ad	80%
2	 (<i>Z</i>)- 101ah	 103ad	71%
3	 101ai	 103ai	82% ^c
4	 101aj	 103aj	78%
5	 101ak	 103ak	0% ^d
6	 101al	 103al	50% ^d

a) Condiciones estándar de reacción: **101ah-al** (0.25 mmol), RuH₂(CO)(PPh₃)₃ 2 mol% y TsOH·H₂O 4 mol% en 0,5 mL de THF (0,5M) a 95 °C durante 24 h. b) Rendimientos aislados. c) RuH₂(CO)(PPh₃)₃ 5 mol%, TsOH·H₂O 7 mol% d) RuH₂(CO)(PPh₃)₃ 10 mol%, TsOH·H₂O 12 mol% en tolueno (0,5 M) a 110 °C durante 72 h.

La formación de un catión *N*-tosiliminio tuvo lugar tanto a partir del alqueno (*E*)-**101ah** como de su estereoisómero (*Z*)-**101ah** (Tabla 6, entradas 1 y 2). Ambos sustratos fueron transformados en la 3,1-benzoxazina **103ad** bajo las condiciones de

cicloisomerización. Este compuesto también había sido obtenido previamente a partir del alqueno terminal **101ad** (Tabla 4, entrada 4). La isomerización tuvo lugar igualmente a partir de alquenos conjugados. Sin embargo, la reacción con el estireno **101ai** necesitó el uso de una carga catalítica más elevada para alcanzar un 82% de rendimiento de **103ai** (Tabla 6, entrada 3). No obstante, la isomerización del ester α,β -insaturado **101aj** transcurrió con un buen rendimiento de **103aj** bajo las condiciones estándar de reacción (Tabla 6, entrada 4).

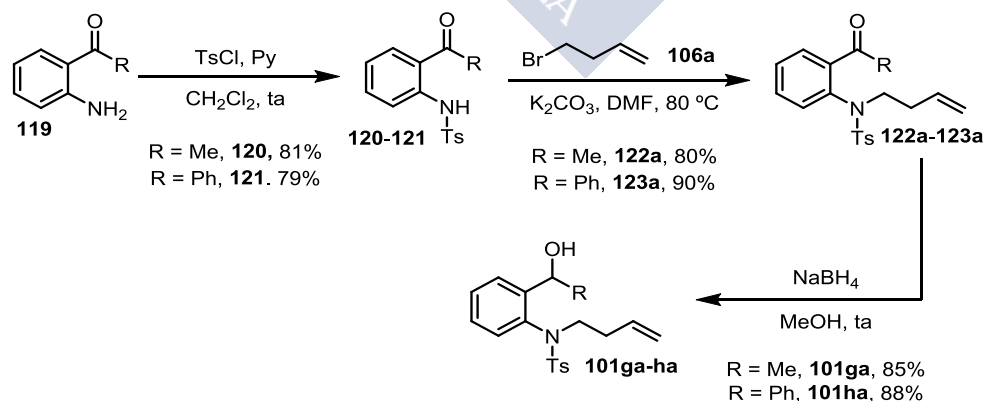
La cicloisomerización de alquenos 1,1 disustituidos fue mucho más difícil. La formación del catión *N*-tosiliminio no tuvo lugar a partir del sustrato **101ak**, aún empleando un 10 mol% del catalizador de rutenio y calentando la mezcla en tolueno a 110 °C durante 3 días. En estas condiciones más drásticas de reacción sí que se pudo observar la cicloisomerización del sustrato alílico análogo **101al**. Aún así, el producto **103al** solo pudo ser obtenido con un 50% de rendimiento aislado.

4.1.6 Ciclación con alcoholes bencílicos sustituidos

A continuación se estudió la cicloisomerización con alcoholes secundarios y terciarios.

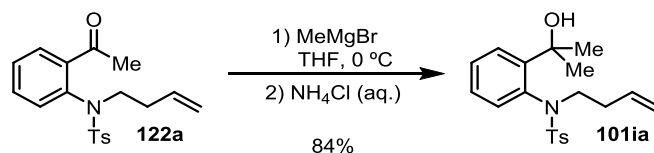
4.1.6.1 Síntesis de los sustratos

Los alcoholes sustituidos **101ga-ia** fueron sintetizados a partir de las aminocetonas **119**. Tras su tosilación en condiciones habituales y su alquilación posterior en medio básico, se obtuvieron las cetonas **122a** y **123a** con buenos rendimientos (Esquema 58).



Esquema 58: Síntesis de los sustratos **101ga** y **101ha**.

Los alcoholes secundarios **101ga** y **101ha** fueron obtenidos tras la reducción de las cetonas correspondientes. El alcohol terciario **101ia** fue obtenido tras el tratamiento de la cetona **122a** con bromuro de metilmagnesio (Esquema 59).



Esquema 59: Síntesis de **101ia**.

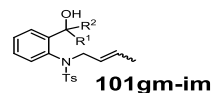
4.1.6.2 Cicloisomerización de alcoholes sustituidos

Los alcoholes sustituidos **101ga**, **101ha** y **101ia** se utilizaron como sustratos de partida en las condiciones de cicloisomerización.

Tabla 7: Ciclación con alcoholes sustituidos.

entrada ^a	sustrato	producto	rendimiento ^{b,d}
1			70% (rd 1,7 : 1)
2			71% ^c (rd 1,8 : 1)
3			62% ^c

a) Condiciones estándar de reacción: **101ga** (0.25 mmol), RuH₂(CO)(PPh₃)₃ 2 mol% y TsOH·H₂O 4 mol% en 0,5 mL de THF (0,5M) a 95 °C durante 24 h. b) Rendimientos aislados. c) RuH₂(CO)(PPh₃)₃ 10 mol%, TsOH·H₂O 12 mol% en tolueno a 110 °C durante 24 h. d) Se observa la formación de las *N*-crotiltosilamidas **101gm-im** como productos secundarios de la reacción.



El alcohol secundario **101ga** dio lugar a **103ga** bajo las condiciones optimizadas en un rendimiento del 70%. Sin embargo, la cicloisomerización de **101ha** casi no tuvo lugar en esas mismas condiciones. Se necesitó incrementar la carga catalítica y calentar la mezcla a 110 °C para obtener la 3,1-benzoxacina **103ha** con un 71% al cabo de 24

horas. La ciclación de ambos alcoholes secundarios ocurrió con una baja diastereoselectividad (Tabla 7, entradas 1 y 2).

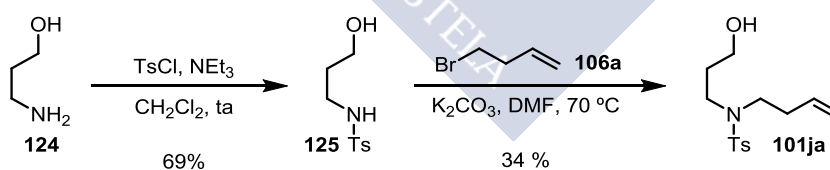
El alcohol terciario **101ia** también necesitó el empleo de una carga catalítica más elevada para obtener **103ia** con un 62% tras 24 horas de reacción (Tabla 7, entrada 3). En todos los casos se han observado la formación de las *N*-crotiltosilamidas **101gm**, **101hm** y **101im** como productos secundarios. Estos compuestos derivan de la isomerización del alqueno sobre una sola posición. Su presencia indica que la naturaleza del alcohol bencílico afecta al curso de la reacción, a mayor sustitución en el mismo se ralentiza el proceso de isomerización del doble enlace carbono-carbono a lo largo de la cadena alquímica, probablemente a causa de un mayor impedimento estérico.

4.1.7 Formación de otros *N,O*-acetales cíclicos

A continuación se exploró el atrapado de un catión *N*-tosiliminio por un grupo hidroxilo para preparar una serie de heterociclos diferente a las 3,1-benzoxacinas.

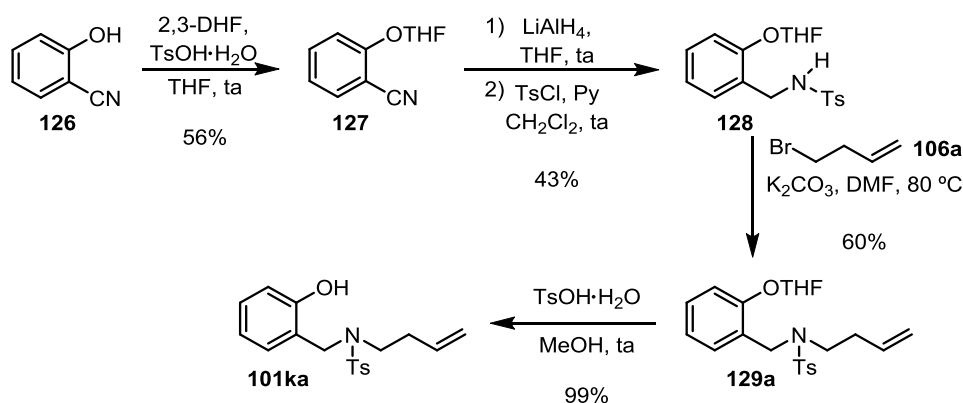
4.1.7.1 Síntesis de los sustratos de partida

Para valorar la influencia del anillo aromático en el curso de la isomerización, se sintetizó la tosilamida alifática **101ja** (Esquema 60). El procedimiento es análogo al de la síntesis del sustrato **101aa**.

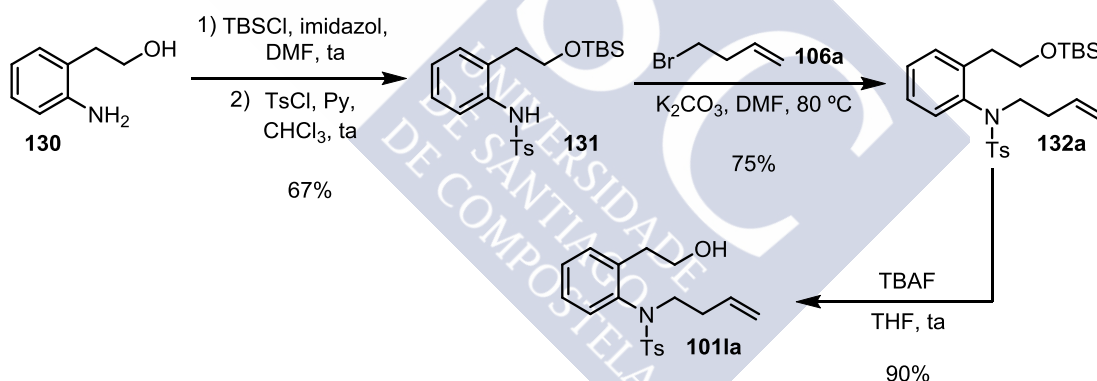


Esquema 60: Síntesis del sustrato **101ja**.

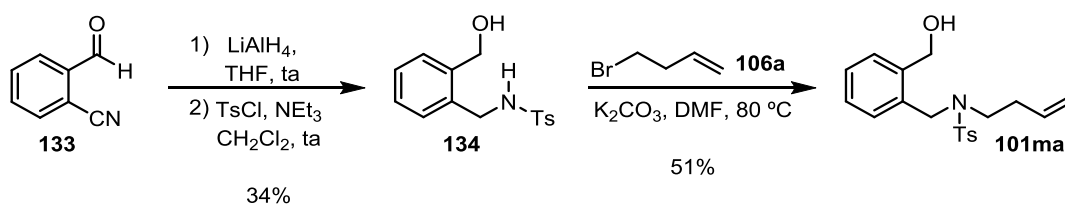
También se ha estudiado la cicloisomerización de la tosilamida fenólica **101ka**. Este compuesto ha sido sintetizado en 5 etapas a partir del 2-hidroxibenzonitrilo **126**. Tras proteger el fenol, se redujo el grupo nitrilo de **127** con LiAlH_4 . La bencilamina intermedia, sin purificar, fue tratada con cloruro de tosilo para dar **128**. Esta tosilamida bencílica se alquiló a continuación con **106a** para formar el compuesto **129a**, cuya desprotección posterior dio lugar a la tosilamida fenólica **101ka** (Esquema 61).

Esquema 61: Síntesis del sustrato **101ka**.

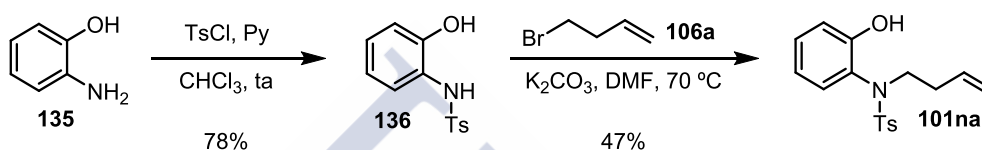
Se sintetizaron las tosilamidas hidroxialquiladas **101la** y **101ma** para explorar la cicloisomerización para formar anillos de siete miembros. En primer lugar se sintetizó el alcohol homobencílico **101la** a partir de **130**. La síntesis comenzó con las protecciones secuenciales del grupo alcohol y del átomo de nitrógeno para obtener la tosilamida **131**. La alquilación de esta con **106a** dio lugar a la formación del compuesto sililado **132a** cuya desililación posterior condujo al sustrato **101la**.

Esquema 62: Síntesis de **101la**.

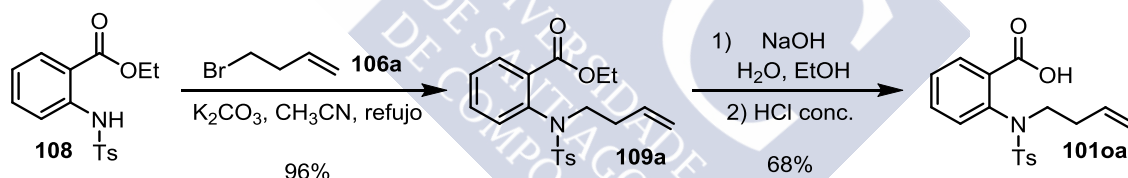
El sustrato **101ma** se obtuvo a partir de la reducción del 2-formilbenzonitrilo **133**. Tras la reducción de ambos grupos funcionales con LiAlH_4 el tratamiento de la bencilamina intermedia, sin purificar, con cloruro de tosilato permitió aislar la tosilamida bencílica **134**. Una alquilación en medio básico con **106a** dio lugar al sustrato de naturaleza bencílica **101ma** (Esquema 63).

Esquema 63: Síntesis de **101ma**.

Para la exploración de la cicloisomerización a anillos de cinco miembros se preparó el sustrato fenólico **101na** siguiendo el procedimiento habitual de protección/alquilación con **106a** (Esquema 64).

Esquema 64: Síntesis de **101na**.

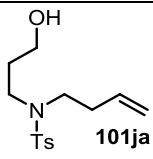
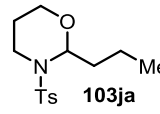
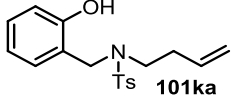
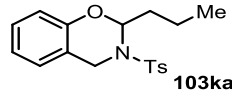
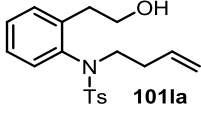
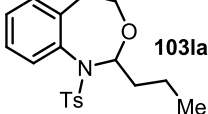
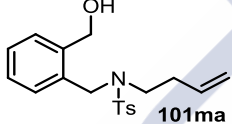
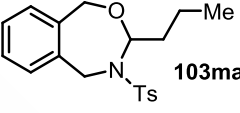
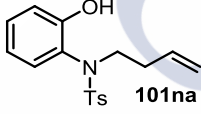
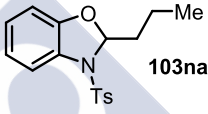
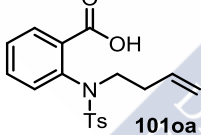
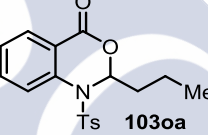
Finalmente se ha estudiado la cicloisomerización con el ácido carboxílico **101oa**. Su preparación se realizó mediante la alquilación de **108** con el bromuro **106a** seguido de la hidrólisis del ester **109a** (Esquema 65).

Esquema 65: Síntesis de **101oa**.

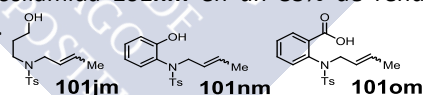
4.1.7.2 Cicloisomerización a otros *N,O*-acetales

A continuación se emplearon los sustratos **101ja-oa** en el procedimiento de cicloisomerización mediante generación de un catión iminio.

Tabla 8: Cicloisomerización a otros N,O-acetales.

entrada ^a	sustrato	producto	rendimiento ^b
1	 101ja	 103ja	59% ^c
2	 101ka	 103ka	91%
3	 101la	 103la	79%
4	 101ma	 103ma	71% ^c
5	 101na	 103na	0% ^d
6	 101oa	 103oa	37% ^e

a) Condiciones estándar de reacción: **101ka** (0.25 mmol), $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 2 mol% y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 4 mol% en 0,5 mL de THF (0,5M) a 95 °C durante 24 h. b) Rendimientos aislados. c) $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 5 mol%, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 7 mol% d) Se obtuvo la *N*-crottiltosilamida **101nm** en un 85% de rendimiento aislado. e) $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 10 mol%, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 12 mol%.



Cuando se sometió el sustrato alifático **101ja** a las condiciones estándar de reacción se observó el producto ciclado **103ja** de manera minoritaria. En estas condiciones, la reacción da lugar mayoritariamente a la formación de la *N*-crottiltosilamida **101jm**. También se observaron trazas de enamida. El efecto Torpe-Ingold desfavorable dificultaría la ciclación. Sin embargo, en este caso el procedimiento de isomerización del alqueno es el que parece estar más ralentizado. Una posible explicación de lo que sucede es que el grupo hidroxilo juegue un papel dirigiendo el complejo de rutenio mediante coordinación a una posición cercana a la del doble enlace en los sustratos aromáticos. No obstante, con un aumento de la carga catalítica se pudo aislar **103ja** en un 59% tras 24 horas de reacción (Tabla 8, entrada 1).

La formación de la 1,3-benzoxacina **103ka**, a través de un intermedio *N*-tosiliminio no conjugado, transcurrió con un rendimiento excelente a partir de **101ka** (Tabla 8, entrada 2). A continuación se analizó el proceso para la síntesis de *N,O*-acetales cíclicos de siete miembros. La 3,1-benzoxazepina **103la** pudo ser obtenida con buen rendimiento a partir del alcohol homobencílico **101la** en las condiciones estándar (Tabla 8, entrada 3). Mientras que para formar la 2,4-benzoxazepina **103ma** a partir de **101ma** en rendimientos similares se necesitó incrementar la carga catalítica (Tabla 8, entrada 4).

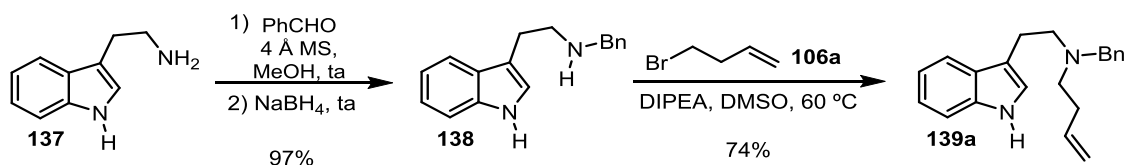
Se ha intentado también la formación de anillos de cinco miembros con esta metodología. Sin embargo, la cicloisomerización del sustrato fenólico **101na** no tuvo lugar bajo las condiciones estándar de reacción (Tabla 8, entrada 5). En su lugar se observó la formación de la *N*-crotiltosilamida **101nm** en un 85% de rendimiento. En este caso, parece que la proximidad del átomo de oxígeno fenólico impide que la isomerización del alqueno prosiga más allá de la posición alílica.

Finalmente se utilizó el ácido carboxílico **101oa** como sustrato de partida. En este caso la isomerización del alqueno no ocurrió de manera eficaz ya que se tuvo que emplear una alta carga catalítica (10 mol%) para aislar la 3,1-benzoxacin-4-ona **103oa** con un bajo 37% de rendimiento (Tabla 8, entrada 6). Utilizando cargas catalíticas más bajas la conversión es incompleta, obteniéndose la *N*-crotiltosilamida **101om** como producto mayoritario de la reacción al cabo de 24 horas.

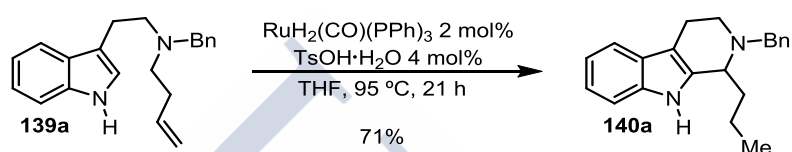
4.1.8 Síntesis de una tetrahidro- β -carbolina

Para completar el estudio del alcance de la reacción, se quiso averiguar si la generación de un catión iminio a partir de *N*-homoalilaminas podía ser utilizada para obtener una tetrahidro- β -carbolina. La síntesis de este tipo de compuestos a partir de *N*-alilaminas ya había sido previamente descrita por Nielsen¹¹³ y You.¹¹⁴

En primer lugar se sintetizó la *N*-bencil-*N*-homoaliltriptamina **139a** en dos etapas a partir de la triptamina **137**. La amina primaria de **137** fue inicialmente bencilada mediante una aminación reductora y a continuación alquilada en medio básico con **106a** para dar lugar a la amina terciaria **139a** (Esquema 66).

Esquema 66: Síntesis de **139a**.

La *N*-homoalilriptamina **139a** se calentó en una disolución de THF a 95 °C en presencia de un 2 mol% del complejo $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ y de un 4 mol% de $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Bajo estas condiciones y tras 21 horas de reacción se obtuvo la tetrahidro- β -carbolina **140a** con un 71% de rendimiento (Esquema 67).

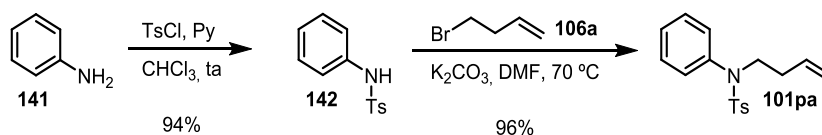
Esquema 67: Formación de la tetrahidro- β -carbolina **140a** mediante cicloisomerización de **139a**.

Este es el primer ejemplo de una síntesis de estos compuestos mediante isomerización catalítica del doble enlace carbono-carbono sobre varias posiciones.

4.1.9 Mecanismo de reacción

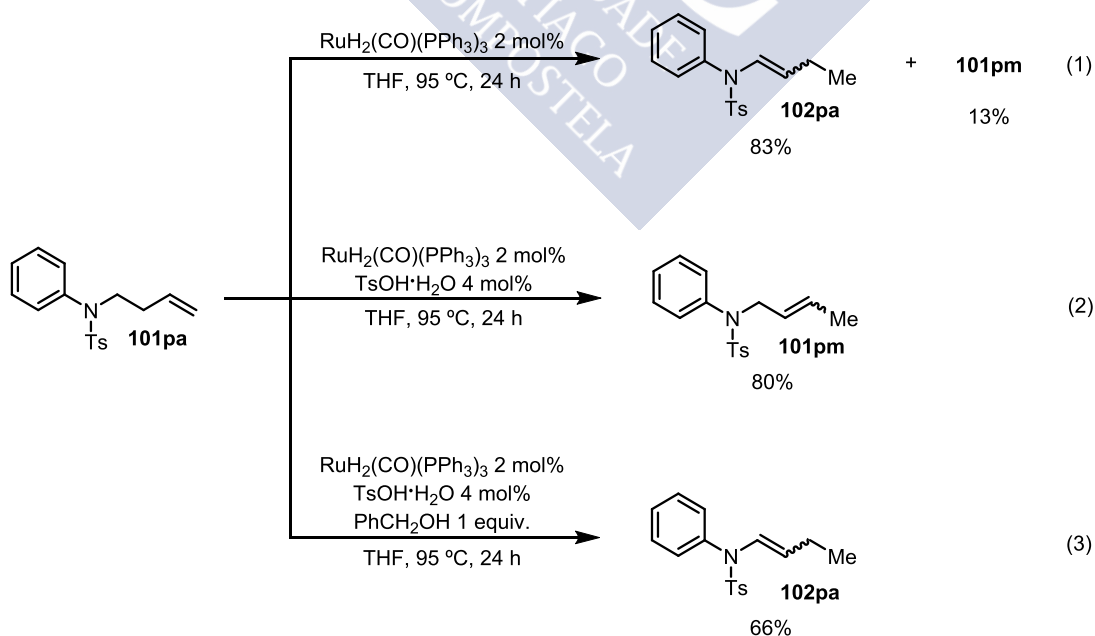
A continuación se ha querido entender porqué bajo las condiciones descritas en este trabajo la isomerización de un alqueno sobre varias posiciones puede tener lugar, incluso en presencia de ácido, mientras que este proceso no fue descrito previamente en las reacciones tándem publicadas por Terada,¹¹⁰ Nielsen^{113,117} y You.¹¹⁴

Para ello se ha decidido estudiar la isomerización del alqueno **101pa**. Este sustrato fue sintetizado de manera análoga a **101aa** mediante una secuencia de tosilación de la anilina **141** y alquilación en medio básico de **142** con **106a** (Esquema 68).

Esquema 68: Síntesis de **101pa**.

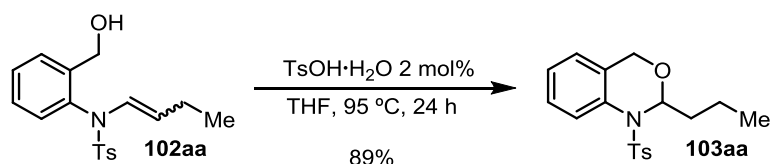
Se han realizado una serie de experimentos partiendo del sustrato **101pa** y los rendimientos obtenidos tras 24 horas de reacción a 95 °C en THF han sido medidos por ^1H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón externo.

En primer lugar, se analizó la isomerización de **101pa** en presencia del catalizador $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ en ausencia del ácido de Brønsted. Se obtuvo la tosilenamida **102pa** con un 83% de rendimiento (Esquema 69, ecuación 1). Se observa también la formación de la *N*-crotiltosilamida **101pm** (13%) como subproducto de reacción. Al repetir la reacción añadiendo 4 mol% del $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ se observó que el producto de isomerización sobre una sola posición **101pm** era obtenido con un 80% (Esquema 69, ecuación 2). De este resultado se desprende que la presencia del ácido de Brønsted inhibe el proceso de isomerización, posiblemente generando una especie de rutenio menos activa. Un resultado interesante surgió cuando la actividad del catalizador pudo ser recuperada al añadir un equivalente de alcohol bencílico. En su presencia se observó la formación de la tosilenamida **102pa** en un 66% de rendimiento, sin detectarse la presencia del compuesto **101pm** (Esquema 69, ecuación 3). El resultado obtenido indica probablemente que la presencia de alcohol impide que el catalizador de rutenio sea desactivado por el ácido de Brønsted, posiblemente actuando como ligando.



Esquema 69: Estudio mecanístico.

Finalmente, se observó la ciclación de la tosilenamida **102aa** en presencia un 2 mol% de TsOH·H₂O con un 89% de rendimiento aislado (Esquema 70). Esto confirma que las dos etapas de la cicloisomerización están catalizadas de forma independiente por el hidruro de rutenio y el ácido de Brønsted.

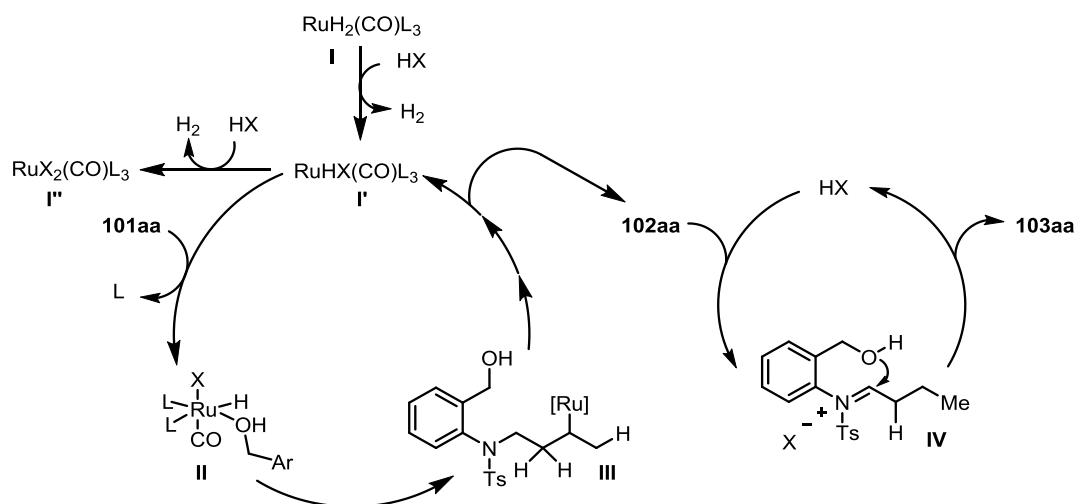


Esquema 70: Ciclación de **102aa** catalizada por un ácido de Brønsted.

A continuación se propuso un mecanismo para la cicloisomerización de **101aa** de acuerdo con los resultados obtenidos. En primer lugar, se observó que una parte del ácido de Brønsted es consumido por el dihidruro de rutenio inicial. Esto es debido a que en presencia de ácido, se genera el monohidruro de rutenio de tipo **I'**. Este tipo de reacción ácido-base entre los dos cocatalizadores ya ha sido descrito previamente por el grupo de Krische.¹²¹ En presencia de mayores cantidades de ácido, el monohidruro de rutenio **I'** puede seguir reaccionando para formar una especie de tipo **I''** inactiva. No obstante, se observó que la presencia de alcohol impide que el hidruro de rutenio sea desactivado por el medio ácido, posiblemente mediante la formación de la especie **II**. Luego, la isomerización del alqueno puede tener lugar mediante un mecanismo alquílico de manera inter- o intramolecular hasta formar la tosilenamida **102aa**.

En un segundo ciclo catalítico se genera el catión *N*-tosiliminio **IV** por protonación de la tosilenamida **102aa**. El posterior ataque del alcohol al carbono electrófilo formaría la 3,1-benzoxacina **103aa** con regeneración del ácido de Brønsted (Esquema 71).

¹²¹ Zbieg, J. R.; Yamaguchi, E.; McInturff, E. L.; Krische, M. J. *Science* **2012**, 336, 324.



Esquema 71: Propuesta mecanística.

4.2 Cicloisomerización asimétrica con ácidos fosfóricos quirales

Los ácidos fosfóricos quirales han sido recurrentemente utilizados en la α -funcionalización asimétrica de aminas mediante la generación de un catión iminio. Una combinación de estos ácidos de Brønsted con un hidruro de rutenio ya ha sido empleada en la cicloisomerización enantioselectiva de *N*-alilaminas por Terada y You.^{110,114}

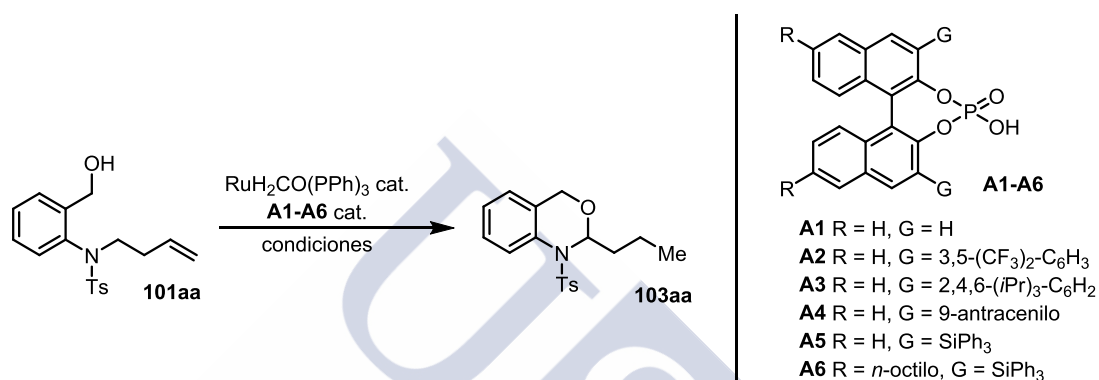
Con estos precedentes, decidimos estudiar la utilización de ácidos fosfóricos quirales en la cicloisomerización asimétrica de *N*-homoalilaminas.

4.2.1 Cicloisomerización asimétrica mediante un catión *N*-tosiliminio

En primer lugar se estudió la cicloisomerización asimétrica del sustrato **101aa**. Se utilizaron para ello una serie de ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL en combinación con el complejo $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$. En las condiciones optimizadas, pero utilizando el ácido (*S*)-**A1**, se obtuvo una mezcla racémica de la 3,1-benzoxazina **103aa** con un 80% de rendimiento (Tabla 9, entrada 1). Se pensó que la capacidad coordinante del THF podía tener una influencia negativa sobre la selectividad de la ciclación, por lo que se sustituyó el THF por tolueno. En este disolvente la reacción ya no es racémica, pero aun así los excesos obtenidos fueron muy bajos (Tabla 9, entrada 2). Para tratar de mejorar el resultado se decidió efectuar la reacción a 60 °C, pero lo

que se observó fue una caída del rendimiento de la reacción al cabo de 24 horas, en parte debida a una peor solubilidad de (*S*)-**A1** en tolueno a esa temperatura. Además, apenas se vió incrementada la enantioselectividad del producto de cicloisomerización **103aa** (Tabla 9, entrada 3). La baja selectividad observada con el ácido fosfórico (*S*)-**A1** era esperada dado que, generalmente, se necesita emplear ácidos fosfóricos con las posiciones 3 y 3' disustituidas para obtener altas enantioselectividades.

Tabla 9: Cicloisomerización asimétrica del sustrato **101aa**.



entrada ^a	[Ru]	Ácido	disolvente	temp.	t	rendimiento ^b	ee ^c
1	2 mol%	(<i>S</i>)- A1 4 mol%	THF	95 °C	24 h	80%	0%ee
2	2 mol%	(<i>S</i>)- A1 4 mol%	tolueno	95 °C	24 h	86%	6%ee
3	5 mol%	(<i>S</i>)- A1 8 mol%	tolueno	60 °C	24 h	20%	8%ee
4	2 mol%	(<i>R</i>)- A2 4 mol%	tolueno	95 °C	24 h	84%	17%ee
5	2 mol%	(<i>R</i>)- A2 4 mol%	tolueno	60 °C	36 h	64%	20%ee
6	2 mol%	(<i>R</i>)- A3 4 mol%	tolueno	60 °C	24 h	41%	-20%ee
7	2 mol%	(<i>R</i>)- A4 4 mol%	tolueno	60 °C	24 h	55%	4%ee
8	2 mol%	(<i>R</i>)- A5 4 mol%	tolueno	60 °C	24 h	89%	55%ee
9	2 mol%	(<i>R</i>)- A5 4 mol%	tolueno	95 °C	24 h	95%	48%ee
10	4 mol%	(<i>R</i>)- A5 6 mol%	tolueno	40 °C	24 h	12%	60%ee
11	2 mol%	(<i>R</i>)- A5 4 mol%	tolueno	40 °C	7 d	88%	62%ee
12 ^d	2 mol%	(<i>R</i>)- A5 4 mol%	tolueno	60 °C	24 h	62%	59%ee
13	2 mol%	(<i>R</i>)- A6 4 mol%	tolueno	60 °C	24 h	68%	55%ee

a) Condiciones de reacción: **101aa** (0.15 mmol), RuH₂(CO)(PPh₃)₃ y **A1-A6** en 0,3 mL de disolvente (0,5M). b) Rendimientos aislados. c) Determinado por HPLC. d) Reacción en 0,6 mL de tolueno (0,25M).

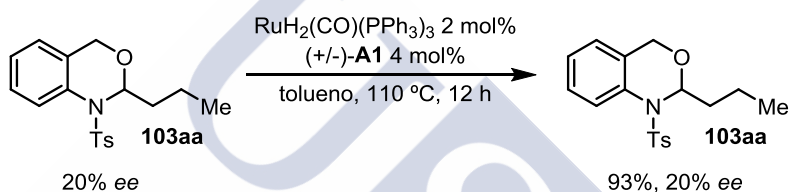
A continuación se utilizó el ácido fosfórico (*R*)-**A2** con las posiciones 3 y 3' del BINOL disustituidas con los anillos aromáticos 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃. A 95 °C se obtuvieron rendimientos similares a los observados con (*S*)-**A1** mientras que la enantioselectividad aumentó ligeramente hasta un 17%*ee* (Tabla 9, entrada 4). Al bajar la temperatura a 60 °C, se aisló **103aa** en un 64% tras 36 horas de reacción y el exceso enantiomérico apenas aumentó hasta un 20%*ee* (Tabla 9, entrada 5). Con el uso del ácido fosfórico (*R*)-**A3**, conocido como (*R*)-TRIP, no mejoró el rendimiento ni la selectividad de la reacción. De nuevo, **103aa** fue obtenido con un 20%*ee* aunque favorable al otro enantiómero del observado con (*R*)-**A2** (Tabla 9, entrada 6). Con el ácido (*R*)-**A4** disustituido con grupos 9-antracénilos se observó una caída de la selectividad obteniéndose la 3,1-benzoxacina con un 4%*ee*, un resultado casi racémico (Tabla 9, entrada 7).

El ácido fosfórico sustituido con grupos trifenílsililo (*R*)-**A5** fue el que mejor resultado dio en la cicloisomerización catalítica de **101aa**. Con este catalizador no solo aumentó considerablemente la enantioselectividad hasta un 55%*ee* sino que también mejoró el proceso de isomerización del alqueno obteniéndose **103aa** con un 89% de rendimiento a una temperatura de 60 °C (Tabla 9, entrada 8). En comparación, con la combinación de RuH₂(CO)(PPh₃)₃ y TsOH·H₂O solo se pudo aislar **103aa** en un 41% al efectuar la reacción a 70 °C en THF (Tabla 1, entrada 10). Así pues, el uso de (*R*)-**A5** parece aumentar la actividad del complejo de rutenio hacia la isomerización del alqueno, a priori mediante la formación de un complejo de tipo I' y II (Esquema 71).

La reacción a 95 °C con (*R*)-**A5** dio el mejor resultado en cuanto a rendimiento obteniéndose **103aa** con un 95%. Sin embargo, esto ocurrió en deterioro de la enantioselectividad que bajó hasta un 48%*ee* (Tabla 9, entrada 9). A continuación se bajó la temperatura de reacción hasta los 40 °C para tratar de aumentar el exceso enantiomérico. A esta temperatura se pudo obtener el compuesto **103aa** con un 60%*ee* pero el rendimiento de la reacción bajó considerablemente aún doblando la carga catalítica de rutenio (Tabla 9, entrada 10). Un buen rendimiento se obtuvo tras una semana de reacción a esa temperatura, utilizando únicamente un 2 mol% se pudo aislar el producto **103aa** en un 88% con un 62%*ee* (Tabla 9, entrada 11). También se efectuó la reacción en condiciones más diluidas, aunque no mejoró la selectividad ni el

rendimiento del proceso de cicloisomerización (Tabla 9, entrada 12). Finalmente, se sintetizó el ácido fósfórico (*R*)-**A6** con las posiciones 6 y 6' disustituidas con cadenas alquílicas. Sin embargo, su utilización tampoco tuvo ningún efecto sobre la reacción comparado con (*R*)-**A5** (Tabla 9, entrada 13).

Para conocer la estabilidad de la 3,1-benzoxazina **103aa** en las condiciones de reacción, se calentó el producto de reacción obtenido utilizando el ácido (*R*)-**A2** (Tabla 9, entrada 5) en presencia de cantidades catalíticas de una mezcla racémica del ácido (+/-)-**A1** y de $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ en tolueno a 110 °C. Tras 12 horas, no se observó disminución del exceso enantiomérico del producto **103aa**. Esto indica que, una vez formada, la 3,1-benzoxazina no racemiza en las condiciones de reacción (Esquema 72).

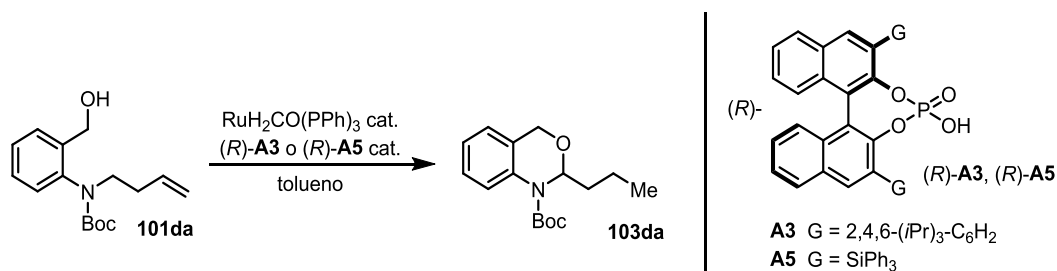


Esquema 72: Irreversibilidad de la ciclación.

4.2.2 Cicloisomerización asimétrica mediante un catión *N*-alcoxycarboniliminio

Tras intentar la cicloisomerización asimétrica de **101aa** con ácidos fosfóricos quirales sin obtener selectividades óptimas, se decidió cambiar de sustrato de partida. Se ha optado por emplear el *N*-homoalilcarbamato **101da** con el átomo de nitrógeno protegido con un grupo Boc.

Para comenzar, se empleó el ácido fosfórico quiral (*R*)-**A5**, con el cual se habían obtenido los mejores resultados en la cicloisomerización de la *N*-homoaliltosilamida **101aa**. Sorprendentemente, con el uso de (*R*)-**A5** se obtuvieron mezclas racémicas de **103da** en rendimientos sensiblemente más bajos que los observados para la formación de **103aa** (Tabla 10, entradas 1 y 2). Esto indica que la selectividad de la formación de las 3,1-benzoxazinas depende de manera importante de la funcionalización del átomo de nitrógeno del catión iminio intermedio.

Tabla 10: Cicloisomerización asimétrica del sustrato **101da**.

entrada ^a	[Ru]	Ácido	temp.	t	rdto ^b	ee ^c
1	2 mol%	$(R)\text{-A5}$ 4 mol%	95 °C	24 h	84%	0%ee
2	2 mol%	$(R)\text{-A5}$ 4 mol%	60 °C	24 h	63%	1%ee
3	4 mol%	$(R)\text{-A3}$ 6 mol%	95 °C	2 d	50%	69%ee
4	4 mol%	$(R)\text{-A3}$ 6 mol%	80 °C	2 d	41%	71%ee
5	4 mol%	$(R)\text{-A3}$ 6 mol%	80 °C	3 d	58%	71%ee
6	4 mol%	$(R)\text{-A3}$ 6 mol%	80 °C	5 d	73%	71%ee
7	4 mol%	$(R)\text{-A3}$ 6 mol%	60 °C	5 d	43%	78%ee

a) Condiciones de reacción: **101da** (0.15 mmol), $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ y $(R)\text{-A3}$ o $(R)\text{-A5}$ en tolueno (0,5M). b) Rendimientos aislados. c) Determinado por HPLC.

Al cambiar el ácido fosfórico quiral $(R)\text{-A5}$ por $(R)\text{-A3}$ ($(R)\text{-TRIP}$) se pudo obtener **103da** con un 69%ee. Sin embargo, la reacción fue muy lenta siendo necesario utilizar un 4 mol% de $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ a 95 °C durante 48 horas para aislar la 3,1-benzoxacina con un 50% de rendimiento (Tabla 10, entrada 3). Se trató de mejorar la selectividad disminuyendo la temperatura, aunque solo se pudo llegar a un 71%ee efectuando la reacción a 80 °C. Además, la reacción transcurrió muy lentamente necesitándose 5 días para lograr un 73% de rendimiento de **103da** (Tabla 10, entradas 4, 5 y 6). Por último, el mejor exceso enantiomérico se obtuvo efectuando la reacción a 60 °C (78%ee), aunque la reacción transcurrió de forma muy lenta (5 días) y el rendimiento bajó al 43% (Tabla 10, entrada 7).

4.3 Conclusiones

Se ha desarrollado el primer método para la generación de un catión iminio mediante la isomerización catalítica de homoalilamidas.

- Los mejores resultados se obtuvieron utilizando el dihidruro de rutenio $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ en combinación con $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ como ácido de Brønsted. Dado que una parte del ácido es consumido por el complejo de rutenio, la carga catalítica del ácido tiene que ser más elevada que la del rutenio de manera que se pueda generar el catión iminio una vez formada la enamina. Puesto que, una cantidad de ácido demasiado elevada también es perjudicial para el proceso de isomerización, se optimizaron las cantidades relativas entre ellos siendo la diferencia del 2 mol% entre el complejo de rutenio y el ácido de Brønsted la más efectiva.
- Este proceso de catálisis dual se ha extendido a la isomerización de *N*-alquenilamidas con hasta nueve grupos metileno entre el átomo de nitrógeno y el alqueno.
- La reacción de cicloisomerización tolera bien alquenos 1,2-disustituídos, incluso cuando estos están conjugados con un grupo aromático o carbonilo. Sin embargo, no tuvo lugar la formación de un catión iminio a partir de la homoalilamida **101ak** con el alqueno 1,1-disustituído.
- Se sintetizaron una serie de diferentes *N,O*-acetales cíclicos. La presencia del anillo aromático facilita la ciclación al aproximar el alcohol al catión iminio (efecto Thorpe-Ingold favorable).
- Se demostró que la metodología también puede ser ampliada a la síntesis de tetrahydro- β -carbolinas a partir de la isomerización de homoaliltriptaminas.
- Se ha constatado que el grupo hidroxilo juega un papel importante impidiendo la desactivación del complejo de rutenio en medio ácido. En el caso de la formación de la tetrahydro- β -carbolina es posible que la amina terciaria juegue ese papel.
- Se ha estudiado la cicloisomerización enantioselectiva de los sustratos **101aa** y **101da** utilizando ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL. Se ha observado que en combinación con el ácido (*R*)-**A5**, que tiene las posiciones 3 y 3' disustituídas con grupos trifenilsililo, el complejo de rutenio es más activo en la isomerización del alqueno. Sin embargo, además de no poder obtener enantioselectividades muy altas, se ha observado que la eficacia del ácido

fosfórico depende enormemente de la sustitución del átomo de nitrógeno. El ácido fosfórico que dio la mayor selectividad en la cicloisomerización de **101aa** dio lugar a la formación de mezclas racémicas a partir de **101da**. En el futuro sería interesante estudiar la cicloisomerización asimétrica de homoalilaminas similares de tipo **139a** para formar tetrahidro- β -carbolinas de manera enantioenriquecidas.

Los resultados más relevantes de esta primera parte de la tesis fueron publicados en *Org. Lett.* **2016**, *18*, 642.







5. Parte experimental



5.1 Métodos generales

Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera inerte utilizando argón desoxigenado. Los disolventes utilizados se adquirieron ya secos sobre tamices moleculares ($\geq 99.7\%$ CG, para THF, Et₂O, CH₂Cl₂, tolueno, MeCN y DMF) o bien se secaron por destilación usando CaH₂ como agente desecante (Et₃N y piridina). Los reactivos químicos fueron obtenidos en Acros Organics Ltd., Aldrich Chemical Co. Ltd., Alfa Aesar, Fluorochem Ltd., Strem Chemicals Inc. o TCI Europe N.V.

Las reacciones a -78 °C se llevaron a cabo en baños de hielo seco y acetona.

En las cromatografías en capa fina se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck. Las manchas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm) o por tratamiento con diversas disoluciones reveladoras: *p*-anisaldehído en etanol, molibdato amónico tetrahidratado y sulfato de cerio (IV) en ácido sulfúrico acuoso (10%) [2.5:1 (en peso)/500 mL] o permanganato potásico y carbonato potásico en agua [1: 6.6 (en peso)/300mL; 5mL NaOH(5%)]. En las cromatografías en columna a presión se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck o bien óxido de aluminio Camag Brockmann I neutro (Fisher Chemical, 100-250 mesh) con los eluyentes indicados.

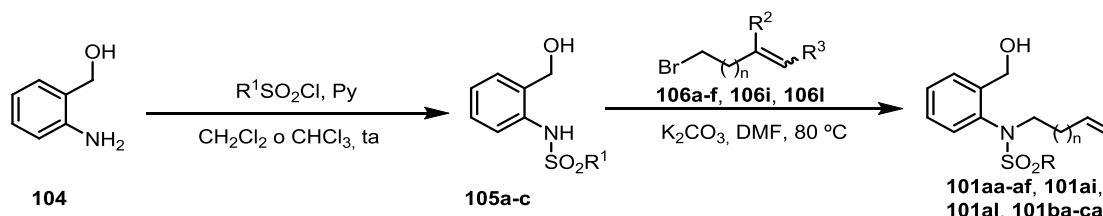
En el seguimiento de las reacciones se utilizó un equipo de Agilent de cromatografía de gases HP-6890N acoplado a un detector de masas HP-5973N, empleando las columnas DB-35MS y HP-5MS para el CG y una fuente de ionización química para el EM. Los análisis HPLC se llevaron a cabo en un equipo HP 1100 usando columnas con fase estacionaria quiral (Chiralpack IA-3 y Chiralpack IC) y mezclas de hexano/*i*PrOH como eluyente.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Varian Mercury 300 MHz, Varian Inova 400 MHz y Bruker WM-500 MHz. Se utilizaron como disolventes deuterados CDCl₃, DMSO-*d*₆ y CD₃OD indicándose en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresaron en unidades δ , en ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano o a la señal característica del disolvente y las constantes de acoplamiento *J* en Hz.

5.2 Síntesis de los sustratos de partida

5.2.1 Síntesis de los sustratos 101aa-af, 101ai, 101al, 101ba-ca

Estos compuestos fueron preparados mediante la sulfonilación del 2-(aminofenil metanol) **104**, seguido de la alquilación de las sulfonamidas **105a-c**.

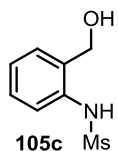


5.2.1.1 Sulfonilación del 2-(aminofenil)metanol **104**: obtención de **105a-c**

El 2-(aminofenil)metanol **104** (2.46 g, 20 mmol, 1 equiv) y TsCl (4.2 g, 22 mmol, 1.1 equiv) se disuelven en CHCl_3 (70 mL). Luego se añade piridina (2 mL, 24 mmol, 1.2 equiv) y se deja agitando la disolución durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en AcOEt (60 mL), se lava tres veces con una disolución 3M de HCl (60 mL) y una vez con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (60 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión reducida. El producto **105a** se purifica mediante una recristalización en AcOEt y se obtiene como un sólido blanco con un 91% de rendimiento (5.03 g, 18.1 mmol). $R_f = 0.25$ (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 7.84 (bs, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.02 (bs, 1H).

El 2-(aminofenil)metanol **104** (616 mg, 5 mmol, 1 equiv) y *p*-NsCl (1.22 g, 5.5 mmol, 1.1 equiv) se disuelven en CHCl_3 (18 mL). Luego se añade piridina (0.49 mL, 6 mmol, 1.2 equiv) y se deja agitando la disolución durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en AcOEt (15 mL), se lava tres veces con una disolución 3M de HCl (15 mL) y una vez con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión reducida. El producto **105b** se purifica mediante una recristalización en AcOEt y se obtiene como un sólido naranja con un 82% de rendimiento (1.27 g, 4.12 mmol). $R_f = 0.20$

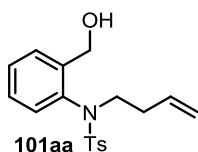
(hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.20 (bs, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.04 (bs, 1H).



A una disolución de 2-(aminofenil)metanol **104** (1.23 g, 10 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (6 mL) y a 0°C , se añade MsCl (0.81 mL, 10.5 mmol, 1.05 equiv) y piridina (1.05 mL, 13 mmol, 1.3 equiv) y se deja agitando la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se transfiere la mezcla a un embudo de extracción con H_2O (15 mL). Tras separar las fases, la fase acuosa es extraída con CH_2Cl_2 (3x 5 mL), las fases orgánicas combinadas se lavan con HCl 1M (5 mL), H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (1:1). **105c** se obtiene como un sólido blanco con un 48% de rendimiento (964 mg, 4.8 mmol). $R_f = 0.14$ (hexano/AcOEt 1:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 7.94 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.92 (s, 3H).

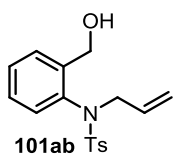
5.2.1.2 Alquilación de las sulfonamidas **105a-c**: obtención de **101aa-af**, **101ai**, **101al** y **101ba-ca**

Procedimiento general: La sulfonamida correspondiente **105a-c** (1 equiv) se disuelve en DMF (10 mL/mmol) y a continuación se añaden el bromuro de alquilo **106a-f**, **106i** ó **106l** (1.5 - 2 equiv) y K_2CO_3 (2 equiv). La reacción se calentó a 80°C durante una noche. Una vez completada la reacción, una misma cantidad de agua (10 mL/mmol) y AcOEt (10 mL/mmol) se añaden a la disolución. La fase acuosa es extraída tres veces con AcOEt (3x10 mL/mmol) y la combinación de fases orgánicas se lavan con H_2O (3x10 mL/mmol) y salmuera (2x10 mL/mmol), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (4:1).



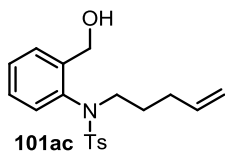
El producto **101aa** fue obtenido a partir de **105a** (3.88 g, 14 mmol) y **106a** (2.27 mL, 22.4 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 81% de rendimiento (3.78 g, 11.4 mmol) como un sólido

blanco. **Rf** = 0.33 (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.62 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.36 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.15 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 5.68 (ddt, J = 17.0, 10.5, 6.6 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 3H), 4.50 (dd, J = 12.1, 10.1 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 13.0, 8.7, 7.3 Hz, 1H), 3.16 (ddd, 13.0, 8.7, 5.2 Hz, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.01 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 144.0 (C), 142.6 (C), 137.0 (C), 134.4 (CH), 134.2 (C), 131.1 (CH), 129.6 (2xCH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 126.8 (CH), 117.2 (CH₂), 61.0 (CH₂), 51.3 (CH₂), 32.4 (CH₂), 21.6 (CH₃).



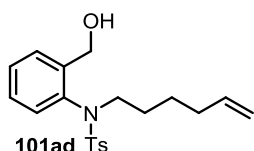
El producto **101ab** fue obtenido a partir de **105a** (1.41g, 5.08 mmol) y **106b** (0.66 mL, 7.62 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 90% de rendimiento (1.45 g, 4.56 mmol) como un sólido blanco.

Rf = 0.28 (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.60-7.53 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.13 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 5.71 (ddt, J = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1H), 5.03-4.93 (m, 3H), 4.53-4.47 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.46 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 144.0 (C), 142.4 (C), 137.0 (C), 134.7 (C), 131.9 (CH), 131.1 (CH), 129.6 (2xCH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (2xCH), 127.5 (CH), 120.0 (CH₂), 61.2 (CH₂), 55.1 (CH₂), 21.6 (CH₃).

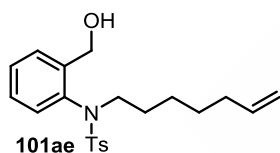


El producto **101ac** fue obtenido a partir de **105a** (1.17 g, 4.2 mmol) y **106c** (1 mL, 8.4 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 81% de rendimiento (1.18 g, 3.4 mmol) como un sólido blanco.

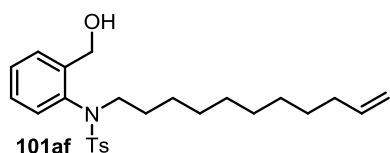
Rf = 0.36 (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.57 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.62 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.02 – 4.81 (m, 3H), 4.53 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 13.0, 9.3, 6.8 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 13.3, 9.1, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.96 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.63 – 1.44 (m, 1H), 1.43 – 1.27 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.9 (C), 142.5 (C), 137.2 (C), 137.1 (CH), 134.3 (C), 130.7 (CH), 129.6 (2xCH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (2xCH), 127.0 (CH), 115.4 (CH₂), 60.9 (CH₂), 51.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 27.3 (CH₂), 21.5 (CH₃).



El producto **101ad** fue obtenido a partir de **105a** (832 mg, 3 mmol) y **106d** (0.8 mL, 6 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 75% de rendimiento (810 mg, 2.26 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.40$ (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.59 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.67 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 12.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.94 – 4.83 (m, 2H), 4.51 (dd, $J = 12.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.16 – 3.03 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.60 – 1.21 (m, 4H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.9 (C), 142.5 (C), 138.1 (CH), 137.3 (C), 134.3 (C), 131.0 (CH), 129.5 (2xCH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 126.9 (CH), 114.8 (CH_2), 61.0 (CH_2), 51.9 (CH_2), 33.1 (CH_2), 27.5 (CH_2), 25.9 (CH_2), 21.6 (CH_3).

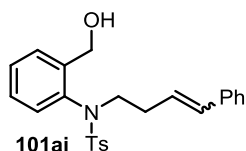


El producto **101ae** fue obtenido a partir de **105a** (1.11 g, 4 mmol) y **106e** (1.2 mL, 8 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 79% de rendimiento (1.18 g, 3.16 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.42$ (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.62 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.14 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.0$ Hz), 5.73 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.18 – 4.79 (m, 3H), 4.51 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 1H), 3.20 – 3.00 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.56 – 1.09 (m, 6H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.8 (C), 142.5 (C), 138.5 (CH), 137.4 (C), 134.3 (C), 131.2 (CH), 129.5 (2xCH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 126.9 (CH), 114.5 (CH_2), 61.1 (CH_2), 52.0 (CH_2), 33.5 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.0 (CH_2), 26.1 (CH_2), 21.6 (CH_3).



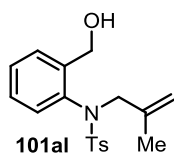
El producto **101af** fue obtenido a partir de **105a** (832 mg, 3 mmol) y **106f** (1.32 mL, 6 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 75% de rendimiento (973 mg, 2.26 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.49$ (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.61 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.79 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.09 – 4.85 (m, 3H), 4.50 (dd, $J = 12.0, 10.0$ Hz, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H),

3.07 (ddd, $J = 13.0, 9.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.41 – 1.10 (m, 14H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.8 (C), 142.5 (C), 139.1 (CH), 137.4 (C), 134.4 (C), 131.2 (CH), 129.5 (2xCH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 126.9 (CH), 114.1 (CH_2), 61.0 (CH_2), 52.1 (CH_2), 33.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 21.6 (CH_3).

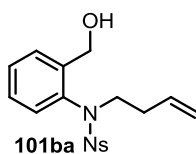


El producto **101ai** fue obtenido a partir de **105a** (832 mg, 3 mmol) y **106i** (1.09 mL, 5.16 mmol, mezcla 1:1 *E/Z*) en las condiciones generales de reacción con un 77% de rendimiento (940 g, 2.3 mmol, mezcla 1:1 *E/Z*) como un sólido blanco. $R_f = 0.37$ (hexano/AcOEt 7:3).

^1H RMN del isómero (*E*) (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.63 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 6H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.50 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.02 (dt, $J = 15.9, 6.9$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 12.2, 2.6$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 12.2, 9.6$ Hz, 1H), 4.03 (ddd, $J = 12.9, 8.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J = 13.1, 8.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.43 – 2.16 (m, 2H). ^{13}C RMN, DEPT del isómero (*E*) (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 144.0 (C), 142.6 (C), 137.1 (C), 137.0 (C), 134.2 (C), 132.4 (CH), 131.2 (CH), 129.6 (2xCH), 129.0 (CH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 126.0 (2xCH), 125.9 (CH), 61.1 (CH_2), 51.5 (CH_2), 31.9 (CH_2), 21.6 (CH_3).

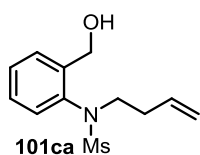


El producto **101al** fue obtenido a partir de **105a** (1.11 mg, 4 mmol) y **106l** (0.61 mL, 6 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 88% de rendimiento (1.17 g, 3.52 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.26$ (hexano/AcOEt 7:3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.72 (p, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.52 (dq, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 4.53 – 4.32 (m, 2H), 3.62 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.78 (dd, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 144.0 (C), 142.5 (C), 139.1 (C), 137.1 (C), 134.2 (C), 131.3 (CH), 129.5 (2xCH), 128.8 (CH), 128.2 (2xCH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 116.6 (CH_2), 61.0 (CH_2), 58.5 (CH_2), 21.6 (CH_3), 20.4 (CH_3).



El producto **101ba** fue obtenido a partir de **105b** (1.26 g, 4.1 mmol) y **106a** (0.83 mL, 8.2 mmol) en las condiciones generales de reacción

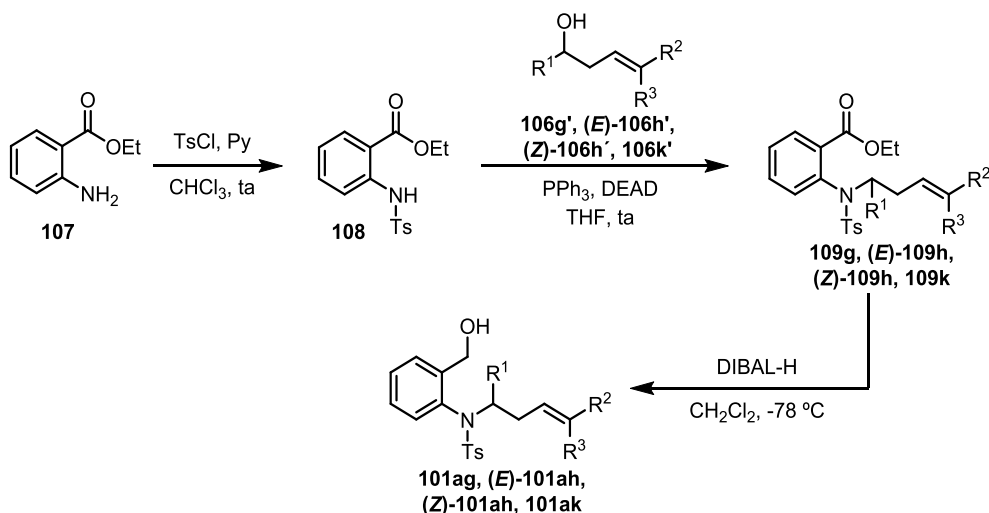
con un 41% de rendimiento (609 mg, 1.68 mmol) como un sólido amarillo. $R_f = 0.34$ (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.66 (ddt, $J = 17.0, 10.5, 6.6$ Hz, 1H), 5.13 – 4.85 (m, 3H), 4.57 (dd, $J = 12.6, 8.7$ Hz, 1H), 4.09 – 3.87 (m, 1H), 3.24 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 5.3$ Hz, 2H), 2.95 – 2.91 (m, 1H), 2.32 – 1.98 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 150.2 (C), 143.1 (C), 142.6 (C), 136.0 (C), 133.9 (CH), 131.3 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (2xCH), 128.6 (CH), 126.6 (CH), 124.2 (2xCH), 117.7 (CH_2), 60.8 (CH_2), 51.6 (CH_2), 32.3 (CH_2).



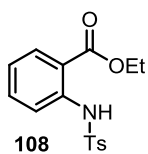
El producto **101ca** fue obtenido a partir de **105c** (964 mg, 4.8 mmol) y **106a** (0.73 mL, 7.2 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 75% de rendimiento (916 mg, 3.6 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.25$ (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 5.67 (ddt, $J = 17.7, 9.7, 6.6$ Hz, 1H), 5.05 – 4.94 (m, 2H), 4.91 – 4.79 (m, 2H), 4.47 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.28 – 2.09 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 142.4 (C), 136.9 (C), 134.3 (CH), 131.3 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 127.0 (CH), 117.5 (CH_2), 60.8 (CH_2), 51.3 (CH_2), 36.7 (CH_3), 32.7 (CH_2).

5.2.2 Síntesis de los sustratos **101ag**, (*E*)-**101ah**, (*Z*)-**101ah** y **101ak**

Estos compuestos fueron obtenidos mediante una reacción de Mitsunobu entre la tosilamida **108** y los alcoholes homoalílicos **106g'**, (*E*)-**106h'**, (*Z*)-**106h'** y **106k'**, seguido de una reducción del grupo éster con DIBAL-H.



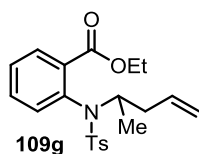
5.2.2.1 Sulfonylación del 2-aminobenzoato de etilo **107**: obtención de **108**



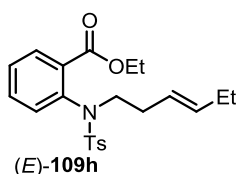
A una disolución de TsCl (4.2 g, 22.2 mmol, 1.11 equiv) en 70 mL de CHCl_3 se añade 2-aminobenzoato de etilo **107** (3 mL, 20 mmol, 1 equiv) y piridina (2 mL, 24.4 mmol, 1.22 equiv). Se deja agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo en AcOEt (70 mL). Esta fase orgánica se lava con un disolución saturada de CuSO_4 (2x 70 mL) y H_2O (2x 70 mL), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a presión reducida. El producto **108** se purifica mediante recristalización en AcOEt obteniéndose como un sólido blanco con un 90% de rendimiento (5.75 g, 18 mmol). $R_f = 0.20$ (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 10.66 (bs, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.02 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

5.2.2.2 Reacción de Mitsunobu con **108**: obtención de **109g-h** y **109k**

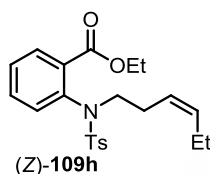
Procedimiento general: A una disolución de **108** (1 equiv), PPh_3 (3 equiv) y el alcohol homoalílico **106g'**, (*E*)-**106h'**, (*Z*)-**106h'** ó **106k'** (3 equiv) en THF (7.5 mL/mmol) a 0 °C, se añade el DEAD (40% en tolueno, 3 equiv). Se deja agitando la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo es purificado mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1).



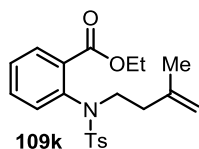
El compuesto **109g** fue obtenido a partir de **108** (1.02 g, 3.2 mmol) y **106g'** (0.98 mL, 9.6 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 81% de rendimiento (1.0 g, 2.58 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.27$ (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ de la mezcla de rotámeros (300 MHz, 80 °C, DMSO-d_6), δ (ppm): 7.96 – 7.85 (m, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.03 – 6.93 (m, 1H), 5.72 – 5.47 (m, 1H), 5.01 – 4.83 (m, 2H), 4.42 – 4.28 (m, 3H), 2.84 – 2.67 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.04 – 1.84 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).



El compuesto (E)-**109h** fue obtenido a partir de **108** (1.44 g, 4.5 mmol) y (E)-**106h'** (1.6 mL, 13.5 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 75% de rendimiento (1.35 g, 3.37 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.47 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.92 – 7.81 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 5.50 – 5.37 (m, 1H), 5.32 – 5.15 (m, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (bs, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.3 (C), 143.0 (C), 138.2 (C), 136.6 (C), 134.6 (CH), 133.2 (C), 131.8 (CH), 131.4 (CH), 130.1 (2xCH), 129.3 (CH), 128.1 (2xCH), 127.5 (CH), 124.9 (CH), 61.3 (CH₂), 51.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), 14.1 (CH₃), 13.6 (CH₃).



El compuesto (Z)-**109h** fue obtenido a partir de **108** (1.76 g, 5.5 mmol) y (Z)-**106h'** (1.95 mL, 16.5 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 81% de rendimiento (1.79 g, 4.46 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.46 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN de la mezcla de rotámeros (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.04 – 7.80 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 5.56 – 5.31 (m, 1H), 5.27 – 5.09 (m, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (bs, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (bs, 2H), 1.94 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.3 (C), 143.1 (C), 138.1 (C), 136.5 (C), 134.2 (CH), 133.2 (C), 131.8 (CH), 131.4 (CH), 129.9 (2xCH), 129.3 (CH), 128.1 (2xCH), 127.5 (CH), 124.5 (CH), 61.3 (CH₂), 51.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 21.5 (CH₃), 20.6 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃).

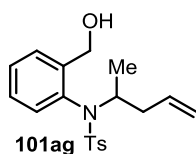


El compuesto **109k** fue obtenido a partir de **108** (1.28 g, 4 mmol) y **106k'** (1.22 mL, 12 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 85% de rendimiento (1.32 g, 3.4 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.27 (hexano/AcOEt 9:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.83 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.95 – 3.48 (m, 2H), 2.49 – 2.14 (m, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.2 (C), 143.2 (C), 142.4 (C), 138.1 (C), 136.4 (C), 133.2 (C),

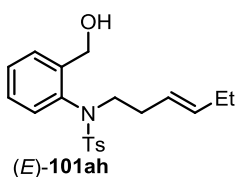
131.9 (CH), 131.3 (CH), 129.9 (CH), 129.4 (2xCH), 128.1 (CH), 127.4 (2xCH), 111.6 (CH₂), 61.2 (CH₂), 50.3 (CH₂), 36.7 (CH₂), 22.6 (CH₃), 21.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

5.2.2.3 Reducción del ester **109g-h** y **109k**: obtención de **101g-h** y **101k**

Procedimiento general: A una disolución del benzoato de etilo **109g**, (*E*)-**109h**, (*Z*)-**109h** ó **109k** (1 equiv) en CH₂Cl₂ (3.5 mL/mmol) a -78 °C, se añade una disolución de DIBAL-H 1M en CH₂Cl₂ (1.1 equiv). Tras agitar la mezcla a esta temperatura durante 30 minutos, se vuelve a añadir la misma cantidad de la disolución DIBAL-H 1M en CH₂Cl₂ (1.1 equiv). Después de dos horas de agitación a -78 °C, se deja que la disolución alcance temperatura ambiente. Se añade en primer lugar MeOH y luego una disolución saturada de sal de Rochelle. Se deja agitando la nueva mezcla a temperatura ambiente antes de filtrarla. La fase acuosa es extraída con CH₂Cl₂ (5mL/mmol) y la combinación de fase orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora a presión reducida. El crudo es purificado mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2).

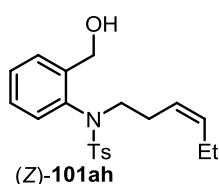


El producto **101ag** fue obtenido a partir de **109g** (1.0 g, 2.58 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 74% de rendimiento (659 mg, 1.91 mmol) como un sólido blanco. *R_f* = 0.24 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN de la mezcla de rotámeros (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.62 (dt, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.34 (tdd, *J* = 7.6, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 6.63 (ddd, *J* = 23.9, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 – 5.42 (m, 1H), 5.01 – 4.81 (m, 3H), 4.56 – 4.31 (m, 2H), 3.29 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.45 – 2.10 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 1H), 0.92 (dd, *J* = 16.1, 6.8 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144.0 (C), 144.0 (C), 143.6 (C), 137.6 (C), 137.3 (C), 134.6 (CH), 134.5 (CH), 133.3 (C), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 117.8 (CH₂), 117.7 (CH₂), 61.2 (CH₂), 61.1 (CH₂), 56.3 (CH), 55.9 (CH), 40.3 (CH₂), 40.2 (CH₂), 21.5 (CH₃), 18.8 (CH₃), 18.2 (CH₃).

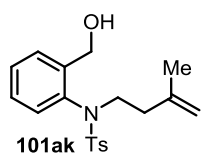


El producto (*E*)-**101ah** fue obtenido a partir de **109h** (800 mg, 2 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 82% de rendimiento (590 mg, 1.64 mmol) como un sólido blanco. *R_f* =

0.24 (hexano/AcOEt 8:2). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.13 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.45 – 5.33 (m, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 1H), 5.01 (dd, $J = 12.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 12.2, 9.5$ Hz, 1H), 3.89 (ddd, $J = 12.8, 9.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 9.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.87 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.9 (C), 142.6 (C), 137.1 (C), 134.9 (CH), 134.3 (C), 131.0 (CH), 129.5 (2xCH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (2xCH), 126.9 (CH), 124.6 (CH), 61.0 (CH_2), 51.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 25.5 (CH_2), 21.6 (CH_3), 13.5 (CH_3).



El producto (Z)-101ah fue obtenido a partir de 109h (1.79 g, 4.45 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 85% de rendimiento (1.36 g, 3.78 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.37$ (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.61 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.34 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.14 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.51 – 5.33 (m, 1H), 5.26 – 5.14 (m, 1H), 5.02 (dd, $J = 12.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 12.2, 9.9$ Hz, 1H), 3.88 (ddd, $J = 12.8, 9.0, 7.4$ Hz, 1H), 3.22 – 2.99 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (dq, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.70 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.9 (C), 142.6 (C), 137.1 (C), 134.5 (CH), 134.2 (C), 131.2 (CH), 129.5 (2xCH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 126.8 (CH), 124.3 (CH), 61.1 (CH_2), 51.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 20.5 (CH_2), 14.0 (CH_3).

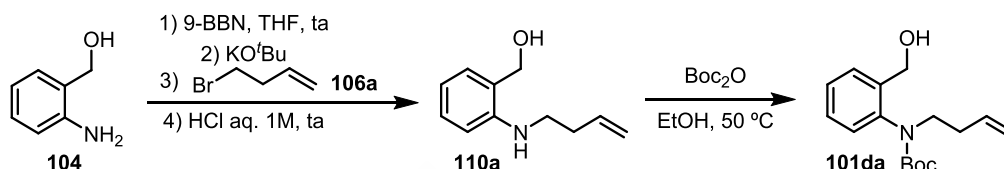


El producto 101ak fue obtenido a partir de 109k (1.32 g, 3.4 mmol) en las condiciones generales de reacción con un 62% de rendimiento (730 mg, 2.11 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.20$ (hexano/AcOEt 8:2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 12.4, 3.4$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.24 – 3.06 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (dt, $J = 15.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 1H), 1.62 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 144.0 (C), 142.7 (C), 141.9 (C), 136.9 (C), 134.0 (C), 131.0 (CH), 129.5 (2xCH),

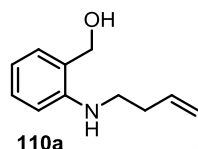
128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (2xCH), 126.6 (CH), 112.2 (CH₂), 61.0 (CH₂), 49.9 (CH₂), 35.9 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.6 (CH₃).

5.2.3 Síntesis del sustrato **101da**

La síntesis de **101da** fue llevada a cabo por monoalquilación de **104** asistida por 9-BBN seguido de la protección de la anilina **110** con Boc₂O.

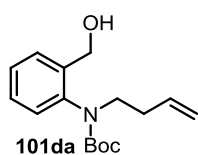


5.2.3.1 Monoalquilación del 2-(aminofenil)metanol: obtención de **110a**



Una disolución de 9-BBN 0.5M (33.6 mL, 16.8 mmol, 1.05 equiv) en THF se añade a una disolución de 2-(aminofenil)metanol **104** (1.97 g, 16 mmol, 1 equiv) en THF (40 mL). Se deja agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se añade una disolución de KO^tBu (2.91 g, 25.9 mmol, 1.62 equiv) en THF (26 mL). La nueva mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas y luego se añade gota a gota el bromuro homoalílico **106a** (1.95 mL, 19.2 mmol, 1.2 equiv). La reacción se agita durante otras 20 horas a temperatura ambiente, se filtra con Celita y el filtro se lava con AcOEt. El disolvente se evapora a presión reducida. Al residuo se añade luego una disolución de HCl 1M en H₂O (200 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se lava la fase acuosa con Et₂O (3x 50 mL) y se basifica con una disolución acuosa de NaOH 10% hasta llegar a un pH = 10. La fase acuosa se extrae con Et₂O (3x 50 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se lava con salmuera (2x 50 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora a presión reducida. El compuesto **110a** se obtuvo en un 62% de rendimiento (1.83 g, 10.3 mmol) bajo la forma de un aceite amarillo claro y puede ser utilizado en la siguiente etapa sin necesidad de otras purificaciones. **R_f** = 0.52 (hexano/AcOEt 7:3). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.24 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.74 – 6.61 (m, 2H), 5.88 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H), 5.23 – 5.08 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.50 – 2.36 (m, 2H).

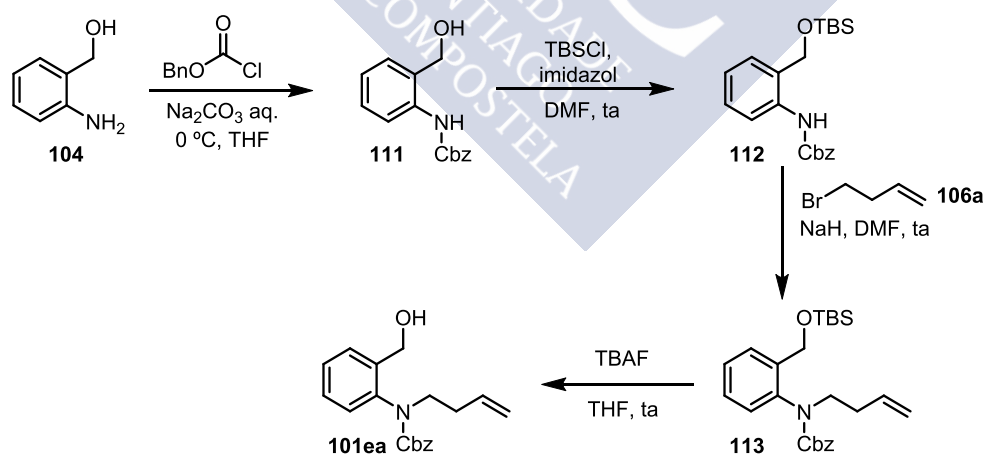
5.2.3.2 Protección de 110a con Boc₂O: obtención de 101da



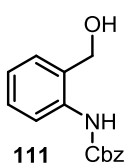
A una disolución de la anilina **110a** (1.0 g, 5.6 mmol, 1 equiv) en EtOH (11 mL) se añade Boc₂O (1.9 mL, 8.4 mmol, 1.5 equiv) gota a gota. La reacción se agita a 50 °C durante una noche. Una vez terminado, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El producto se obtuvo con un 89% de rendimiento (1.39 g, 5 mmol) como un aceite incoloro. *R_f* = 0.43 (hexano/AcOEt 7:3). ¹H RMN (300 MHz, 80 °C, DMSO-d₆), δ (ppm): 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.37 – 7.15 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 5.76 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.14 – 4.93 (m, 2H), 4.81 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.53 (bs, 2H), 2.25 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, 80 °C, DMSO-d₆), δ (ppm): 154.3 (C), 140.4 (C), 139.8 (C), 136.1 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 116.6 (CH₂), 79.6 (C), 59.5 (CH₂), 49.6 (CH₂), 32.8 (CH₂), 28.4 (3xCH₃).

5.2.4 Síntesis del sustrato 101ea

El sustrato **101ea** fue sintetizado a partir de **104** mediante la protección sucesiva de la anilina con CbzCl y del alcohol con TBSCl, seguido de la alquilación de **112** con el bromuro homalílico **106a** y de la desililación con TBAF.



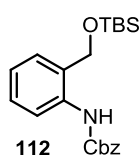
5.2.4.1 Protección de 104 con Cbz: obtención de 111



Tras disolver el 2-(aminofenil)metanol (1.48 g, 12 mmol, 1 equiv) en THF (6 mL) y enfriar a 0 °C, se añade una disolución acuosa saturada en Na₂CO₃ (40 mL) y el cloroformiato bencílico (1.9 mL, 13.2 mmol, 1.1 equiv). La

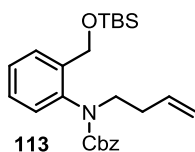
reacción se agita a 0 °C durante 6 horas. Una vez completada, la reacción es extrae con AcOEt (35 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera (12 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El compuesto **111** se obtuvo con un 83% de rendimiento (2.55 g, 9.9 mmol) como un aceite incoloro. **Rf** = 0.44 (hexano/AcOEt 7:3). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.03 – 7.88 (m, 2H), 7.48 – 7.28 (m, 6H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.99 (bs, 1H).

5.2.4.2 Protección de **111** con TBSCl: obtención de **112**



A una disolución del alcohol **111** (2.55 g, 9.9 mmol, 1 equiv) se añade TBSCl (1.64 g, 10.89 mmol, 1.1 equiv) e imidazol (1.68 g, 24.75 mmol, 2.5 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez finalizada la reacción, se añade H₂O (50 mL) y Et₂O (100 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (3x 50 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (50:1). El compuesto **112** se obtuvo con un 94% de rendimiento (3.47 g, 9.34 mmol) bajo la forma de un aceite incoloro. **Rf** = 0.38 (hexano/AcOEt 19:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.43 (bs, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 6H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

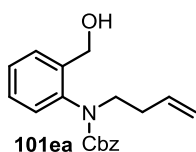
5.2.4.3 Alquilación de **112**: obtención de **113**



A una suspensión de NaH (60% en aceites minerales, 141 mg, 3.52 mmol, 1.1 equiv) en DMF (6.5 mL) a 0 °C, se añade gota a gota una disolución de **112** (1.19 g, 3.2 mmol, 1 equiv) en DMF (6.5 mL). Se deja agitando la disolución a temperatura ambiente durante una hora. Luego, el bromuro de homoalilo **106a** (1.62 mL, 16 mmol, 5 equiv) es añadido despacio y la mezcla se agita a 60 °C durante 2 días. Una vez completada la reacción se añade a temperatura ambiente H₂O (50 mL). La fase acuosa se extrae con Et₂O (3x 50 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con H₂O (4x 20 mL) y salmuera (2x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica

mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (50:1 a 19:1). El compuesto **113** se obtuvo con un 48% de rendimiento (640 mg, 1.5 mmol) bajo la forma de un aceite incoloro. $R_f = 0.30$ (hexano/AcOEt 19:1). $^1\text{H RMN}$ de la mezcla de rotámeros (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.63 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.23 (m, 6H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 5.88 – 5.69 (m, 1H), 5.21 – 5.00 (m, 4H), 4.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J = 14.8, 7.7$ Hz, 1H), 3.48 (dt, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.39 (dtd, $J = 8.3, 6.7, 1.4$ Hz, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

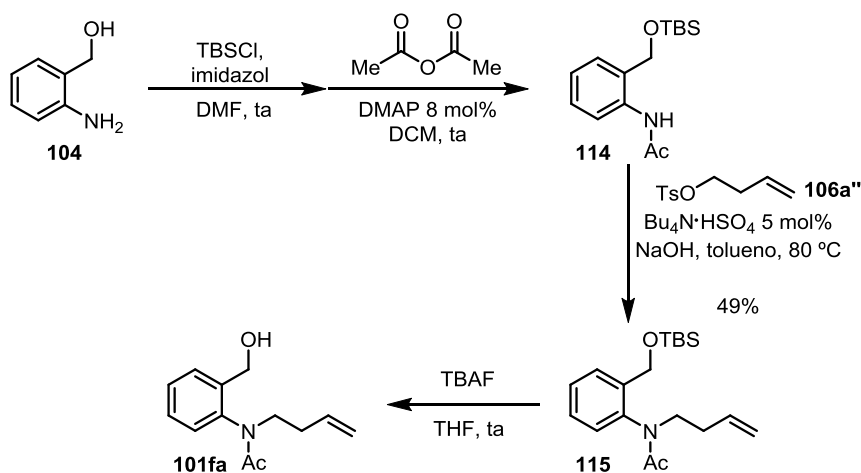
5.2.4.4 Desililación de **113**: obtención de **101ea**



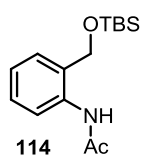
A una disolución de **113** (640 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) en THF (3 mL), se añade gota a gota una disolución de TBAF 1M en THF (1.65 mL, 1.65 mmol, 1.1 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Al completarse la reacción, se añade H_2O (9 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 10 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El producto se obtuvo con un 85% de rendimiento (397 mg, 1.27 mmol) bajo la forma de un aceite incoloro. $R_f = 0.31$ (hexano/AcOEt 8:2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.36 – 7.19 (m, 6H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.81 (ddt, $J = 17.3, 10.4, 6.8$ Hz, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.19 (bs, 1H), 2.52 – 2.37 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 153.1 (C), 141.3 (C), 137.0 (C), 134.4 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (2xCH), 127.3 (CH), 126.9 (2xCH), 124.6 (CH), 123.1 (CH), 120.9 (C), 117.3 (CH_2), 113.2 (CH), 67.2 (CH_2), 64.8 (CH_2), 43.3 (CH_2), 31.2 (CH_2).

5.2.5 Síntesis del sustrato **101fa**

El sustrato **101fa** fue sintetizado a partir de **104** mediante la protección sucesiva del alcohol con TBSCl y de la anilina con anhídrido acético, seguido de la alquilación de **114** con tosilato homalílico **106a''** y de la desililación con TBAF.



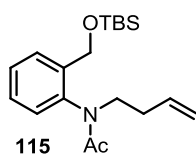
5.2.5.1 Protección de 104 con TBSCl y con Ac₂O: obtención de 114



El 2-(aminofenil)metanol **104** (615 mg, 5 mmol, 1 equiv) se disuelve en DMF (7.5 mL) y a continuación se añade TBSCl (830 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv) e imidazol (850 mg, 12.5 mmol, 2.5 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añade H₂O (25 mL) y Et₂O (50 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (3x 25 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El sililéter obtenido como un aceite incoloro ser utiliza en la siguiente etapa sin más purificación.

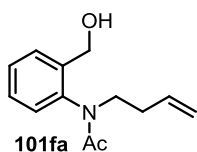
A una disolución del sililéter, obtenido en la primera etapa, a 0 °C en CH₂Cl₂ (33 mL), se añade sucesivamente anhídrido acético (0.52 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv) y DMAP (49 mg, 0.4 mmol, 8 mol%). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez terminada la reacción se añade una disolución acuosa saturada en Na₂CO₃ (20 mL). La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x 20 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El producto se obtuvo con un 91% de rendimiento total para las dos etapas (1.27 g, 4.54 mmol) bajo la forma de un sólido blanco. **R_f** = 0.28 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.89 (bs, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.13 – 6.96 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

5.2.5.2 Alquilación de la acetamida **114**: obtención de **115**



A una suspensión de **114** (978 mg, 3.5 mmol, 1 equiv) en tolueno (16 mL) se añade sucesivamente K_2CO_3 (498 mg, 3.6 mmol, 1.02 equiv), $Bu_4N \cdot HSO_4$ (59 mg, 0.175 mmol, 5 mol%) y NaOH (560 mg, 14 mmol, 4 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y se calienta a 80 °C durante 15 minutos antes de añadir el tosilato homoalílico **106a''** (1.27 g, 5.6 mmol, 1.6 equiv). La reacción se agita a 80 °C durante 4 horas. Tras la conversión de todo el sustrato de partida se añade a temperatura ambiente una disolución acuosa de HCl 1M (33 mL). La fase acuosa se extrae con Et_2O (3x 30 mL) y la combinación de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El producto se obtuvo con un 49% de rendimiento (567 mg, 1.7 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.33$ (hexano/AcOEt 8:2). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.58 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.72 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.09 – 4.91 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (ddd, $J = 13.2, 9.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.08 (ddd, $J = 13.2, 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 2.39 – 2.16 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.4 (C), 139.8 (C), 138.6 (C), 135.2 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 116.6 (CH_2), 60.9 (CH_2), 47.6 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.9 (3x CH_3), 22.47 (CH_3), 18.3 (C), -5.39 (2x CH_3).

5.2.5.3 Desililación de **115**: obtención de **101fa**

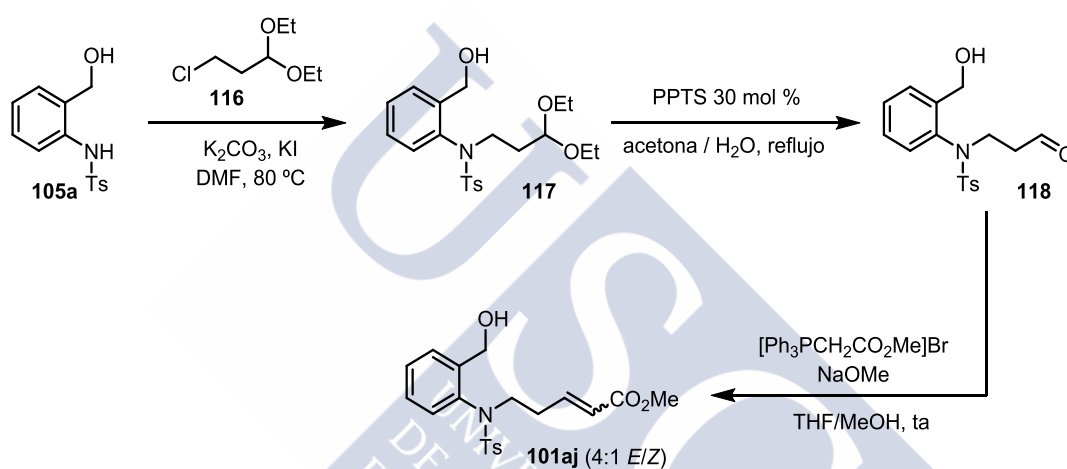


A una disolución de **115** (567 mg, 1.7 mmol, 1 equiv) en THF (3 mL), se añade gota a gota una disolución de TBAF 1M en THF (1.87 mL, 1.87 mmol, 1.1 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. Al completarse la reacción, se añade H_2O (9 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 10 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (3:7). El producto se obtuvo con un 71% de rendimiento (263 mg, 1.2 mmol) bajo la forma de un aceite incoloro. $R_f = 0.25$ (hexano/AcOEt 3:7). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.60 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.5, 1.8$

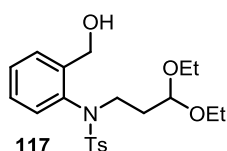
Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.68 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.10 – 4.89 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.14 (ddd, $J = 13.2, 9.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.10 (ddd, $J = 13.2, 8.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.37 – 2.12 (m, 2H), 1.69 (s, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171.1 (C), 140.1 (C), 138.6 (C), 135.1 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 116.7 (CH_2), 60.1 (CH_2), 47.9 (CH_2), 32.0 (CH_2), 22.5 (CH_3).

5.2.6 Síntesis del sustrato 101aj

El sustrato **101aj** se sintetizó mediante la alquilación de **105a** con el acetal dietílico del 3-cloropropanal, la hidrólisis del acetal **117** y una reacción de Wittig.



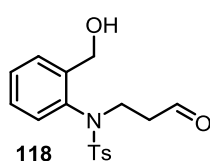
5.2.6.1 Alquilación de la tosilamida 105a: obtención del acetal 117



A una disolución de **105a** (1.39 g, 5 mmol, 1 equiv) en DMF (50 mL) se añade sucesivamente **116** (90% tecn., 2.1 mL, 12.5 mmol, 2.5 equiv), K_2CO_3 (1.72 g, 12.5 mmol, 2.5 equiv) y KI (415 mg, 2.5 mmol, 0.5 equiv). La mezcla se agita a 80 °C durante una noche. Una vez la reacción completada, se añade H_2O (50 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas son lavadas con H_2O (3x 50 mL) y salmuera (2x 50 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo es purificado mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ AcOEt (8:2). El acetal **117** se obtuvo con un 85% de rendimiento (1.73 g, 4.25 mmol) bajo la forma de un aceite incoloro. $R_f = 0.30$ (hexano/ AcOEt 7:3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz,

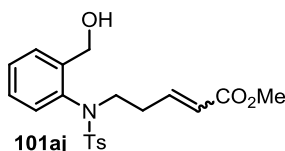
1H), 4.58 (dd, $J = 12.1, 9.2$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.94 (dt, $J = 15.0, 7.7$ Hz, 1H), 3.61 – 3.25 (m, 5H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 1H), 1.20 – 1.02 (m, 6H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.9 (C), 142.5 (C), 137.2 (C), 134.2 (C), 130.7 (CH), 129.5 (2xCH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (2xCH), 126.9 (CH), 100.6 (CH), 61.9 (CH_2), 61.3 (CH_2), 60.8 (CH_2), 48.0 (CH_2), 32.5 (CH_2), 21.5 (CH_3), 15.2 (CH_3), 15.1 (CH_3).

5.2.6.2 Hidrólisis del acetal **117**: obtención del aldehído **118**



En un balón de 250 mL equipado con un refrigerante se introduce el dietil acetal **117** (1.73 g, 4.25 mmol, 1 equiv) disuelto en una mezcla de acetona (150 mL) y H_2O (4 mL). Se añade *p*-toluensulfonato de piridinio (327 mg, 1.3 mmol, 30 mol%) y la mezcla se agita con reflujo durante una noche. Una vez completada la hidrólisis, se evapora el disolvente a presión reducida y se añade sucesivamente H_2O (40 mL) y CH_2Cl_2 (40 mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x 40 mL) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (1:1). El compuesto **118** se obtuvo con un 89% de rendimiento (1.26 g, 3.78 mmol) bajo la forma de una espuma blanca. $R_f = 0.22$ (hexano/AcOEt 1:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9.61 – 9.51 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 3H), 7.09 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.90 – 4.73 (m, 1H), 4.57 (dd, $J = 12.6, 8.0$ Hz, 1H), 4.17 (dt, $J = 14.5, 7.4$ Hz, 1H), 3.52 – 3.29 (m, 1H), 2.72 – 2.47 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

5.2.6.3 Reacción de Wittig de **118**: obtención de **101aj**

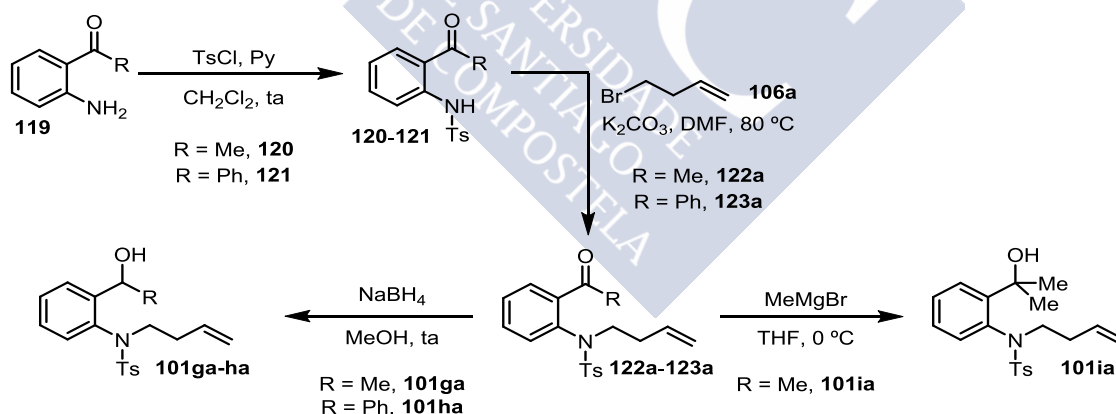


A una suspensión de $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CO}_2\text{Me}]\text{Br}$ (1.56g, 3.75 mmol, 1.5 equiv) en una mezcla de THF (18 mL) y MeOH (2 mL) se añade NaOMe (203 mg, 3.75 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas antes de añadir gota a gota una disolución del aldehído **118** (1.1 g, 2.5 mmol, 1 equiv) en THF (15 mL). Una vez completada la reacción, los disolventes se evaporan a presión reducida y el residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla

hexano/AcOEt (7:3). El producto se obtuvo con un 76% de rendimiento (1.26 g, 3.78 mmol) como un sólido blanco y como una mezcla de isómeros (4:1 *E* / *Z*). **R_f** = 0.21 (hexano/AcOEt 7:3). ¹H RMN del isómero mayoritario (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (dt, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 12.4, 8.5 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 13.0, 7.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.36 – 3.12 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 – 2.12 (m, 2H). ¹³C RMN, DEPT del isómero mayoritario (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.5 (C), 144.6 (CH), 144.2 (C), 142.5 (C), 136.7 (C), 133.9 (C), 130.9 (CH), 129.6 (2xCH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 126.8 (CH), 123.0 (CH), 60.8 (CH₂), 51.5 (CH₃), 50.3 (CH₂), 30.9 (CH₂), 21.5 (CH₂).

5.2.7 Síntesis de los sustratos 101ga-101ia

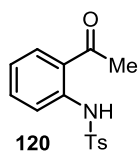
La síntesis de los sustratos **101ga-101ia** comienza con la sulfonilación de **119** seguido de su alquilación con **106a**. Los sustratos **101ga** y **101ha** se obtuvieron tras la reducción de **122a** y **123a**. El sustrato **101ia** se obtuvo tras un ataque nucleófilo del MeMgBr a la metilcetona del compuesto **122a**.



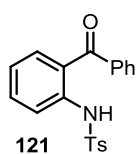
5.2.7.1 Sulfonilación de 119: obtención de 120 y 121

Procedimiento general: A una disolución de la 1-(2-aminofenil)etan-1-ona **119** (15 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añade TsCl (4.29 g, 22.5 mmol, 1.5 equiv) y piridina (2.06 mL, 25.5 mmol, 1.7 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, la disolución se lava con CuSO₄ (2x 100 mL) y H₂O (2x 100 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente

se evapora a presión reducida. Las tosilamidas **120** y **121** se purificaron mediante una recristalización en AcOEt.



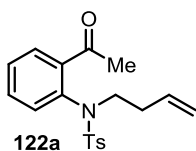
La tosilamida **120** se obtuvo como un sólido rojo según las condiciones generales de reacción con un 81% de rendimiento (3.5 g, 12.1 mmol). **R_f** = 0.21 (hexano/AcOEt 8:2). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 11.45 (bs, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.05 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).



La tosilamida **121** se obtuvo como un sólido blanco según las condiciones generales de reacción con un 79% de rendimiento (4.17 g, 11.87 mmol) como un sólido blanco. **R_f** = 0.47 (hexano/AcOEt 7:3). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.99 (bs, 1H), 7.79 (dt, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.50 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 5H), 7.09 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

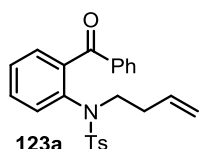
5.2.7.2 Alquilación de las tosilanilinas **120** y **121**: obtención de **122a** y **123a**

Procedimiento general: La tosilamida **120** ó **121** se disuelve en DMF (10 mL/mmol). Luego, el bromuro de homoalilo **106b** (2 equiv) y K₂CO₃ (2 equiv) se añaden sucesivamente y la disolución se agita a 80 °C durante una noche. Una vez completada la reacción, se añade una misma cantidad de agua (10 mL/mmol) y AcOEt (10 mL/mmol). La fase acuosa se extrae tres veces con AcOEt (3x 5 mL/mmol) y la combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (3x 10 mL/mmol) y salmuera (2x 10 mL/mmol), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2).



La tosilamida terciaria **122a** se obtuvo como un sólido naranja a partir de **120** (3.47 g, 12 mmol) y **106a** (2.44 mL, 24 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 80% de rendimiento (3.16 g, 9.6 mmol). **R_f** = 0.29 (hexano/AcOEt 8:2). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): δ 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.76 – 6.68 (m, 1H), 5.69 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.06 – 4.93 (m, 2H), 3.83 (bs, 1H),

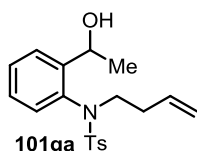
3.43 (bs, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (bs, 2H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 200.6 (C), 143.8 (C), 141.9 (C), 136.6 (C), 134.6 (C), 134.4 (CH), 131.2 (CH), 129.4 (2xCH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (2xCH), 127.8 (CH), 117.1 (CH_2), 50.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 30.4 (CH_3), 21.5 (CH_3).



La tosiamida terciaria **123a** se obtuvo como un sólido blanco a partir de **121** (1.76 g, 5 mmol) y **106a** (1.02 mL, 10 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 90% de rendimiento (1.82 g, 4.5 mmol). $R_f = 0.53$ (hexano/AcOEt 7:3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 5H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 5.70 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.07 – 4.91 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 2H), 2.38 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 195.1 (C), 143.3 (C), 140.6 (C), 137.6 (C), 137.1 (C), 135.9 (C), 134.8 (CH), 133.0 (CH), 130.8 (CH), 130.7 (2xCH), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (2xCH), 128.1 (2xCH), 127.8 (2xCH), 127.4 (CH), 116.7 (CH_2), 51.9 (CH_2), 32.8 (CH_2), 21.5 (CH_2).

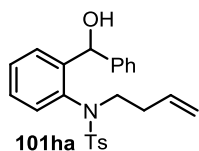
5.2.7.3 Reducción de las cetonas **122a** y **123a**: obtención de **101ga-ha**

Procedimiento general: La cetona **122a** ó **123a** se disuelve en MeOH (12 mL/mmol) y la disolución se enfría a 0 °C. Se añade en porciones NaBH_4 (3 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción se añade acetona y se deja agitando la disolución 5 minutos. Luego, se evaporan los disolventes a presión reducida y se añade AcOEt (10 mL/mmol) y H_2O (10 mL/mmol). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 10 mL/mmol) y el conjunto de las fases orgánicas se lava con H_2O (3x 10 mL/mmol), salmuera (10 mL/mmol), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1).



El producto **101ga** se obtuvo como un sólido blanco a partir de **122a** (856 mg, 2.5 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 85% de rendimiento (735 mg, 2.1 mmol). $R_f = 0.35$ (hexano/AcOEt 7:3). ^1H RMN del rotámero mayoritario (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.68 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.69 (ddt, $J = 17.8, 9.8, 6.5$ Hz, 1H), 5.49 (qd, $J =$

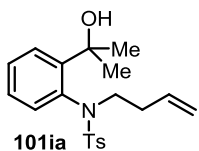
6.7, 2.5 Hz, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 2H), 3.97 (ddd, $J = 12.9, 9.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 3.16 (ddd, $J = 13.1, 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 – 1.99 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146.8 (C), 143.9 (C), 136.2 (C), 135.0 (C), 134.2 (CH), 129.5 (2xCH), 129.2 (CH), 128.0 (2xCH), 127.8 (CH), 126.4 (CH), 117.3 (CH_2), 63.1 (CH), 51.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.6 (CH_3).



El producto **101ha** se obtuvo como un sólido blanco a partir de **123a** (1.82 mg, 4.5 mmol) según las condiciones generales de reacción en con 88% de rendimiento (1.63 g, 4 mmol). $R_f = 0.26$ (hexano/AcOEt

9:1). ^1H RMN de la mezcla de rotámeros (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 7H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.74 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 5.16 – 4.91 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.03 (ddd, $J = 12.8, 9.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J = 12.8, 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.03 (m, 2H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146.2 (C), 144.3 (C), 143.0 (C), 137.3 (C), 134.0 (CH), 133.7 (C), 130.6 (CH), 129.7 (2xCH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (2xCH), 128.1 (2xCH), 126.9 (CH), 126.5 (2xCH), 126.4 (CH), 117.5 (CH_2), 68.7 (CH), 51.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 21.6 (CH_3).

5.2.7.4 Adición nucleofílica de MeMgBr a la cetona **122a**: obtención de **101ia**

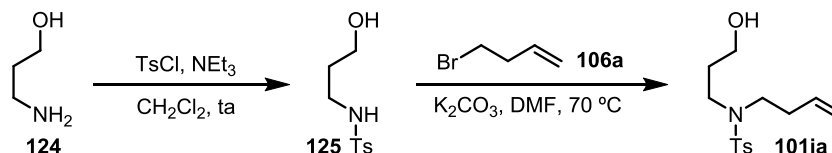


Una disolución de MeMgBr 3M en Et_2O (2.1 mL, 6.25 mmol, 2.5 equiv.) se añade gota a gota a una disolución de **122a** (820 mg, 2.5 mmol, 1 equiv) en THF (30 mL) a 0 °C. La mezcla se agita durante dos horas a 0 °C. El exceso de Grignard se neutraliza añadiendo una disolución acuosa saturada en NH_4Cl (20 mL). La fase orgánica se lava con H_2O (30 mL), salmuera (30 mL), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El producto se obtuvo con un 84% de rendimiento (760 mg, 2.1 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.4$ (hexano/AcOEt 8:2). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 3H), 7.01 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 2H), 5.61 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.04 – 4.86 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.80 (ddd, $J = 12.8, 11.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.32 (ddd, $J = 12.8, 11.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.50 – 2.30 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.63 (s, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 148.4 (C), 144.2 (C), 135.6

(C), 134.4 (CH), 134.3 (C), 129.6 (2xCH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (3xCH), 127.1 (CH), 117.0 (CH₂), 74.6 (C), 52.3 (CH₂), 33.8 (CH₃), 32.7 (CH₃), 32.1 (CH₂), 21.6 (CH₂).

5.2.8 Síntesis del sustrato 101ja

El sustrato **101ja** se obtuvo mediante el procedimiento estándar de tosilación/alquilación a partir del 3-aminopropan-1-ol **124**.



5.2.8.1 Sulfonylación de la amina 124: obtención de 125

A una disolución de 3-aminopropan-1-ol **124** (0.76 mL, 10 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (20 mL) a 0 °C, se añade NEt₃ (4.2 mL, 30 mmol, 3 equiv) y TsCl (2.3 g, 12 mmol, 1.2 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Se diluye luego la reacción con CH₂Cl₂ (40 mL) y se lava con HCl 1M (2x 20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla CH₂Cl₂/acetona (9:1). El producto se obtuvo con un 69% de rendimiento (1.58 g, 6.88 mmol) como un aceite incoloro. **R_f** = 0.28 (CH₂Cl₂/acetona 9:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.83 – 7.66 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 5.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.08 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.08 (bs, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 2H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.4 (C), 136.8 (C), 129.7 (2xCH), 127.0 (2xCH), 60.6 (CH₂), 41.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 21.5 (CH₃).

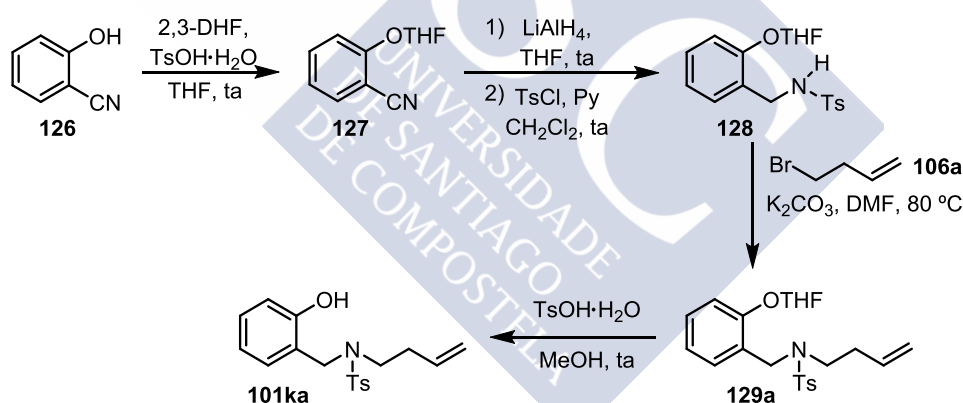
5.2.8.2 Alquilación de la tosilamida 125: obtención de 101ja

A una disolución de **125** (1.58 g, 6.88 mmol, 1 equiv) en DMF (70 mL) se añade sucesivamente **106a** (1.12 mL, 11 mmol, 1.6 equiv) y K₂CO₃ (1.9 g, 13.8 mmol, 2 equiv). La mezcla se agita a 80 °C durante una noche. Una vez completada la reacción se añade H₂O (50 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O (3x 50 mL) y salmuera (2x 50 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el disolvente se evapora a

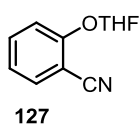
presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (7:3). El producto se obtuvo con un 34% de rendimiento (670 mg, 2.36 mmol) como un aceite incoloro. **Rf** = 0.35 (hexano/AcOEt 1:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 5.69 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 2H), 3.75 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.33 – 3.07 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 1.76 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.3 (C), 136.4 (C), 134.5 (CH), 129.7 (2xCH), 127.0 (2xCH), 117.1 (CH₂), 58.9 (CH₂), 48.2 (CH₂), 45.2 (CH₂), 33.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 21.4 (CH₃).

5.2.9 Síntesis del sustrato 101ka

El sustrato **101ka** fue sintetizado a partir del 2-hidroxibenzonitrilo. Tras proteger el grupo fenol con 2,3-DHF, se reduce el grupo nitrilo. La amina es protegida con tosilo y la sulfonamida obtenida se alquila con **106a**. El sustrato es finalmente obtenido tras la desprotección del fenol.



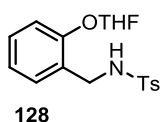
5.2.9.1 Protección del fenol 126 con 2,3-DHF: obtención de 127



A una disolución de 2-hidroxibenzonitrilo **126** (1.8 g, 15 mmol, 1 equiv) en THF (36 mL) se añade 2,3-dihidrofurano (1.7 mL, 22.5 mmol, 1.5 equiv) y TsOH·H₂O (29 mg, 0.15 mmol, 1 mol%). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1). El compuesto **127** se obtuvo con un 56% de rendimiento (1.6 g, 8.5 mmol) como un aceite incoloro. **Rf** = 0.48 (hexano/AcOEt 9:1). ¹H RMN (300 MHz,

CDCl₃), δ (ppm): 7.52 – 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.07 – 3.84 (m, 2H), 2.33 – 1.77 (m, 4H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159.0 (C), 134.1 (CH), 133.4 (CH), 121.5 (CH), 116.4 (C), 115.7 (CH), 103.2 (CH), 103.0 (C), 68.6 (CH₂), 32.7 (CH₂), 23.1 (CH₂).

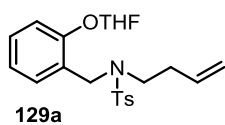
5.2.9.2 Reducción del nitrilo **127** y sulfonilación de la amina: obtención de **128**



Una disolución de **127** (1.6 g, 8.5 mmol, 1 equiv) en Et₂O (10 mL) se añade a una suspensión de LiAlH₄ (638 mg, 16.8 mmol, 2 equiv) en Et₂O (54 mL) a 0 °C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, se neutraliza la reacción con H₂O a 0 °C. Tras agitar durante 5 minutos, la reacción se filtra sobre Celita y el filtro se lava con Et₂O. El disolvente se evapora a presión reducida y la bencilamina obtenida (1g, 5.2 mmol) se utiliza en el siguiente paso sintético, si más purificación.

La amina obtenida en la primera etapa (1 g, 5.2 mmol, 1 equiv) se disuelve en CH₂Cl₂ (16 mL). A esta disolución se añade TsCl (1.5 g, 7.8 mmol, 1.5 equiv) y piridina (1.3 mL, 15.6 mmol, 3 equiv). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, se añade salmuera (20 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El compuesto **128** se obtuvo con un 43% de rendimiento global (1.27 g, 3.7 mmol) como un sólido blanco. R_f = 0.3 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 7.07 – 6.95 (m, 2H), 6.80 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.12 – 1.80 (m, 4H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.1 (C), 143.1 (C), 137.2 (C), 129.9 (CH), 129.4 (2xCH), 129.1 (CH), 127.0 (2xCH), 125.4 (C), 121.6 (CH), 115.0 (CH), 102.9 (CH), 68.3 (CH₂), 43.6 (CH₂), 32.8 (CH₂), 23.5 (CH₂), 21.4 (CH₃).

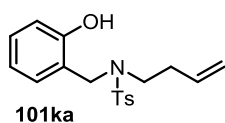
5.2.9.3 Alquilación de la sulfonamida **128**: obtención de **129a**



A una disolución de **128** (590 mg, 1.7 mmol, 1 equiv) en DMF (18 mL) se añade sucesivamente **106a** (0.35 mL, 3.4 mmol, 2 equiv) y K₂CO₃ (470 mg, 3.4 mmol, 2 equiv). La mezcla se agita a 80 °C

durante 22 horas y luego se añade H₂O (20 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O (3x 20 mL) y salmuera (2x 20 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El compuesto **129** se obtuvo con un 60% de rendimiento (406 mg, 1 mmol) como un aceite incoloro. **R_f** = 0.46 (hexano/AcOEt 8:2). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 4.3, 1.3 Hz, 1H), 5.55 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 6.8 Hz, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 2H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 – 1.84 (m, 6H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.2 (C), 143.0 (C), 137.4 (C), 134.8 (CH), 130.2 (CH), 129.6 (2xCH), 128.9 (CH), 127.1 (2xCH), 125.1 (C), 121.4 (CH), 116.6 (CH₂), 114.4 (CH), 102.5 (CH), 68.2 (CH₂), 47.6 (CH₂), 46.5 (CH₂), 32.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 23.5 (CH₂), 21.5 (CH₃).

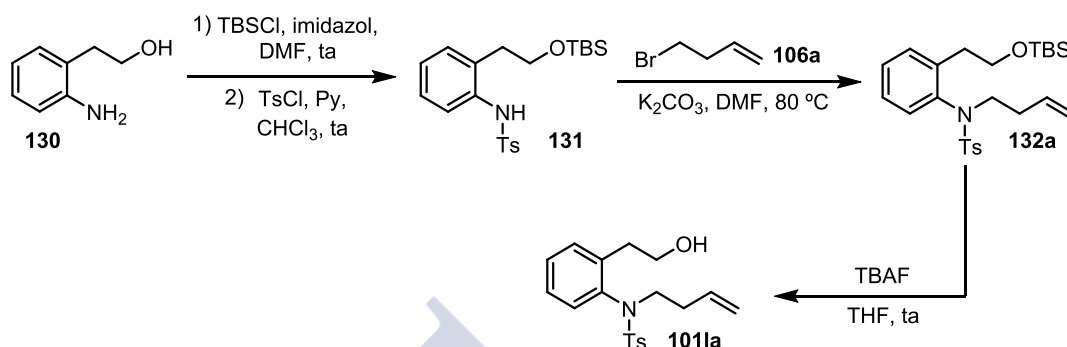
5.2.9.4 Desprotección de 129a: obtención del fenol 101ka



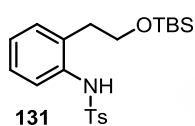
A una disolución de **129** (406 mg, 1 mmol, 1 equiv) en MeOH (5 mL) se añade TsOH·H₂O (6 mg, 0.03 mmol, 3 mol%). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la desprotección, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El producto se obtuvo con un 99% de rendimiento (327 mg, 0.99 mmol) como un sólido blanco. **R_f** = 0.28 (hexano/AcOEt 8:2). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 – 7.17 (m, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.52 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.00 – 4.75 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.32 – 3.13 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 – 1.98 (m, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.8 (C), 144.0 (C), 135.8 (C), 134.32 (CH), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 130.0 (2xCH), 127.2 (2xCH), 120.8 (C), 120.1 (CH), 117.2 (CH), 117.1 (CH₂), 49.6 (CH₂), 48.0 (CH₂), 33.0 (CH₂), 21.6 (CH₃).

5.2.10 Síntesis del sustrato 101la

El sustrato **101la** fue sintetizado a partir del 2-(aminofenil)etan-1-ol **130**. Tras proteger el alcohol con TBSCl y la anilina con TsCl, se alquila la sulfonamida resultante con **106a**. El sustrato se obtiene finalmente tras la desililación del alcohol.



5.2.10.1 Sililación del alcohol y sulfonilación de la anilina 130: obtención de 131

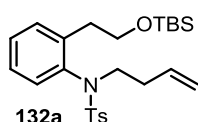


El 2-(aminofenil)etan-1-ol **130** (1.73 g, 12.6 mmol, 1 equiv) se disuelve en DMF (22 mL) y a continuación, se añaden TBSCl (2.1 g, 13.9 mmol, 1.1 equiv) e imidazol (2.15 g, 31.5 mmol, 2.5 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez completada la reacción, se añade H_2O (30 mL) y la disolución se extrae con Et_2O (2x 30 mL). La combinación de fases orgánicas se lava con H_2O (3x 30 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ $AcOEt$ (30:1). $R_f = 0.4$ (hexano/ $AcOEt$ 9:1).

El silileter purificado (2.34 g, 9.3 mmol, 1 equiv) se disuelve en $CHCl_3$ (30 mL) y a continuación se añaden TsCl (2 g, 10.4 mmol, 1.12 equiv) y piridina (0.92 mL, 11.4 mmol, 1.23 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se disuelve en $AcOEt$ (20 mL) y la disolución se lava con HCl 3N (3x 20 mL), con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ $AcOEt$ (9:1). El compuesto **131** se obtuvo con un 67% de rendimiento global (3.4 g, 8.4 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.34$ (hexano/ $AcOEt$ 9:1). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):

8.67 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.24 – 7.12 (m, 3H), 7.07 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 5H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.2 (C), 137.8 (C), 136.0 (C), 134.3 (C), 130.5 (CH), 129.4 (2xCH), 127.5 (CH), 126.8 (2xCH), 126.1 (CH), 125.3 (CH), 65.9 (CH_2), 35.1 (CH_2), 26.0 (3x CH_3), 21.5 (CH_3), 18.4 (C), -5.59 (2x CH_3).

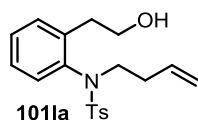
5.2.10.2 Alquilación de la sulfonilamida **131**: obtención de **132a**



A una disolución de **131** (3.4 g, 8.4 mmol, 1 equiv) en DMF (85 mL) se añade sucesivamente **106a** (1.7 mL, 16.8 mmol, 2 equiv) y K_2CO_3 (2.3 g, 16.8 mmol, 2 equiv). La mezcla se agita a 80 °C durante una noche.

Una vez completada la reacción, se añade H_2O (80 mL) y AcOEt (80 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 80 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O (3x 80 mL) y salmuera (2x 80 mL), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1). El compuesto **132a** se obtuvo con un 75% de rendimiento (2.9 g, 6.3 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.42$ (hexano/AcOEt 9:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 7.06 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.67 (ddt, $J = 16.2, 10.5, 6.6$ Hz, 1H), 5.10 – 4.93 (m, 2H), 4.04 – 3.72 (m, 3H), 3.27 (ddd, $J = 13.0, 9.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.12 – 2.90 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 1.96 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.4 (C), 141.1 (C), 138.0 (C), 135.7 (C), 134.5 (CH), 130.8 (CH), 129.4 (2xCH), 128.1 (CH), 128.0 (2xCH), 127.9 (CH), 126.6 (CH), 117.0 (CH_2), 63.3 (CH_2), 51.5 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.7 (CH_2), 26.0 (3x CH_3), 21.5 (CH_3), 18.3 (C), -5.2 (CH_3).

5.2.10.3 Desililación de **132a**: obtención de **101la**



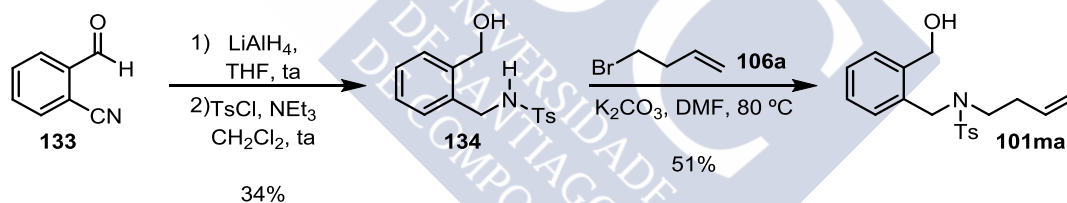
A una disolución de **132a** (2.9 g, 6.3 mmol, 1 equiv) en THF (13 mL), se añade gota a gota una disolución de TBAF 1M en THF (6.9 mL, 6.9 mmol, 1.1 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente

durante 3 horas y a continuación se añade H_2O (30 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 30 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el

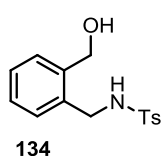
disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El producto se obtuvo con un 90% de rendimiento (2 g, 5.7 mmol) bajo la forma de un aceite incoloro. $R_f = 0.27$ (hexano/AcOEt 8:2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 3H), 7.07 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.66 (ddt, $J = 17.5, 9.8, 6.6$ Hz, 1H), 5.06 – 4.89 (m, 2H), 3.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.84 (ddd, $J = 12.9, 9.7, 6.6$ Hz, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 2H), 2.97 (dt, $J = 14.4, 6.2$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 – 2.14 (m, 2H), 2.13 – 1.98 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.7 (C), 140.8 (C), 138.3 (C), 135.2 (C), 134.4 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (2xCH), 128.6 (CH), 128.1 (2xCH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 117.1 (CH_2), 62.6 (CH_2), 51.6 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 21.6 (CH_3).

5.2.11 Síntesis del sustrato 101ma

El sustrato **101ma** fue sintetizado mediante la sulfonilación de la amina bencílica obtenida tras la reducción de 2-cianobenzaldehído **133**, seguido de la alquilación con **106a**.



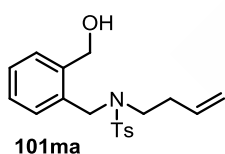
5.2.11.1 Reducción del 2-cianobenzaldehído **133** y sulfonilación de la amina: obtención de **134**



Una disolución de 2-cianobenzaldehído **134** (1.05 g, 8 mmol, 1 equiv) en THF (12 mL) se añade gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 (910 mg, 24 mmol, 3 equiv) en THF (30 mL) a 0°C . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras enfriar a 0°C se añade H_2O (1 mL), NaOH 10% (1.5 mL) y de nuevo H_2O (1 mL). La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, se filtra con Celita y el filtro se lava con AcOEt. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo el amino alcohol (780 mg, 5.7 mmol) como un sólido negro que se utiliza en la siguiente etapa sin más purificación.

A una disolución del (2-(aminometil)fenil)metanol (780 mg, 5.7 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (40 mL) se añade NEt_3 (1.2 mL, 8.55 mmol, 1.5 equiv) y TsCl (1.1 g, 5.7 mmol, 1 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego, la disolución se lava con H_2O (50 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo es purificado mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1). La tosilamida **134** se obtuvo con un 34% de rendimiento global (806 mg, 2.75 mmol) bajo la forma de un sólido marrón. $R_f = 0.15$ (hexano/ AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36 – 7.13 (m, 6H), 5.77 (bs, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.3 (C), 138.7 (C), 136.8 (C), 135.2 (C), 130.4 (CH), 129.6 (2xCH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.2 (2xCH), 63.5 (CH_2), 45.5 (CH_2), 21.5 (CH_3).

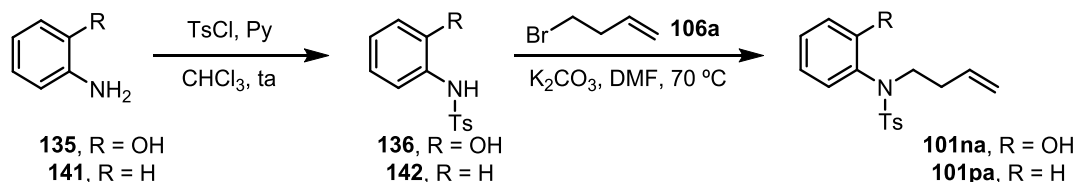
5.2.11.2 Alquilación de la sulfonilamida **134**: obtención de **101ma**



A una disolución de **134** (806 mg, 2.75 mmol, 1 equiv) en DMF (30 mL) se añade sucesivamente **106a** (0.56 mL, 5.5 mmol, 2 equiv) y K_2CO_3 (760 mg, 5.5 mmol, 2 equiv). La mezcla se agita a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añade H_2O (30 mL) y AcOEt (30 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O (3x 80 mL) y salmuera (2x 30 mL), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ AcOEt (8:2). El producto se obtuvo con un 51% de rendimiento (480 mg, 1.4 mmol) como un aceite marrón. $R_f = 0.35$ (hexano/ AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 – 7.16 (m, 6H), 5.44 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.8$ Hz, 1H), 4.93 – 4.79 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 2H), 2.93 (bs, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.6 (C), 139.5 (C), 135.8 (C), 134.6 (CH), 134.0 (C), 129.9 (2xCH), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (2xCH), 116.9 (CH_2), 62.7 (CH_2), 50.6 (CH_2), 48.0 (CH_2), 32.9 (CH_2), 21.5 (CH_3).

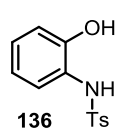
5.2.12 Síntesis del sustrato 101na y 101pa

Los sustratos **101na** y **101pa** fueron obtenidos mediante el procedimiento estándar de tosilación/alquilación a partir de la anilina correspondiente.

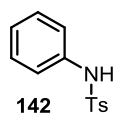


5.2.12.1 Sulfonylación de las anilinas 135 y 141: obtención de 136 y 142

Procedimiento general: A una disolución del 2-aminofenol **135** o de la anilina **141** (1 equiv) en CHCl_3 (3.5 mL/mmol) se añade TsCl (1.11 equiv) y piridina (1.22 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego, el disolvente se evapora a presión reducida. Al residuo resultante se añaden AcOEt (3 mL/mmol) y una disolución de HCl 4N (3 mL/mmol). La fase acuosa se extrae con AcOEt (2x 3 mL/mmol). El conjunto de fases orgánicas se lava con HCl 4N (3x 3 mL/mmol), con una disolución acuosa saturada en NaHCO_3 (2x3 mL/mmol), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (7:3).



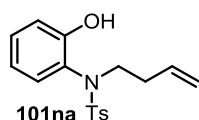
La tosilamida **136** se obtuvo como un sólido blanco a partir de **135** (1.1 g, 10 mmol) con un 78% de rendimiento (2.04 g, 7.75 mmol). **R_f** = 0.25 (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (td, J = 7.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.76 – 6.68 (m, 1H), 6.42 (bs, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.62 (bs, 1H).



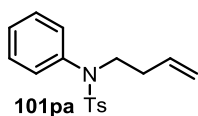
La tosilamida **142** se obtuvo como un sólido blanco a partir de **141** (2.3 mL, 25 mmol) con un 94% de rendimiento (5.8 g, 23.5 mmol). **R_f** = 0.32 (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 4H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.88 (bs, 1H), 2.37 (s, 3H).

5.2.12.2 Alquilación de la sulfonamida **136** y **142**: obtención de **101na-pa**

Procedimiento general: La tosilamida **136** ó **142** se disuelve en DMF (10 mL/mmol). Luego, se añade el bromuro de homoalilo **106b** (1.5 equiv) y K₂CO₃ (1.5 equiv) sucesivamente y la disolución resultante se agita a 70 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añade una misma cantidad de agua (10 mL/mmol) y AcOEt (10 mL/mmol) a la disolución. La fase acuosa se extrae tres veces con AcOEt (3x 10 mL/mmol) y la combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (3x 10 mL/mmol) y salmuera (2x 10 mL/mmol), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1).



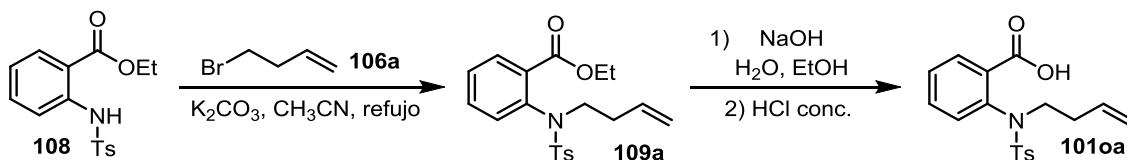
La tosilamida terciaria **101na** se obtuvo como un sólido blanco a partir de **136** (790 mg, 3 mmol) y **106a** (0.46 mL, 4.5 mmol) con un 47% de rendimiento (444 mg, 1.41 mmol). **R_f** = 0.26 (hexano/AcOEt 9:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.70 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.56 (bs, 1H), 6.35 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.85 – 5.64 (m, 1H), 5.14 – 5.00 (m, 2H), 3.60 (bs, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.1 (C), 144.2 (C), 134.5 (CH), 133.7 (C), 130.0 (CH), 129.5 (2xCH), 128.1 (2xCH), 127.2 (CH), 125.6 (C), 120.4 (CH), 117.7 (CH₂), 117.3 (CH), 51.3 (CH₂), 32.5 (CH₂), 21.6 (CH).



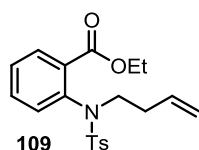
La tosilamida terciaria **101pa** se obtuvo como un sólido blanco a partir de **142** (1.76 g, 7.12 mmol) y **106a** (0.46 mL, 4.5 mmol) con un 96% de rendimiento (2.07 g, 6.87 mmol). **R_f** = 0.32 (hexano/AcOEt 9:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 5.73 (ddt, *J* = 17.4, 10.8, 6.7 Hz, 1H), 5.15 – 4.90 (m, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.4 (C), 139.0 (C), 135.3 (C), 134.5 (CH), 129.4 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.9 (2xCH), 127.9 (CH), 127.7 (2xCH), 117.1 (CH₂), 50.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 21.5 (CH₃).

5.2.13 Síntesis del sustrato 101oa

El sustrato **101oa** fue sintetizado mediante la alquilación de la tosilamida **108** con **106a**, seguido de la hidrólisis de la función ester en medio básico.

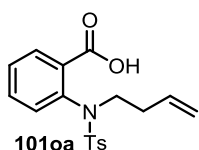


5.2.13.1 Alquilación de la sulfonilamida 108: obtención de 109a



A una disolución de **108** (2.5 g, 7.83 mmol, 1 equiv) en CH_3CN (150 mL), se añade **106a** (1.59 mL, 15.66 mmol, 2 equiv) y K_2CO_3 (2.16 g, 15.66 mmol). La mezcla se calienta con reflujo durante 20 horas. Una vez finalizada la reacción, se filtra a temperatura ambiente con Celita y se lava el filtro con Et_2O . El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ $AcOEt$ (7:3). El producto se obtuvo con un 96% de rendimiento (2.81 g, 7.52 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.33$ (hexano/ $AcOEt$ 7:3). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 5.72 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.08 – 4.91 (m, 2H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.67 (bs, 0H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (bs, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

5.2.13.2 Hidrólisis del ester 109a: obtención de 101oa

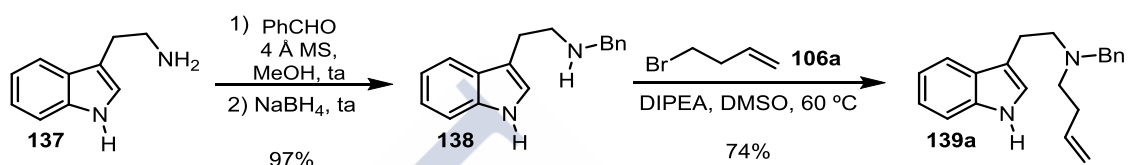


A una disolución de **109** (1.4 g, 3.8 mmol) en $EtOH$ (20 mL), se añade una disolución de $NaOH$ (8.5 g, 212 mmol) en H_2O (50 mL). La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 24 horas. A continuación, la reacción se enfría a $0^\circ C$, y se acidifica con una disolución acuosa de HCl concentrado hasta alcanzar un $pH = 3$. La disolución se extrae con $AcOEt$ (3x 70 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con H_2O (80 mL), salmuera (80 mL), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El ácido se purifica mediante una recristalización en una mezcla $AcOEt$ /hexano (1:1). El producto se obtuvo con un 68% de rendimiento (885 mg, 2.56 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.1$ (hexano/ $AcOEt$ 7:3). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.08 – 7.93 (m, 1H), 7.59 – 7.37 (m, 4H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 7.05 – 6.86 (m, 1H), 5.72 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 6.7$ Hz,

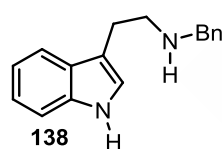
1H), 5.18 – 4.94 (m, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.58 (bs, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (bs, 2H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 170.3 (C), 146.0 (C), 140.2 (C), 138.3 (C), 137.2 (CH), 135.9 (C), 133.9 (CH), 133.1 (CH), 132.2 (CH), 131.5 (2xCH), 130.3 (CH), 129.6 (2xCH), 117.9 (CH), 53.3 (CH₂), 35.2 (CH₂), 22.4 (CH₃).

5.2.14 Síntesis del sustrato 139a

El sustrato fue sintetizado mediante la aminación reductora de la triptamina **137** con benzaldehído seguido de la alquilación de **138** con **106a**.

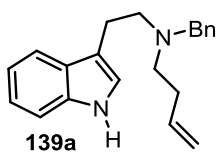


5.2.14.1 Aminación reductora de la triptamina 137: obtención de 138



En un balón con 3 Å MS se disuelve la triptamina **137** (1.6 g, 10 mmol, 1 equiv) en MeOH (40 mL) y se añade benzaldehído (1.02 mL, 10 mmol, 1 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añade NaBH₄ (378 mg, 10 mmol, 1 equiv) en porciones y se agita la reacción durante 16 horas. La mezcla se filtra sobre Celita y el filtro se lava con MeOH. Los disolventes se evaporan a presión reducida y al residuo resultante se añade una disolución acuosa saturada en NaHCO₃ (50 mL), H₂O (50 mL) y AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (70 mL) y salmuera (70 mL), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. La amina secundaria **138** se obtuvo con un 97% de rendimiento (2.44 g, 9.7 mmol) como un aceite marrón. *R_f* = 0.12 (AcOEt). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11.21 (bs, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 5H), 7.72 – 7.60 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.38 – 3.18 (m, 4H), 2.96 (bs, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 142.0 (C), 137.1 (C), 129.0 (2x CH), 128.8 (2x CH), 128.2 (C), 127.3 (CH), 123.4 (CH), 121.7 (CH), 119.2 (CH), 119.0 (CH), 113.5 (C), 112.2 (CH), 53.8 (CH₂), 50.5 (CH₂), 26.4 (CH₂).

5.2.14.2 Alquilación de la amina bencílica **138**: obtención de **139a**

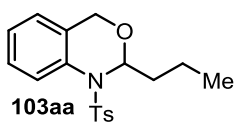


A una disolución de **138** (1.05 g, 4.2 mmol, 1 equiv) en DMSO (11 mL) se añade DIPEA (1.1 mL, 6.3 mmol, 1.5 equiv) y (0.51 mmol, 5 mmol, 1.2 equiv). La mezcla se agita a 60 °C durante 3 días. Una vez completada la reacción se añade H₂O (15 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (2x 15 mL). La combinación de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El producto se obtuvo con un 74% de rendimiento (940 mg, 3.1 mmol) como un aceite marrón. **R_f** = 0.4 (hexano/AcOEt 7:3). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.91 (bs, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.21 (m, 6H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.91 (m, 1H), 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.12 – 4.91 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.66 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 2H), 2.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 139.9 (C), 137.1 (CH), 136.2 (C), 128.9 (2xCH), 128.2 (2xCH), 127.6 (C), 126.8 (CH), 121.9 (CH), 121.5 (CH), 119.2 (CH), 118.9 (CH), 115.4 (CH), 114.7 (CH₂), 111.1 (CH), 58.6 (CH₂), 54.3 (CH₂), 53.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 23.0 (CH₂).

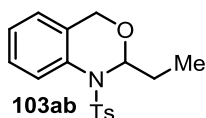
5.3 Síntesis de los productos de cicloisomerización (heterociclación)

5.3.1 Síntesis de **103aa-al**, **103ba-oa** y **140a**

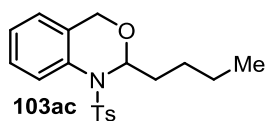
Procedimiento general: Se introducen **101a** (0.25 mmol, 1 equiv.), RuH₂(CO)(PPh₃)₃ (4.6 mg, 0.005 mmol, 2 mol%) y *p*-TsOH·H₂O (1.9 mg, 0.01 mmol, 4 mol%) son depositados en un tubo sellado equipado con una barra magnética. Tras purgar el tubo con argón, se añade THF (0.5 mL, 0.5 M). Se sella el tubo y la reacción se agita a 95 °C durante 24 horas. El disolvente se evapora *in vacuo* y el residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice previamente basificado con NEt₃ usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1).



El producto **103aa** fue obtenido a partir de **101aa** (82.9 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 88% de rendimiento (73.0 mg, 0.22 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.38 (hexano/AcOEt 9:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 3H), 6.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.5 (C), 135.6 (C), 132.6 (C), 129.1 (2xCH), 128.3 (C), 127.8 (2xCH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 124.2 (CH), 83.8 (CH), 60.8 (CH₂), 33.3 (CH₂), 21.5 (CH₃), 18.3 (CH₂), 13.6 (CH₃). **EMAR (ESI)**, calculado para C₁₈H₂₂NO₃S [M⁺+1]: 332.1315; medido 332.1327.

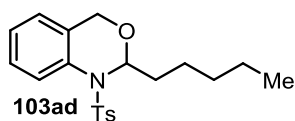


El producto **103ab** fue obtenido a partir de **101ab** (79.4 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 93% de rendimiento (73.8 mg, 0.235 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.35 (hexano/AcOEt 9:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.78 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 3H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 5.69 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.5 (C), 135.6 (C), 132.5 (C), 129.1 (2xCH), 128.4 (C), 127.7 (2xCH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 124.3 (CH), 85.2 (CH), 60.8 (CH₂), 24.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 9.4 (CH₃). **EMAR (IE)**, calculado para C₁₇H₁₉NO₃S [M]: 317.1086; medido 317.1088.

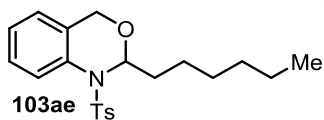


El producto **103ac** fue obtenido a partir de **101ac** (86.4 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales pero en una reacción de 48 horas con un 82% de rendimiento (70.8 mg, 0.205 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.39 (hexano/AcOEt 9:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.78 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.15 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 5.76 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.72 – 1.53 (m, 2H), 1.49 – 1.18 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.5 (C), 135.6 (C), 132.6 (C), 129.1 (2xCH), 128.3 (C), 127.8 (2xCH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 124.2 (CH), 84.0 (CH), 60.8 (CH₂), 31.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.1 (CH₂), 21.5

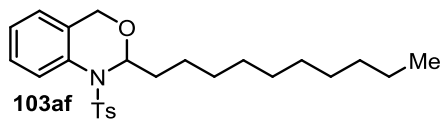
(CH₃), 13.9 (CH₃). **EMAR (IQ)**, calculado para C₁₉H₂₄NO₃S [M⁺+1]: 346.1477; medido 346.1476.



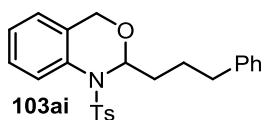
El producto **103ad** fue obtenido a partir de **101ad** (89.9 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales pero en una reacción de 48 horas con un 76% de rendimiento (68.3 mg, 0.19 mmol) como un sólido blanco. Este producto también fue obtenido a partir de (*E*)-**101ah** y (*Z*)-**101ah** según las condiciones generales de reacción con un 71% (63.9 mg, 0.178 mmol) y 80% de rendimiento (71.8 mg, 0.2 mmol) respectivamente. **Rf** = 0.41 (hexano/AcOEt 9:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.78 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 5.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.74 – 1.57 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.33 – 1.18 (m, 4H), 0.89 – 0.82 (m, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.5 (C), 135.6 (C), 132.6 (C), 129.1 (2xCH), 128.3 (C), 127.8 (2xCH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 124.2 (CH), 84.0 (CH), 60.8 (CH₂), 31.2 (CH₂), 24.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), 13.9 (CH₃). **EMAR (IQ)**, calculada para C₂₀H₂₆NO₃S [M⁺+1]: 360.1633; medido 360.1643.



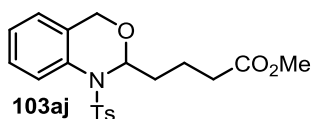
El producto **103ae** fue obtenido a partir de **101ae** (93.4 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales pero con RuH₂(CO)(PPh₃)₃ (9.2 mg, 0.01 mmol, 4 mol %) y TsOH·H₂O (2.9 mg, 0.015 mmol, 6 mol %) en una reacción de 48 horas, con un 80% de rendimiento (74.7 mg, 0.2 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.45 (hexano/AcOEt 9:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.8 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 5.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.73 – 1.55 (m, 2H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.34 – 1.17 (m, 6H), 0.93 – 0.71 (m, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.5 (C), 135.6 (C), 132.6 (C), 129.1 (2xCH), 128.3 (C), 127.8 (2xCH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 124.2 (CH), 84.0 (CH), 60.8 (CH₂), 31.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 28.7 (CH₂), 24.9 (CH₂), 22.5 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.0 (CH₃). **EMAR (ESI)**, calculado para C₂₁H₂₇NO₃[M⁺+Na]: 396.1604; medida 396.1601.



El producto **103af** fue obtenido a partir de **101af** (107.4 mg, 0.25 mmol). Según las condiciones generales pero con $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (18.4 mg, 0.02 mmol, 8 mol %) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4.8 mg, 0.025 mmol, 10 mol %) en una reacción de 3 días. **103af** fue obtenido mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice previamente basificado con NEt_3 usando una mezcla hexano/ AcOEt (19:1) con un 41% de rendimiento (44.3 mg, 0.103 mmol) como un sólido blanco. También pudo ser obtenido usando las condiciones generales pero con $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (9.2 mg, 0.01 mmol, 4 mol %) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.9 mg, 0.015 mmol, 6 mol %) en una reacción de 6 días con un 42% de rendimiento (44.8 mg, 0.104 mmol). $R_f = 0.49$ (hexano/ AcOEt). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.24 (bs, 14H), 0.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.5 (C), 135.6 (C), 132.6 (C), 129.1 (2xCH), 128.3 (C), 127.8 (2xCH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 124.2 (CH), 84.0 (CH), 60.8 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 24.9 (CH_2), 22.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 14.1 (CH_2). **EMAR (IQ)**, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{S}$ [M^++1]: 430.2416; medido 430.2423.

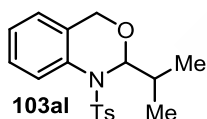


El producto **103ai** fue obtenido calentando una disolución de **101ai** (61.0 mg, 0.15 mmol), $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (6.9 mg, 0.0075 mmol, 5 mol %) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.0 mg, 0.0105 mmol, 7 mol %) en tolueno (0.3 mL, 0.5M) a 110 °C durante 24 horas. El producto fue obtenido con un 82% de rendimiento (50.2 mg, 0.205 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.35$ (hexano/ AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.07 (m, 6H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.89 – 1.61 (m, 4H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.6 (C), 141.7 (C), 135.5 (C), 132.5 (C), 129.1 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.3 (C), 127.8 (2xCH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 124.2 (CH), 83.8 (CH), 60.8 (CH_2), 35.0 (CH_2), 30.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 21.5 (CH_3). **EMAR (ESI)**, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ [M^++Na]: 430.1447; medido 430.1453.



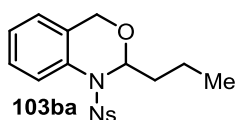
El producto **103aj** fue obtenido a partir de **101aj** (97.4 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción.

103aj fue aislado mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice previamente basificado con NEt_3 y usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2) con un 78% de rendimiento (75.8 mg, 0.195 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.24 (hexano/AcOEt 8:2). **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.77 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.16 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 – 6.78 (m, 1H), 5.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.44 – 2.25 (m, 5H), 1.87 – 1.56 (m, 4H). **$^{13}\text{C RMN, DEPT}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 173.5 (C), 143.6 (C), 135.5 (C), 132.4 (C), 129.1 (2xCH), 128.3 (C), 127.8 (2xCH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 124.3 (CH), 83.6 (CH), 60.8 (CH_2), 51.5 (CH_3), 33.1 (CH_2), 30.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.4 (CH_2). **EMAR (ESI)**, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 412.1189; medido 412.1190.



El producto **103al** fue obtenido a partir de **101al** (49.7 mg, 0.15 mmol), $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (13.8 mg, 0.015 mmol, 10 mol %) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.4 mg, 0.018 mmol, 12 mol %) en tolueno (0.3 mL, 0.5M)

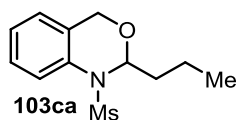
a 110 °C durante 72 horas. El producto fue obtenido con un 50% de rendimiento (24.9 mg, 0.075 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.36 (hexano/AcOEt 9:1). **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.78 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 3H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.96 – 1.73 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C RMN, DEPT}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.5 (C), 135.7 (C), 132.5 (C), 129.1 (2xCH), 128.7 (C), 127.7 (2xCH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 124.2 (CH), 89.0 (CH), 60.8 (CH_2), 28.7 (CH), 21.5 (CH_3), 18.7 (CH_3), 18.2 (CH_3). **EMAR (ESI)**, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ [M^++1]: 332.1315; medido 332.1314.



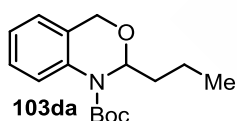
El producto **103ba** fue obtenido a partir de **101ba** (90.6 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 76% de rendimiento (69.0 mg, 0.19 mmol) como un sólido amarillo. **Rf** =

0.36 (hexano/AcOEt 9:1). **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.53 – 1.36 (m,

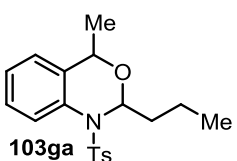
2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 150.0 (C), 144.2 (C), 131.7 (C), 129.2 (2xCH), 128.0 (C), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (2xCH), 84.1 (CH), 60.7 (CH_2), 32.8 (CH_2), 18.2 (CH_2), 13.5 (CH_3). EMAR (IQ), calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [M^++1]: 363.1015; medido 363.1009.



El producto **103ca** fue obtenido a partir de **101ca** (63.8 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 80% de rendimiento (51.1 mg, 0.2 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.21$ (hexano/AcOEt 9:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.73 – 7.57 (m, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 5.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.98 – 4.79 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.79 – 1.56 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 132.5 (C), 127.6 (CH), 127.5 (C), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 124.5 (CH), 83.8 (CH), 61.0 (CH_2), 38.1 (CH_3), 32.4 (CH_2), 18.3 (CH_2), 13.5 (CH_3). EMAR (ESI), calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3[\text{M}^++\text{Na}]$: 278.0821; medido 278.0817.

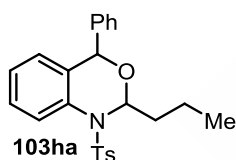


El producto **103da** fue obtenido a partir de **101da** (69.3 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción. **103da** fue aislado mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice previamente basificada con NEt_3 usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1) con un 90% de rendimiento (62.5 mg, 0.225 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.5$ (hexano/AcOEt 9:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 7.05 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 5.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.88 – 4.65 (m, 2H), 1.77 – 1.58 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.49 – 1.29 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152.7 (C), 134.5 (C), 126.7 (CH), 126.6 (C), 124.4 (CH), 124.0 (CH), 123.5 (CH), 82.0 (CH), 81.4 (C), 62.0 (CH_2), 33.1 (CH_2), 28.3 (3x CH_3), 18.1 (CH_2), 13.7 (CH_3). EMAR (ESI), calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3[\text{M}^++\text{Na}]$: 300.1570; medido 300.1572.

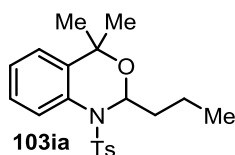


El producto **103ga** fue obtenido como un sólido blanco a partir de **101ga** (86.4 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 70% de rendimiento (60.1 mg, 0.175 mmol) como una mezcla de diastereoisómeros (1.7:1). $R_f = 0.37$ (hexano/AcOEt 9:1). ^1H RMN de la mezcla de diastereoisómeros (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.79 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H

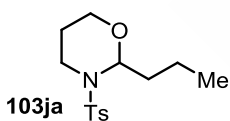
diast1), 7.70 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H *diast2*), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H *diast1*), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H *diast2*), 7.31 – 7.25 (m, 1H *diast1*, 1H *diast2*), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H *diast2*), 7.17 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H *diast1*), 7.14 – 7.11 (m, 2H *diast1*, 2H *diast2*), 7.01 – 6.95 (m, 1H *diast2*), 6.93 – 6.83 (m, 1H *diast1*), 5.78 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H *diast1*), 5.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H *diast1*), 4.74 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H *diast1*), 3.60 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H *diast2*), 2.35 (s, 3H *diast2*), 2.32 (s, 3H *diast1*), 1.71 – 1.36 (m, 4H *diast1*, 4H *diast2*), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H *diast2*), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H *diast1*), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H *diast2*), 0.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H *diast1*). ^{13}C RMN de la mezcla de diastereoisómeros (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.6, 143.5, 136.4, 135.7, 133.2, 133.0, 132.0, 129.2, 128.9, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2, 126.5, 126.3, 124.7, 123.7, 85.2, 83.9, 68.3, 66.1, 38.1, 33.1, 21.5, 21.4, 21.0, 20.6, 18.4, 18.2, 13.6, 13.5. **EMAR (ESI)**, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ [M+1]: 346.1471; medido 346.1472.



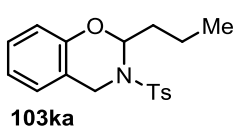
El producto **103ha** fue obtenido calentando una disolución de **101ha** (101.9 mg, 0.25 mmol), $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (11.5 mg, 0.0125 mmol, 5 mol %) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.3 mg, 0.0175 mmol, 7 mol %) en tolueno (0.5 mL, 0.5M) a 110 °C durante 24 horas. El producto fue obtenido como un sólido blanco con un 71% de rendimiento (72.4 mg, 0.178 mmol) como una mezcla de diastereoisómeros (1.8:1). $R_f = 0.39$ (hexano/ AcOEt 9:1). ^1H RMN de la mezcla de diastereoisómeros (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.99 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H *diast1*), 7.76 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H *diast2*), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H *diast1*), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H *diast2*), 7.40 – 7.16 (m, 6H *diast1*, 6H *diast2*), 7.13 – 7.02 (m, 2H *diast1*, 2H *diast2*), 6.99 – 6.94 (m, 1H *diast1*, 1H *diast2*), 6.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H *diast1*), 6.44 – 6.30 (m, 1H *diast1*, 2H *diast2*), 6.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H *diast1*), 5.74 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H *diast2*), 5.66 (s, 1H *diast1*), 4.06 (s, 1H *diast2*), 2.45 (s, 3H *diast2*), 2.44 (s, 3H *diast1*), 1.95 – 1.81 (m, 2H *diast1*), 1.83 – 1.72 (m, 2H *diast2*), 1.65 – 1.51 (m, 2H *diast1*), 1.51 – 1.38 (m, 2H *diast2*), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H *diast1*), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H *diast2*). ^{13}C RMN, de la mezcla de diastereoisómeros (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.9, 143.7, 139.9, 138.1, 137.2, 136.0, 135.7, 133.9, 133.9, 133.6, 132.5, 130.3, 129.6, 129.5, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 126.8, 126.3, 125.9, 125.3, 85.9, 85.0, 75.4, 73.7, 39.0, 33.3, 21.6, 18.4, 17.8, 13.7, 13.7. **EMAR (ESI)**, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ [M+Na]: 430.1447; medido 430.1452.



El producto **103ia** fue obtenido calentando una disolución de **101ia** (89.9 mg, 0.25 mmol), $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (11.5 mg, 0.0125 mmol, 5 mol %) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.3 mg, 0.0175 mmol, 7 mol %) en tolueno (0.5 mL, 0.5M) a 110 °C durante 24 horas. **103ia** fue aislado mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice previamente basificado con NEt_3 y usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1) con un 62% de rendimiento (55.7 mg, 0.155 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.28 (hexano/AcOEt 19:1). **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 5.73 (dd, J = 7.7, 6.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.53 (s, 3H). **$^{13}\text{C RMN, DEPT}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.6 (C), 137.1 (C), 136.3 (C), 131.2 (C), 129.2 (2xCH), 128.1 (2xCH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 125.2 (CH), 83.9 (CH), 73.5 (C), 36.6 (CH_2), 31.9 (CH_3), 31.2 (CH_3), 21.4 (CH_3), 19.0 (CH_2), 13.5 (CH_2). **EMAR (IQ)**, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ [M^++1]: 360.1636; medido 360.1624.

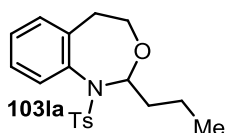


El producto **103ja** fue obtenido a partir de **101ja** (70.8 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción pero con $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (11.5 mg, 0.0125 mmol, 5 mol %) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.3 mg, 0.0175 mmol, 7 mol %), con un 59% de rendimiento (42.1 mg, 0.148 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.2 (hexano/AcOEt 9:1). **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 5.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 – 3.67 (m, 2H), 3.55 – 3.37 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.04 – 1.76 (m, 2H), 1.49 – 1.22 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **$^{13}\text{C RMN, DEPT}$** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.2 (C), 138.3 (C), 129.6 (2xCH), 127.5 (2xCH), 83.4 (CH), 58.9 (CH_2), 39.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.5 (CH_3), 18.4 (CH_2), 13.6 (CH_3). **EMAR (ESI)**, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ [M^++1]: 284.1315; medido 284.1315.

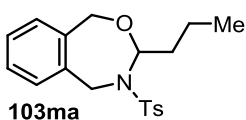


El producto **103ka** fue obtenido a partir de **101ka** (82.9 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 91% de rendimiento (75.2 mg, 0.228 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.48 (hexano/AcOEt 9:1). **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 – 6.91 (m, 1H), 6.85 – 6.72 (m, 2H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H),

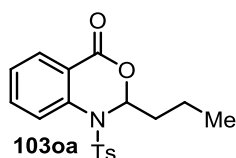
1.91 – 1.66 (m, 2H), 1.49 (h, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 150.4 (C), 143.5 (C), 135.8 (C), 129.1 (2xCH), 128.0 (CH), 127.5 (2xCH), 126.1 (CH), 120.8 (CH), 117.3 (CH), 116.9 (C), 83.0 (CH), 40.6 (CH_2), 34.1 (CH_2), 21.4 (CH_3), 18.0 (CH_2), 13.5 (CH_3). EMAR (ESI), calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ [M^++1]: 332.1315; medido 332.1321.



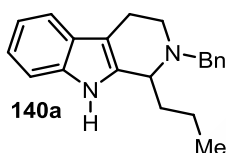
El producto **103la** fue obtenido a partir de **101la** (86.4 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción con un 79% de rendimiento (68.2 mg, 0.198 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.27$ (hexano/AcOEt 9:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 4H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 5.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.65 – 3.43 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.02 (ddd, $J = 15.2, 9.4, 5.6$ Hz, 1H), 1.54 – 1.29 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.3 (C), 139.9 (C), 138.1 (C), 135.2 (C), 132.4 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (2xCH), 128.5 (CH), 127.8 (2xCH), 127.2 (CH), 85.0 (CH), 59.1 (CH_2), 36.4 (CH_2), 32.6 (CH_2), 21.5 (CH_3), 18.3 (CH_2), 13.5 (CH_3). EMAR (ESI), calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$ [M^++1]: 346.1471; medido 346.1471.



El producto **103ma** fue obtenido a partir de **101ma** (51.8 mg, 0.15 mmol) según las condiciones generales de reacción pero con $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (6.9 mg, 0.0075 mmol, 5 mol %) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.0 mg, 0.0105 mmol, 7 mol %) con un 71% de rendimiento (36.8 mg, 0.178 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.36$ (hexano/AcOEt 9:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 7.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.79 – 4.57 (m, 3H), 3.90 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.91 – 1.61 (m, 2H), 1.58 – 1.40 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 142.8 (C), 137.1 (C), 136.8 (C), 135.3 (C), 128.8 (2xCH), 128.1 (CH), 127.0 (2xCH), 126.9 (2xCH), 125.8 (CH), 89.8 (CH), 71.5 (CH_2), 45.6 (CH_2), 36.8 (CH_2), 21.3 (CH_3), 18.4 (CH_2), 13.8 (CH_3). EMAR (ESI), calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$ [M^++1]: 346.1471; medido 346.1479.

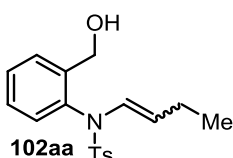


El producto **103oa** fue obtenido a partir de **101oa** (86.4 mg, 0.25 mmol) según las condiciones generales de reacción pero con $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (23 mg, 0.025 mmol, 10 mol %) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.7 mg, 0.03 mmol, 12 mol %), con un 37% de rendimiento (32.3 mg, 0.094 mmol). $R_f = 0.19$ (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.87 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 6.29 (dd, $J = 8.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90 – 1.62 (m, 2H), 1.54 – 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 160.2 (C), 145.1 (C), 136.7 (C), 134.9 (CH), 133.8 (C), 129.8 (CH), 129.8 (2xCH), 127.7 (CH), 127.5 (2xCH), 126.8 (CH), 121.1 (C), 87.6 (CH), 35.5 (CH_2), 21.6 (CH_3), 18.1 (CH_2), 13.1 (CH_3). **EMAR (ESI)**, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$ [M^++1]: 346.1108; medido 346.1106.



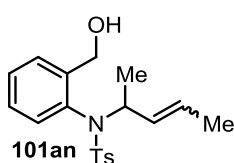
El producto **140a** fue obtenido a partir de **139a** (60.9 mg, 0.2 mmol) según las condiciones generales pero en una reacción de 21 horas con un 71% de rendimiento (43.5 mg, 0.143 mmol) como un aceite marrón. $R_f = 0.25$ (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.62 (bs, 1H), 7.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 6H), 7.16 (pd, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.34 – 3.21 (m, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 1.89 – 1.65 (m, 2H), 1.62 – 1.41 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 140.0 (C), 135.8 (C), 135.7 (C), 129.0 (2xCH), 128.2 (2xCH), 127.4 (C), 126.9 (CH), 121.3 (CH), 119.3 (CH), 118.1 (CH), 110.7 (CH), 107.8 (C), 57.3 (CH_2), 56.4 (CH), 44.7 (CH_2), 37.0 (CH_2), 19.5 (CH_2), 17.9 (CH_2), 14.2 (CH_3). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 305 (M^++1 , 100), 261 (41), 186 (21), 120 (8).

5.3.2 Productos intermedios 102aa, 101an y 101nm

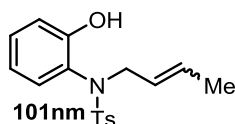


En un tubo sellado equipado con una barra magnética se introducen **101aa** (82.9 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) y $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (4.6 mg, 0.005 mmol, 2 mol%). Tras purgar el tubo con argón, se añade THF (0.5 mL, 0.5 M), se sella el tubo y la disolución se calienta a 95 °C durante 24 horas. El disolvente se evapora *in vacuo* y el crudo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El

compuesto **102aa** se obtuvo con un 93% de rendimiento (77 mg, 0.232 mmol) como una mezcla de isómeros (*E/Z* 40:1) y como un sólido marrón claro. **R_f** = 0.2 (hexano/AcOEt 8:2). **¹H RMN** del isómero *E* (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.69 – 7.50 (m, 3H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 13.9 Hz, 1), 6.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 1H), 4.47 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.95 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN, DEPT** del isómero *E* (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144.2 (C), 141.8 (C), 135.5 (C), 134.4 (C), 130.7 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (2xCH), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (2xCH), 114.9 (CH), 60.9 (CH₂), 22.9 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.4 (CH₃).



En un tubo sellado equipado con una barra magnética se introducen **101ag** (86.4 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), RuH₂(CO)(PPh₃)₃ (4.6 mg, 0.005 mmol, 2 mol%) y TsOH·H₂O (1.9 mg, 0.01 mmol, 4 mol%). Tras purgar el tubo con argón, se añade THF (0.5 mL, 0.5 M), se sella el tubo y la disolución se calienta a 95 °C durante 24 horas. El disolvente se evapora *in vacuo* y el crudo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El compuesto **101an** se obtuvo con un 70% de rendimiento (60.5 mg, 0.175mmol) como una mezcla de isómeros (*E/Z* 1.4:1) y como un sólido blanco. **R_f** = 0.12 (hexano/AcOEt 9:1). **¹H RMN** de la mezcla de isómeros *E/Z* (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.57 (m, 1H *isom1*, 1H *isom2*), 7.59 – 7.55 (m, 2H *isom2*), 7.52 – 7.47 (m, 2H *isom1*), 7.39 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H *isom2*), 7.38 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H *isom1*), 7.30 – 7.10 (m, 3H *isom1*, 3H *isom2*), 6.61 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H *isom2*), 6.53 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H *isom1*), 5.66 – 5.45 (m, 1H *isom1*, 1H *isom2*), 5.21 – 5.07 (m, 1H *isom1*, 1H *isom2*), 5.06 – 4.83 (m, 2H *isom1*, 2H *isom2*), 4.46 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H *isom1*), 4.36 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H *isom2*), 3.18 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H *isom1*), 2.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H *isom2*), 2.43 (s, 3H, *isom2*), 2.42 (s, 3H *isom1*), 1.58 (ddd, *J* = 6.6, 1.7, 0.7 Hz, 3H *isom2*), 1.55 (ddd, *J* = 6.5, 1.6, 0.5 Hz, 3H *isom1*), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H *isom2*), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H *isom1*). **¹³C RMN** de la mezcla de isómeros *E/Z* (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.8, 143.6, 143.4, 143.4, 137.7, 136.8, 133.8, 133.6, 131.4, 131.3, 131.2, 131.2, 130.5, 130.3, 129.5, 129.4, 129.0, 128.7, 128.6, 128.3, 127.7, 127.7, 127.6, 61.4, 61.3, 58.2, 57.9, 21.5, 19.6, 19.5, 17.6.



En un tubo sellado equipado con una barra magnética se introducen **101na** (63.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (3.7 mg, 0.004 mmol, 2 mol%) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mg, 0.008 mmol, 4 mol%). Tras purgar el tubo con argón, se añade THF (0.4 mL, 0.5 M), se sella el tubo y la disolución se calienta a 95 °C durante 24 horas. El disolvente se evapora *in vacuo* y el crudo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El compuesto **101nm** se obtuvo con un 86% de rendimiento (54.3 mg, 0.171mmol) como una mezcla de isómeros (*E/Z* 4.3:1) y como un sólido blanco. $R_f = 0.25$ (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ del isómero mayoritario (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.68 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.56 (bs, 1H), 6.35 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.54 – 5.28 (m, 2H), 4.09 (bs, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.54 (dd, $J = 6.1, 1.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT del isómero mayoritario (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.9 (C), 144.1 (C), 134.0 (C), 131.6 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (2xCH), 128.1 (2xCH), 127.7 (CH), 125.7 (C), 124.4 (CH), 120.2 (CH), 117.1 (CH), 54.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 17.7 (CH_3).

5.4 Cicloisomerización asimétrica

5.4.1 Síntesis de los ácidos fosfóricos quirales

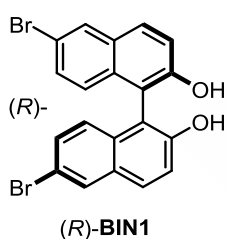
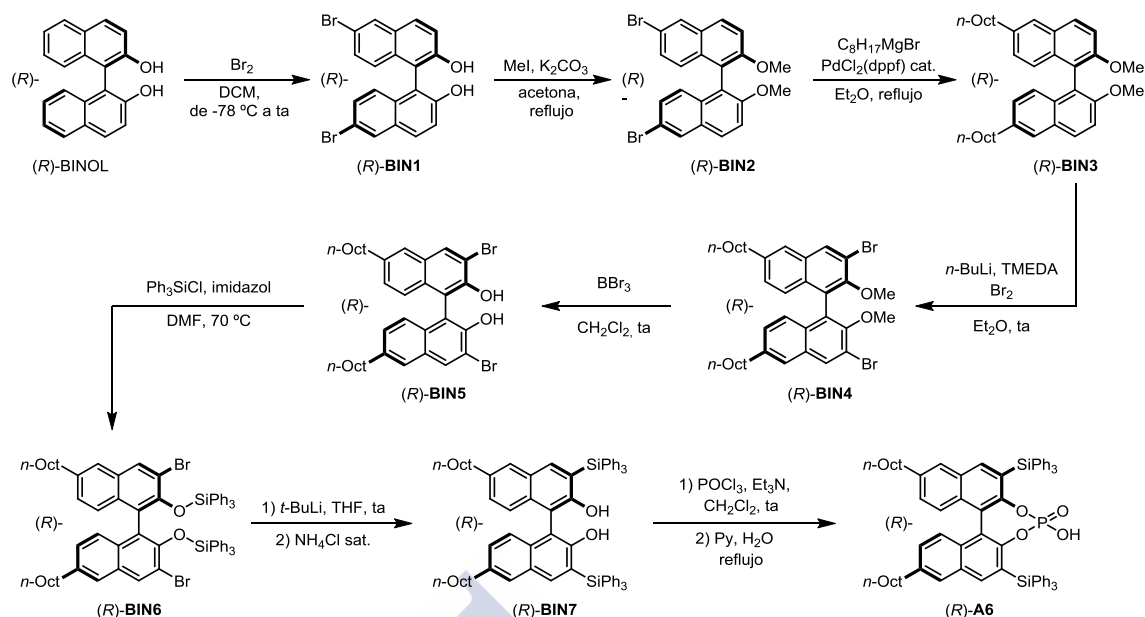
Los ácidos fosfóricos quirales (*S*)-**A1**, (*R*)-**A2** y (*R*)-**A4** fueron comprados a las casas comerciales Alfa Aesar o Sigma Aldrich.

El ácido fosfórico (*R*)-**A3** (o (*R*)-TRIP) fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito por List¹²² y el ácido fosfórico (*R*)-**A5** fue sintetizado mediante procedimientos descritos por Yamamoto y Gong.¹²³ Los datos espectrales corresponden con los observados en la literatura.

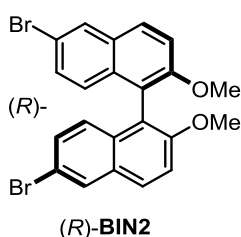
El ácido fosfórico (*R*)-**A6** no había sido descrito previamente y ha podido ser preparado a partir del (*R*)-BINOL en 8 etapas.

¹²² a) Klusmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, *14*, 2189. b) Romanov-Michailidis, F.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9266.

¹²³ a) Maruoka, K.; Itoh, T.; Araki, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2975. b) Jiang, J.; Qing, J.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7031.

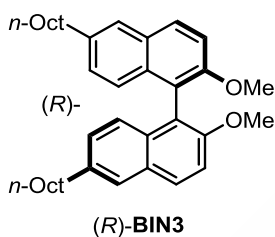


A una disolución de **(R)-BINOL** (3 g, 10.48 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (45 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añade durante 30 minutos una disolución de Br_2 (1.35 mL, 26.2 mmol, 2.5 equiv) en CH_2Cl_2 (3 mL). La mezcla se agita durante la noche con un aumento progresivo de la temperatura hasta alcanzar temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se añade una disolución acuosa de Na_2SO_3 (10%, 50 mL). Tras agitar otros 30 minutos, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (50 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ AcOEt (8:2). El sólido obtenido es finalmente triturado en hexano y filtrado. El compuesto **(R)-BIN1** se obtuvo con un 99% de rendimiento (4.6 g, 10.36 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.23$ (hexano/ AcOEt 8:2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 8H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152.9, 131.9, 130.9, 130.7, 130.6, 130.4, 125.9, 119.0, 118.0, 110.6.

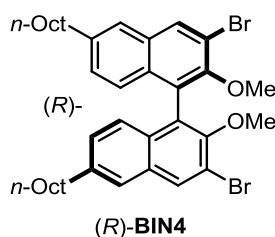


A una disolución de **(R)-BIN1** (2.36 g, 5.2 mmol, 1 equiv) en acetona (60 mL) se añade MeI (1.65 mL, 26.5 mmol, 5 equiv) y K_2CO_3 (2.42 g, 17.5 mmol, 3.3 equiv). La disolución se calienta a

reflujo con agitación durante 48 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y al residuo se añade H₂O (80 mL). Después de agitar la mezcla durante 1 hora se filtra y el sólido recuperado se seca a vacío a 90 °C durante una noche. Finalmente el sólido es triturado en hexano y de nuevo filtrado y secado bajo vacío. El compuesto (*R*)-**BIN2** se obtuvo con un 93% de rendimiento (2.33g, 4.93 mmol) como un sólido beige. *R_f* = 0.22 (hexano/AcOEt 19:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.02 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.1, 132.4, 130.2, 129.9, 129.7, 128.7, 126.9, 119.1, 117.4, 114.9, 56.7.

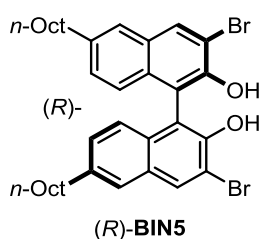


A una disolución de (*R*)-**BIN2** (2.12 g, 4.5 mmol, 1 equiv) y PdCl₂(dppf) (99 mg, 0.135 mmol, 3 mol%) en Et₂O (5 mL) se añade una disolución de *n*-OctiloMgBr 2M (7.7 mL, 15.3 mmol, 3.4 equiv). La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 20 horas. Al finalizar la reacción se añade a temperatura ambiente una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (40:1). El compuesto (*R*)-**BIN3** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo (2.42 g, 4.49 mmol) como un aceite incoloro. *R_f* = 0.33 (hexano/AcOEt 19:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 4H), 3.83 (s, 6H), 2.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 1.91 – 1.75 (m, 4H), 1.64 – 1.38 (m, 20H), 1.05 (t, *J* = 5.7 Hz, 6H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 154.7 (2xC), 138.0 (2xC), 132.7 (2xC), 129.7 (2xC), 128.8 (2xCH), 128.0 (2xCH), 126.3 (2xCH), 125.4 (2xCH), 120.1 (2xC), 114.6 (2xCH), 57.0 (2xCH₃), 36.0 (2xCH₂), 32.0 (2xCH₂), 31.4 (2xCH₂), 29.7 (2xCH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.4 (2xCH₂), 22.8 (2xCH₂), 14.2 (2xCH₃).



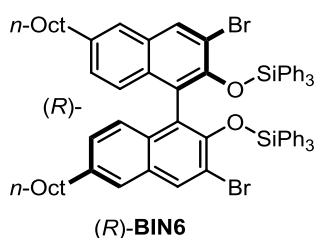
A una disolución de TMEDA (1.48 mL, 9.9 mmol, 2.2 equiv) en Et₂O (65 mL) se añade una disolución de *n*-BuLi 2.5 M en hexanos (6.3 mL, 15.75 mmol, 3.5 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, se añade una

disolución de (*R*)-**BIN3** (2.42 g, 4.49 mmol, 1 equiv) en Et₂O (10 mL). La nueva mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego, se enfría la reacción a -78 °C y se añade gota a gota Br₂. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez finalizada se añade una disolución acuosa saturada de Na₂SO₃ (40 mL) y la mezcla se agita durante una hora. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con Et₂O (2x 40 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con salmuera (40 mL), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/CH₂Cl₂ (9:1). El compuesto (*R*)-**BIN4** se obtuvo con un 27% de rendimiento (859 mg, 1.23 mmol) como un aceite incoloro. *R_f* = 0.4 (hexano/AcOEt 19:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.21 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 6H), 2.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 1.75 – 1.62 (m, 6H), 1.51 – 1.23 (m, 20H), 0.91 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (2xC), 140.6 (2xC), 132.4 (2xCH), 131.7 (2xC), 131.5 (2xC), 128.5 (2xCH), 126.6 (2xC), 125.7 (2xCH), 125.4 (2xCH), 117.4 (2xC), 61.1 (2xCH₃), 35.9 (2xCH₂), 31.9 (2xCH₂), 31.2 (2xCH₂), 29.5 (2xCH₂), 29.4 (2xCH₂), 29.3 (2xCH₂), 22.7 (2xCH₂), 14.6 (2xCH₃).

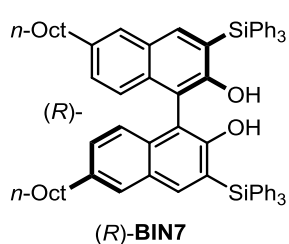


A una disolución de (*R*)-**BIN4** (840 mg, 1.2 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (35 mL) a 0 °C, se añade gota a gota una disolución de BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ (7.2 mL, 7.2 mmol, 6 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. Al finalizar se añade con precaución H₂O (15 mL). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (15 mL). El combinado de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1). El compuesto (*R*)-**BIN5** se obtuvo con un 90% de rendimiento (720 mg, 1.08 mmol) como un aceite incoloro. *R_f* = 0.22 (hexano/AcOEt 19:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.20 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 1.78 – 1.60 (m, 4H), 1.51 – 1.20 (m, 20H), 0.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 147.5 (2xC), 139.5 (2xC), 132.3 (2xCH), 131.2 (2xC), 130.0 (2xC), 129.2 (2xCH), 125.8 (2xCH), 124.6

(2xCH), 114.6 (2xC), 112.2 (2xC), 35.8 (2xCH₂), 32.0 (2xCH₂), 31.3 (2xCH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.4 (2xCH₂), 29.4 (2xCH₂), 22.8 (2xCH₂), 14.2 (2xCH₃).

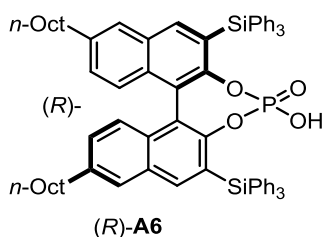


A una disolución de (*R*)-**BIN5** (720 mg, 1.08 mmol, 1 equiv) en DMF (7 mL) se añaden Ph₃SiCl (892 mg, 3.02 mmol, 2.8 equiv) e imidazol (265 mg, 3.89 mmol, 3.6 equiv). La mezcla se agita a 70 °C durante 24 horas. Luego, se añade a temperatura ambiente una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2x 10 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa saturada en NaHCO₃ (10 mL), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/CH₂Cl₂ (8:2). El compuesto (*R*)-**BIN6** se obtuvo con un 98% de rendimiento (1.26 g, 1.06 mmol) como una espuma blanca. *R_f* = 0.46 (hexano/CH₂Cl₂ 8:2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.60 (s, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 18H), 7.17 (s, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 1.69 – 1.54 (m, 4H), 1.44 – 1.16 (m, 20H), 0.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 147.6 (2xC), 138.7 (2xC), 135.2 (12xCH), 133.9 (6xC), 132.6 (2xCH), 131.2 (2xC), 130.1 (2xC), 129.4 (6xCH), 127.7 (2xCH), 127.3 (12xCH), 125.8 (2xCH), 125.3 (2xCH), 123.5 (2xC), 116.9 (2xC).



A una disolución de (*R*)-**BIN8** (1.22 g, 1.03 mmol, 1 equiv) en THF (16 mL) a 0 °C se añade gota a gota una disolución de *t*-BuLi 1.7 M en pentano (2.42 mL, 4.12 mmol, 4 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añade con precaución una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (10 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/CH₂Cl₂ (8:2). El compuesto (*R*)-**BIN7** se obtuvo con un 76% de rendimiento (806 mg, 0.78 mmol) como una espuma blanca. *R_f* = 0.31 (hexano/CH₂Cl₂ 8:2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.97 (s, 2H), 7.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 7.59 (s, 2H), 7.56 – 7.39 (m, 18H), 7.31 (s, 4H),

5.35 (s, 2H), 2.77 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 1.81 – 1.65 (m, 4H), 1.54 – 1.25 (m, 20H), 0.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155.9 (2xC), 141.6 (2xCH), 138.6 (2xC), 136.4 (12xCH), 134.6 (6xC), 133.3 (2xC), 129.8 (2xCH), 129.5 (6xCH), 129.5 (2xC), 127.9 (12xCH), 127.6 (2xCH), 124.0 (2xCH), 123.4 (2xC), 110.8 (2xC), 35.9 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.2 (CH_3).



A una disolución de (R)-BIN7 (411 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (1.5 mL), se añade POCl_3 (75 μL , 0.8 mmol, 2 equiv) y gota a gota Et_3N (0.167 mL, 1.2 mmol, 3 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

Una vez completada la formación del cloruro de fosforilo intermedio, se diluye la disolución con CH_2Cl_2 (4 mL) y se lava con H_2O (5 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ CH_2Cl_2 (7:3). El cloruro de fosforilo obtenido se disuelve en piridina (3.5 mL) y H_2O (3.5 mL) y la disolución se calienta a reflujo con agitación durante 16 horas. Una vez finalizada la hidrólisis se diluye con CH_2Cl_2 (10 mL). La fase orgánica se lava con una disolución de HCl 1 M (4x 10 mL), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2). El sólido obtenido se disuelve de nuevo en CH_2Cl_2 (10 mL) y se lava con una disolución de HCl 4 M (3x10 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El ácido fosfórico quiral (R)-A7 se obtuvo con un 59% de rendimiento (263 mg, 0.235 mmol) como una espuma blanca. $R_f = 0.14$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 7.71 – 7.60 (m, 12H), 7.57 (s, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 18H), 7.18 (s, 4H), 3.22 (bs, 1H), 2.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.74 – 1.59 (m, 4H), 1.42 – 1.21 (m, 20H), 0.89 (dt, $J = 6.9$, 3.2 Hz, 6H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 150.7 (2xC), 150.6 (2xC), 141.4 (2xCH), 140.3 (2xC), 136.8 (12xCH), 134.6 (6xC), 132.7 (2xC), 131.0 (2xC), 129.6 (6xCH), 129.1 (2xCH), 127.9 (12xCH), 127.0 (2xCH), 126.9 (2xCH), 125.8 (C), 125.8 (C), 121.5 (2xC), 35.8 (2x CH_2), 31.9 (2x CH_2), 31.3 (2x CH_2), 29.5 (2x CH_2), 29.4 (2x CH_2), 29.3 (2x CH_2), 22.7 (2x CH_2), 14.2 (2x CH_3). ^{31}P RMN (202 MHz, CDCl_3), δ (ppm): -3.1. EM (ESI),

m/z (% intensidad relativa): 1089.48 ($M^+ + 1$, 44), 1011.44 (11), 933.39 (100), 359.31 (21). $[\alpha]_D^{20}$ -166.7 ($c = 1.00$, CHCl_3).

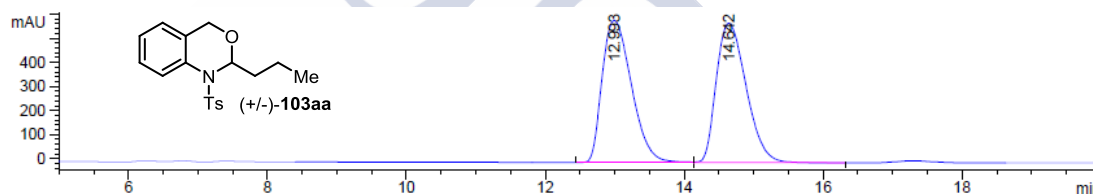
5.4.2 Cromatogramas de HPLC quiral

La enantioselectividad de la formación de las 3,1-benzoxazinas **103aa** y **103da** fue determinada mediante análisis HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

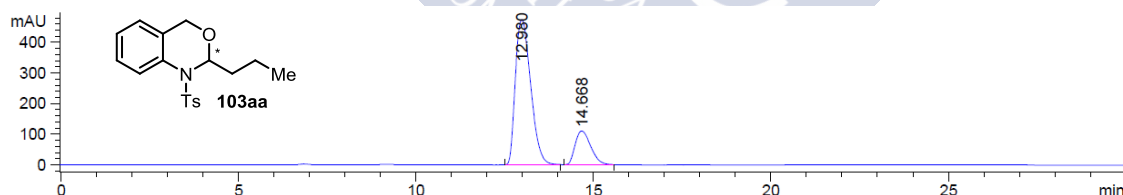
5.4.2.1 Cromatogramas de 103aa

La enantioselectividad de **103aa** fue determinada a 20 °C usando una columna Chiralpak IA-3 (amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) inmovilizada sobre 3 μm de gel de sílica) como fase estacionaria y una mezcla hexano/*i*PrOH 92:8 (0.5 mL/min) como fase móvil.

Cromatograma de una mezcla racémica de **103aa**:



Cromatograma de **103aa** obtenido con un 62%*ee* (Tabla 9, entrada 11):

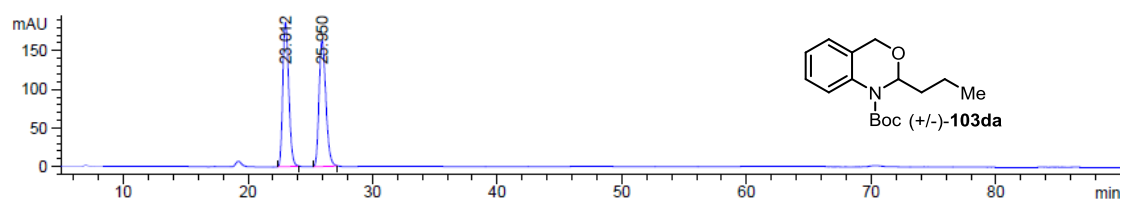


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.980	PB	0.4791	5471.38232	182.87051	81.0737
2	14.668	PB	0.4808	1277.26758	42.23307	18.9263

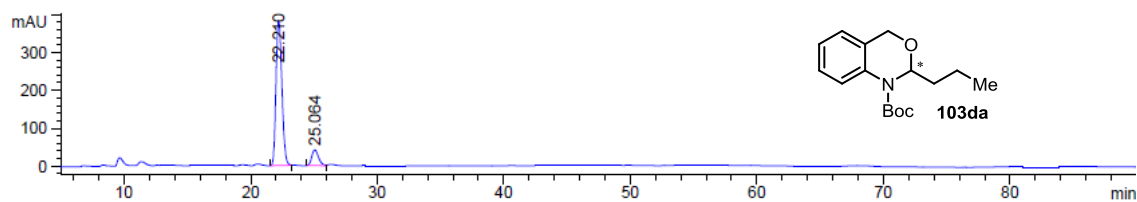
5.4.2.2 Cromatogramas de 103da

La enantioselectividad de **103da** fue determinada a 20 °C usando una columna Chiralpak IF-3 (amilosa tris(3-cloro-4-metilfenilcarbamato) inmovilizada sobre 3 μm de gel de sílica) como fase estacionaria y una mezcla hexano/*i*PrOH 99:1 (0.5 mL/min) como fase móvil.

Cromatograma de una mezcla racémica de **103da**:



Cromatograma de **103da** obtenido con un 78%ee (Tabla 10, entrada 7):



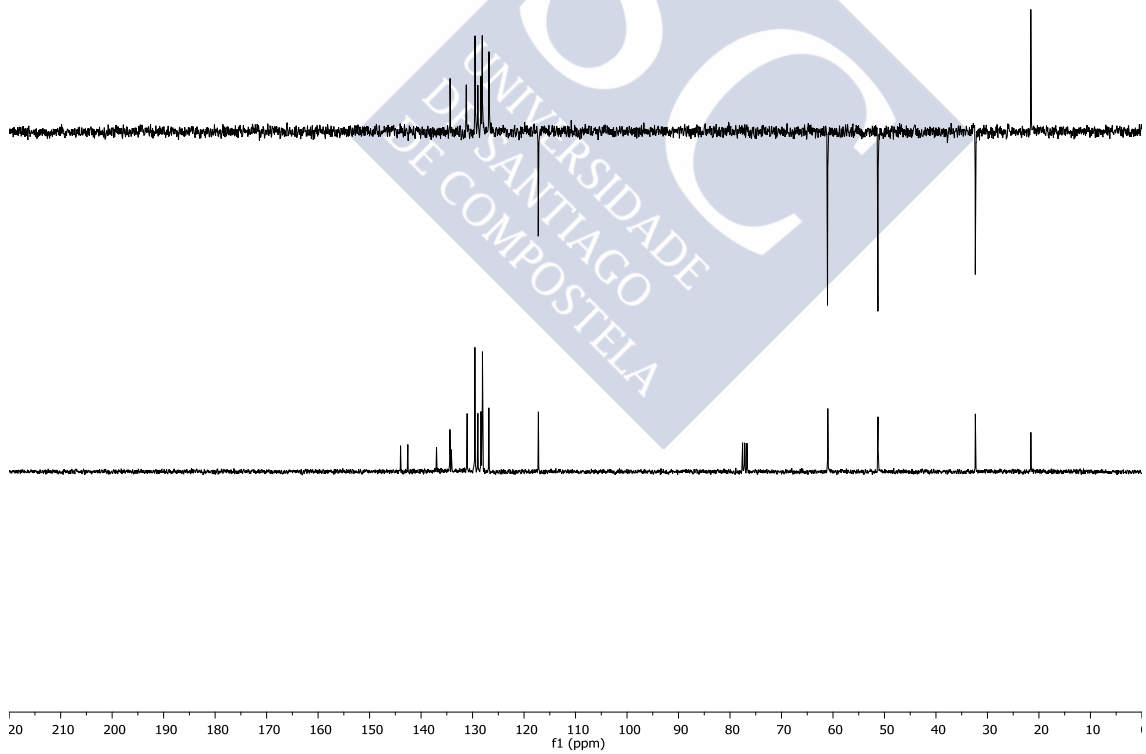
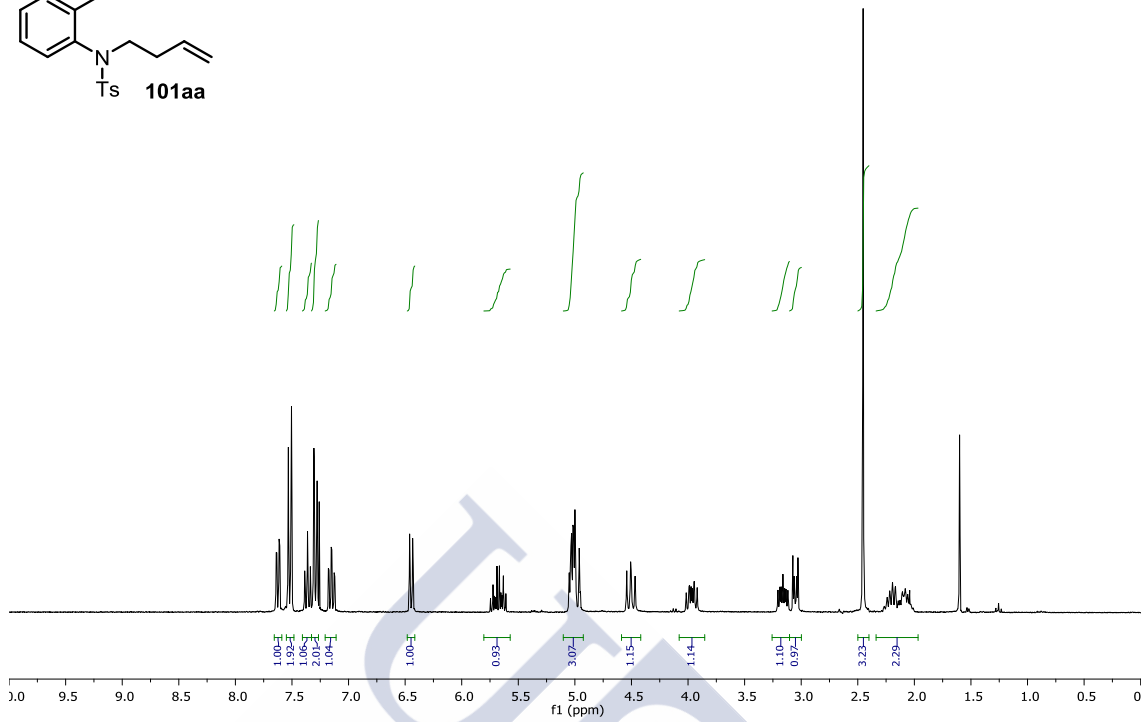
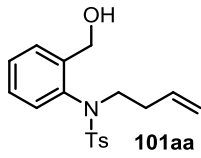
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	22.210	VB	0.5240	3.68850e4	1114.68677	88.9386
2	25.064	PB	0.5691	4587.42920	125.89539	11.0614

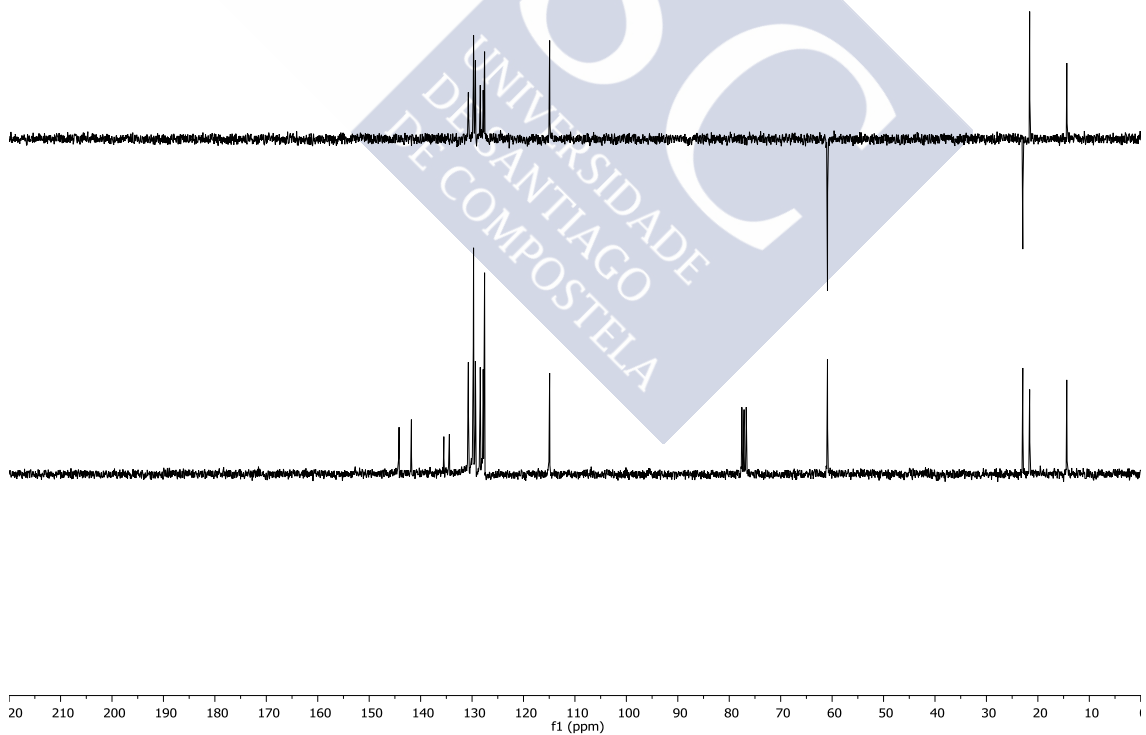
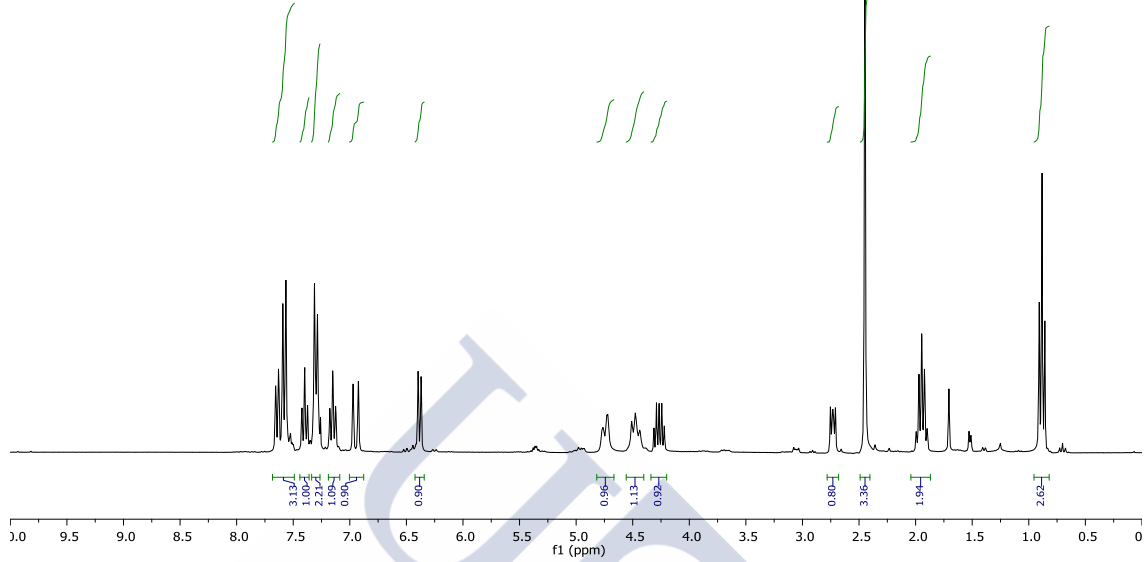
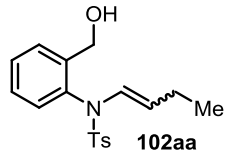


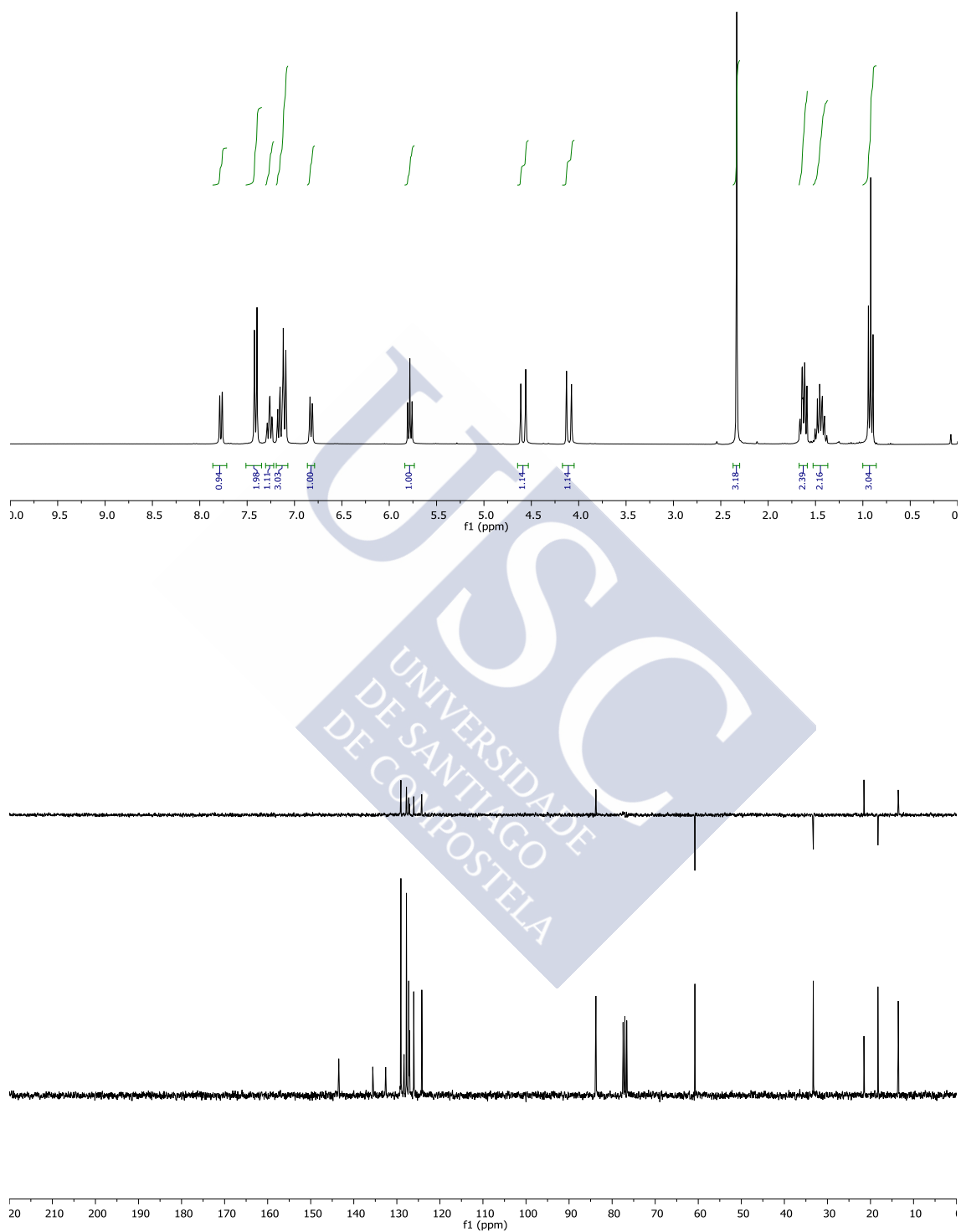
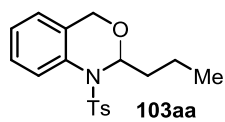


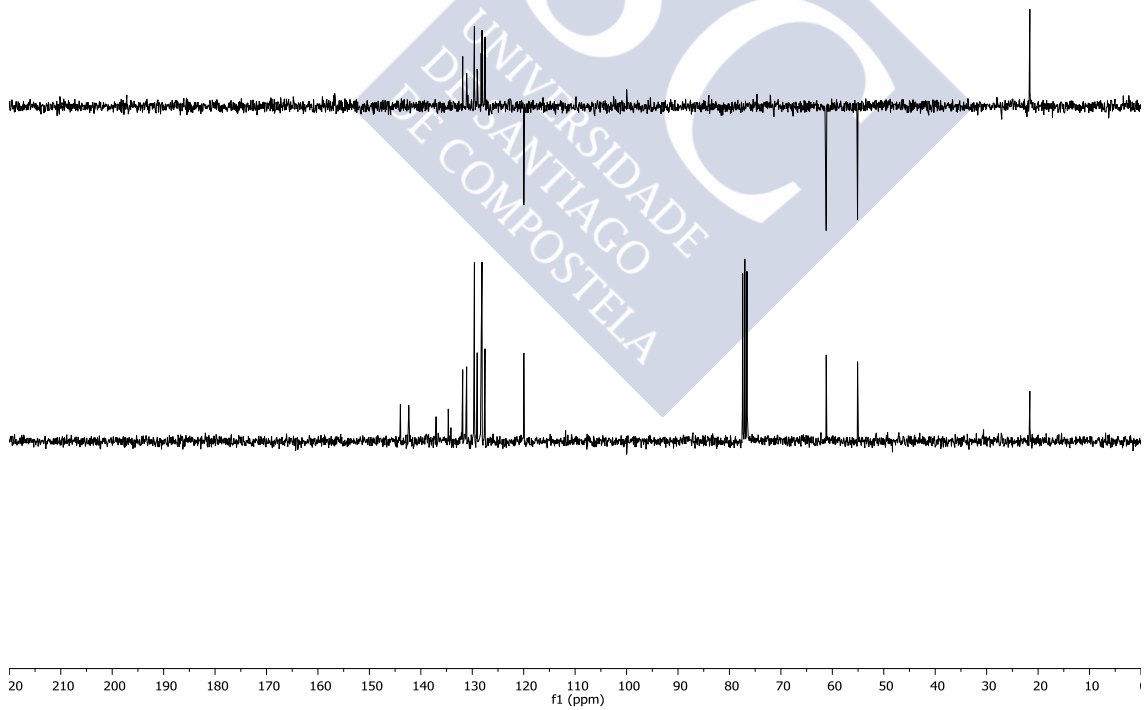
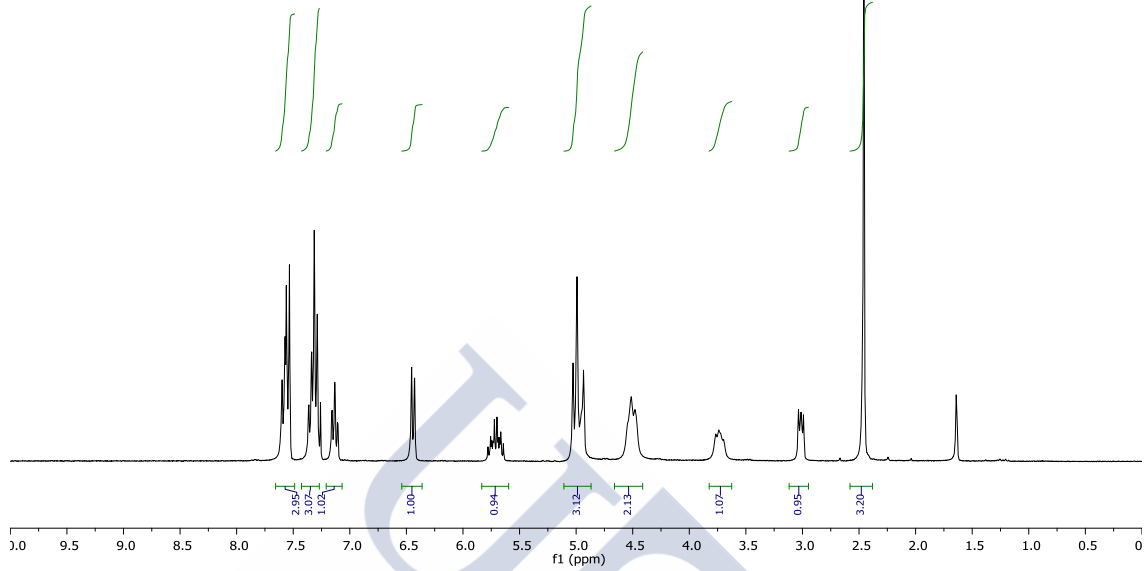
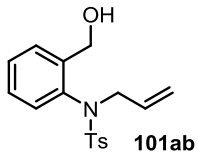
6. Espectros

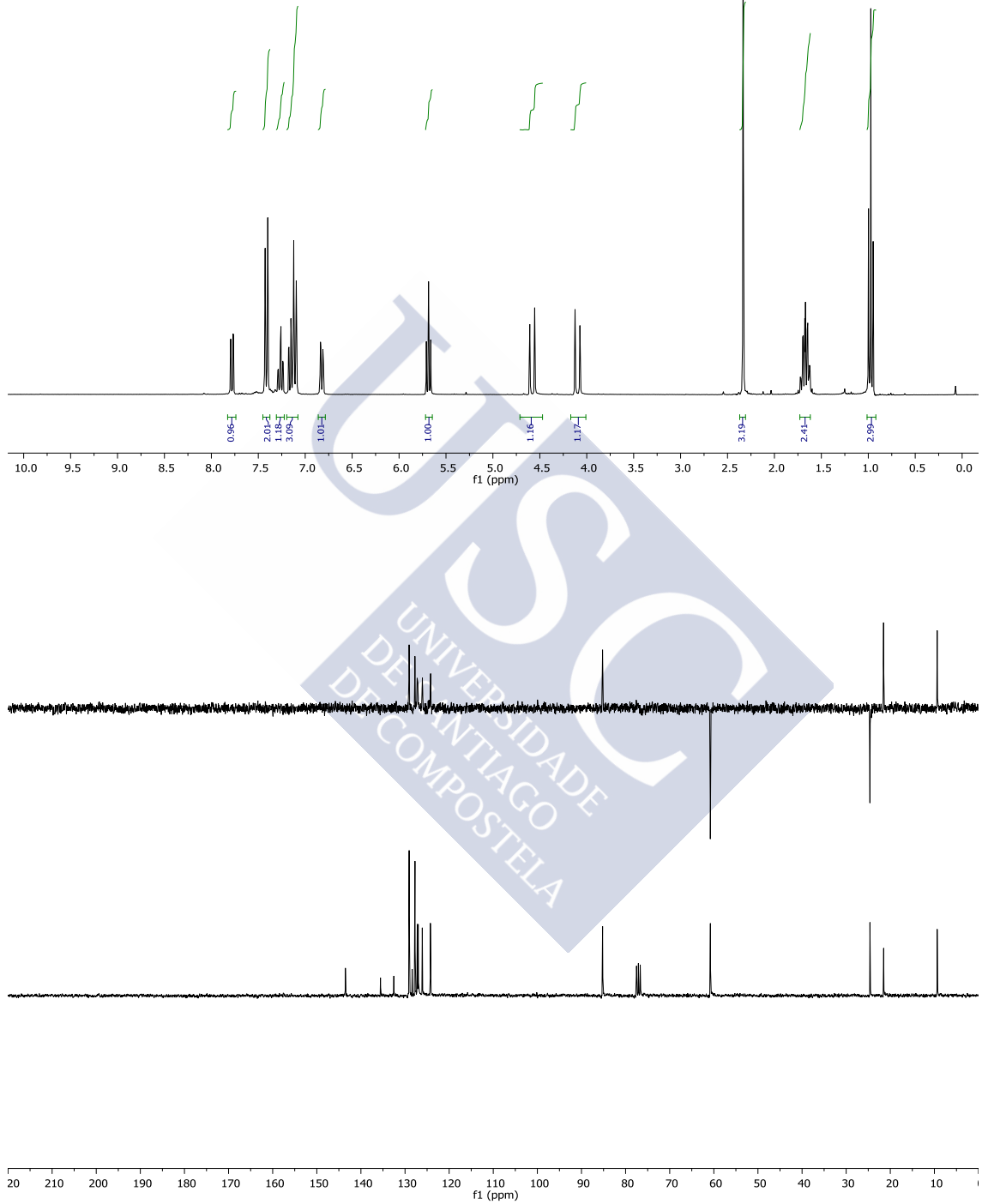
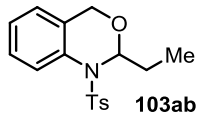


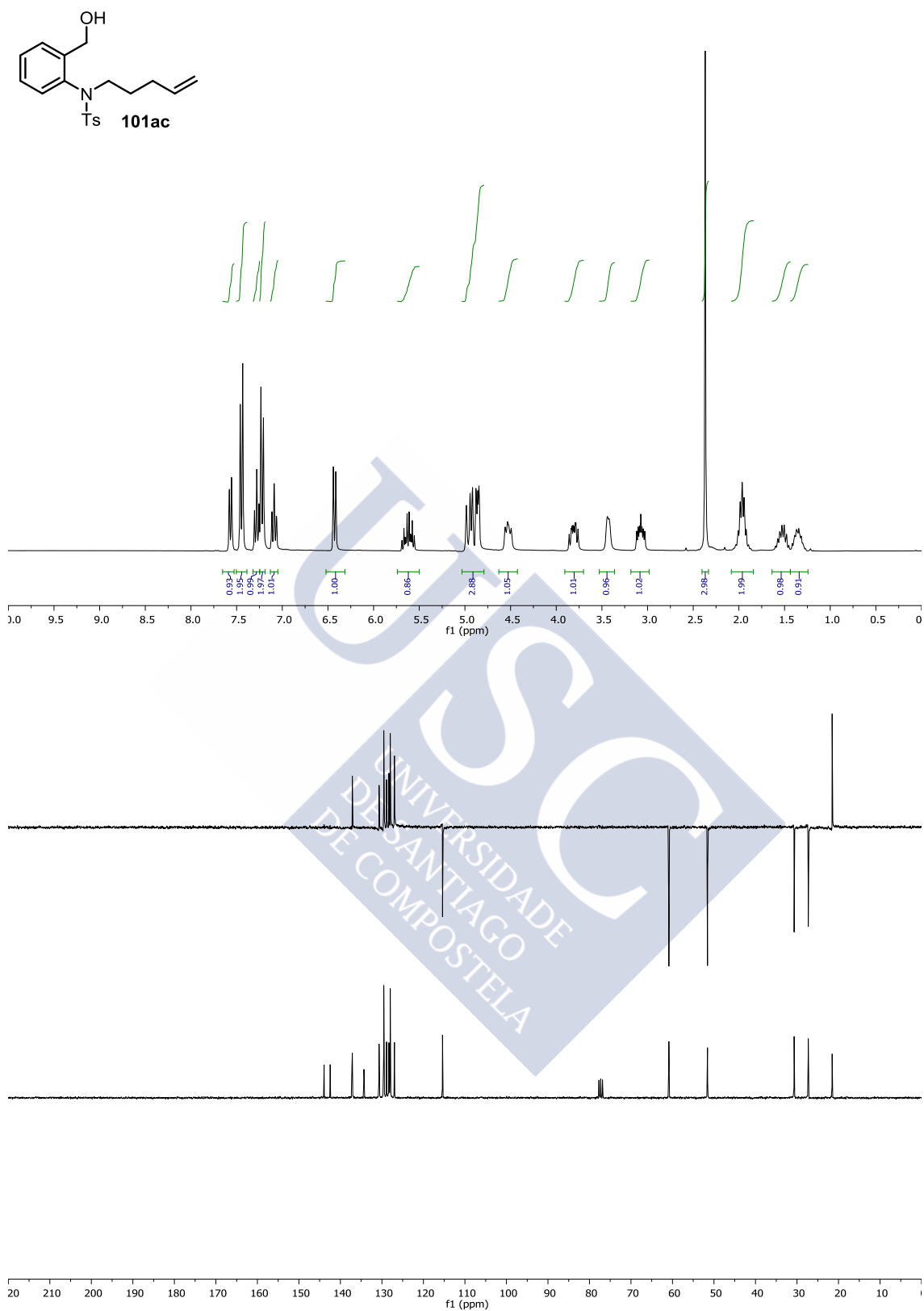


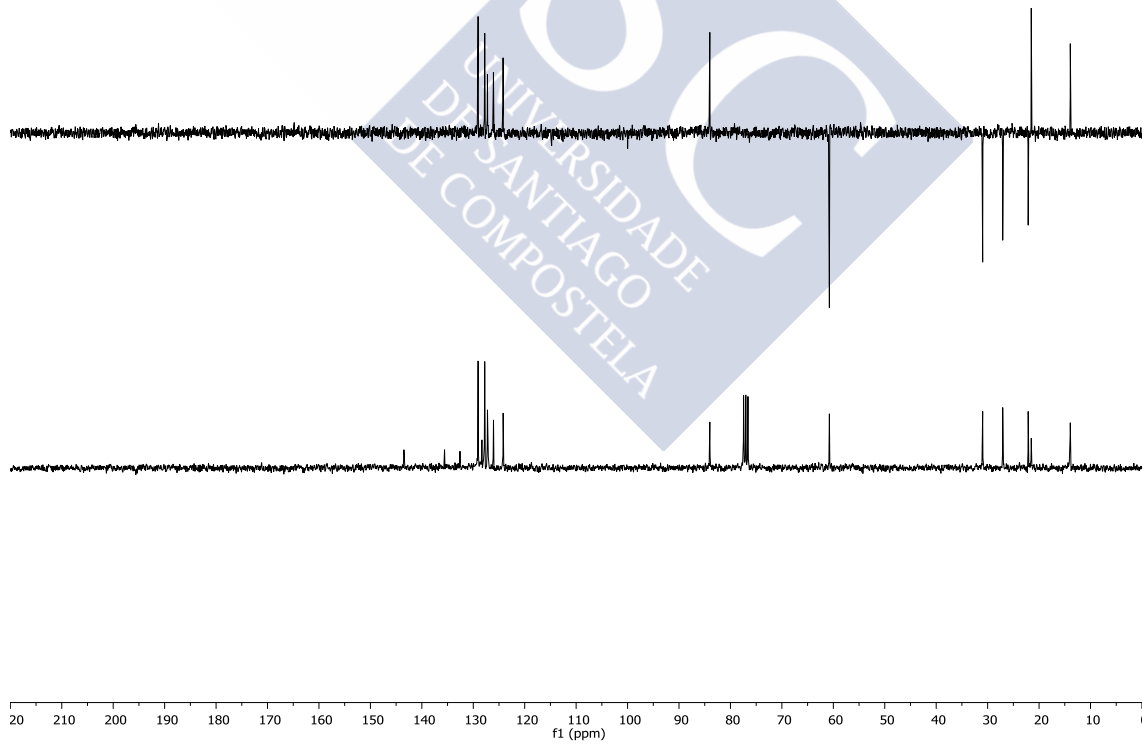
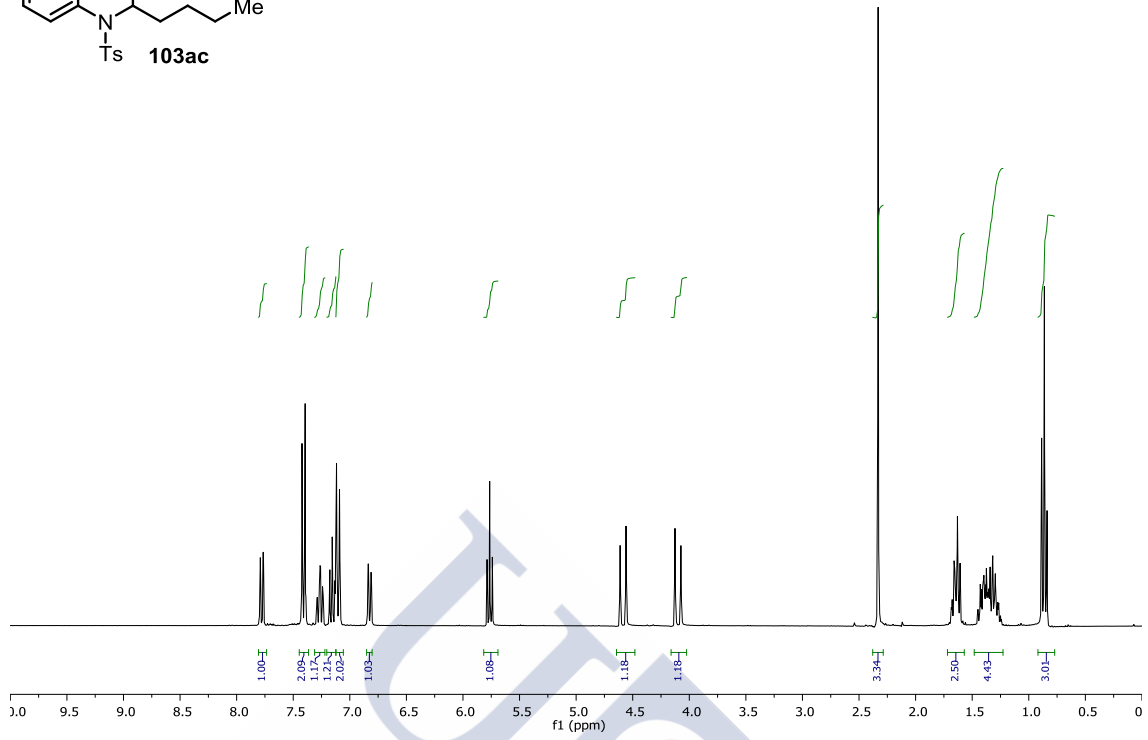
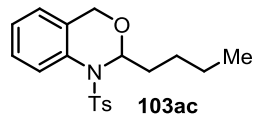


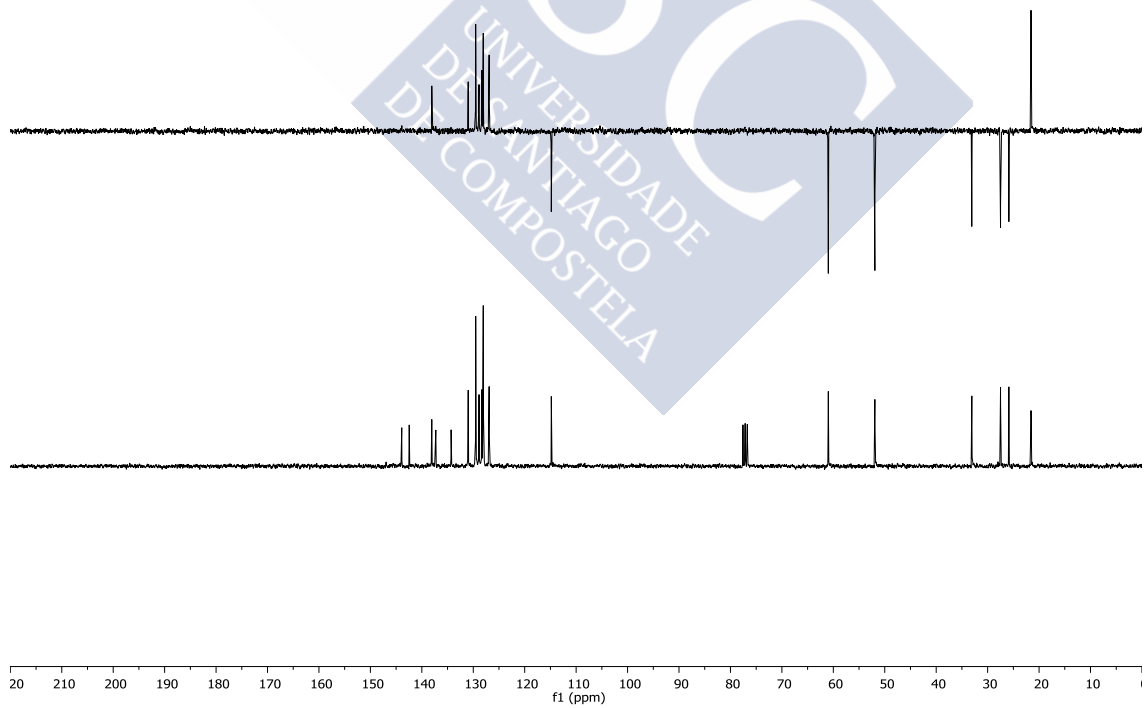
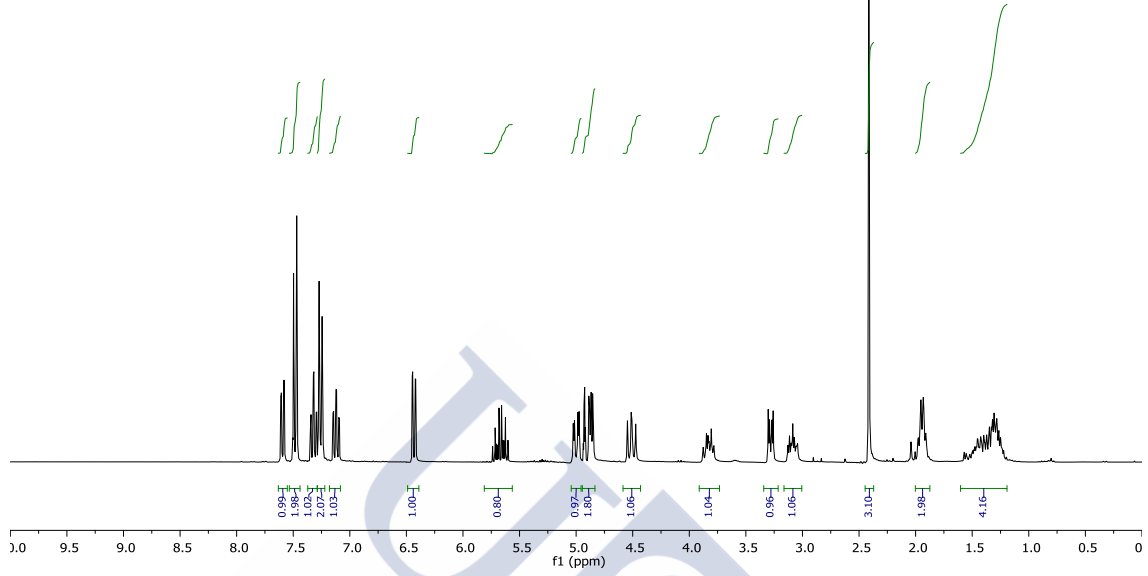
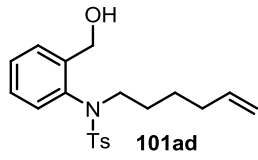


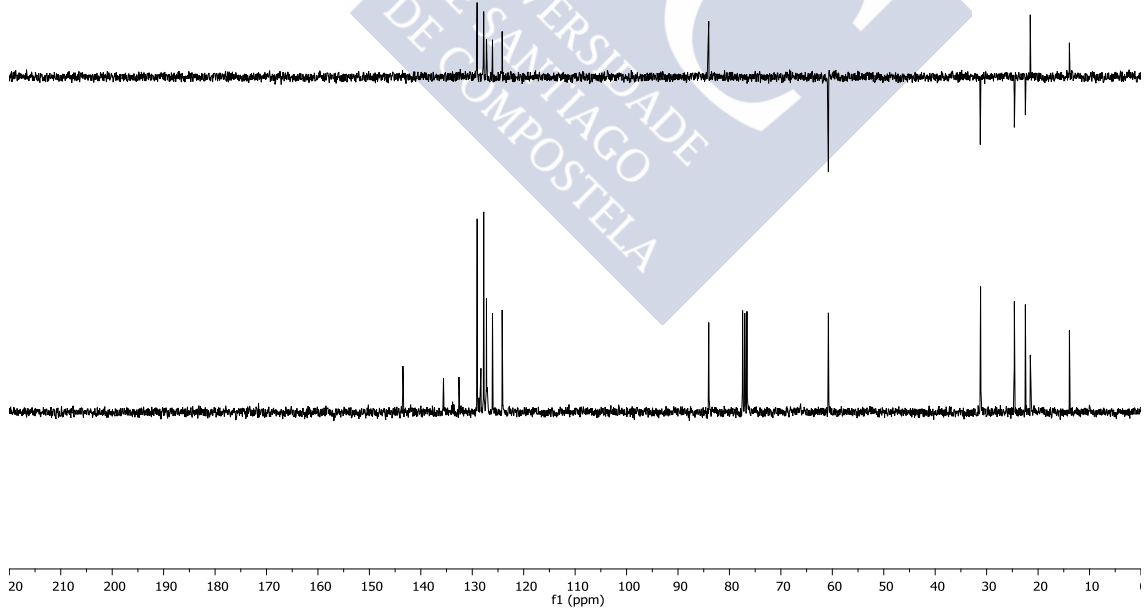
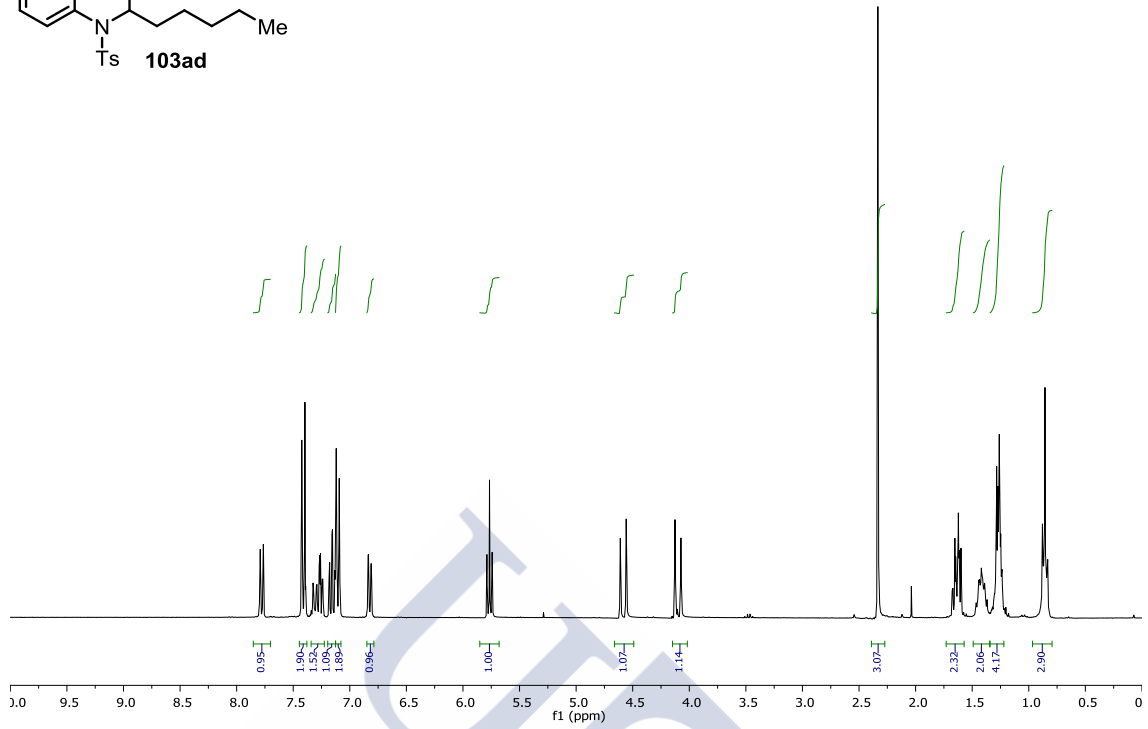
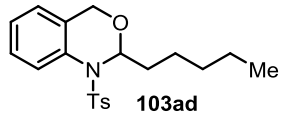


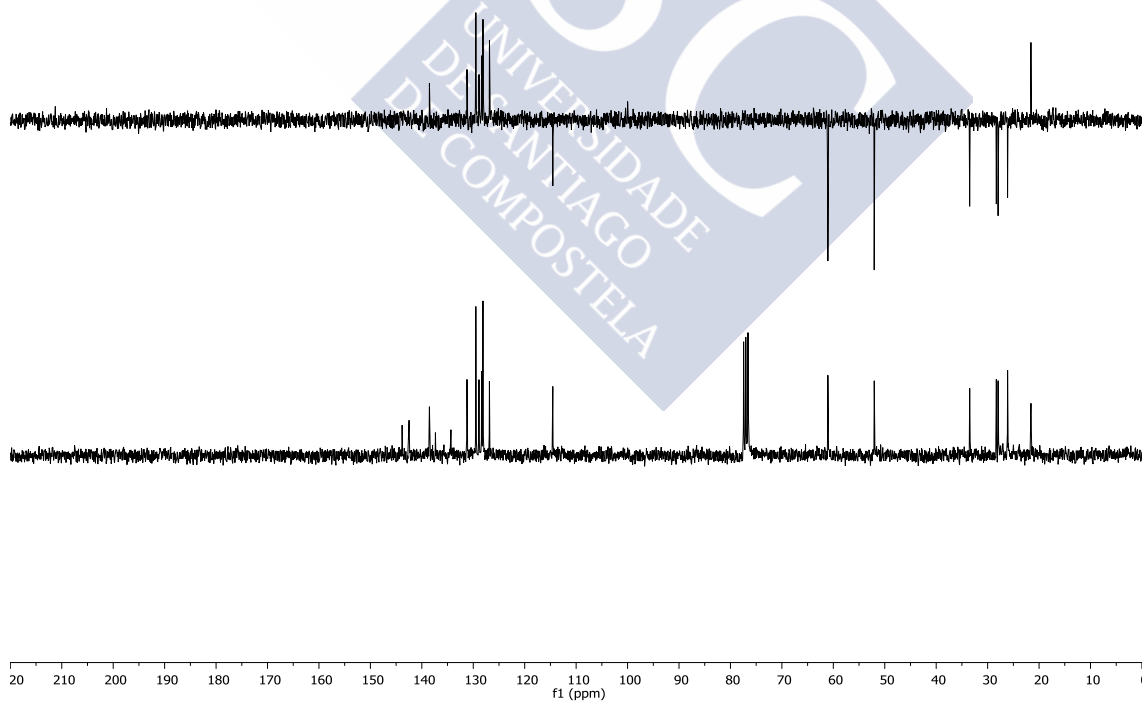
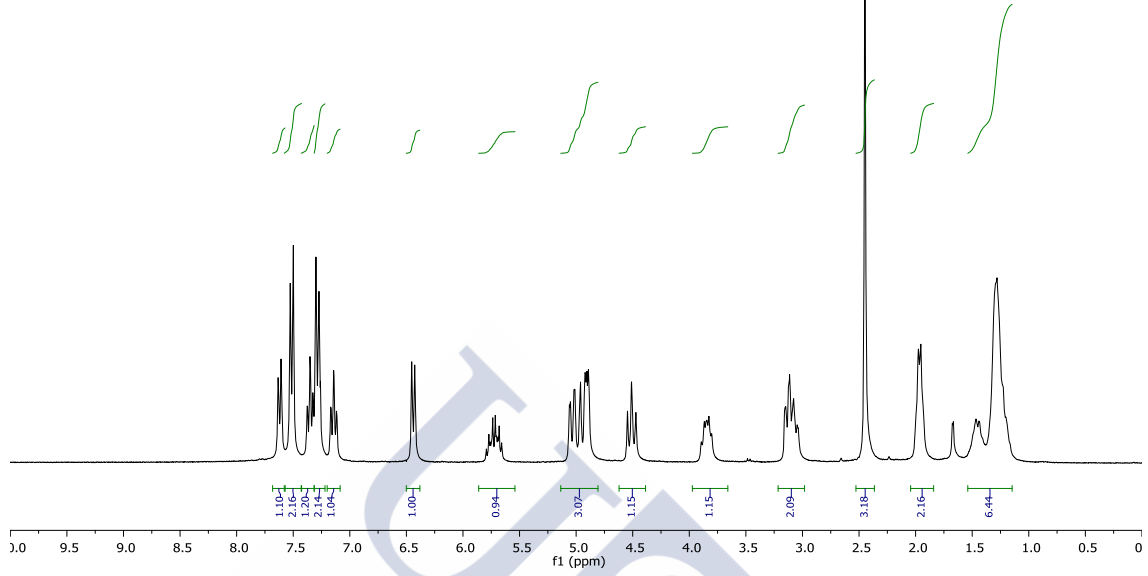
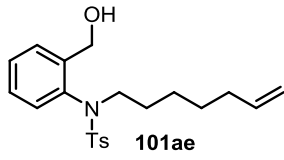


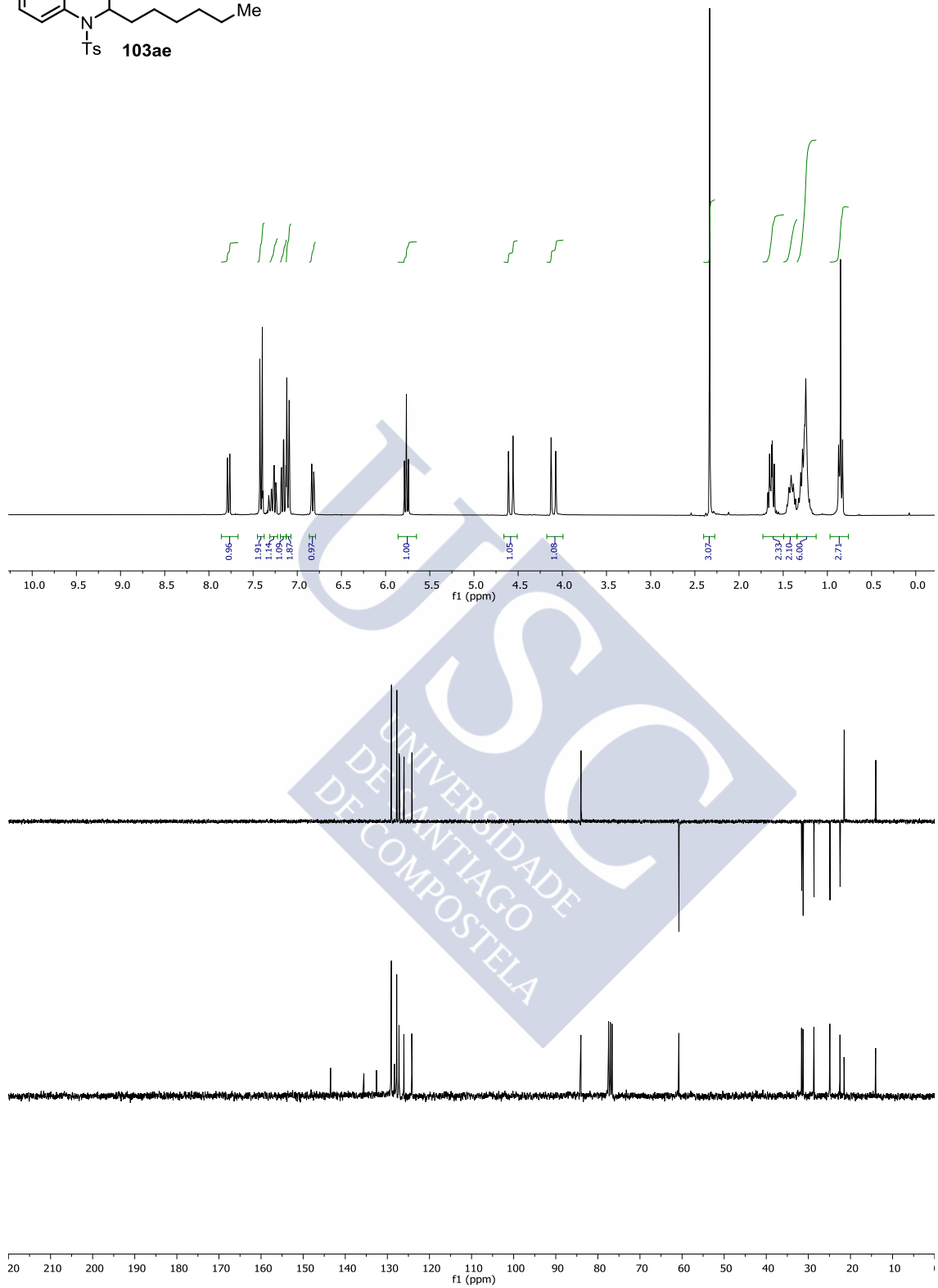
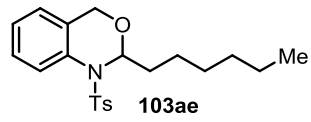


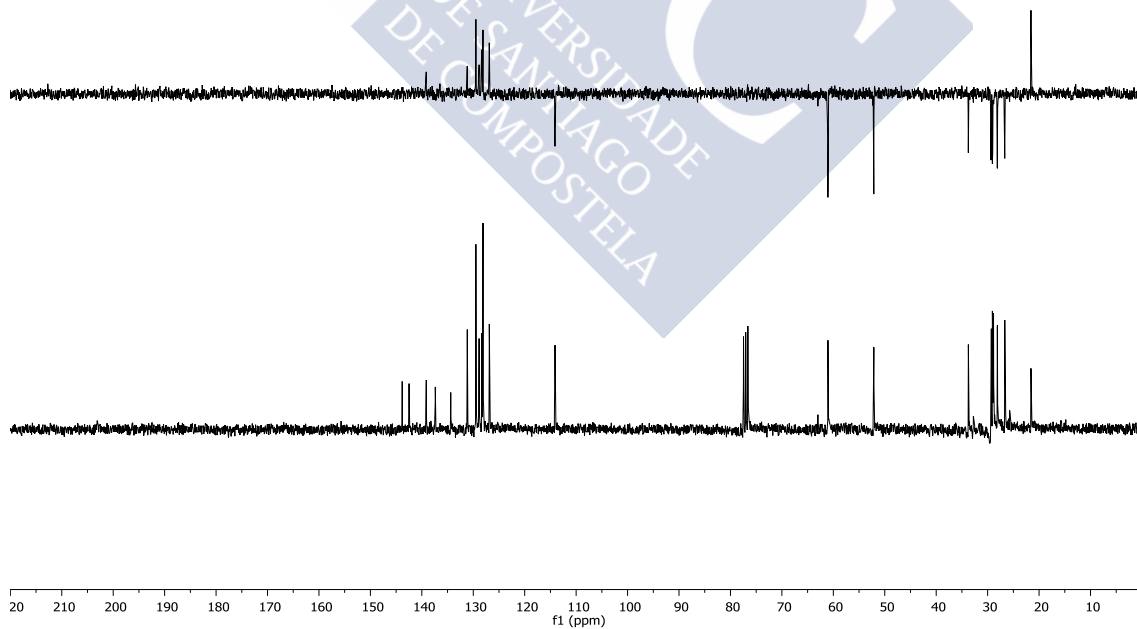
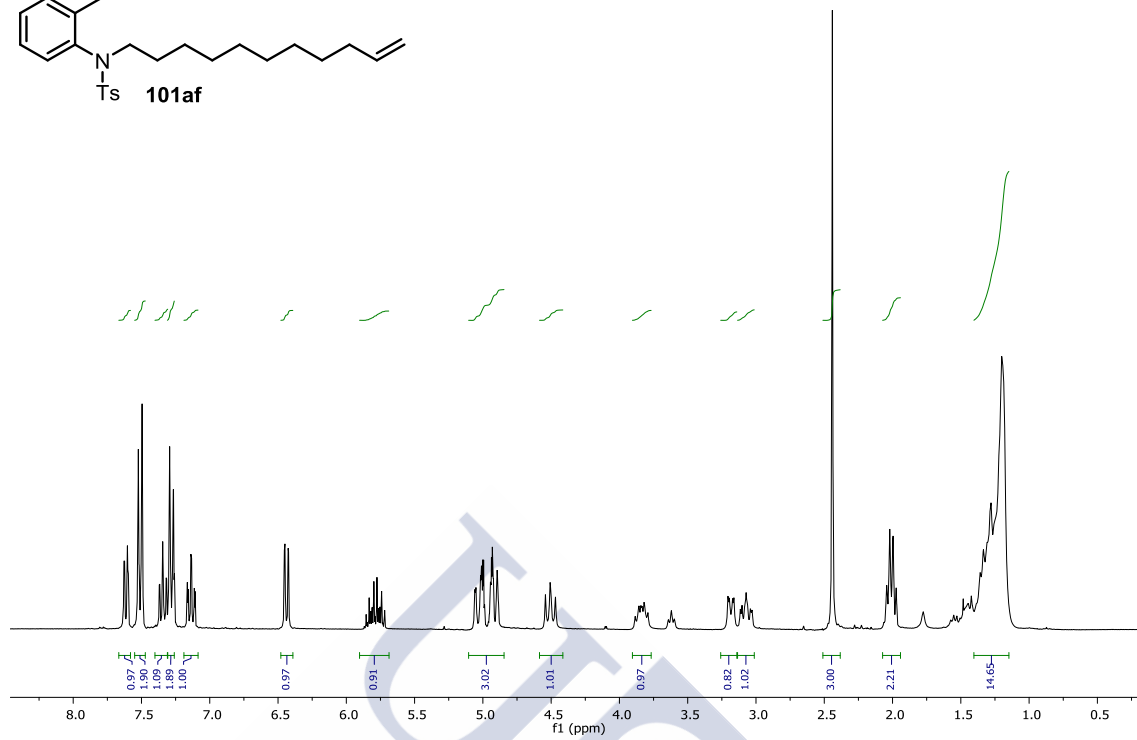
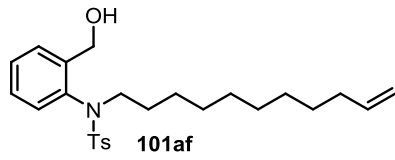


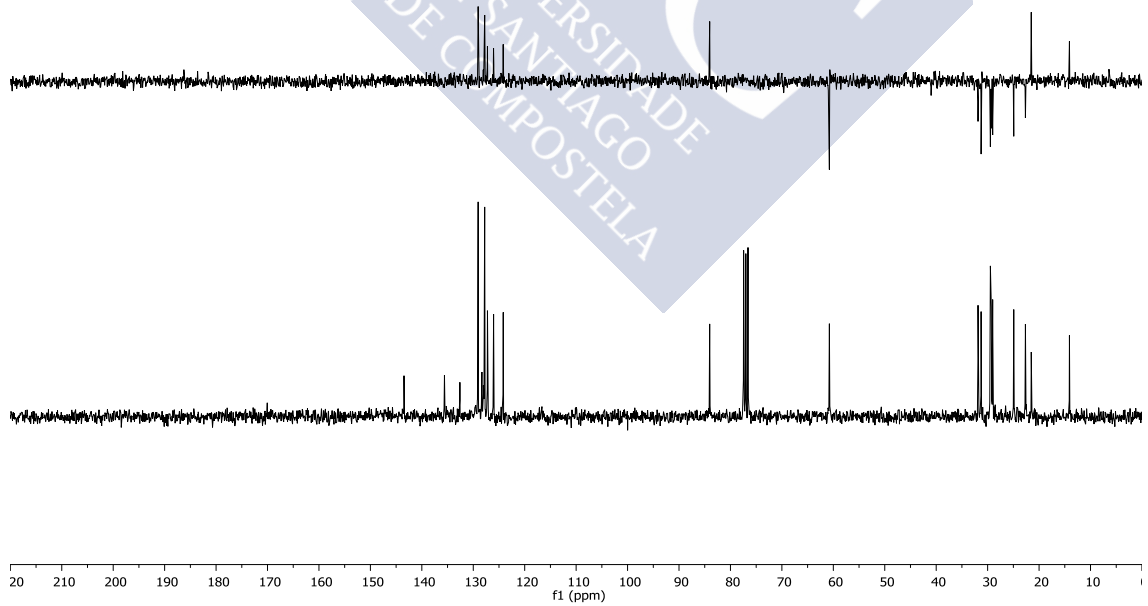
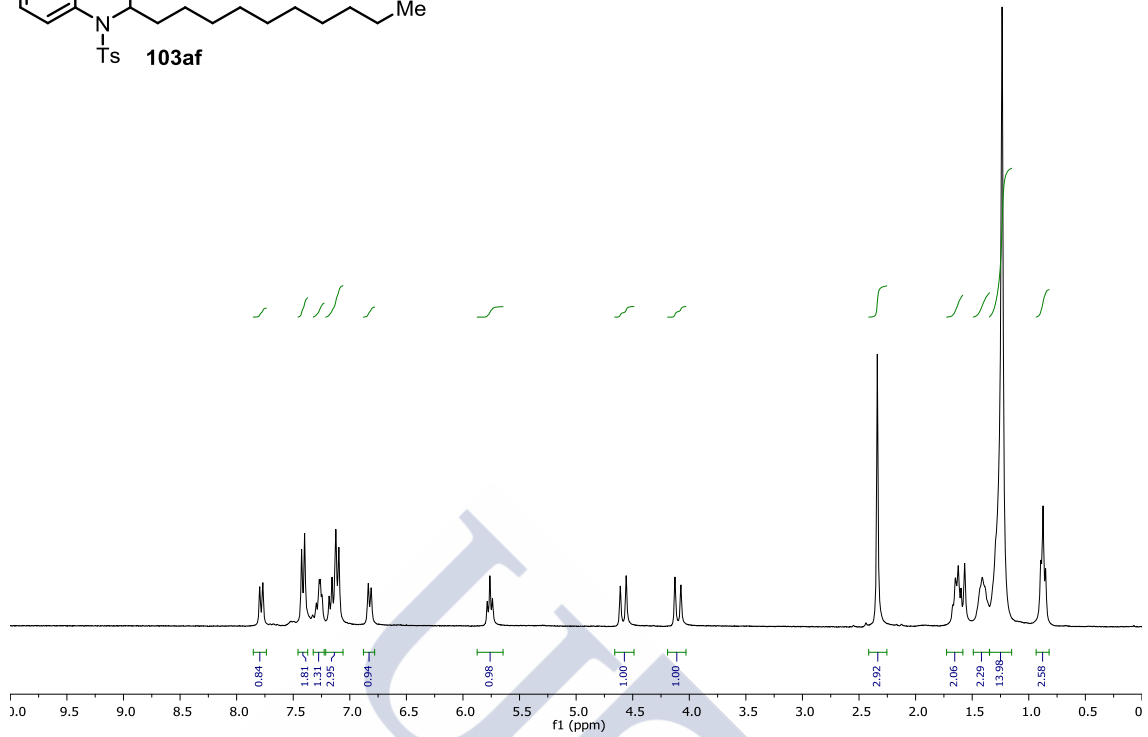
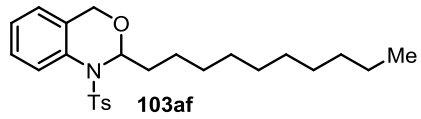


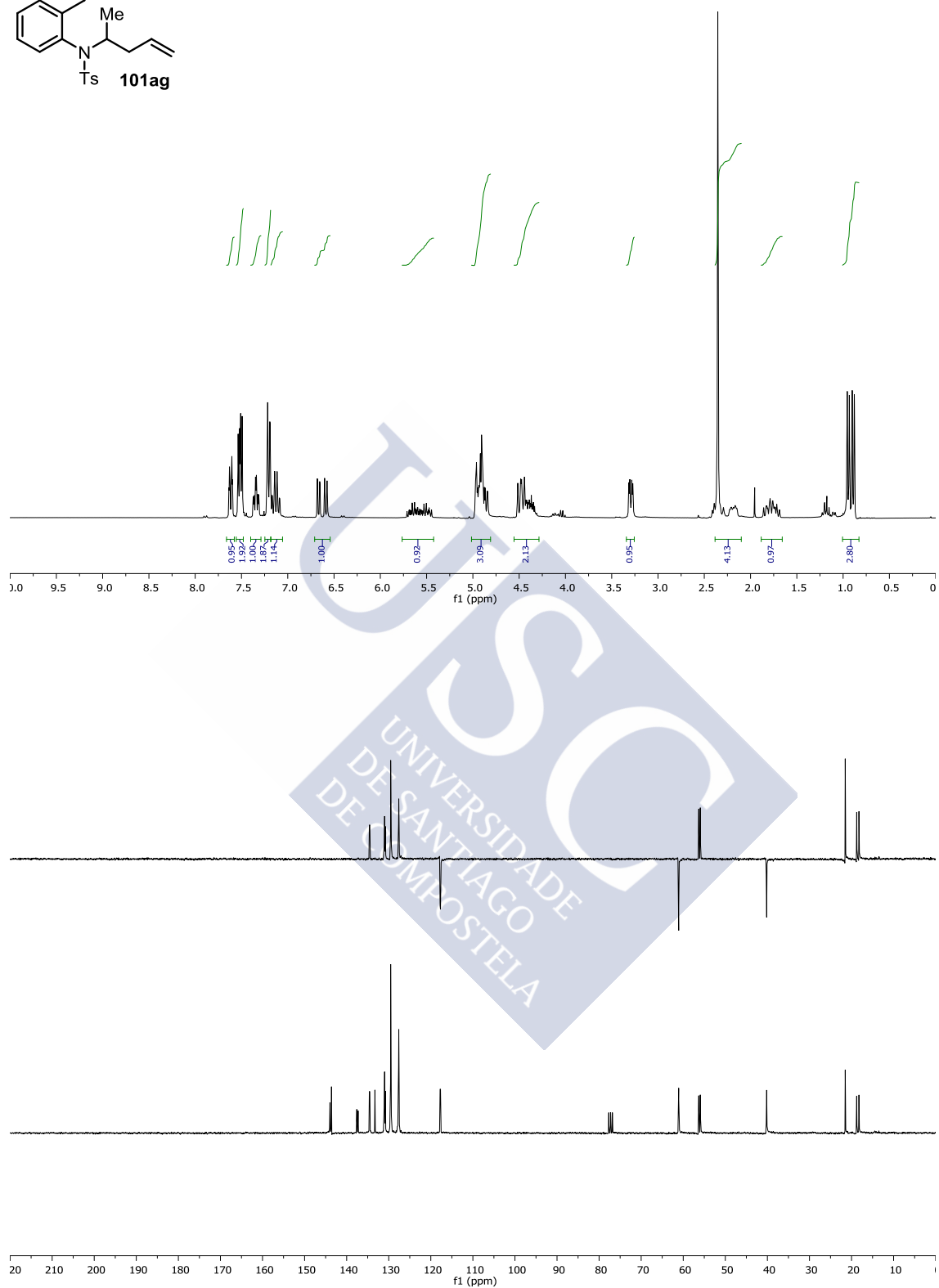
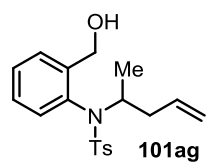


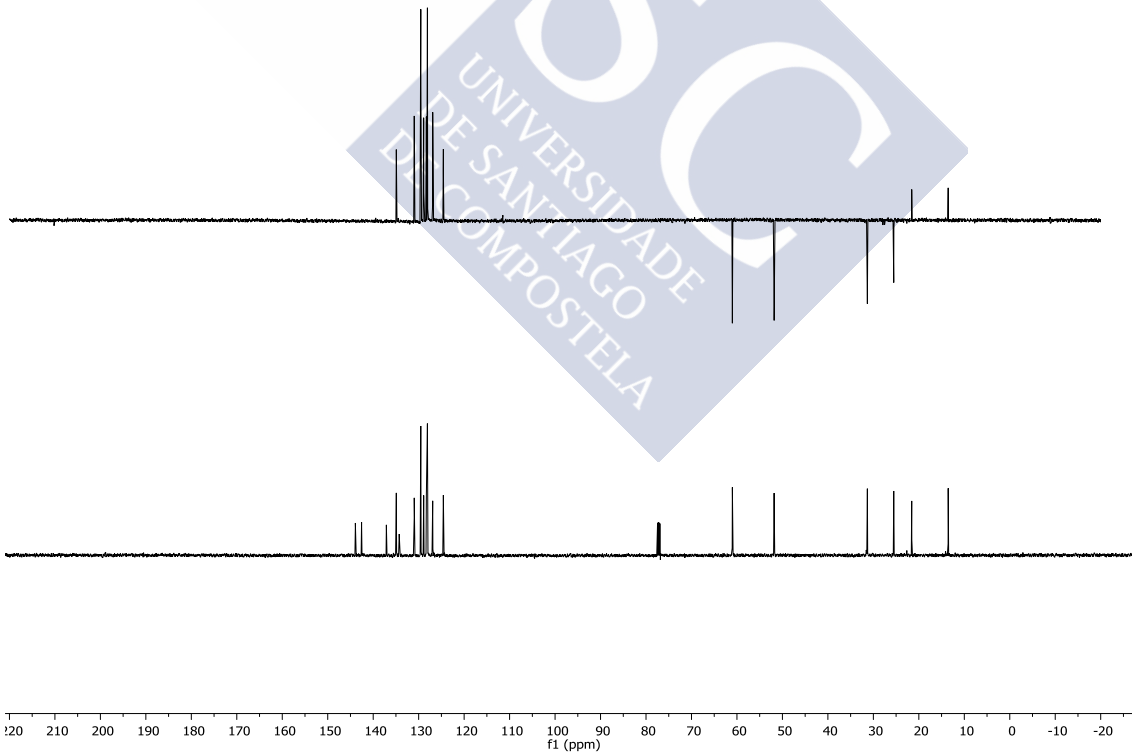
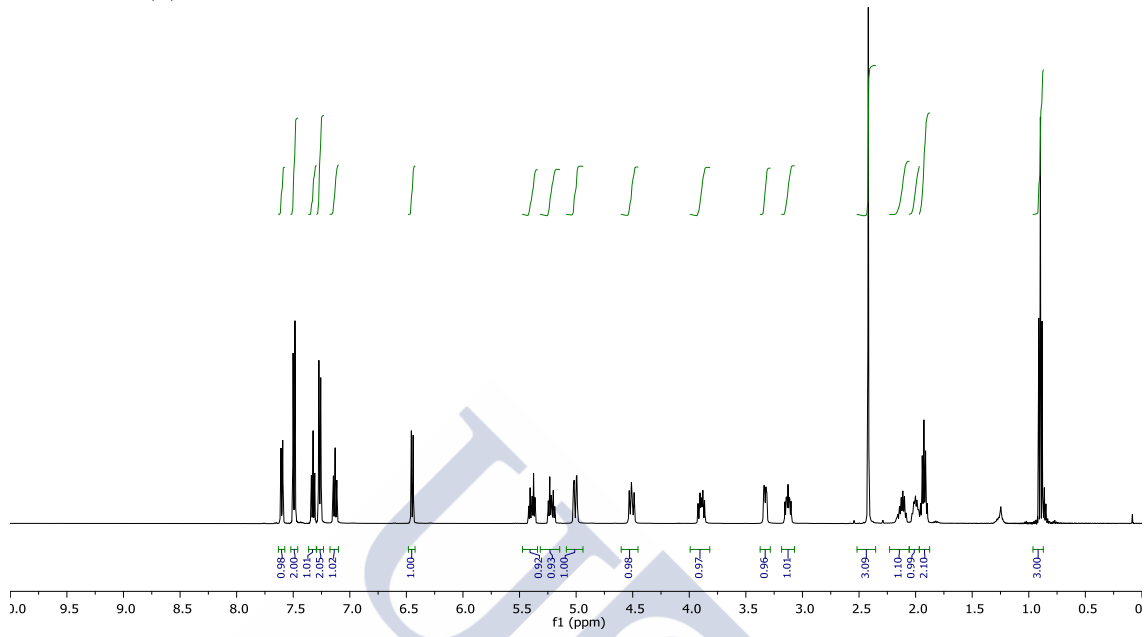
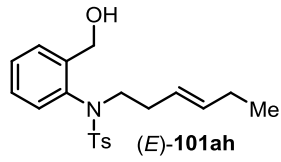


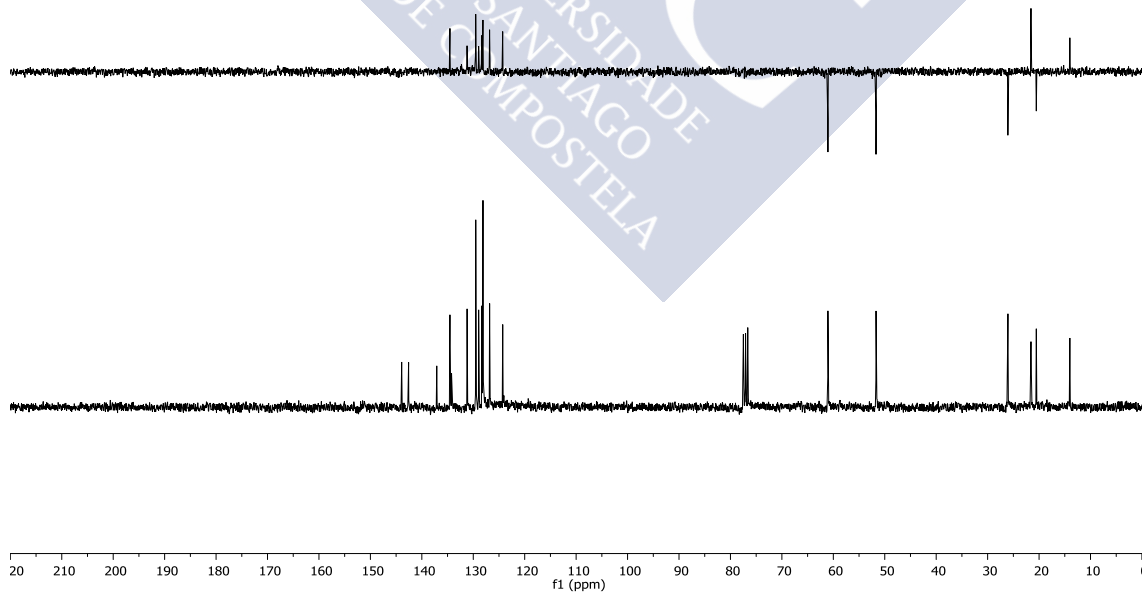
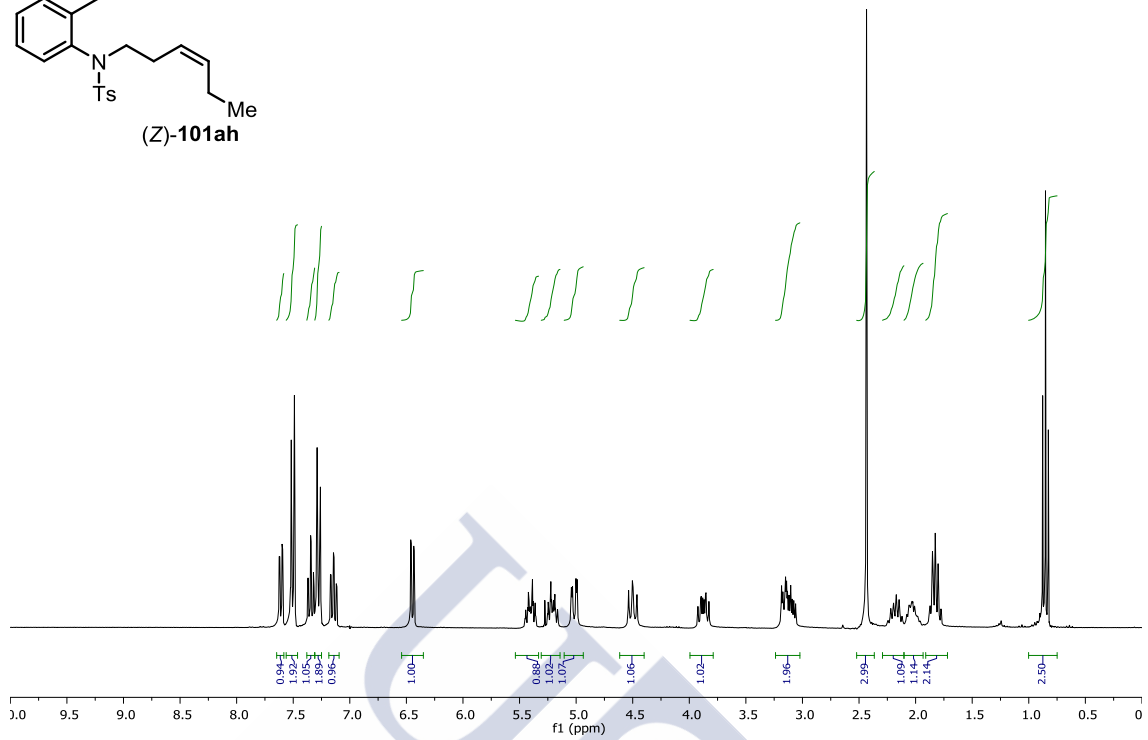
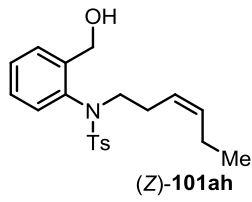


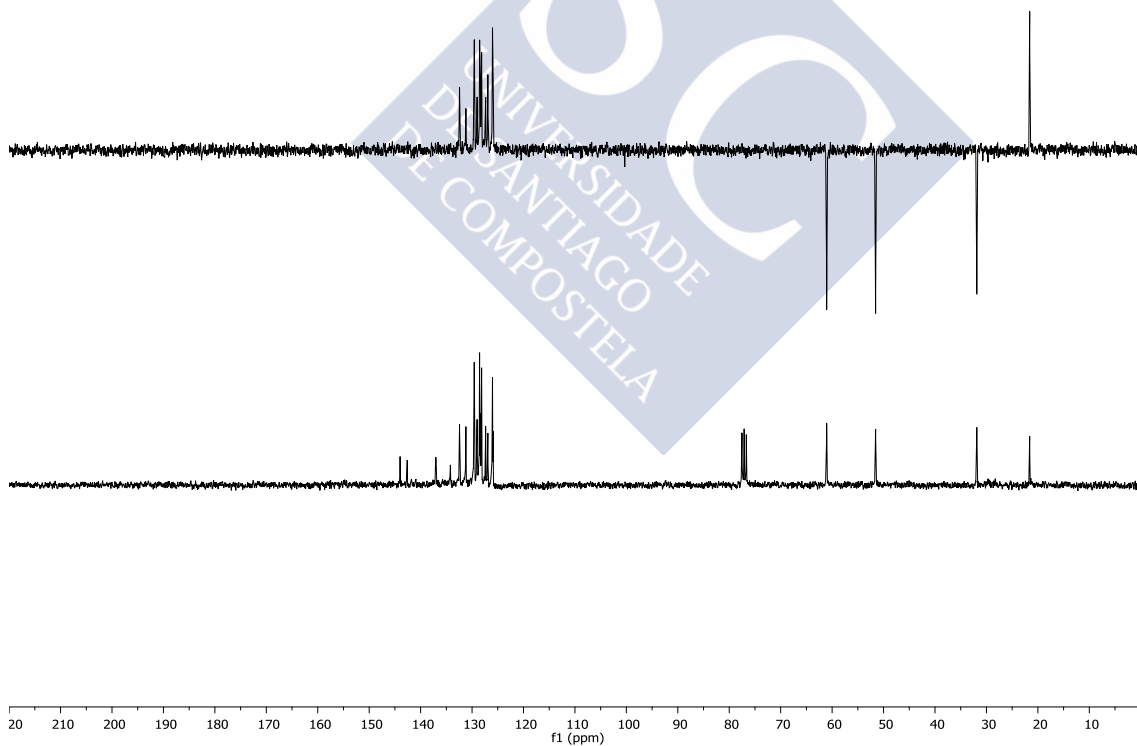
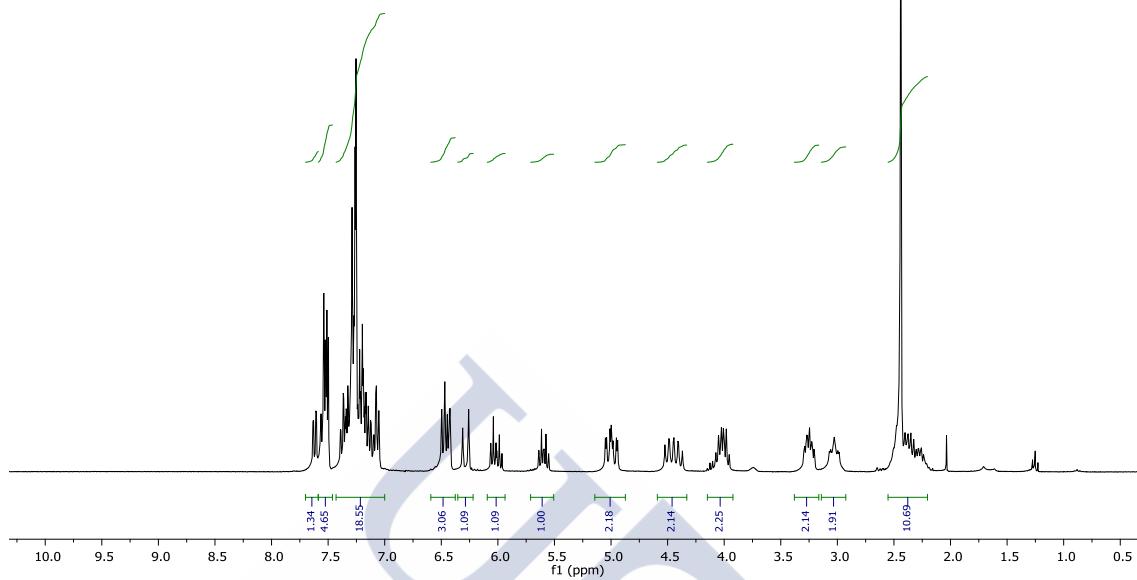
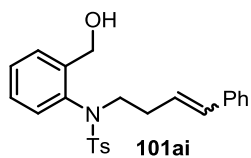


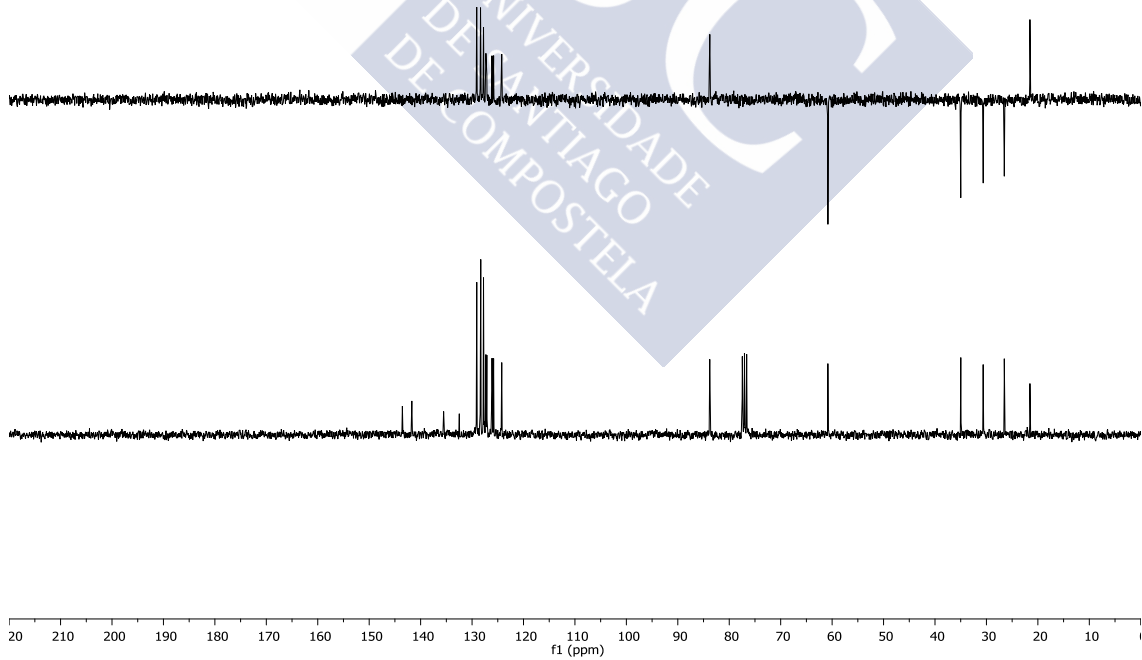
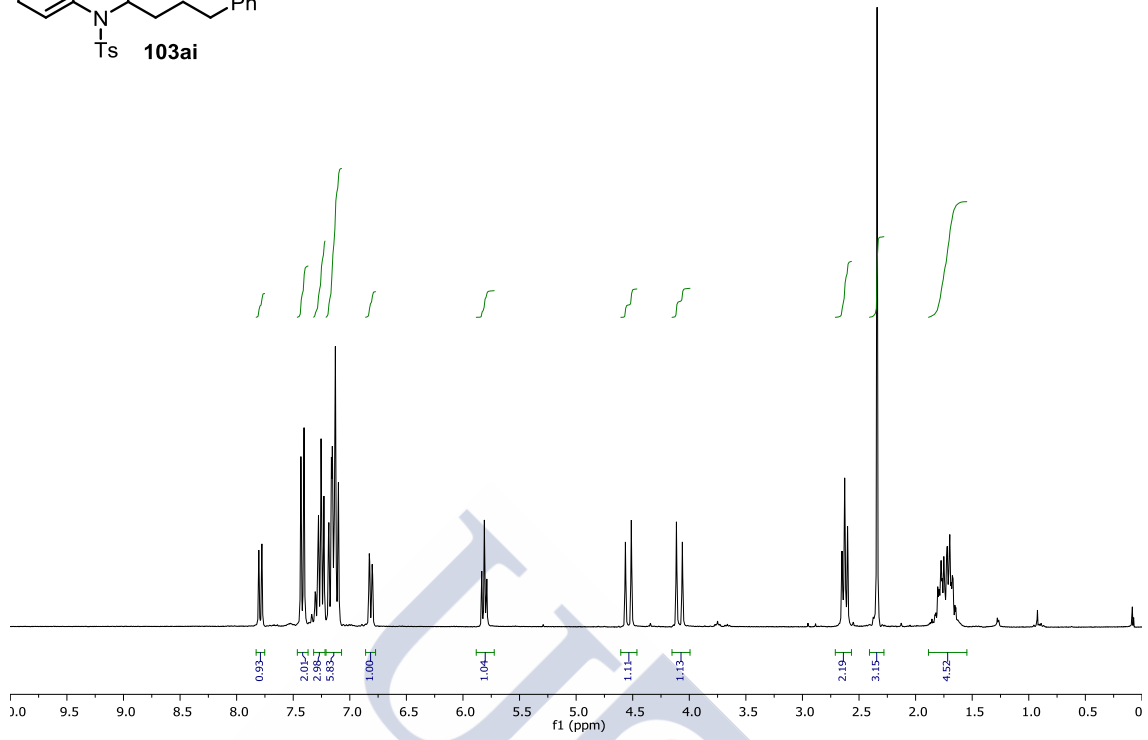
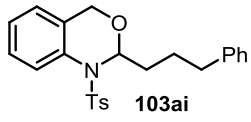


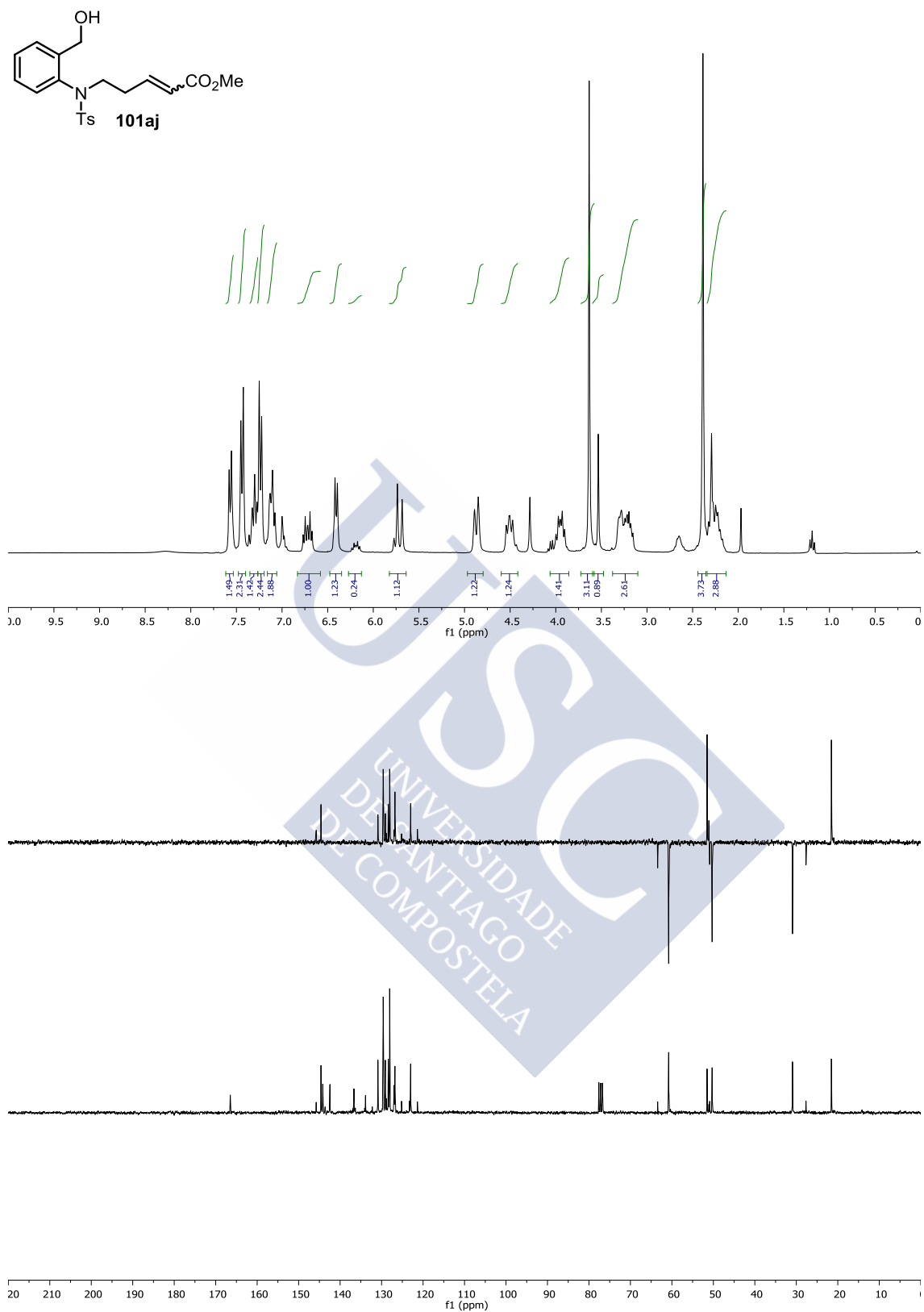


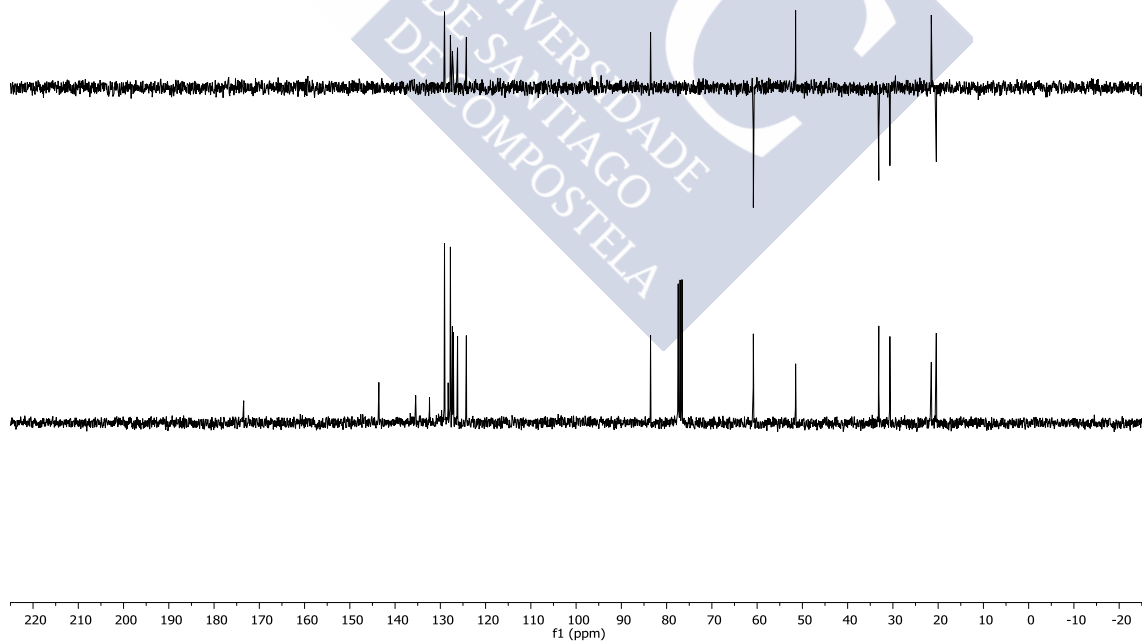
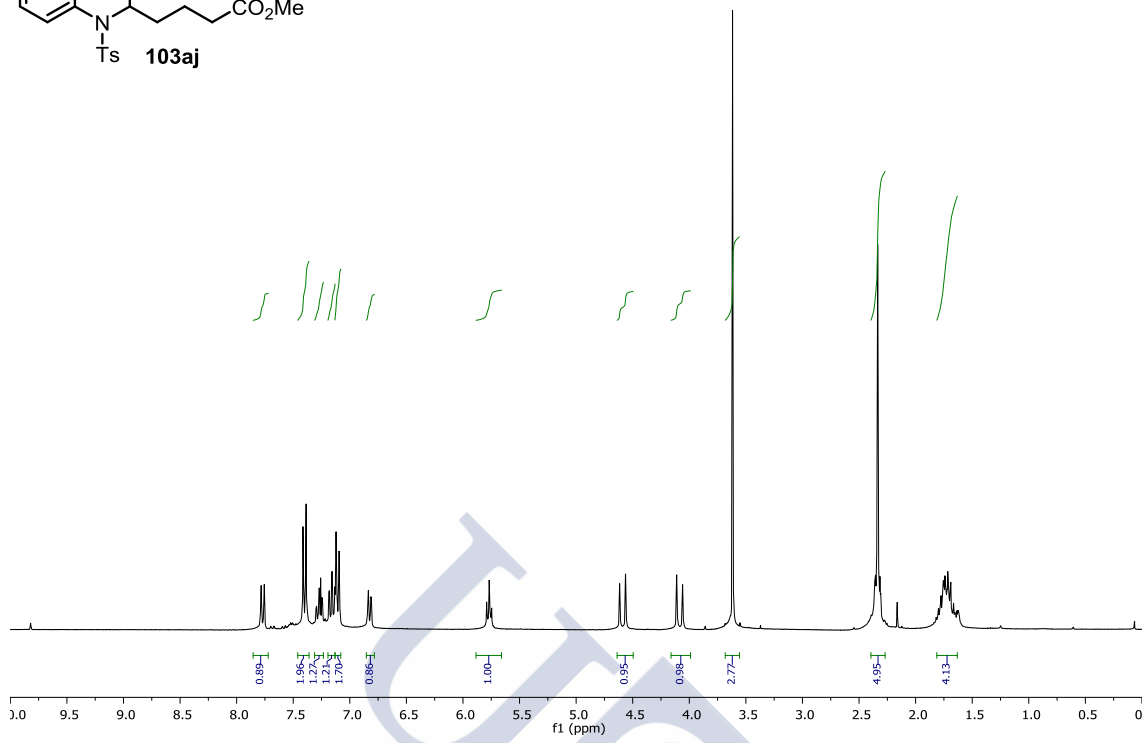
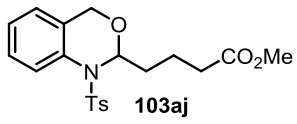


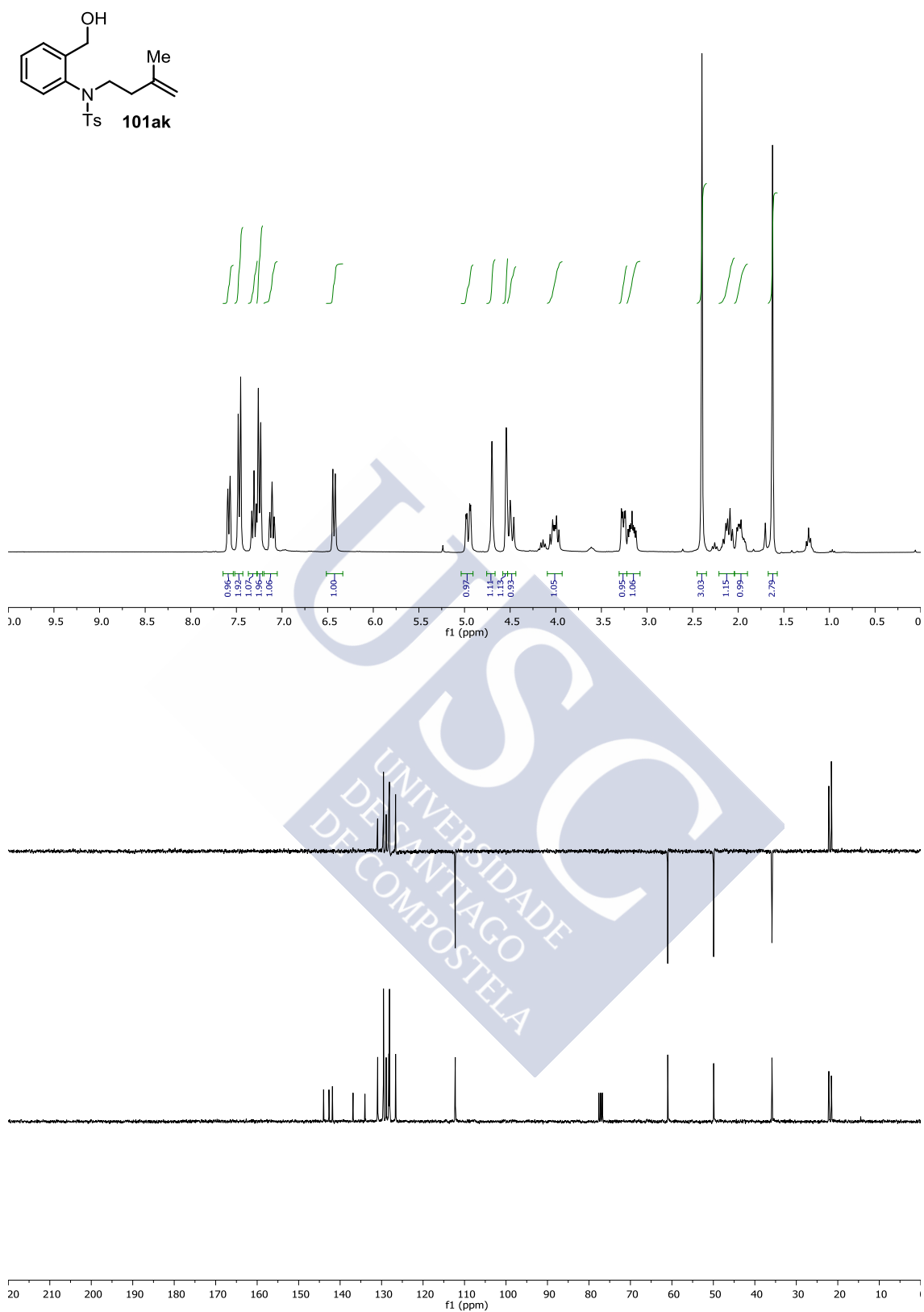


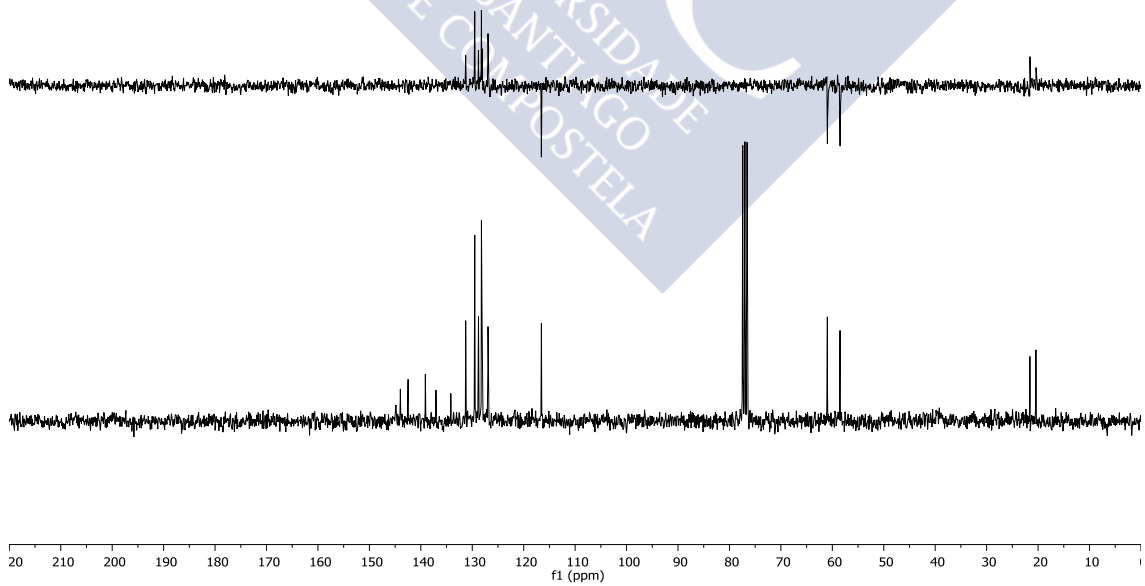
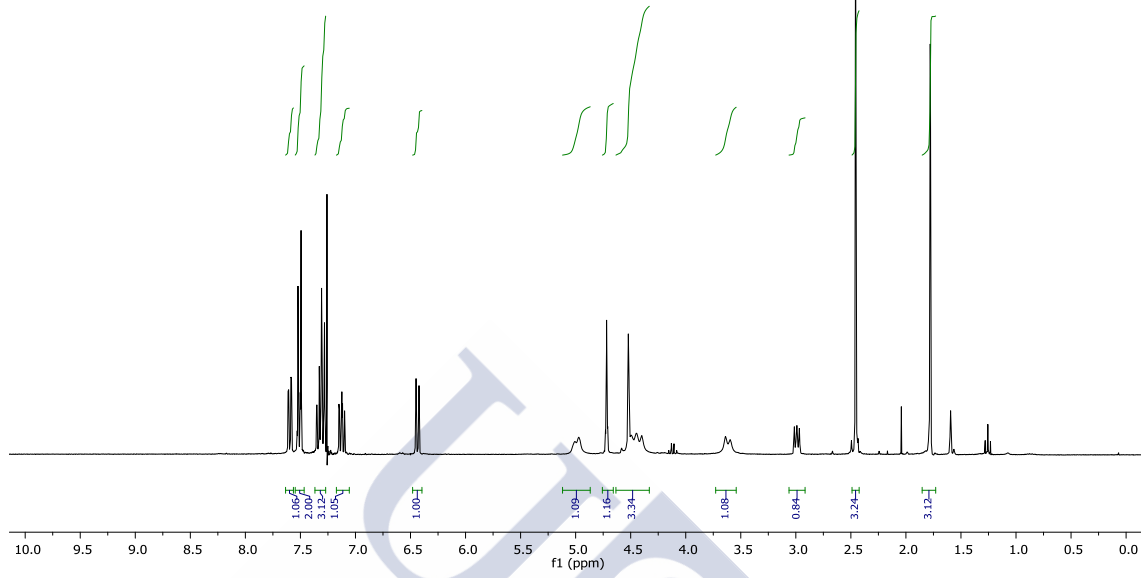
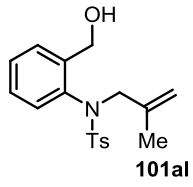


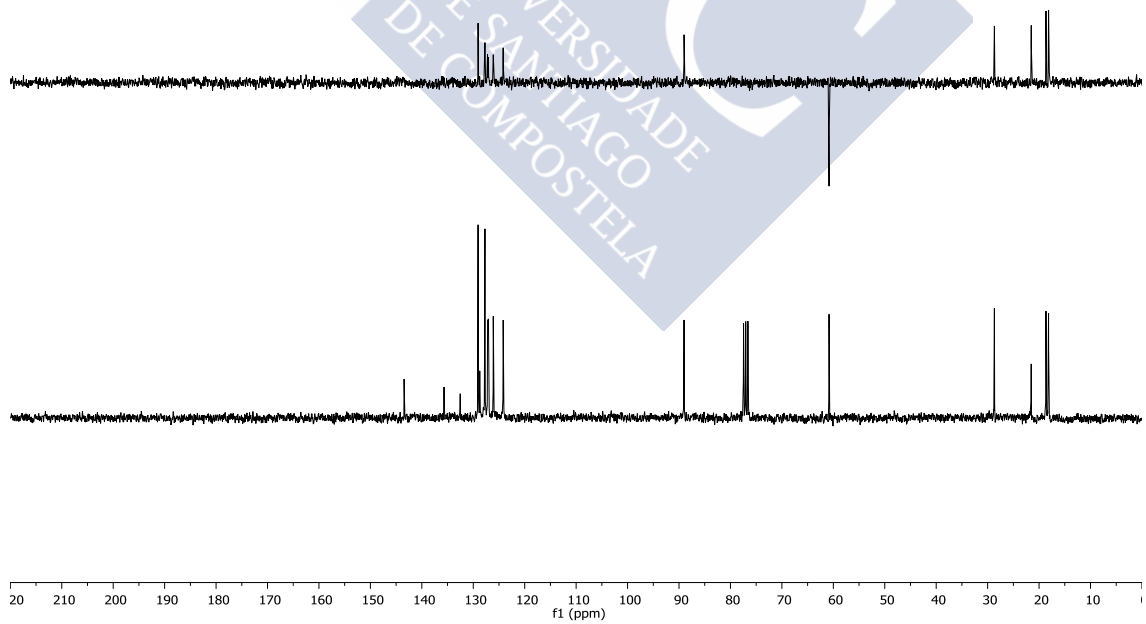
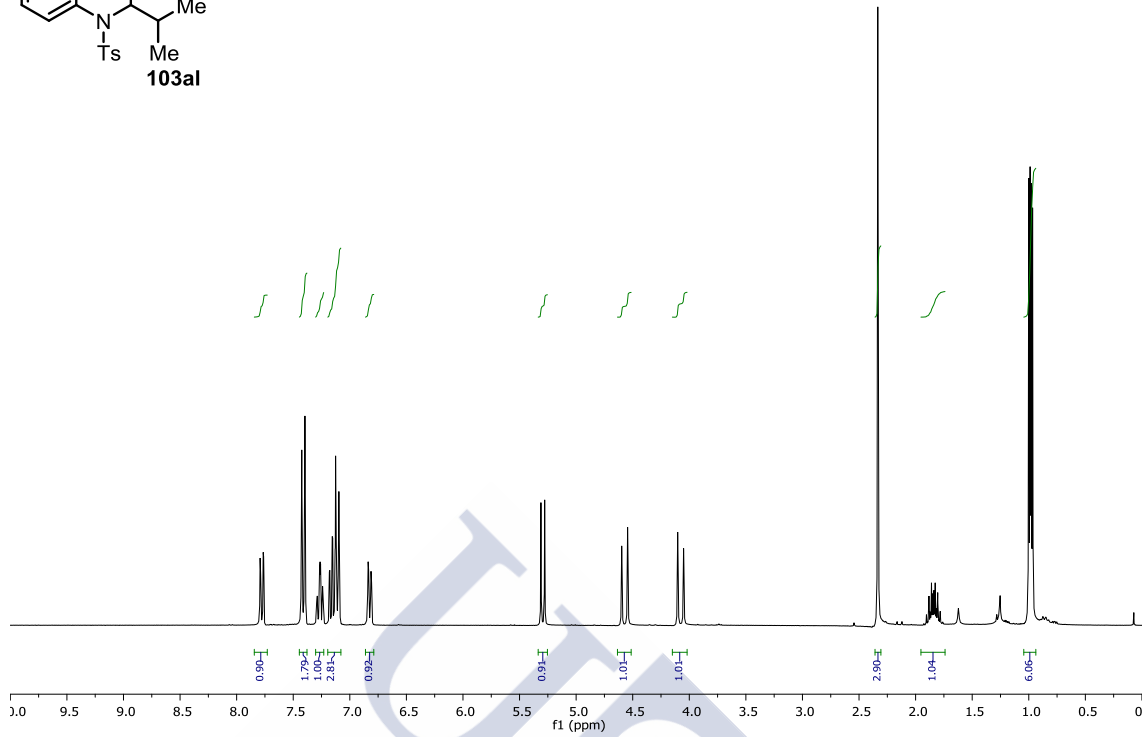
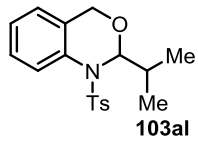


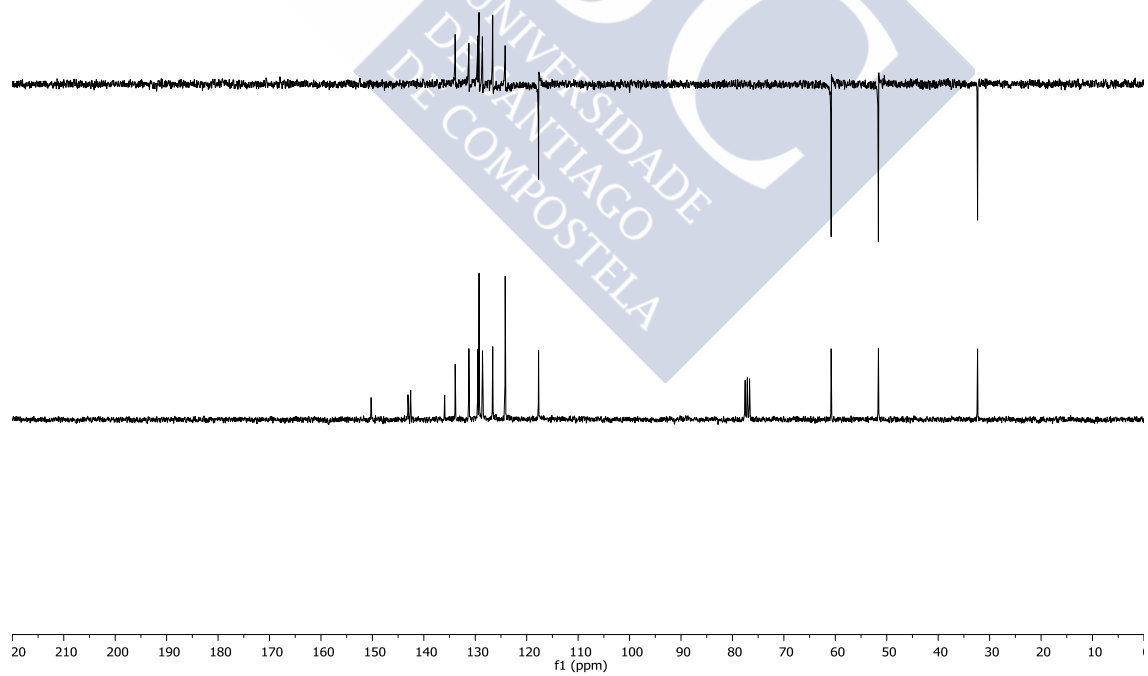
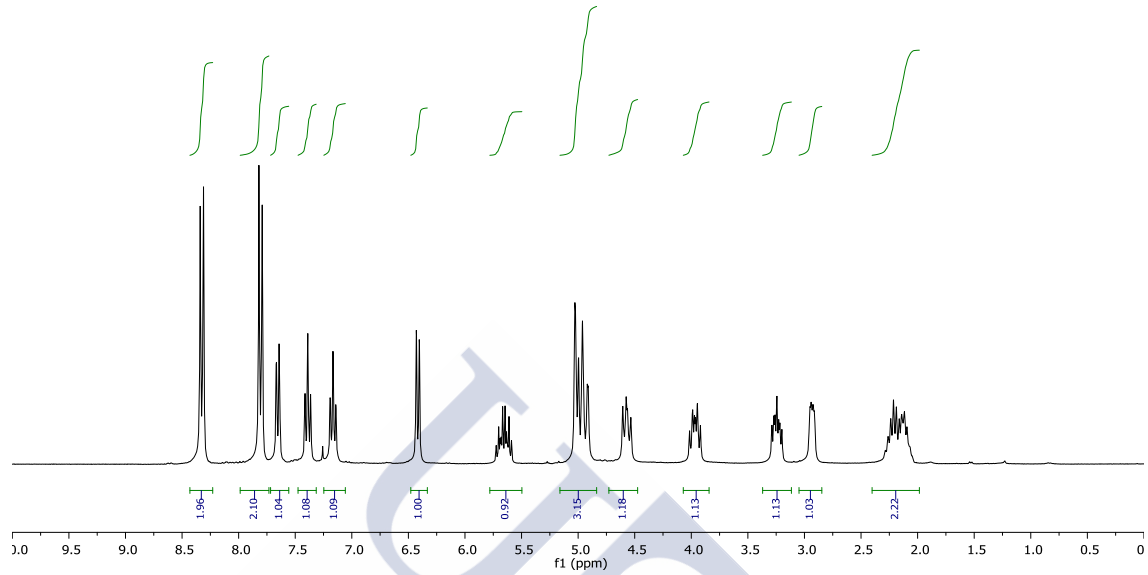
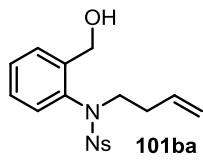


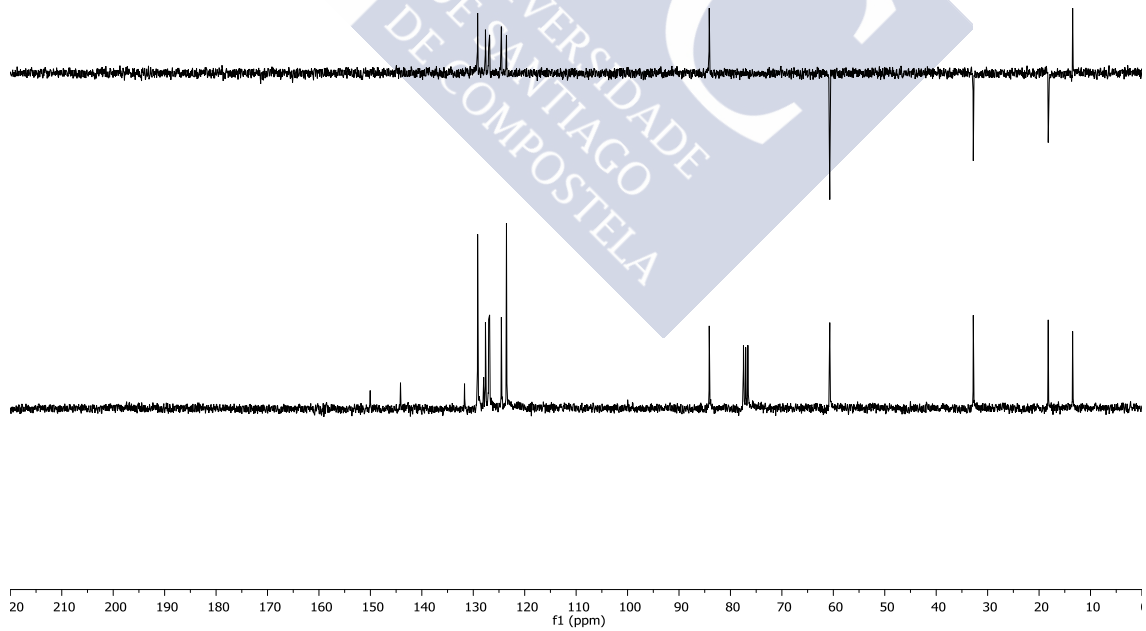
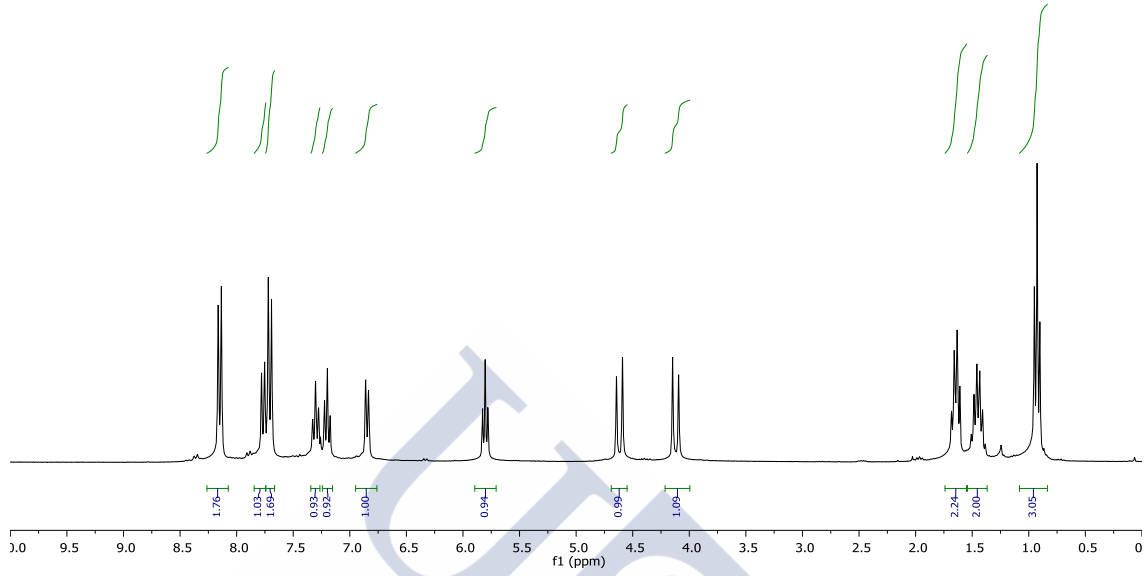
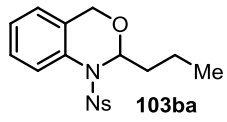


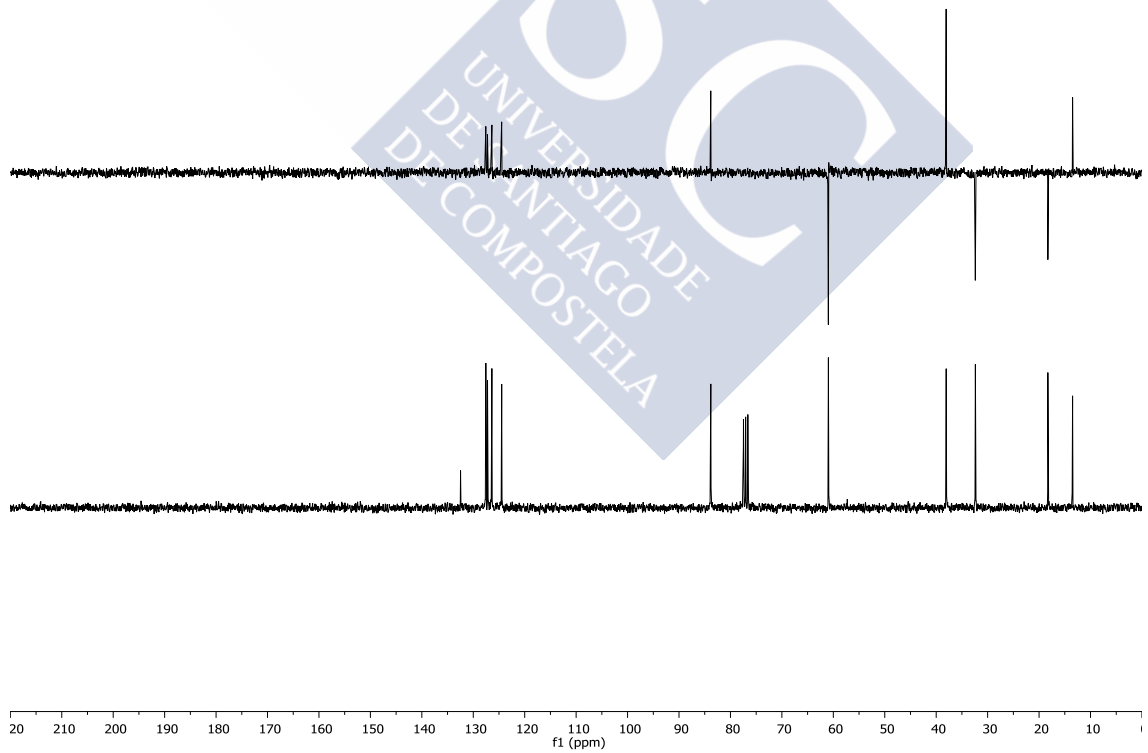
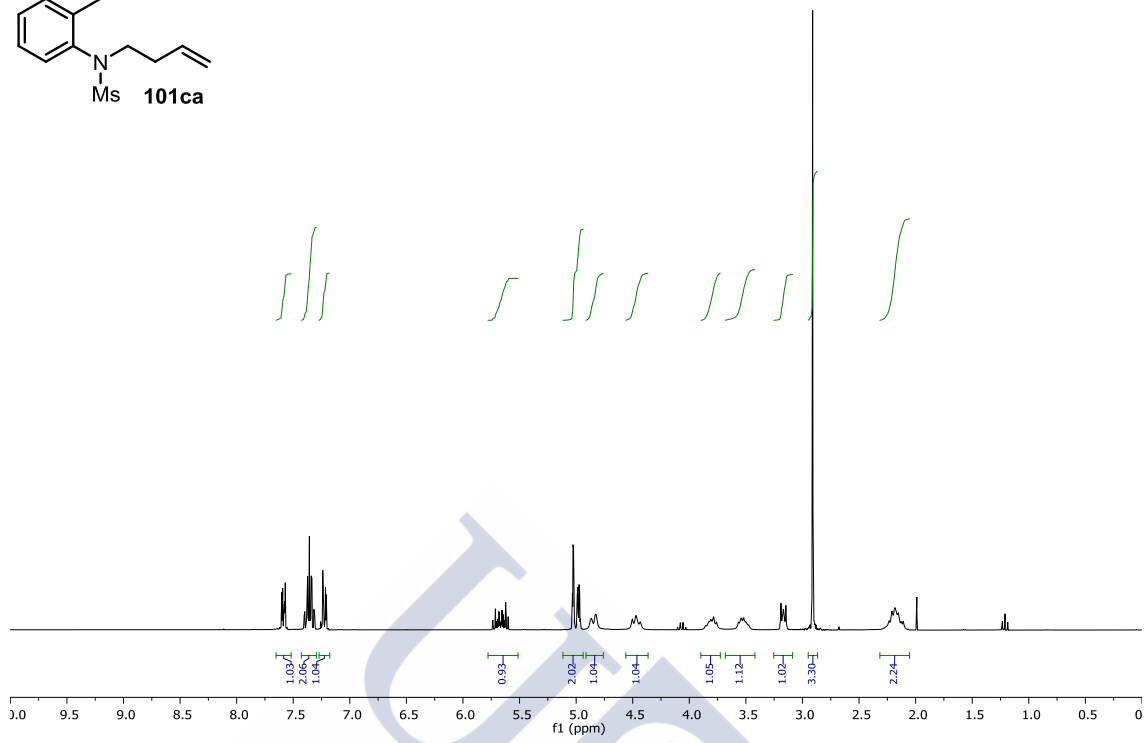
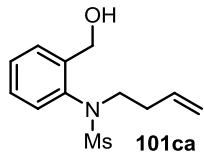


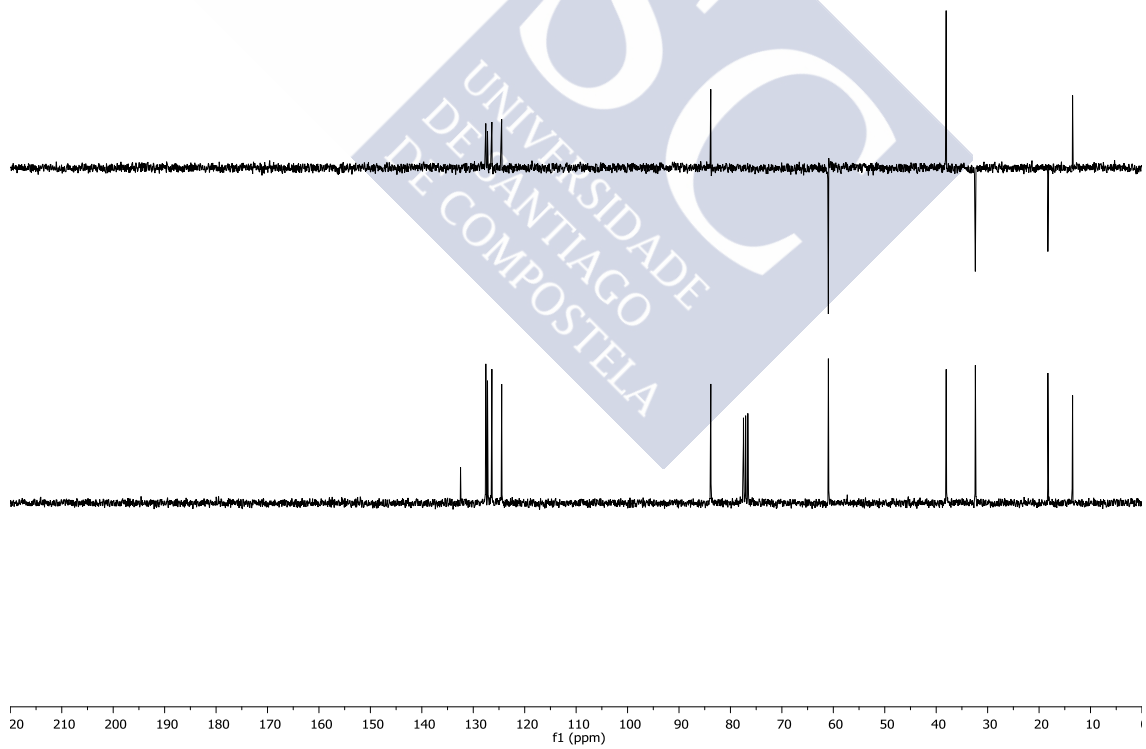
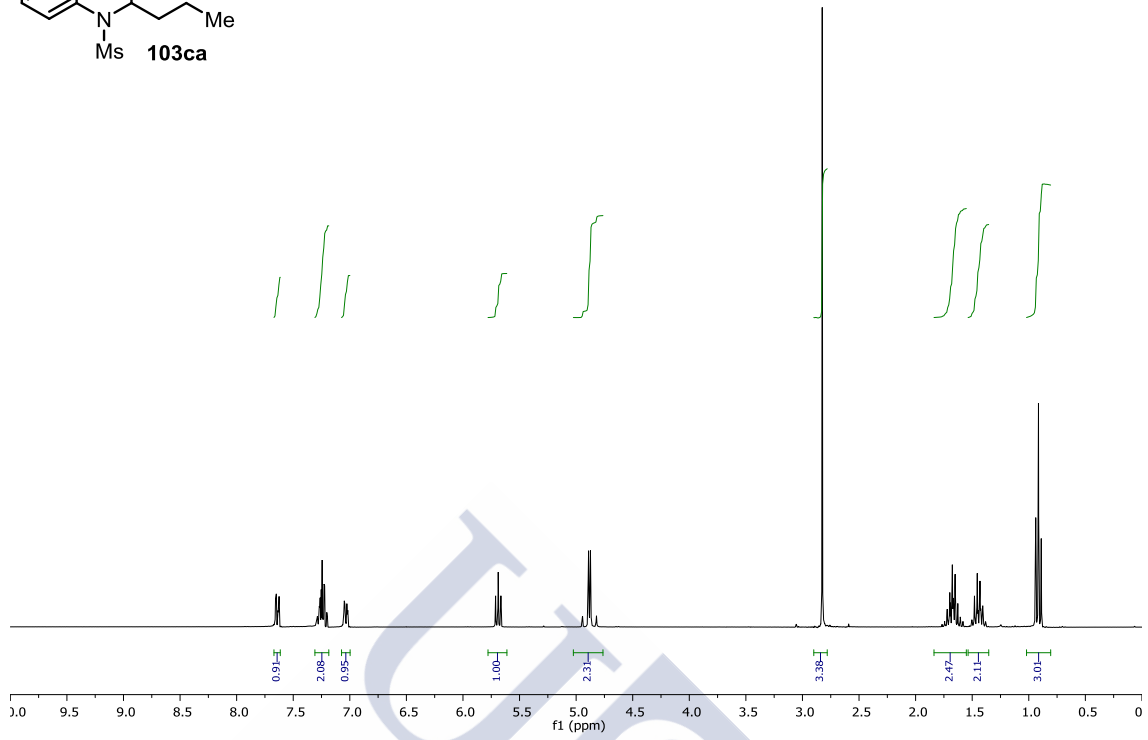
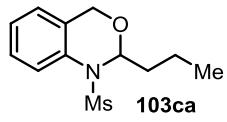


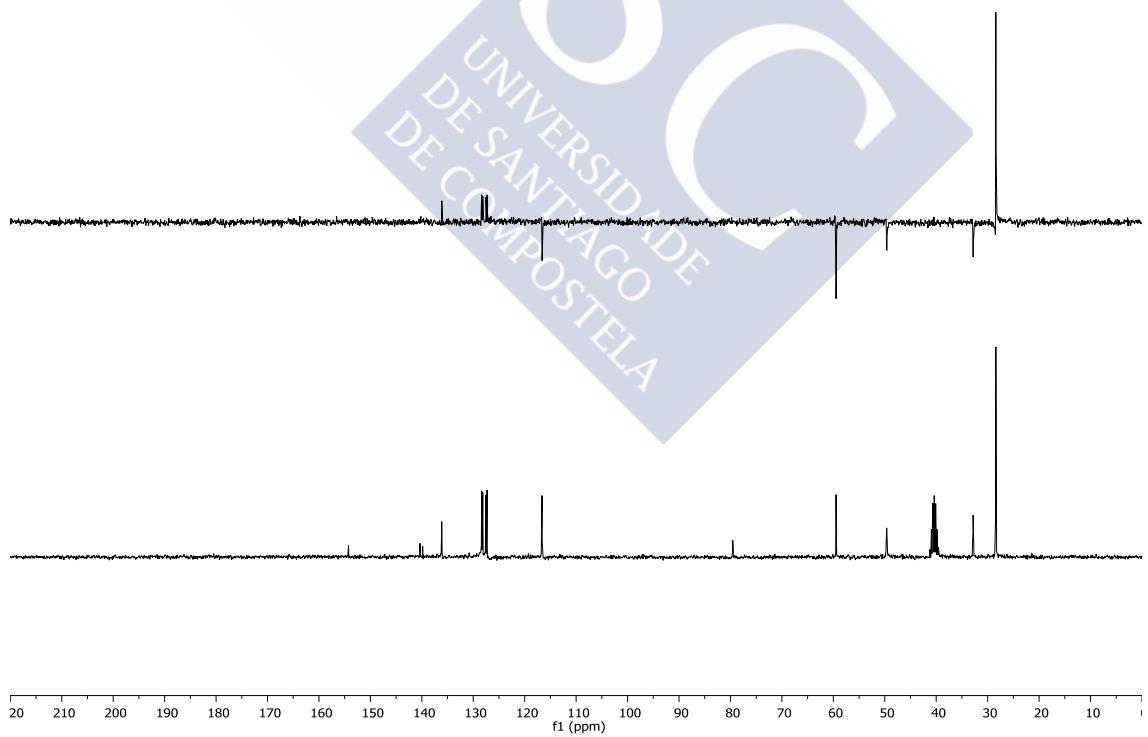
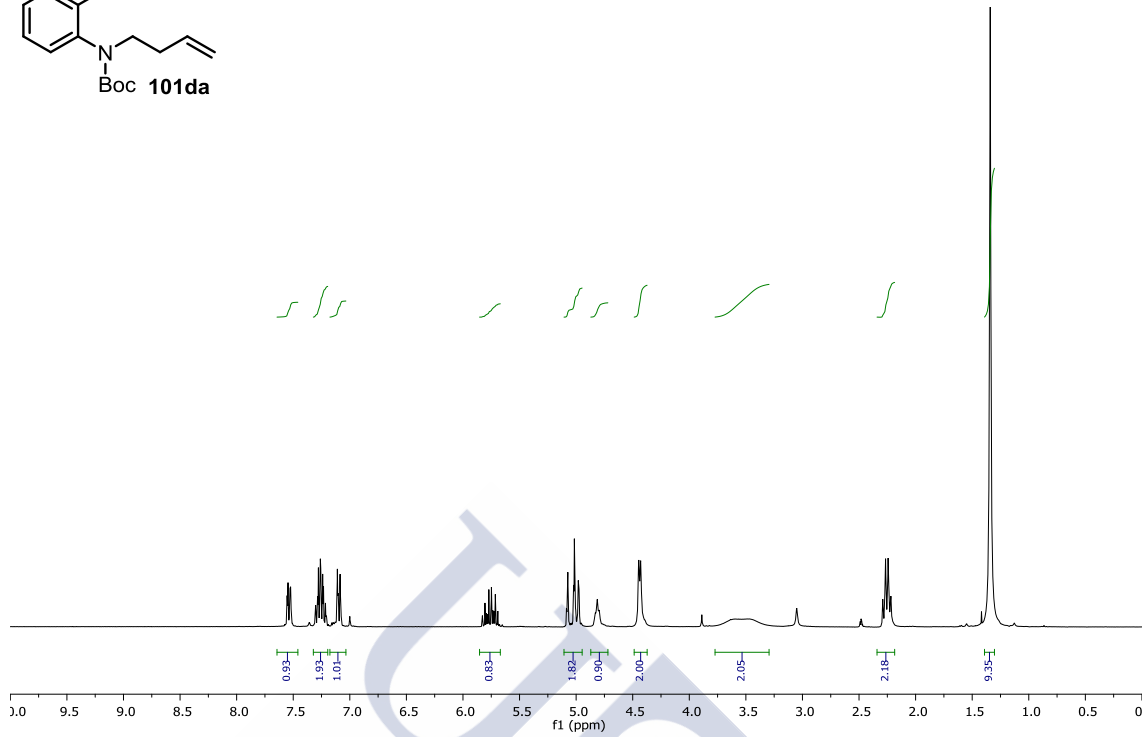
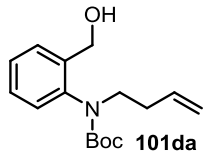


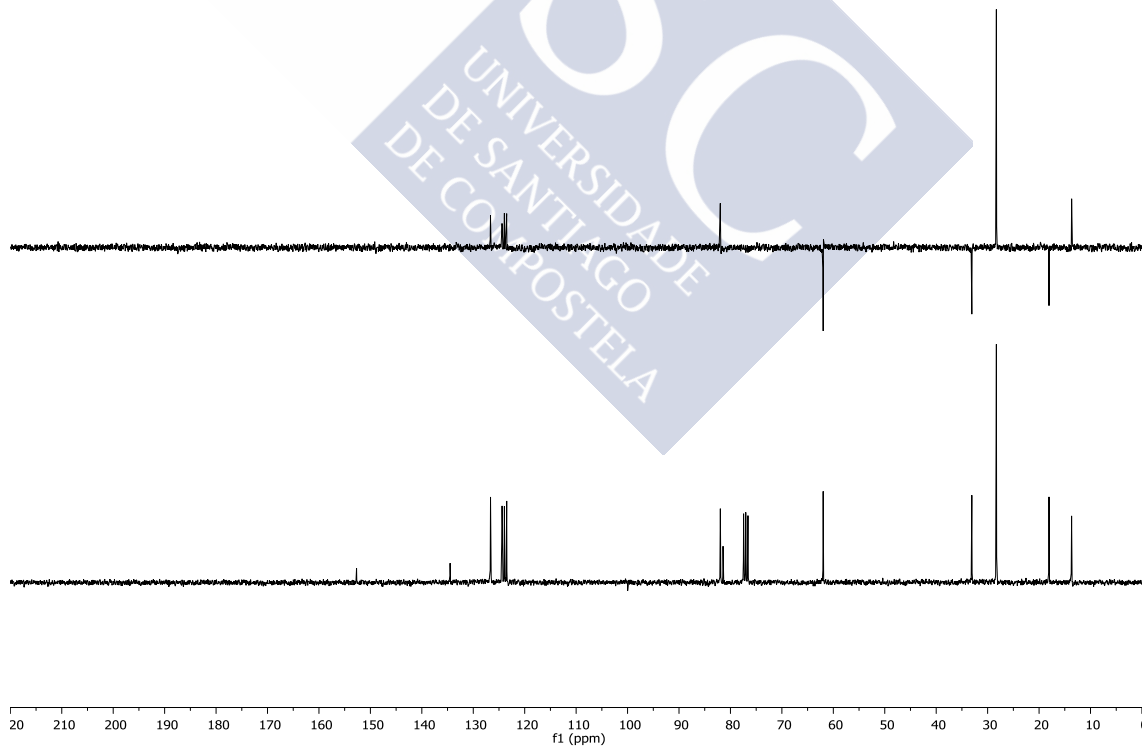
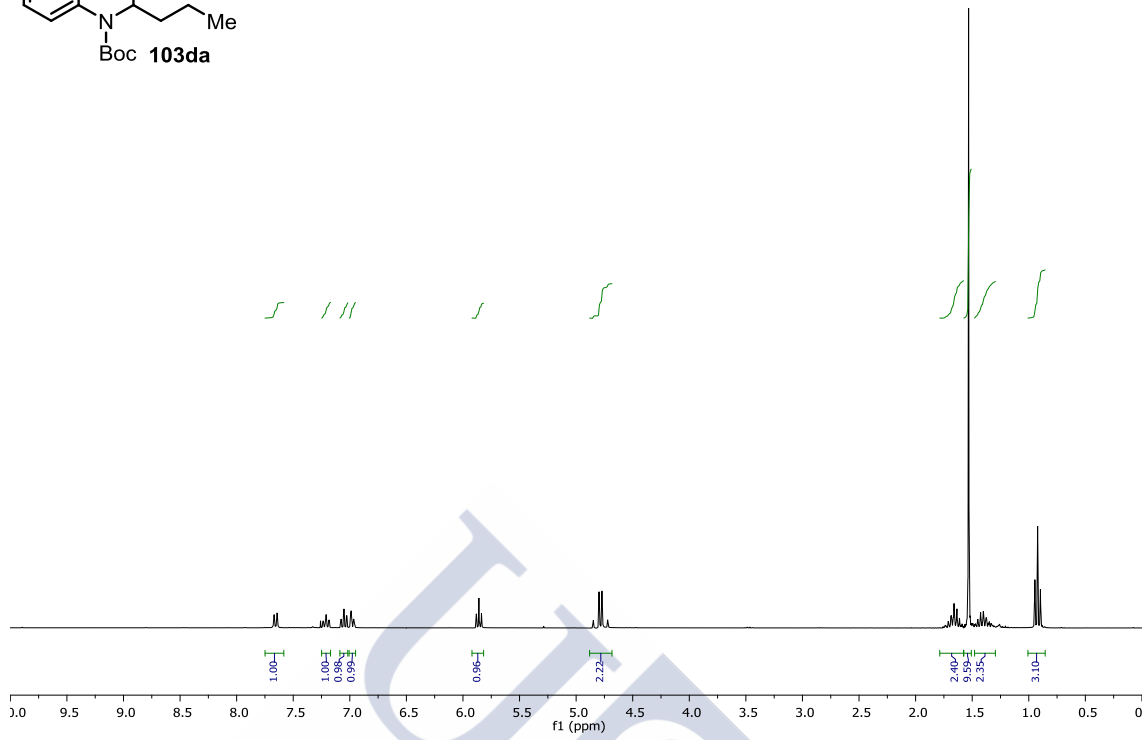
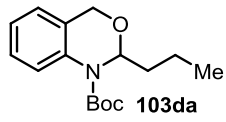


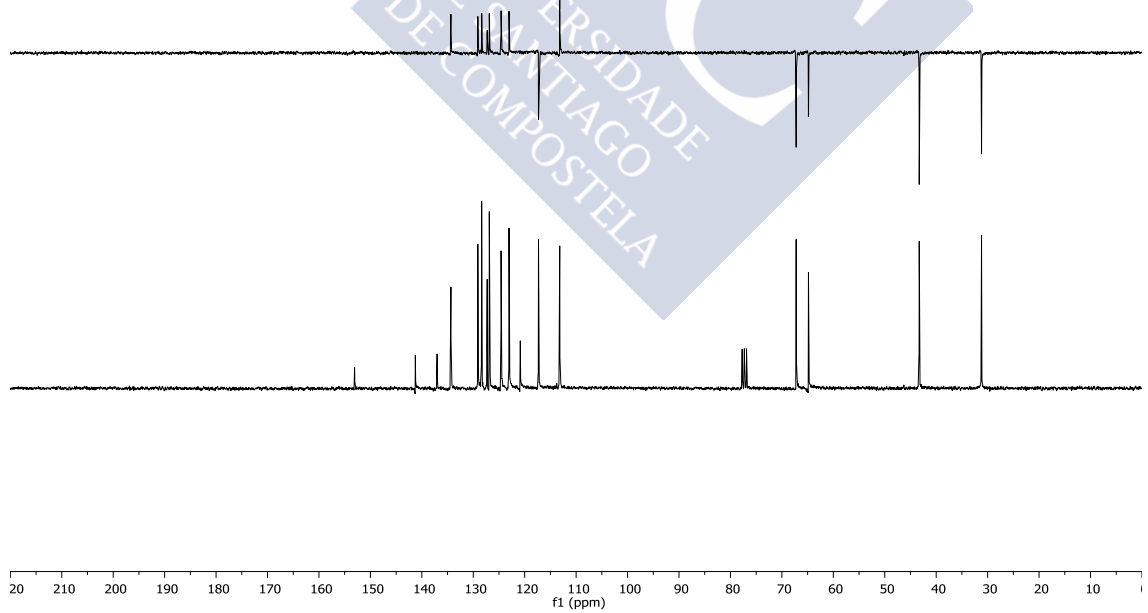
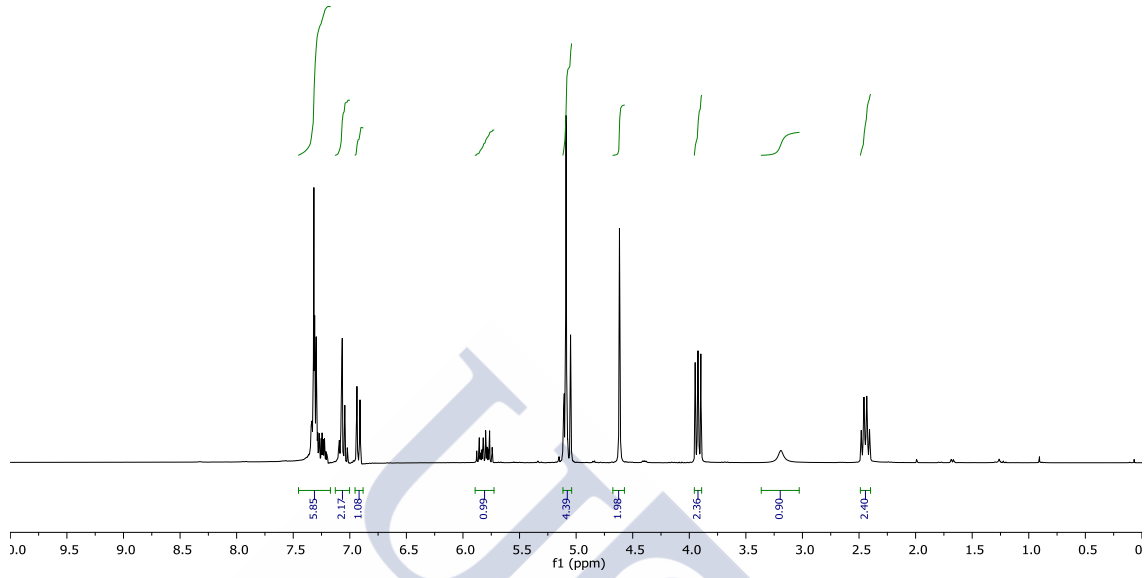
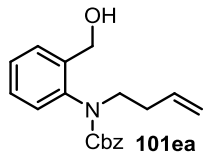


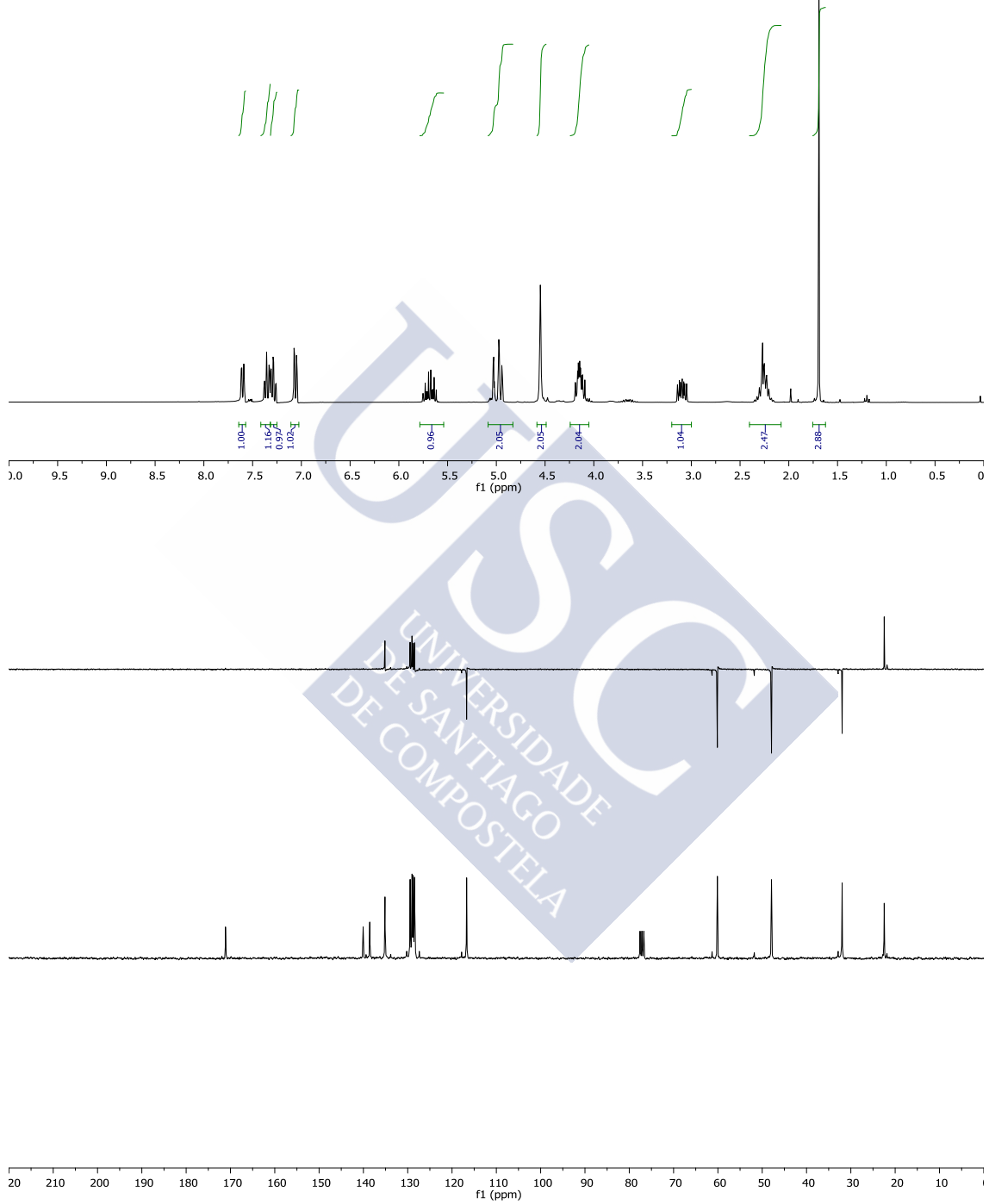
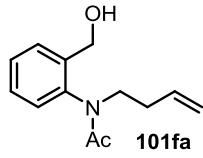


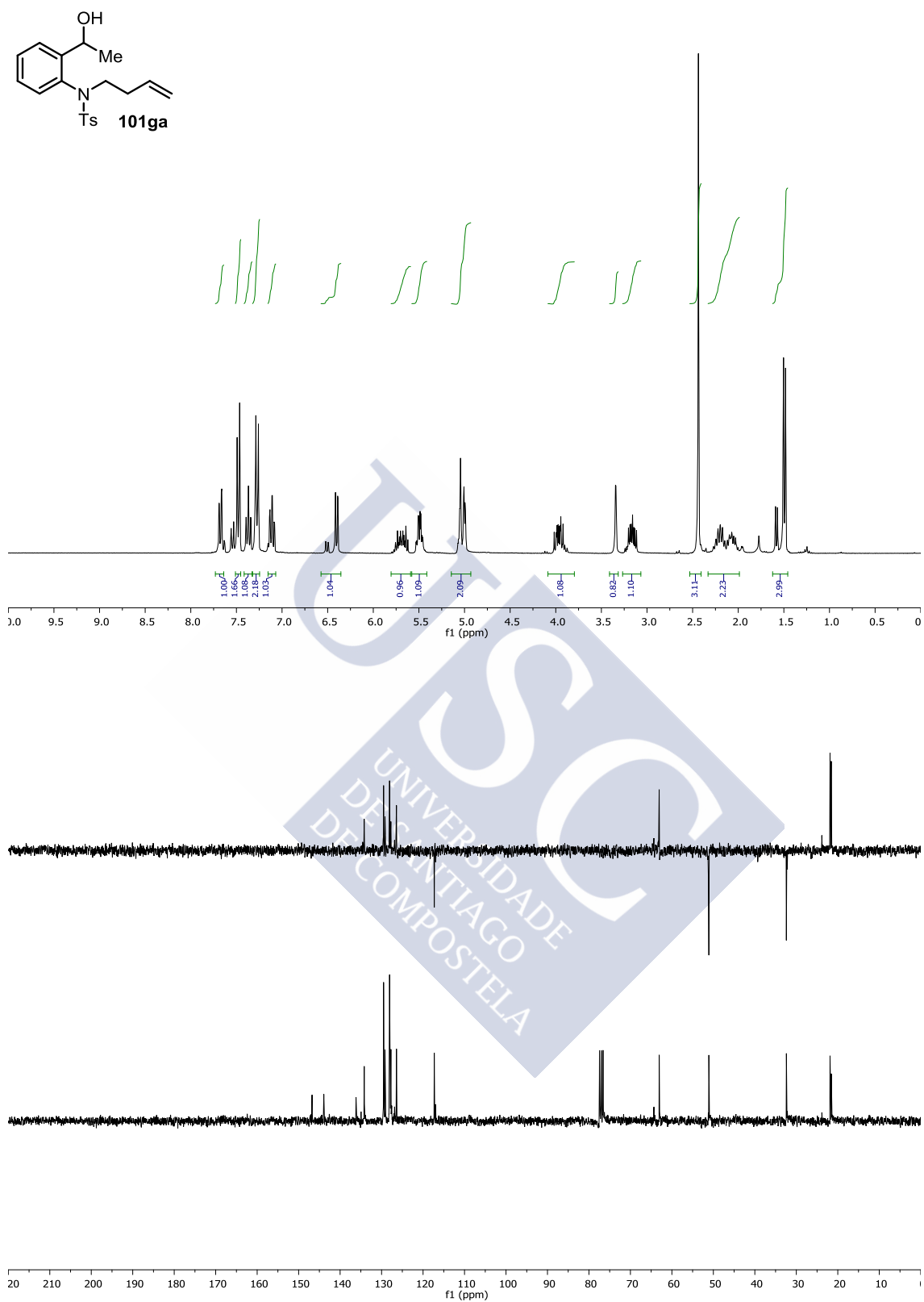


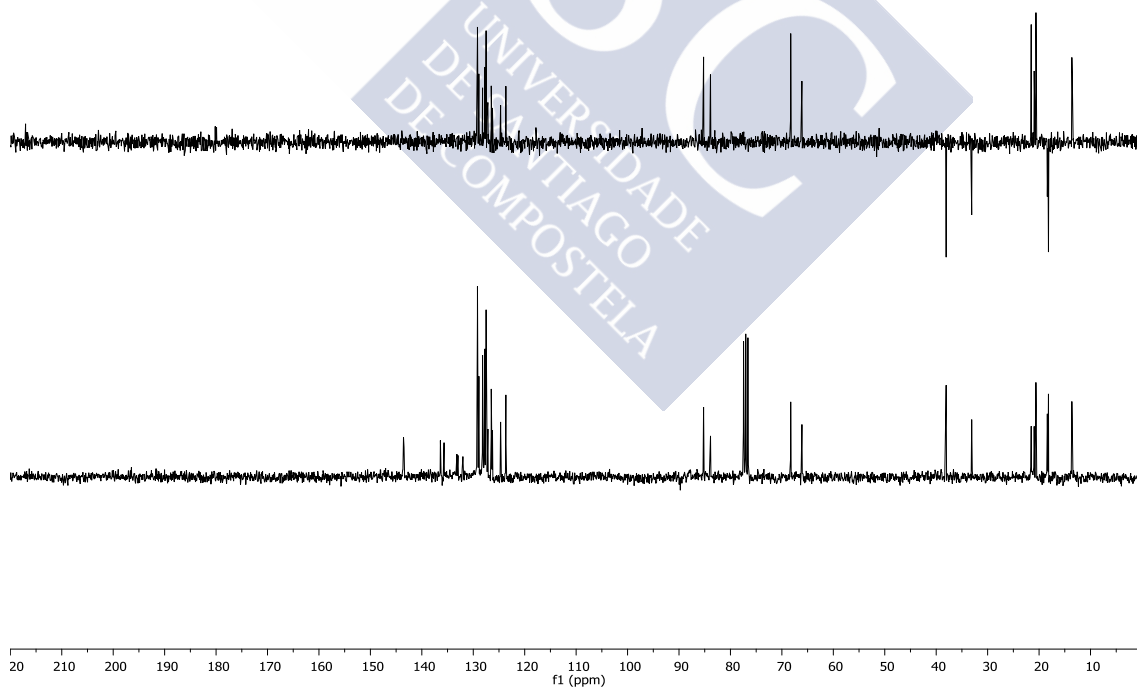
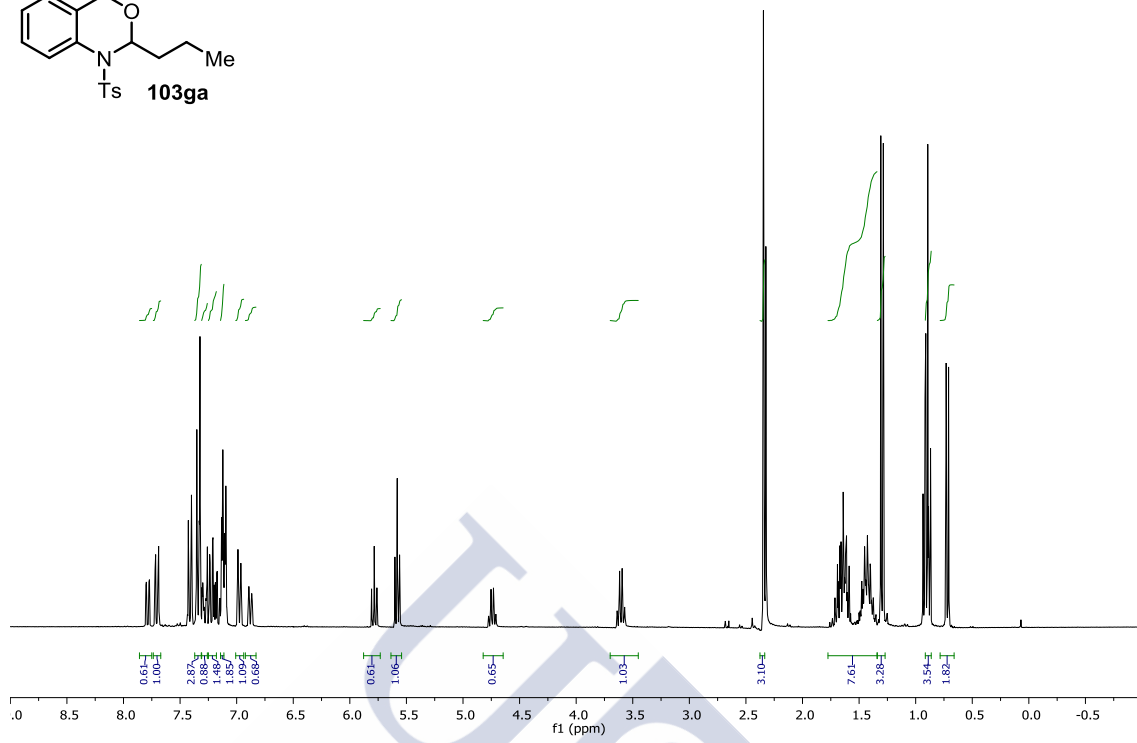
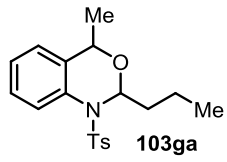


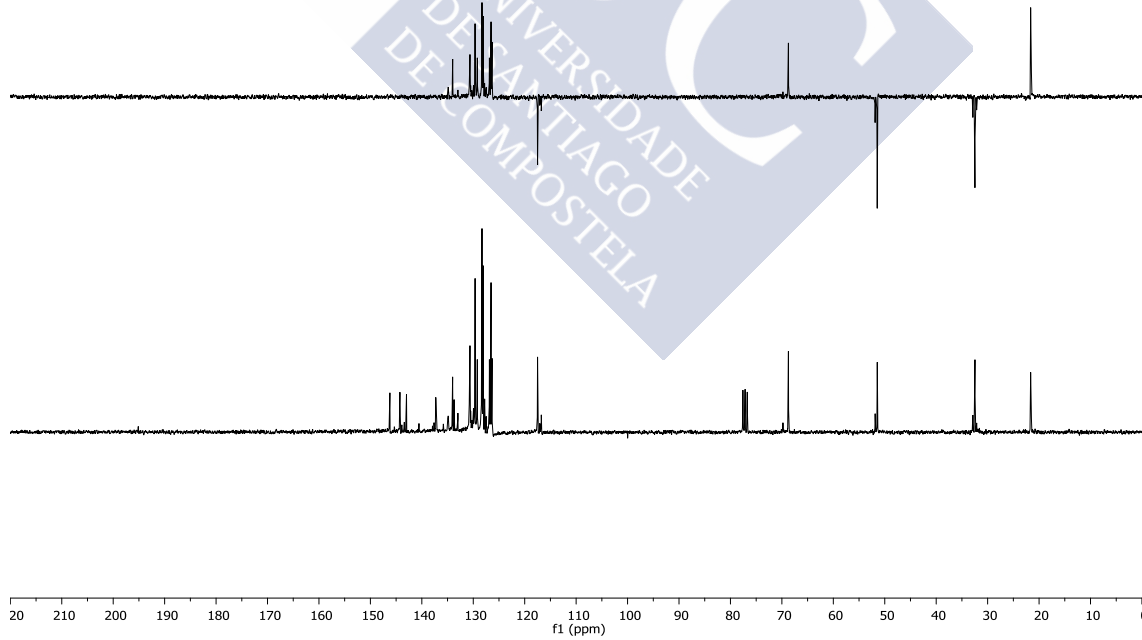
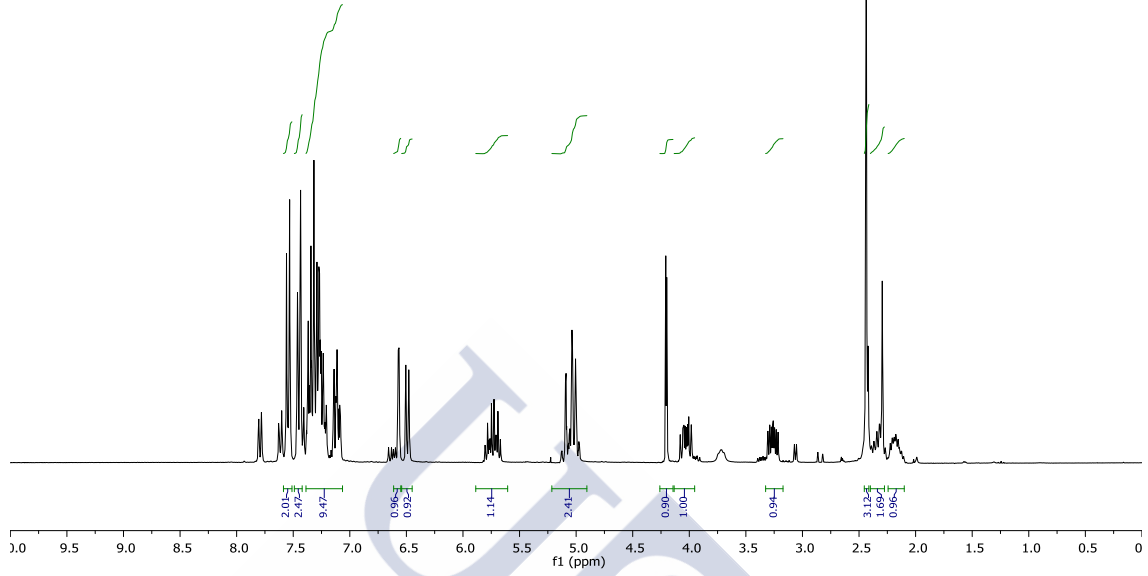
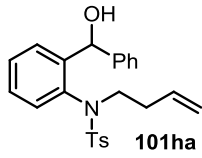


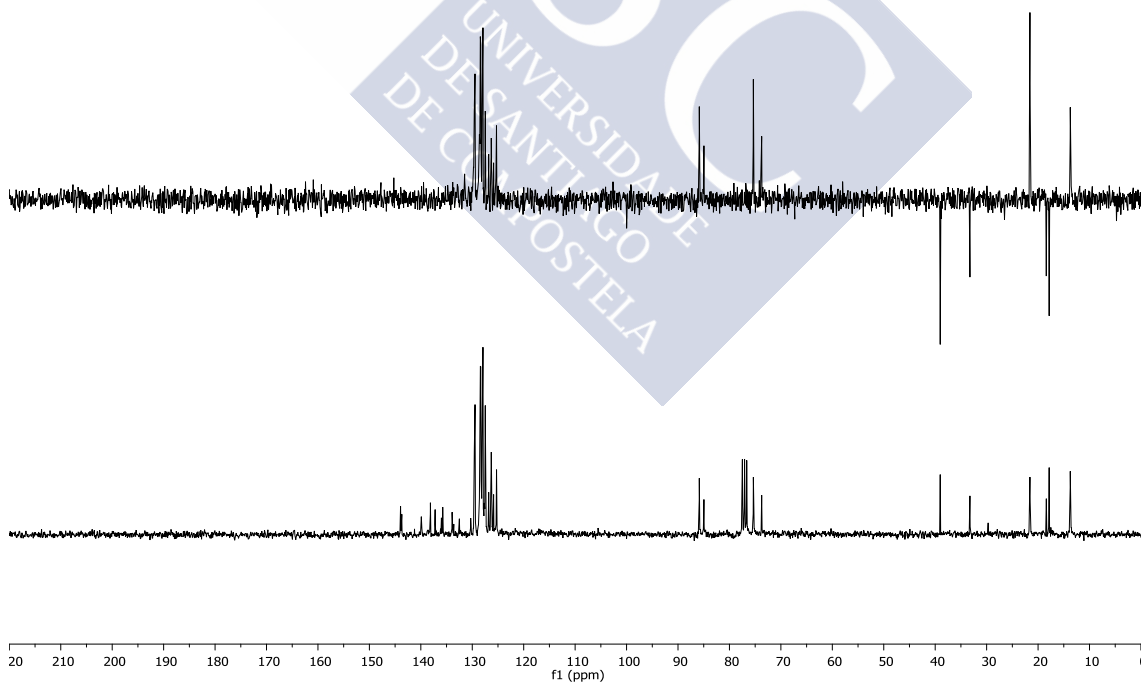
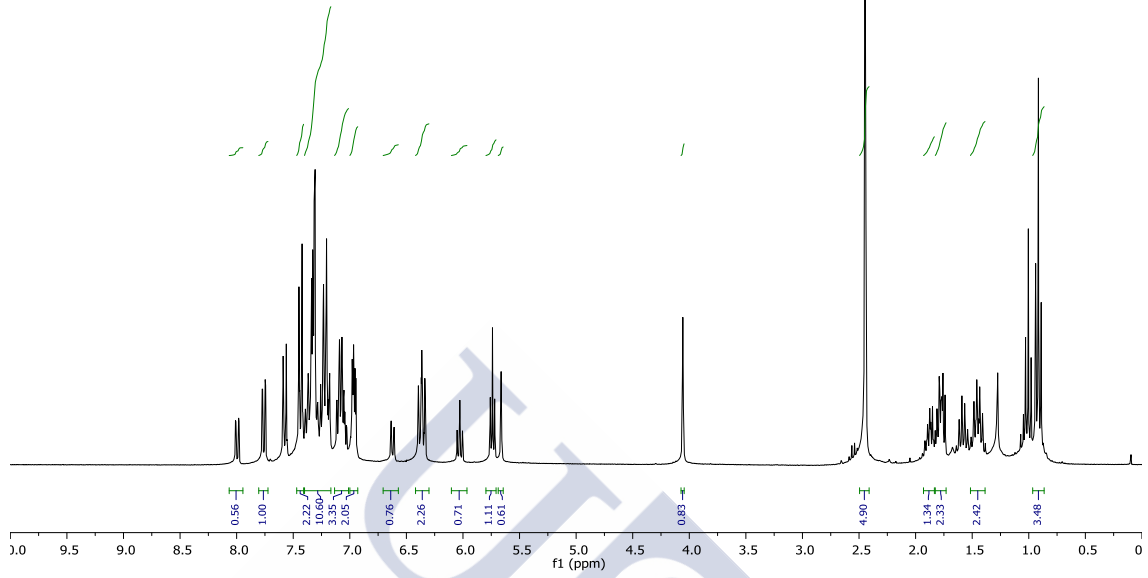
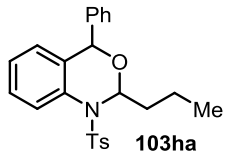


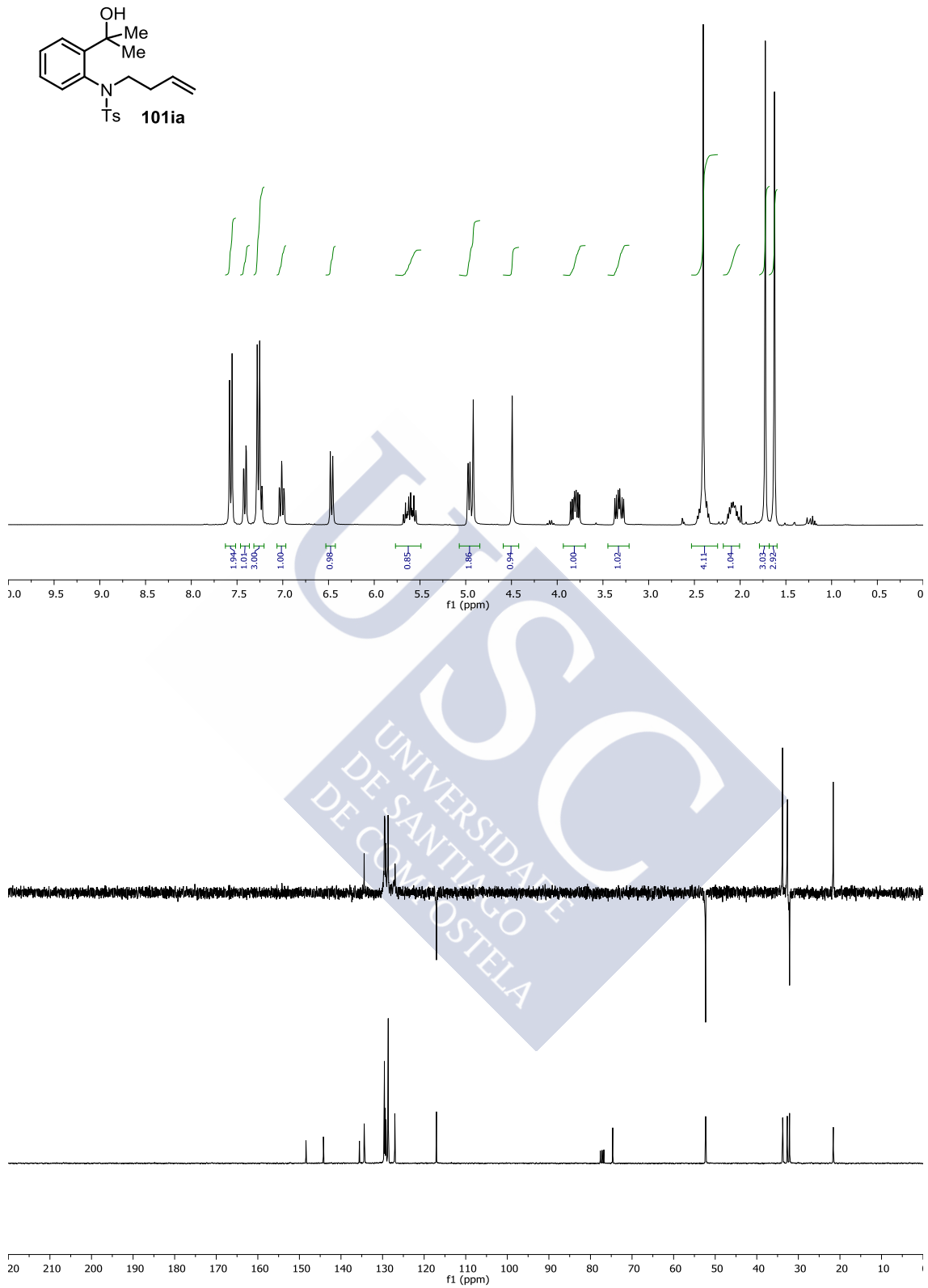


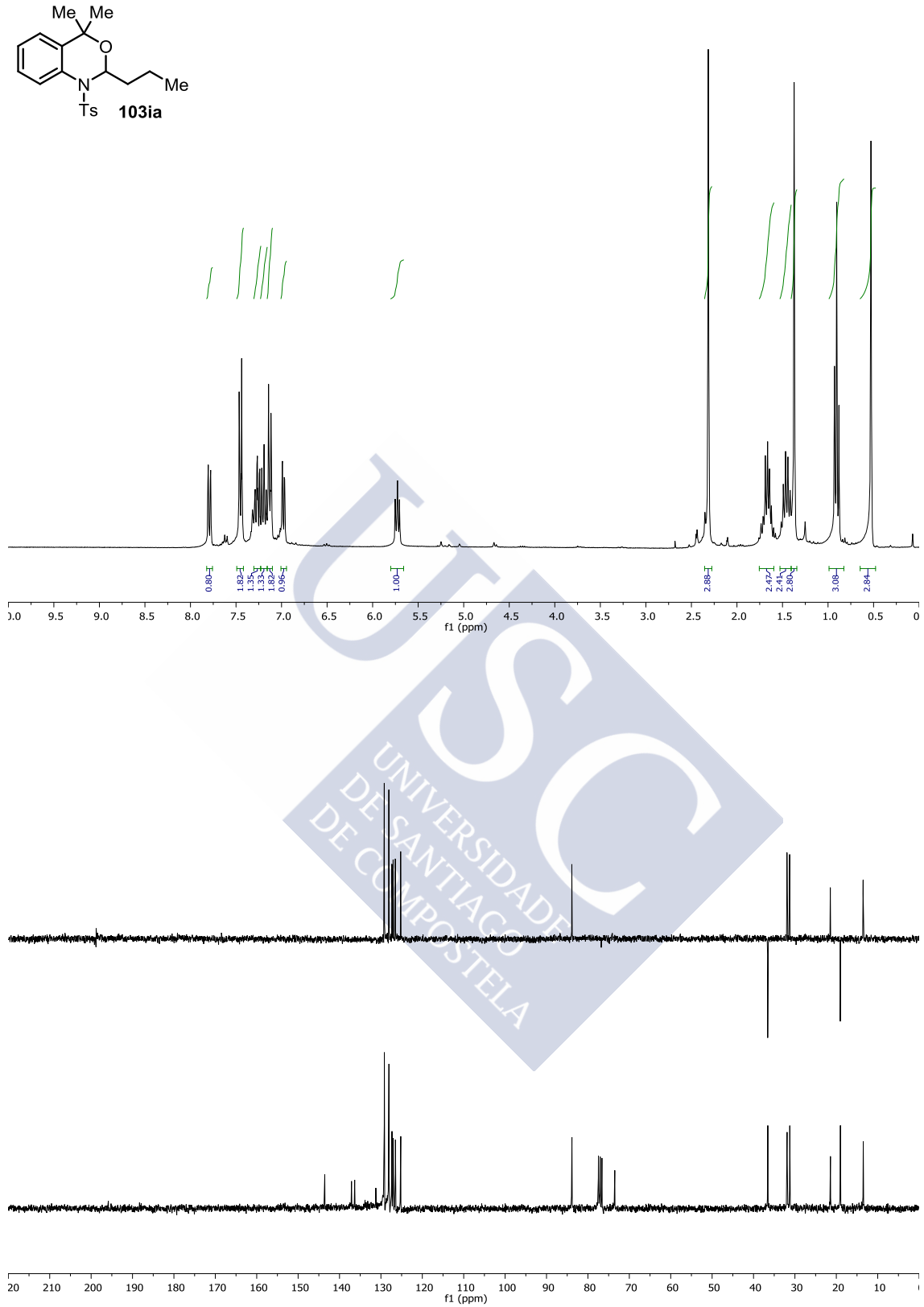


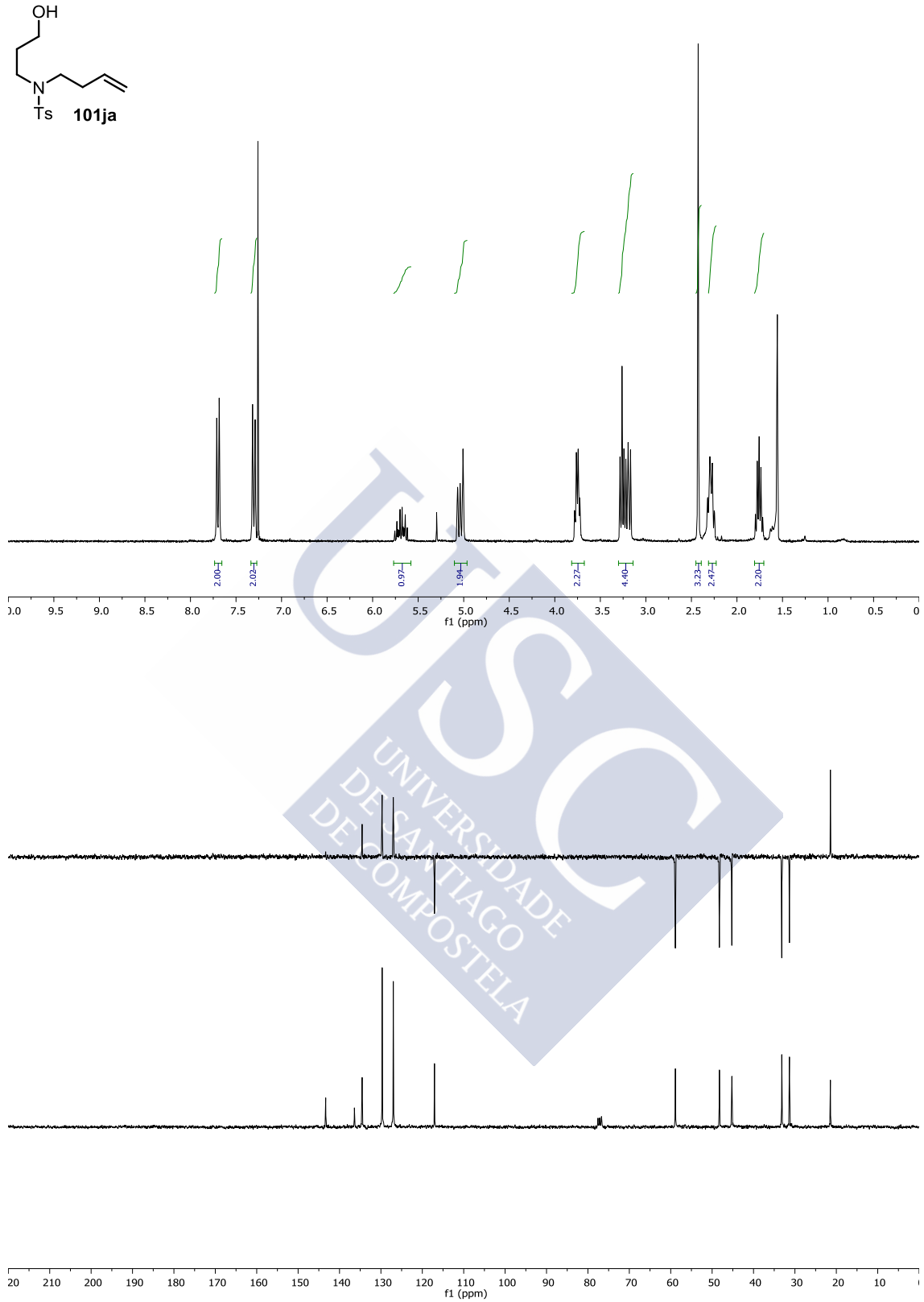


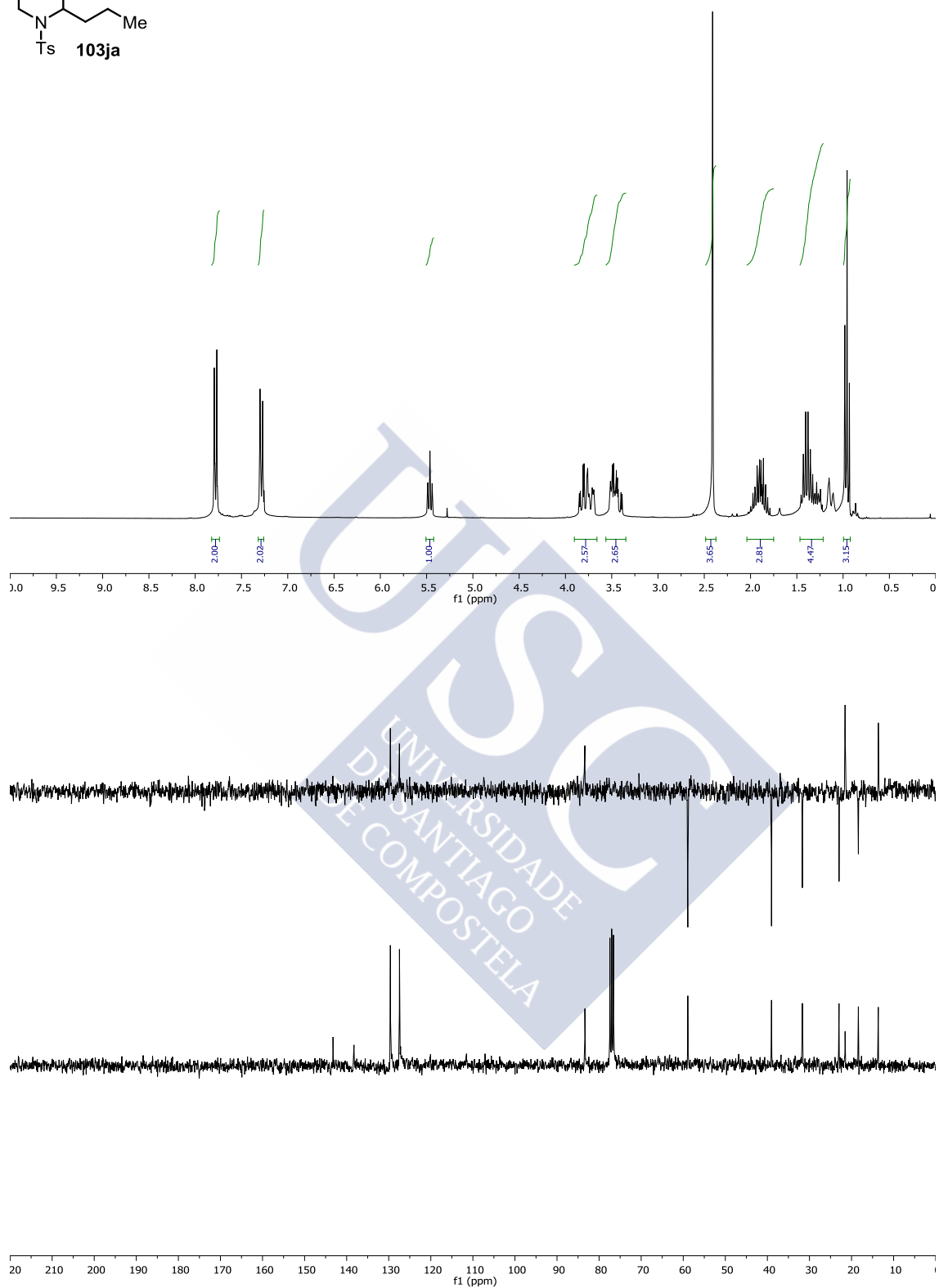
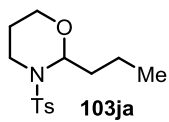


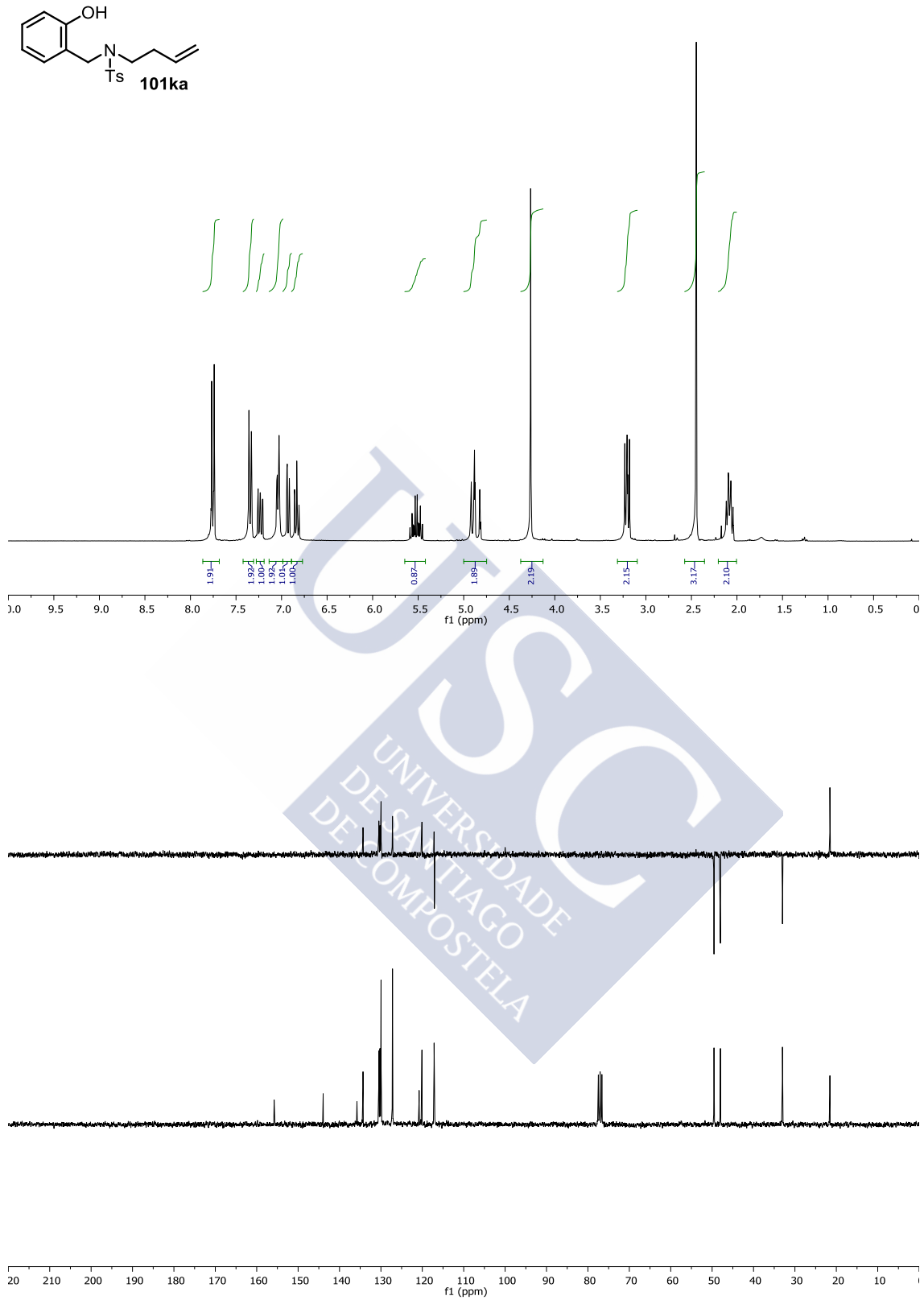


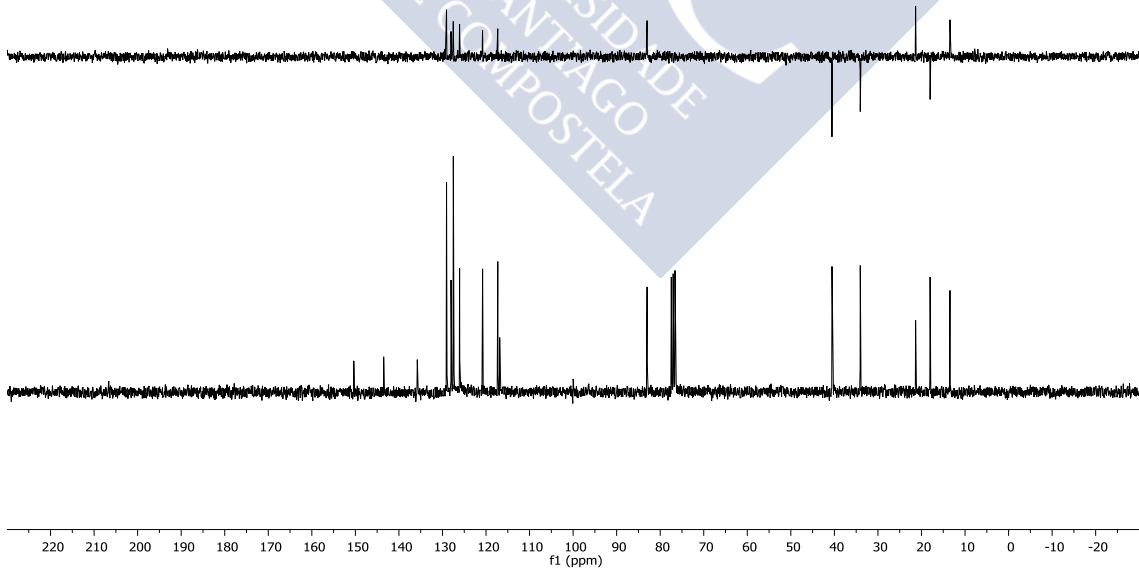
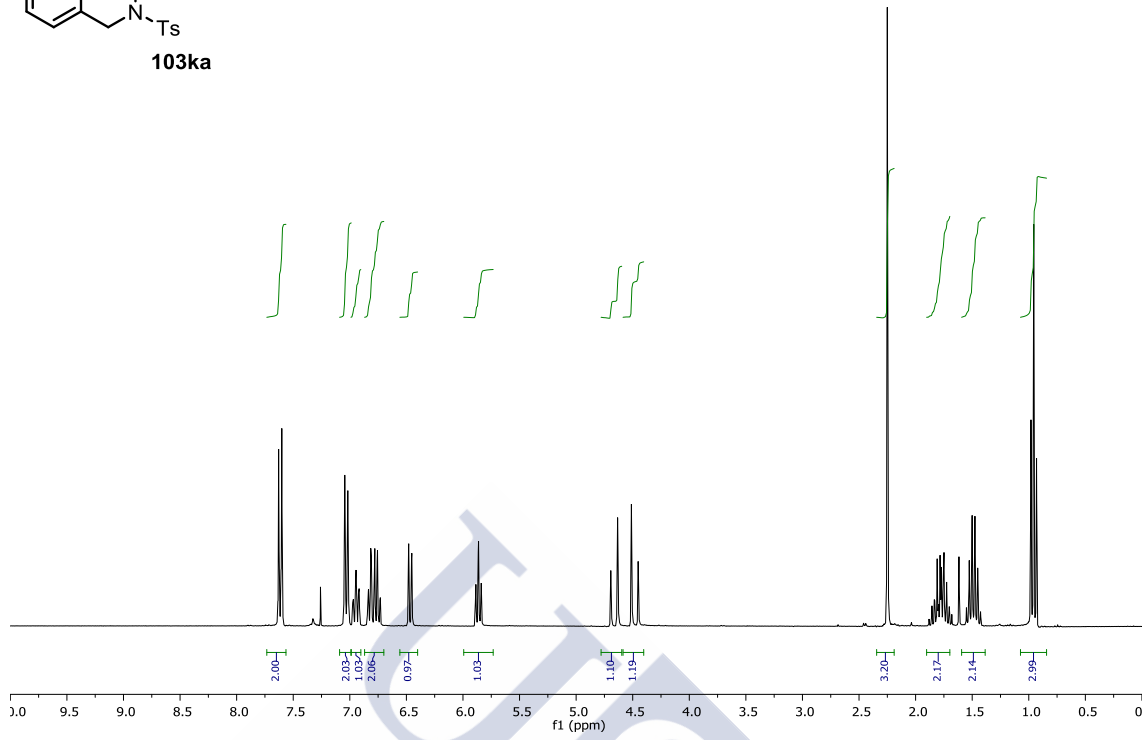
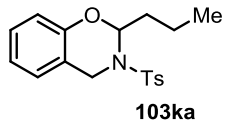


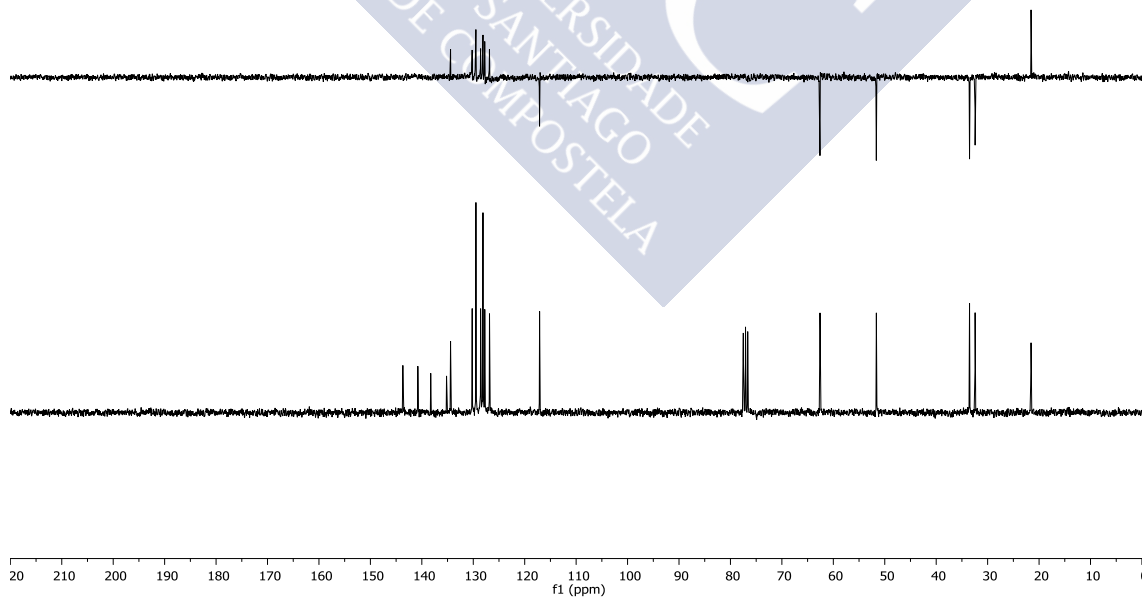
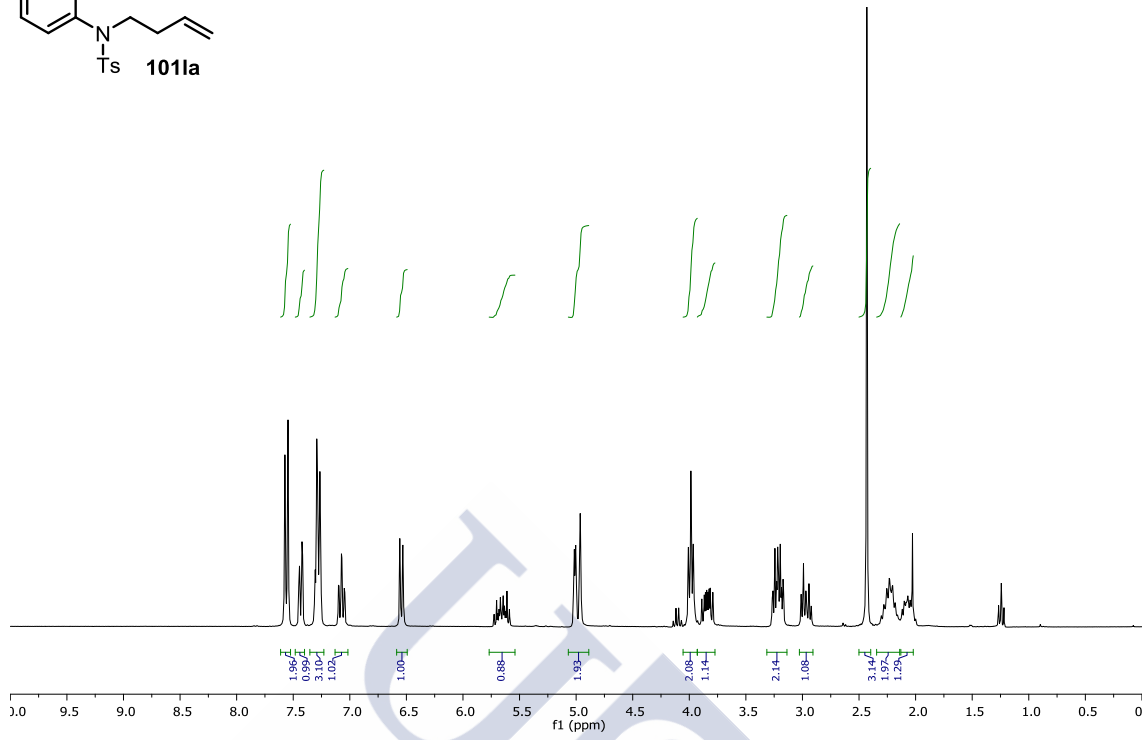
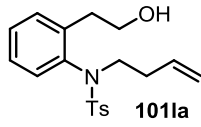


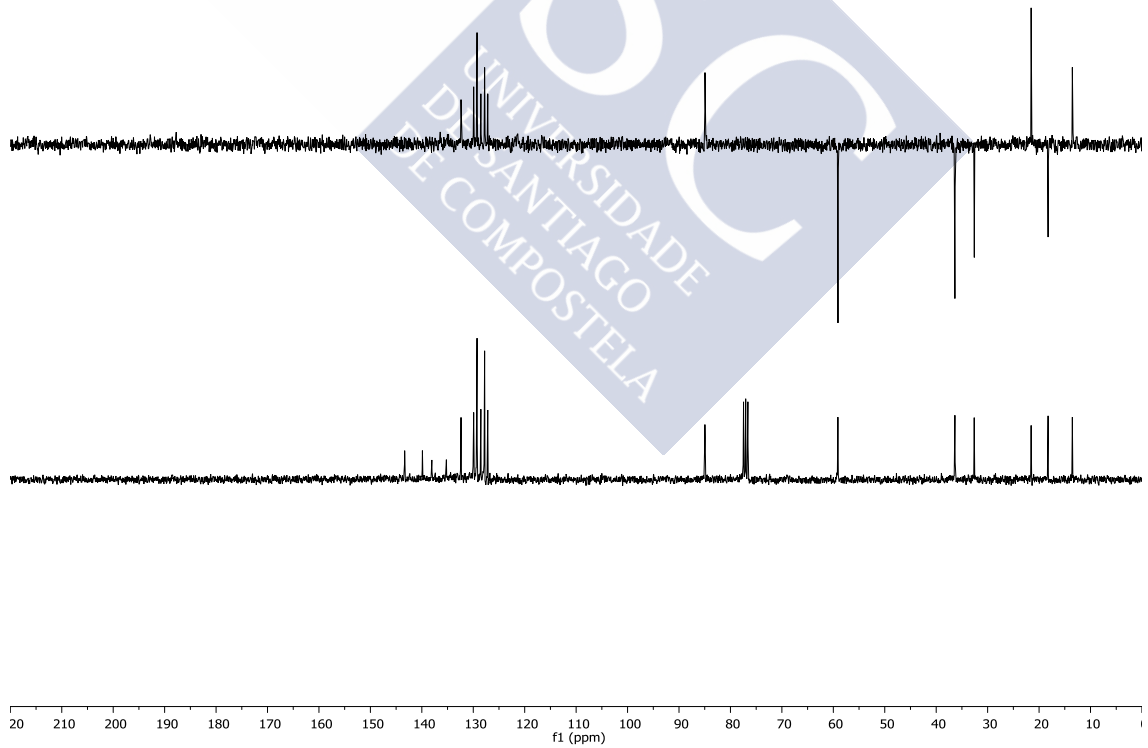
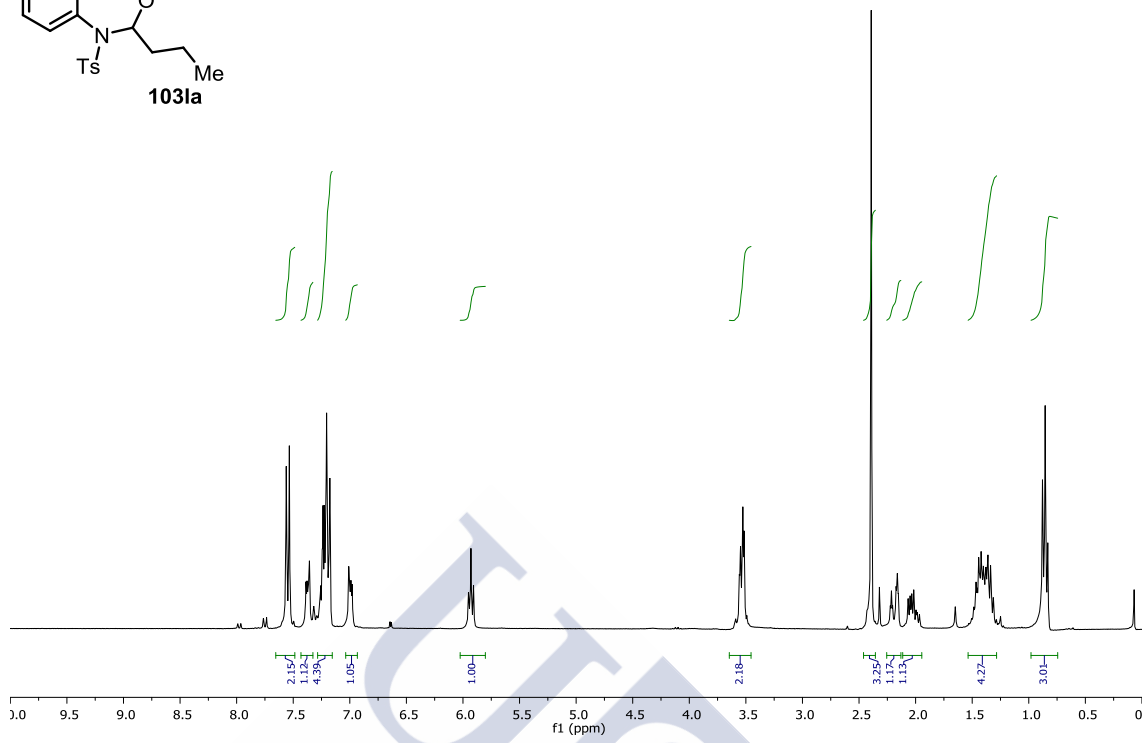
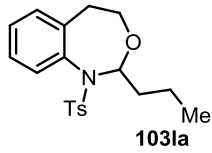


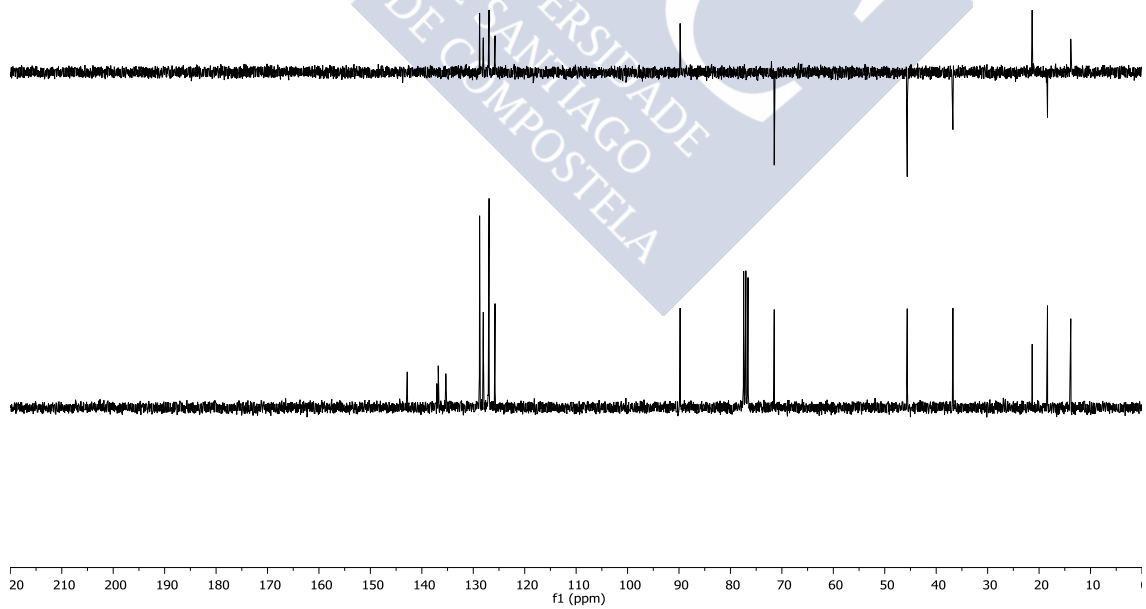
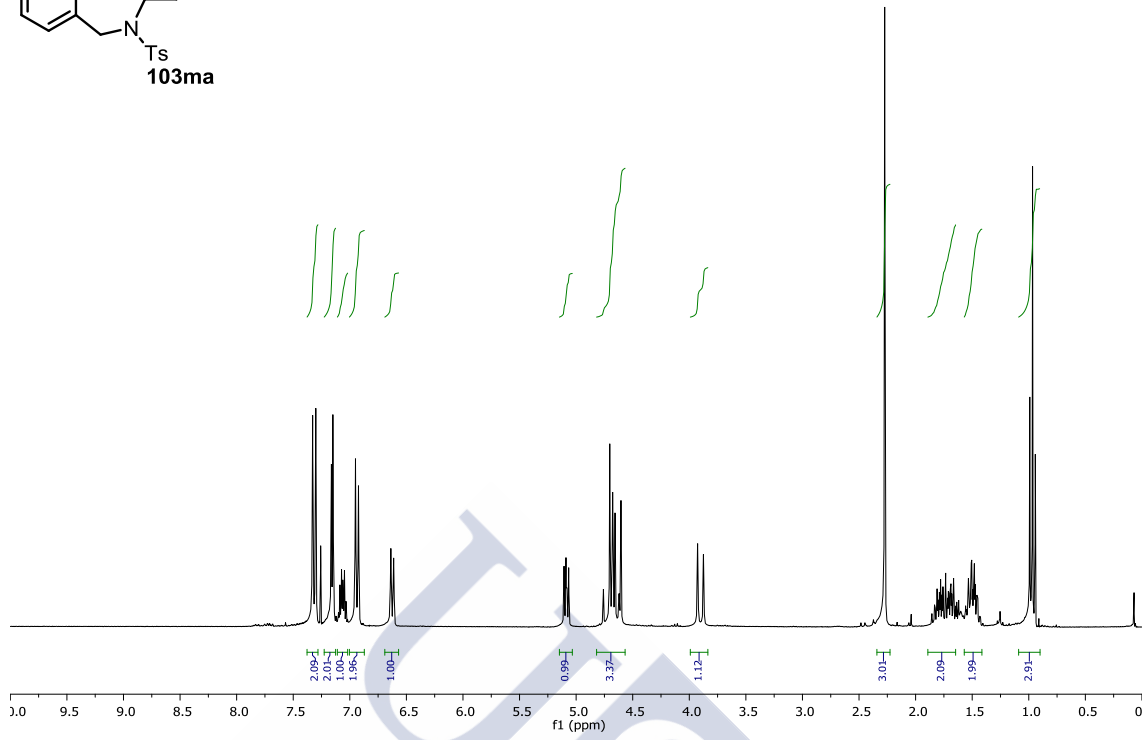
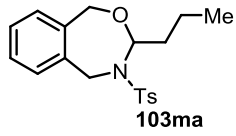


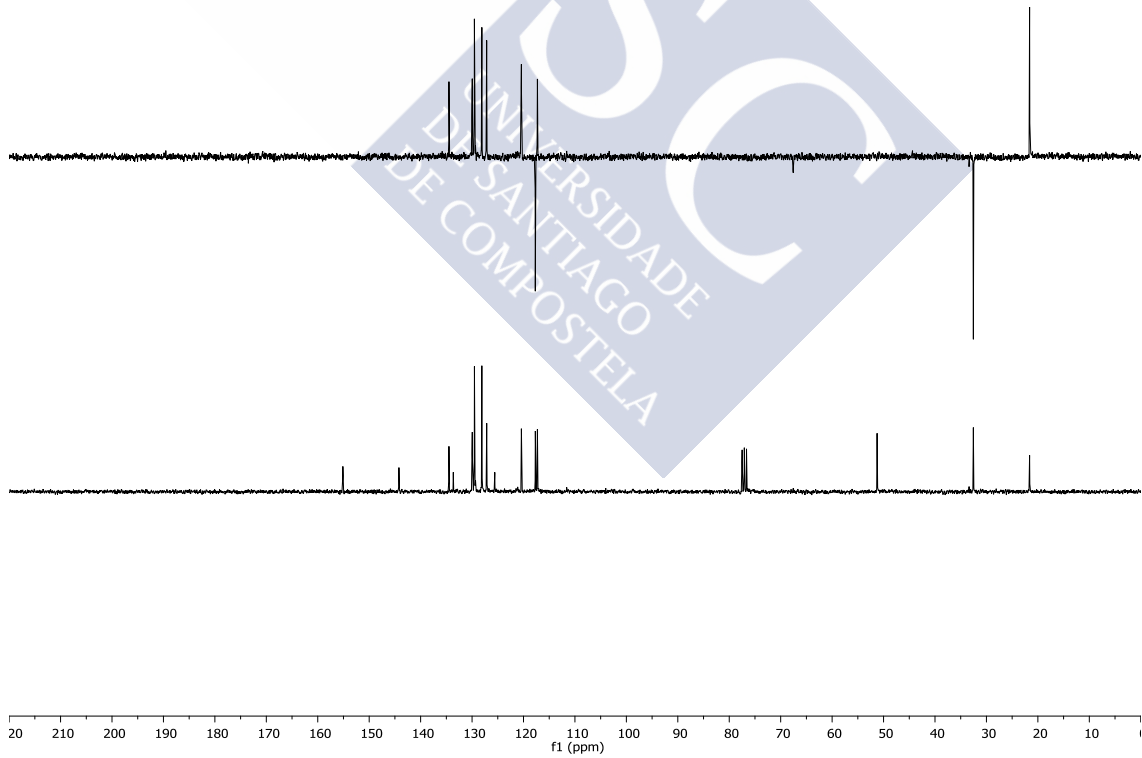
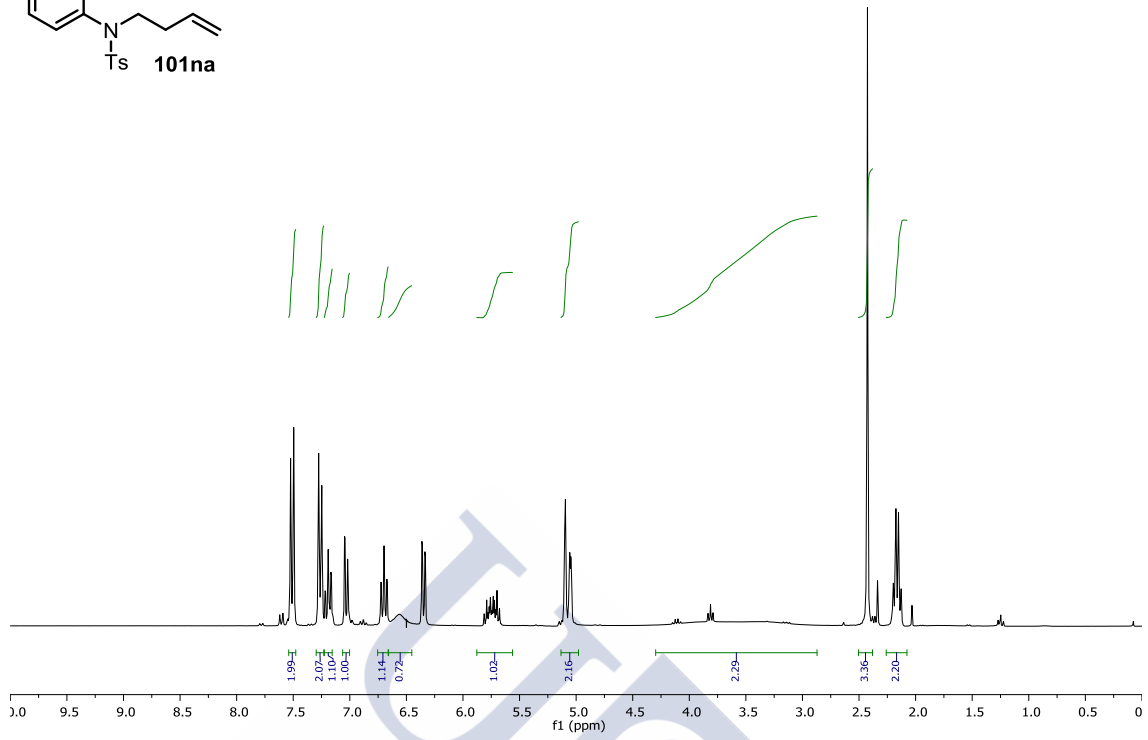
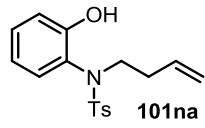


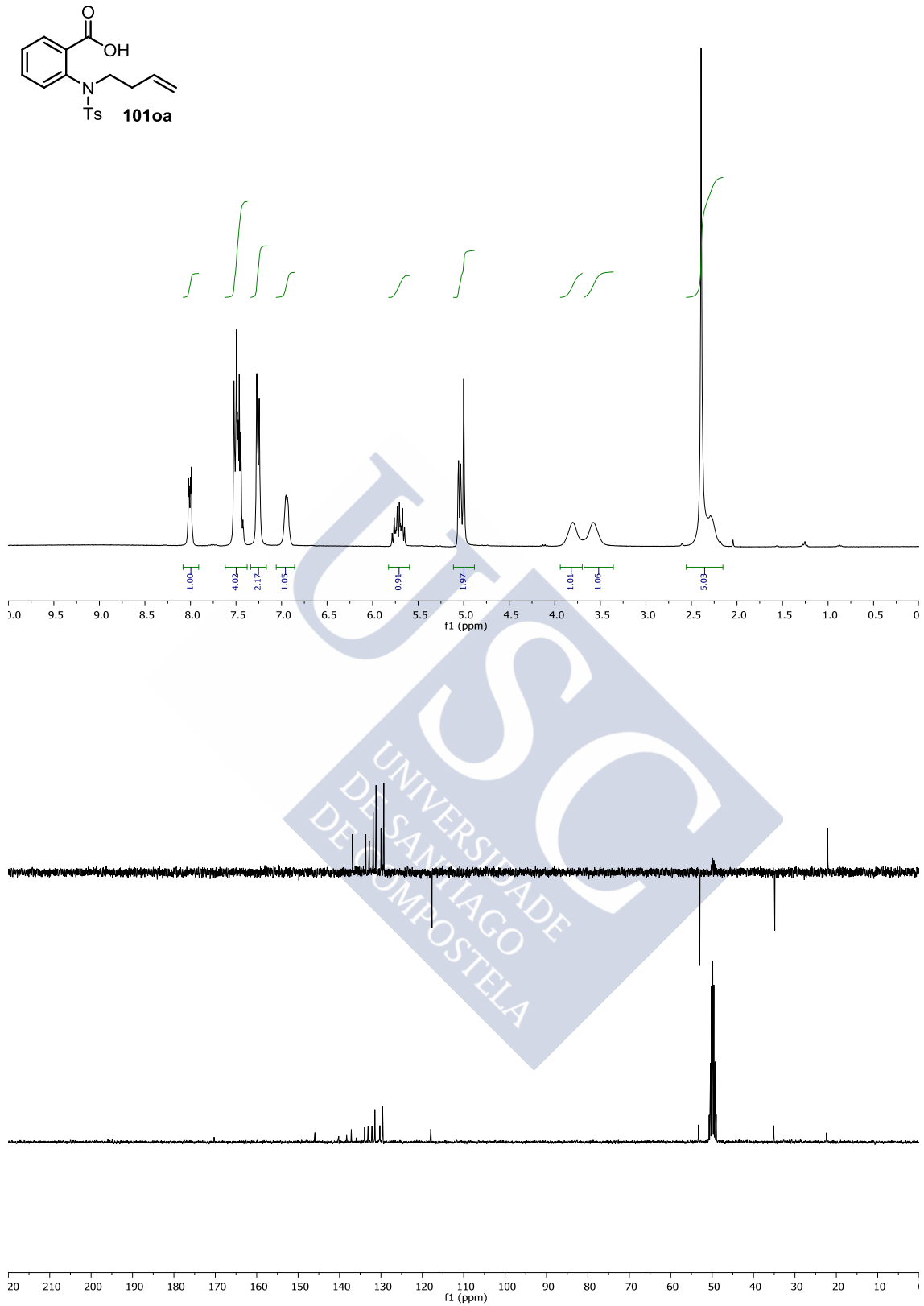


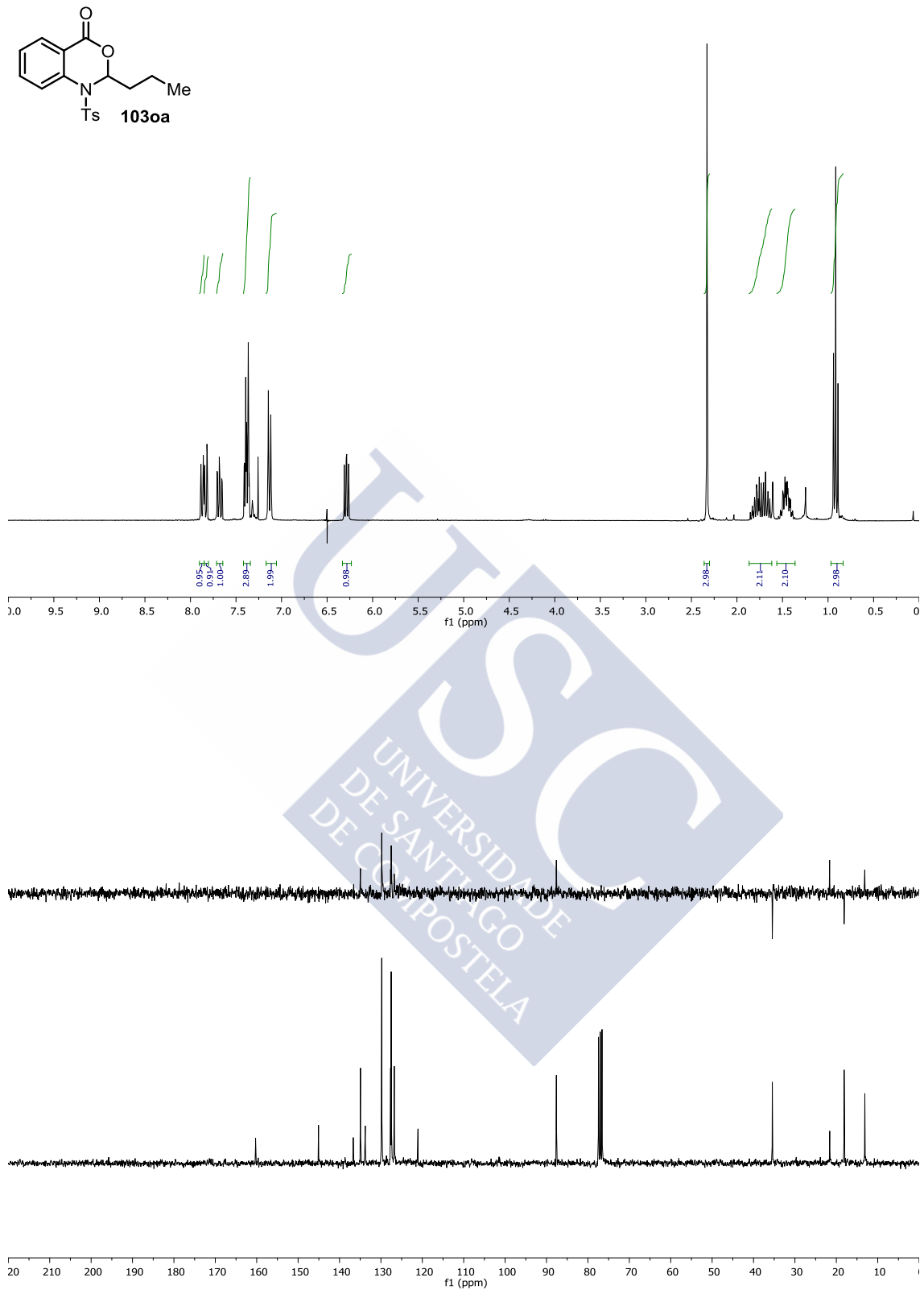


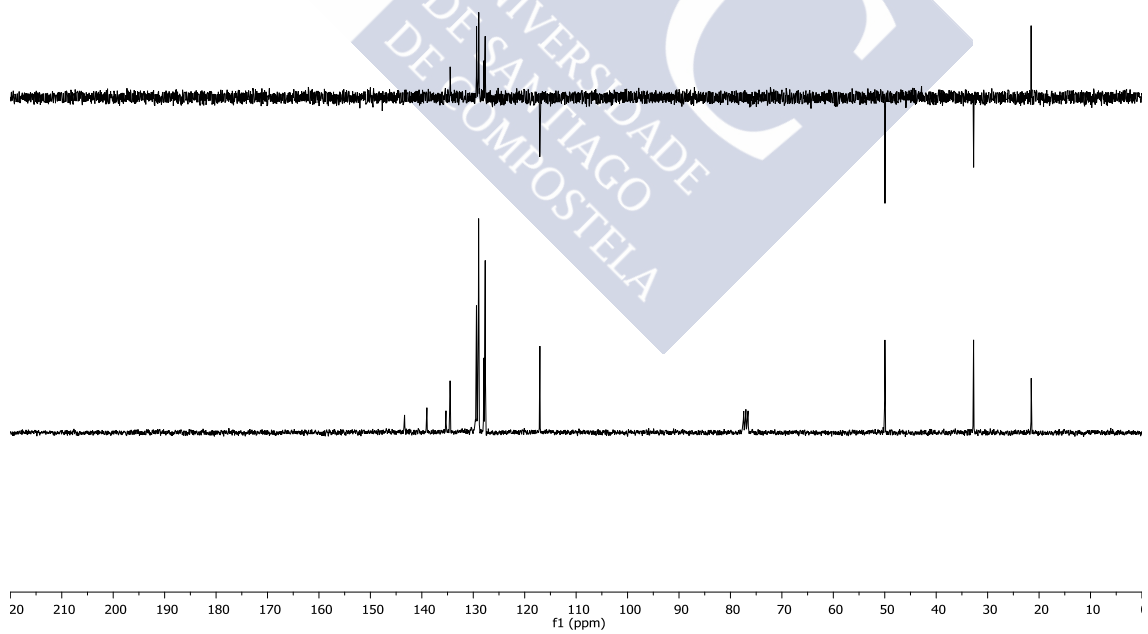
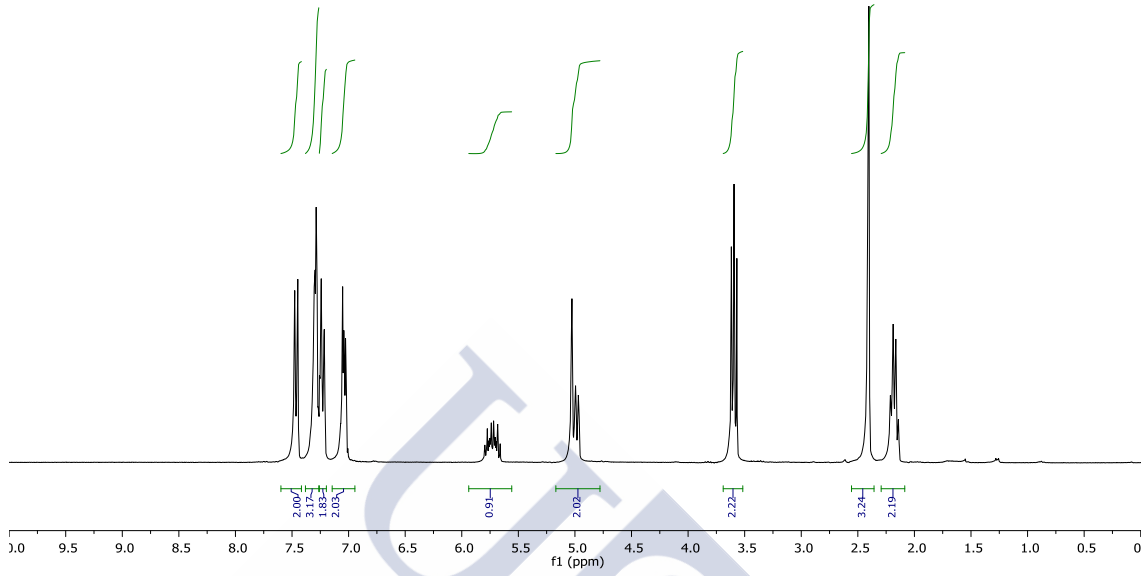
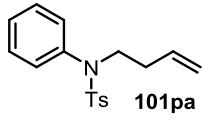


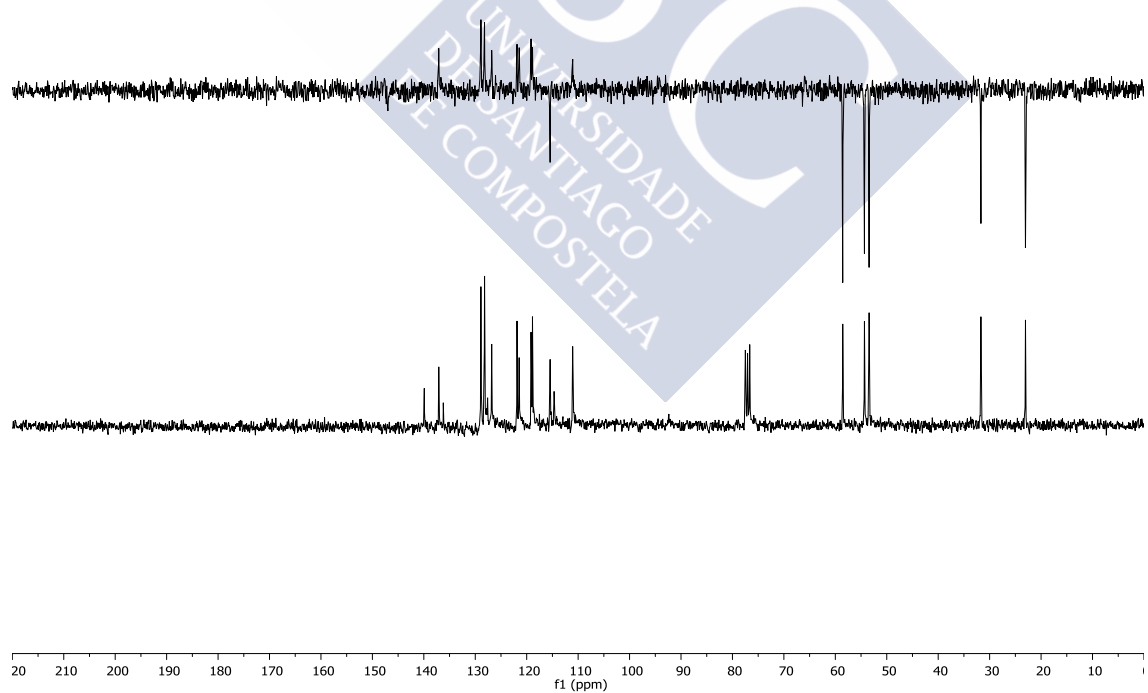
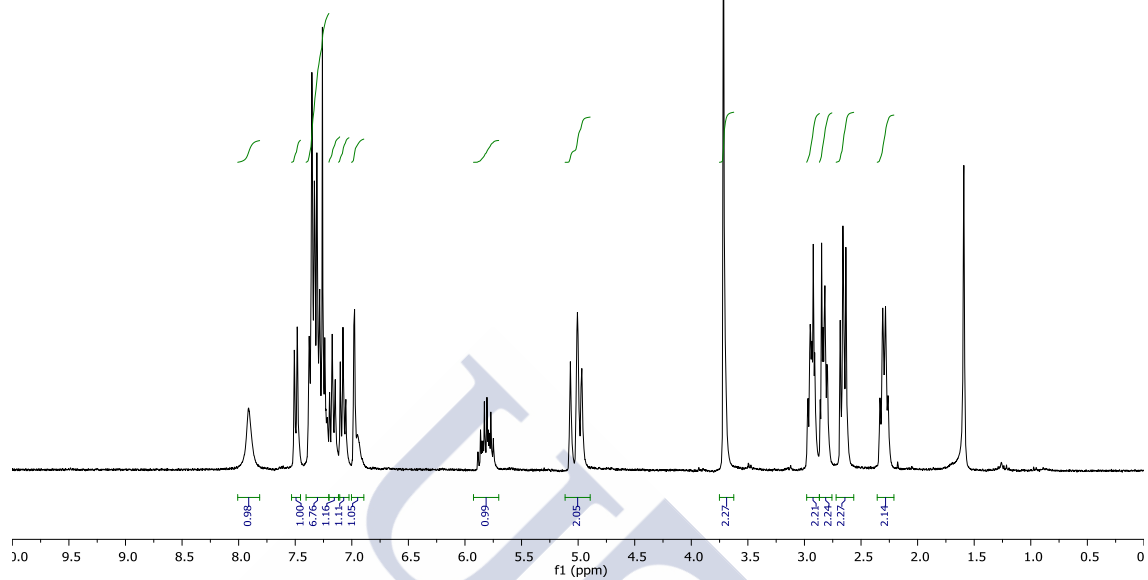
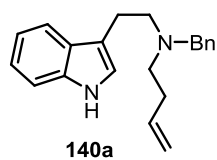


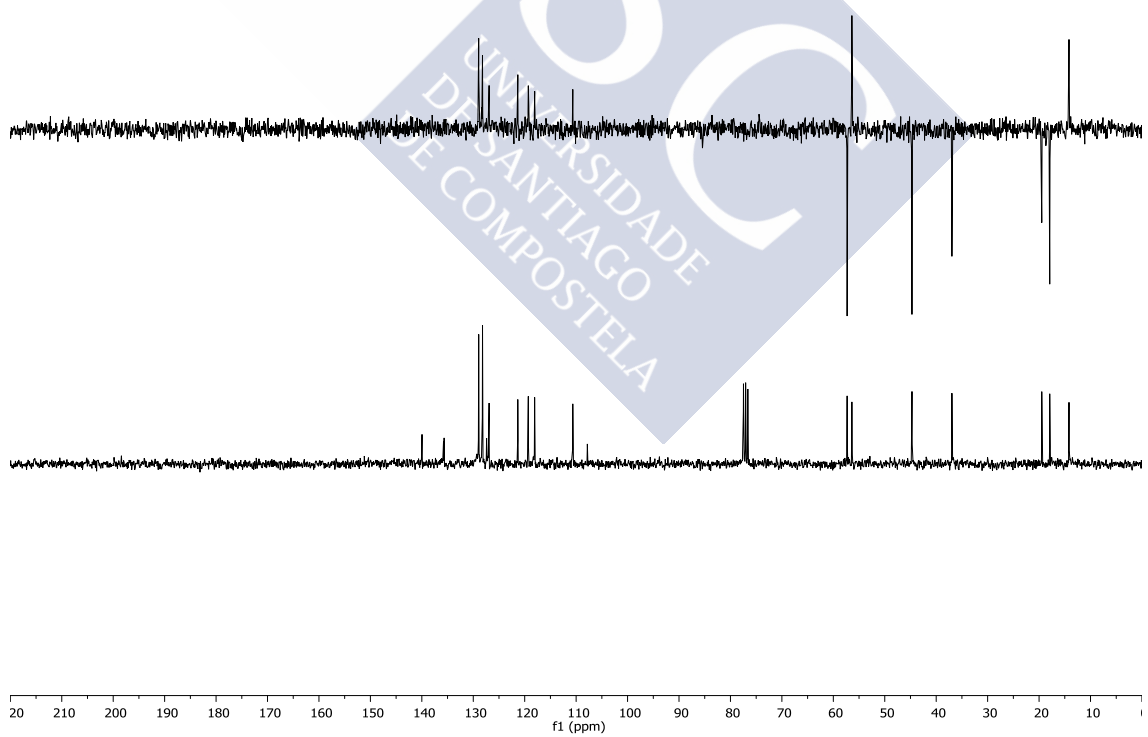
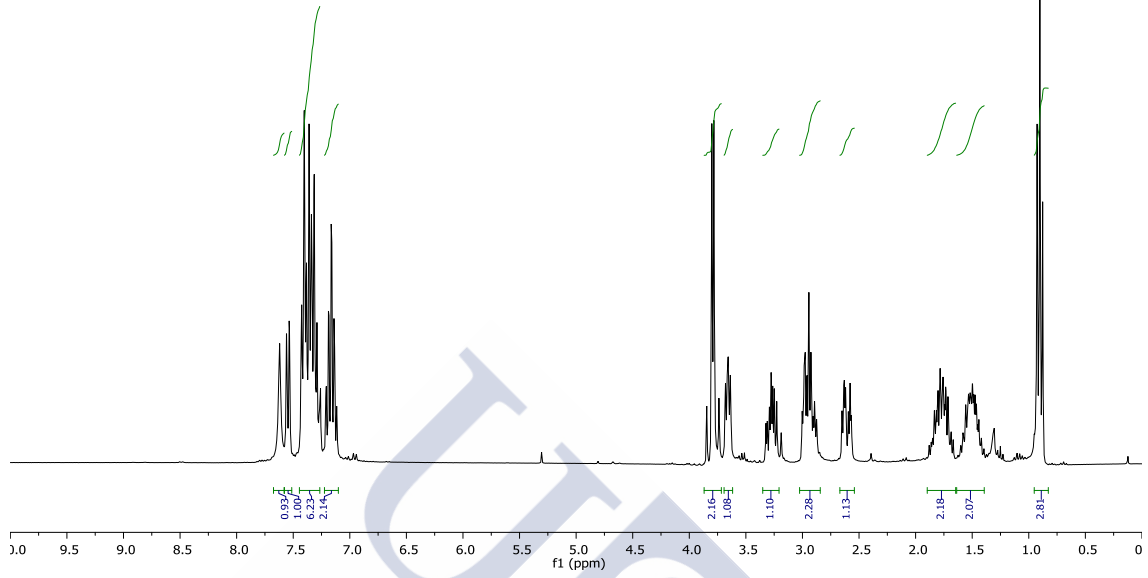
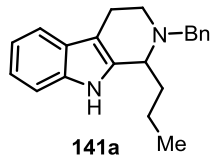


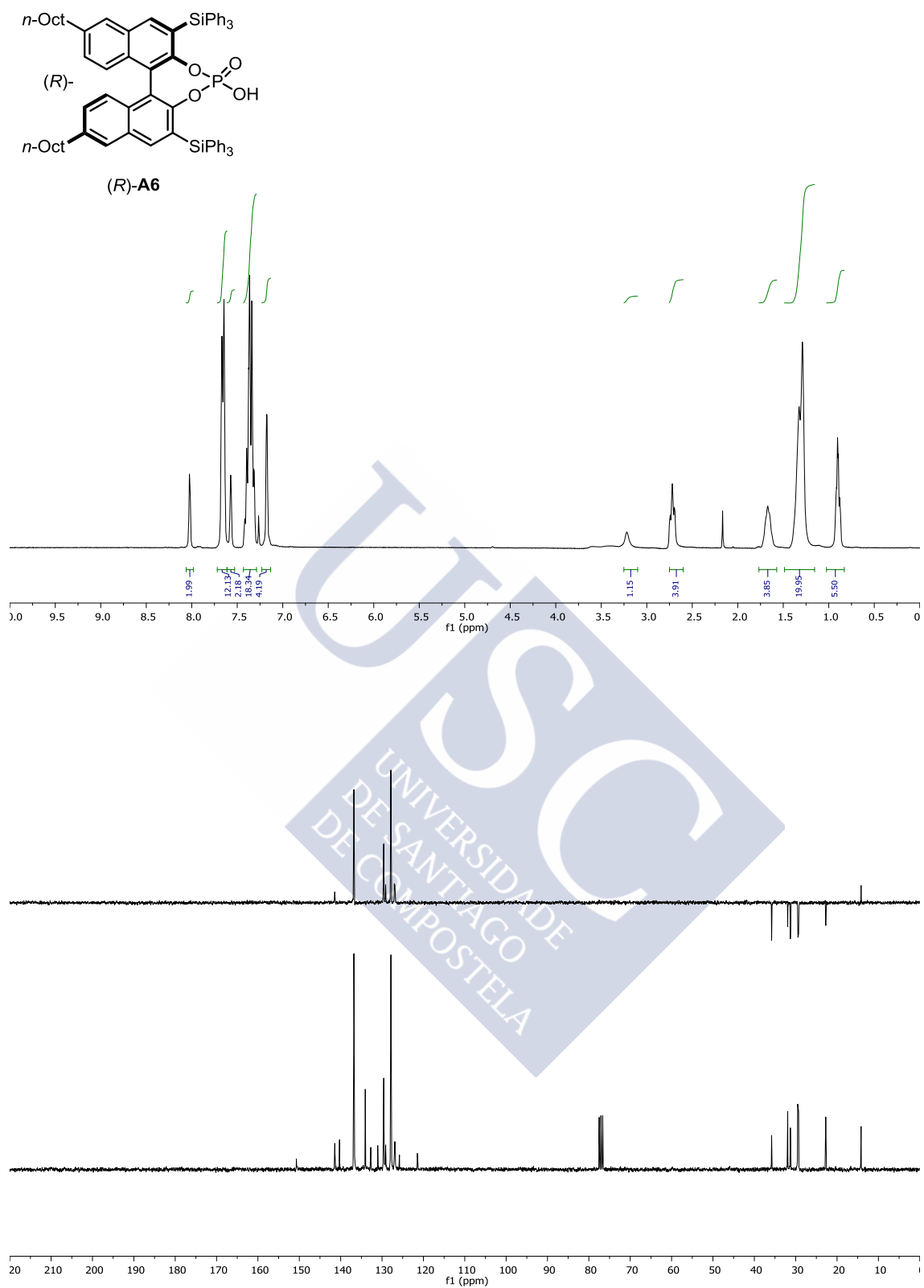












**II. Síntesis de heterociclos nitrogenados *via*
complejos π -alílicos metálicos**





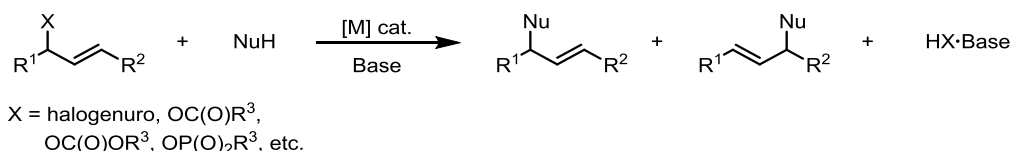


7. Introducción



7.1 Sustitución alílica catalizada por metales de transición

La reacción de sustitución alílica ocurre mediante un ataque nucleófilo a un electrófilo alílico, que típicamente es un halogenuro de alilo. El proceso puede dar lugar tanto a la formación de productos derivados de una sustitución S_N2 como S_N2' .



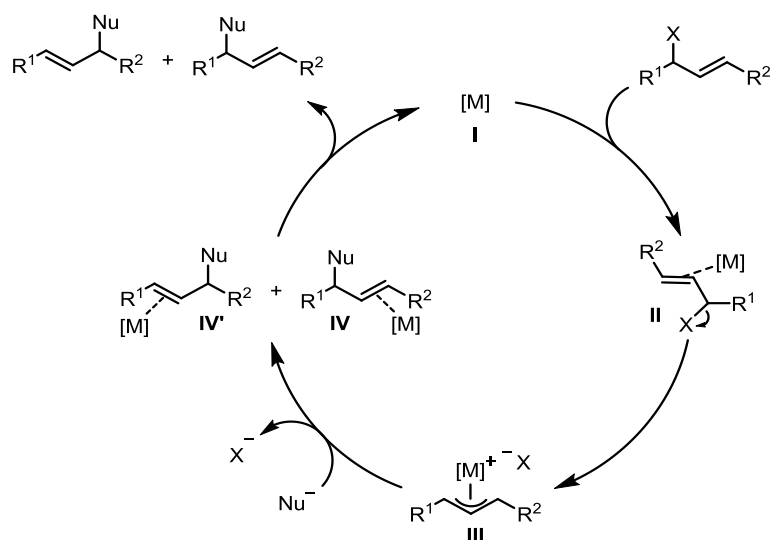
Esquema 73: Sustitución alílica catalítica.

Si bien la sustitución alílica ocurre sin necesidad de catalizador, se ha averiguado que la utilización de cantidades catalíticas de complejos de metales de transición acelera el proceso permitiendo de esta forma que la sustitución ocurra en condiciones mucho más suaves. El uso de catalizadores también ha permitido el empleo de electrófilos derivados de alcoholes alílicos (ésteres, carbonatos, fosfatos, etc.), más fácilmente accesibles que los halogenuros análogos.¹²⁴

El uso de la catálisis organometálica también ha permitido la síntesis enantioselectiva de compuestos alílicos mediante el empleo de ligandos quirales. La reacción asimétrica ha sido mayoritariamente estudiada con complejos de paladio, a tal punto que las sustituciones alílicas catalizadas por complejos de paladio tienen su propio nombre y son también llamadas reacciones de "Tsuji-Trost". La variedad de ligandos utilizados en la sustitución alílica asimétrica es inmensa. La razón de esto es que no se ha encontrado ningún ligando que de manera general permita la obtención de altas selectividades y que estas dependen en gran medida de los sustratos empleados. Por lo general, se ha necesitado optimizar las condiciones de reacción para cada combinación de electrófilo alílico y tipo de nucleófilo utilizado.¹²⁵

¹²⁴ Hartwig, J. F. Allylic Substitution. En *Organotransition Metal Chemistry from Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**, 967.

¹²⁵ a) Trost, B. M; Van Varanken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 359. b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. c) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 258.

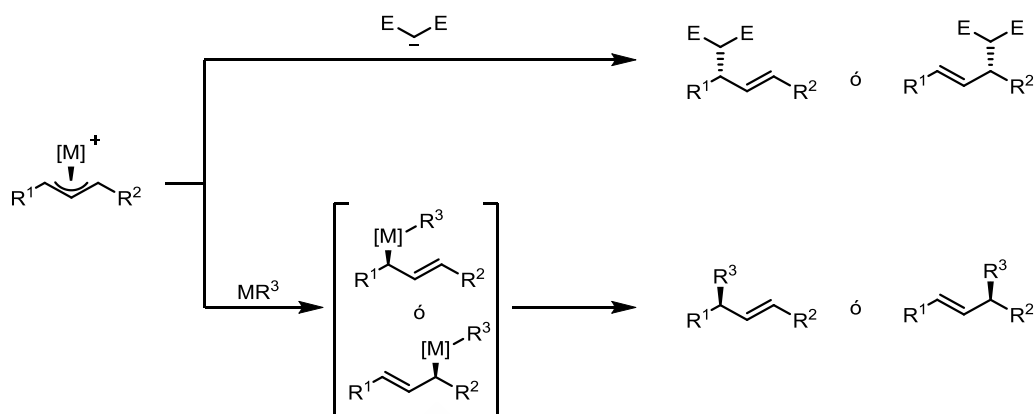


Esquema 74: Mecanismo general de la sustitución alílica catalítica.

El mecanismo de la sustitución alílica catalizada por metales de transición empieza con la coordinación del alqueno seguido de la adición oxidante del electrófilo al metal, mediante un mecanismo de tipo S_N2 , para formar un complejo η^3 -alilmetal cationico III. La formación de este intermedio es clave en el proceso dado que reacciona con grupos nucleófilos para dar los compuestos IV y IV' cuya descoordinación del alqueno da lugar a la formación a los productos de sustitución alílica (Esquema 74).

En función del grupo nucleófilo empleado, el ataque al complejo π -alílico III puede ocurrir mediante dos mecanismos diferentes. En la mayoría de ejemplos se utilizan nucleófilos "blandos", cuyos ácidos conjugados tienen un $pK_a < 25$, como por ejemplo nucleófilos carbonados con un grupo metileno disustituido con grupos electroattractores o nucleófilos nitrogenados. En este caso el ataque se produce en uno de los carbonos terminales del π -alilo y por la cara opuesta a la que ocupa el metal de transición. La sustitución con nucleófilos "duros", cuyos ácidos conjugados tienen un $pK_a > 25$, como por ejemplo los reactivos de Grignard, ocurre mediante el ataque nucleófilo al centro metálico. El producto es luego obtenido mediante la eliminación reductora del compuesto η^1 -alilo así generado. La principal consecuencia de estos dos mecanismos es que el ataque de un nucleófilo estabilizado a un intermedio π -alilo cationico ocurre con una inversión de configuración en el carbono terminal, mientras

que la reacción con nucleófilos no estabilizados transcurre con una retención de configuración (Esquema 75).¹²⁶



Esquema 75: Alquilación alílica con nucleófilos “blandos” y “duros”.

Según el mecanismo descrito hasta ahora, todo indica que la enantioselectividad de la reacción está determinada por la cara de la olefina por la cual se coordina el metal así como por el tipo de grupo nucleófilo utilizado. Sin embargo, esto no es completamente cierto debido a que el complejo η^3 -alilo intermedio está en un estado de equilibrio dinámico que puede conllevar su isomerización. Por ejemplo, el complejo alílico puede isomerizarse mediante un proceso de interconversión η^3 - η^1 - η^3 . En este caso, al estar bajo la forma η^1 -alílica, la rotación alrededor del enlace carbono-carbono permite la formación del η^3 -alilo con estereoquímica inversa (Esquema 76).



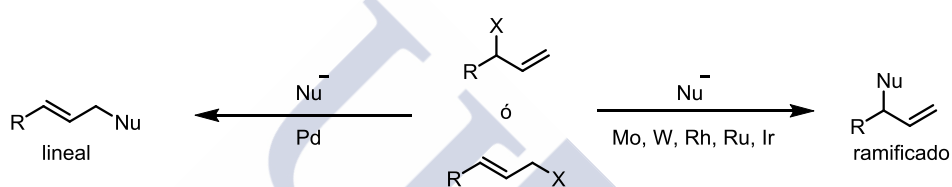
Esquema 76: Interconversión η^3 - η^1 - η^3 .

Otros procesos como la rotación alílica aparente o la transferencia del π -alilo a otro centro metálico pueden también ser responsables de la isomerización. El resultado final es que la selectividad de la reacción está determinada por los ligandos

¹²⁶ a) Hayashi, T.; Hagihara, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7767. b) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 117. c) Fiaud, J.-C.; Legros, J.-Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907.

coordinados al centro metálico capaces de discriminar entre los diferentes intermedios η^3 -alilos posibles.¹²⁷

La funcionalización de compuestos alílicos monosustituídos puede dar lugar a la formación de una mezcla de productos lineales y ramificados. La regioselectividad es determinada por el ataque nucleófilo a uno de los dos carbonos terminales del complejo η^3 -alilo. Generalmente el uso de complejos de molibdeno,¹²⁸ wolframio,^{128b} rodio,¹²⁹ rutenio¹³⁰ o iridio¹³¹ favorece el ataque al carbono más sustituido dando lugar a la formación de productos ramificados. Con complejos de paladio el ataque al carbono menos sustituido suele estar favorecido (Esquema 77).¹²⁷



Esquema 77: Regioselectividad de la funcionalización alílica con diferentes metales de transición.

Sin embargo, en este último caso la regioselectividad de la reacción también depende de varios factores como la estructura del fragmento alílico, del nucleófilo, de la simetría y el ángulo de mordedura del ligando bidentado así como parámetros electrónicos como el efecto *trans* debido a la geometría molecular plano cuadrada típicamente adoptada por los complejos de paladio(II).^{127, 132}

¹²⁷ Poli, G.; Prestat, G.; Liron, F.; Kammerer-Pentier, C. Selectivity in Palladium-Catalyzed Allylic Substitution. En *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *34*, 1.

¹²⁸ a) Moberg, C. *Org. React.* **2014**, *84*, 1. b) Moberg, C. Molybdenum-Catalyzed and Tungsten-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitutions. En *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *34*, 209.

¹²⁹ Leahy, D. K.; Evans, P. A. Rhodium(I)-Catalyzed Allylic Substitution Reactions and Their Applications to Target Directed Synthesis. En *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Wiley-VCH, **2005**, 191.

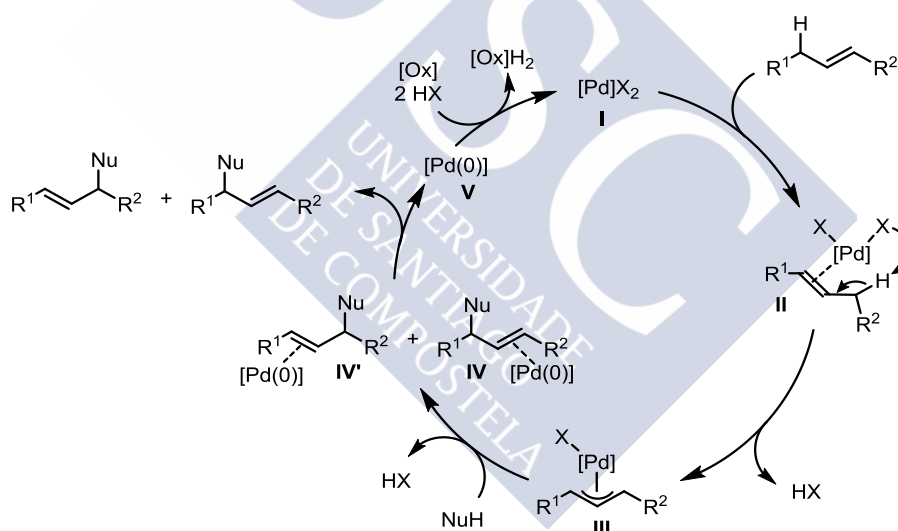
¹³⁰ Bruneau, C.; Achard, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 525.

¹³¹ a) Hartwig, J. F.; Pouy, M. J. Iridium Catalyzed Allylic Substitution. En *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *34*, 169. b) Qu, J.; Helmchen, G. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2539.

¹³² a) van Haarren, R. J.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; van Strijdonck, G. P. F.; Oevering, H.; Coussens, B.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3363. b) van Haarren, R. J.; Keeven, P. H.; van der Veen, L. A.; Goubitz, K.; van Strijdonck, G. P. F.; Oevering, H.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Inorg. Chim. Acta.* **2002**, *327*, 108.

7.2 Funcionalización mediante activación C-H alílica

Uno de los mayores inconvenientes que tiene la sustitución alílica es la necesidad en muchas ocasiones de prefuncionalizar la posición alílica de los sustratos con grupos electrófilos que acabarán formando parte de las cantidades estequiométricas de residuos generados. La funcionalización de enlaces C-H alílicos es un método mucho más directo y con alta economía atómica para formar el complejo π -alilo. Este tipo de reacción, que ha sido principalmente catalizada por complejos de Pd(II), transcurre mediante la rotura del enlace C-H alílico activado por la coordinación de un metal de transición al alqueno. La abstracción del átomo de hidrógeno es generalmente facilitado mediante su interacción con un ligando en la especie II. La funcionalización alílica ocurre mediante el ataque nucleófilo al π -alilo III así formado. Esto conlleva la reducción del metal, por lo que se necesita la presencia de un oxidante para regenerar la especie catalítica I (Esquema 78).¹³³



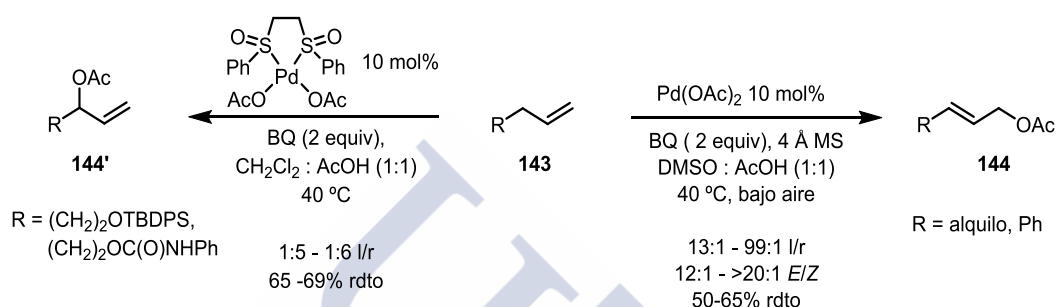
Esquema 78: Mecanismo general de la funcionalización C-H alílica catalizada por Pd(II).

La oxidación C-H alílica de ciclohexeno en ácido acético catalizada por complejos de Pd(II) es una reacción conocida desde los años 80.¹³⁴ Sin embargo, no fue hasta 2004

¹³³ Liu, G.; Wu, Y. Palladium-Catalyzed Allylic C-H Bond Functionalization of Olefins. En *Top. Curr. Chem.* **2009**, 292, 195.

¹³⁴ a) Heumann, A.; Reglier, M.; Waegell, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1982**, 21, 366. b) Heumann, A.; Åkermark, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 453. c) McMurry, J. E.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4187.

cuando el grupo de White publicó por primera vez la acetilación de alquenos terminales mediante el uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador y benzoquinona (BQ) como oxidante.¹³⁵ La coordinación de grupos sulfóxido al paladio ha resultado ser un elemento clave en este proceso. Al efectuar la reacción en presencia de DMSO como co-disolvente se observó la formación del acetato alílico terminal **144**. Mientras que al sustituir el DMSO por un ligando de tipo disulfóxido se obtuvo mayoritariamente el producto ramificado **144'** (Esquema 79).



Esquema 79: Funcionalización C-H alílica con ácido acético publicada por White.

Posteriormente se desarrolló la funcionalización C-H alílica para formar nuevos enlaces C-C,¹³⁶ C-O¹³⁷ y C-N¹³⁸ de manera regioselectiva. La versión asimétrica de la reacción aún está poco estudiada; sin embargo, recientemente el grupo de White ha logrado la síntesis enantioselectiva de isocromanos mediante el uso de un ligando de tipo sulfóxido-oxazolidina (Esquema 80).¹³⁹

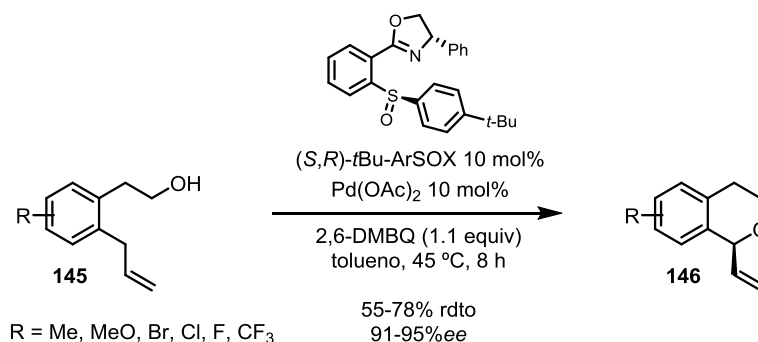
¹³⁵ Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346.

¹³⁶ a) Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901. b) Young, A. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090. c) Howell, J. M.; Liu, W.; Young, A. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5750.

¹³⁷ a) Gormisky, P. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12584. b) Kondo, H.; Yu, F.; Yamaguchi, J.; Liu, G.; Itami, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4212.

¹³⁸ a) Patillo, C. C.; Strambeanu, I. I.; Calleja, P.; Vermeulen, N. A.; Mizuno, T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1265. b) Vemula, S. R.; Kumar, D.; Cook, G. R. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5295. c) Xu, C.; Wu, Z.; Chen, J.; Xie, F.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1904.

¹³⁹ Ammann, S. E.; Liu, W.; White, M. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9571.



Esquema 80: Síntesis asimétrica de isocromanos mediante funcionalización C-H alílica intramolecular publicada por White.

7.3 Alilación a partir de 1,3-dienos y alenos

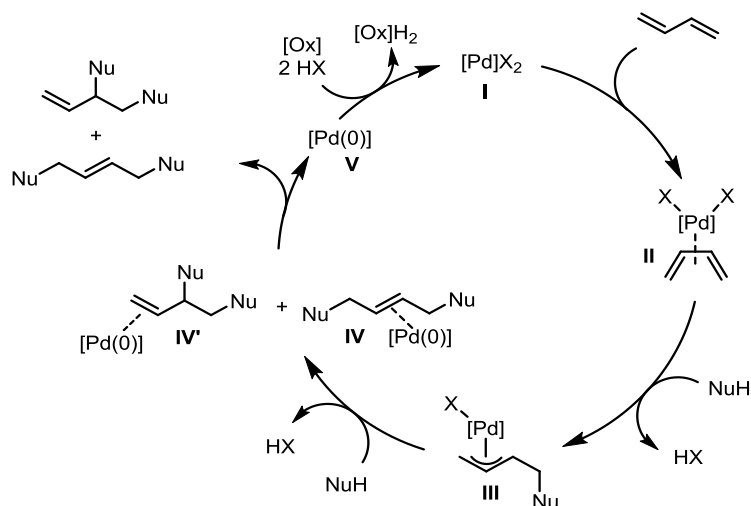
Otra manera de formar complejos π -alilo es a partir de 1,3-dienos y alenos. El intermedio electrófilo puede ser obtenido tanto mediante nucleometalación, carbometalación o hidrometalación. Todos estos métodos destacan por su economía atómica y el uso de sustratos disponibles de manera abundante.

7.3.1 Funcionalización alílica mediante nucleometalación de dienos

La coordinación de un metal de transición a una olefina ha sido utilizada para aumentar la electrofilia del doble enlace carbono-carbono. El ataque nucleófilo a este tipo de complejos es parte de numerosos procesos catalíticos empleados para la funcionalización de olefinas.¹⁴⁰

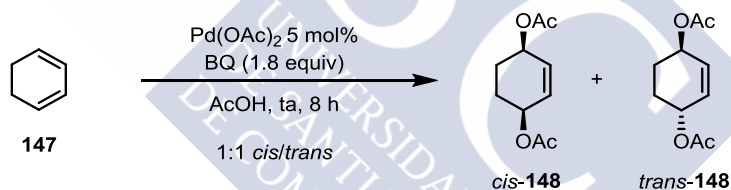
La reacción con 1,3-dienos ha dado lugar a productos de doble funcionalización. Esto se debe al hecho de que el ataque nucleófilo a un dieno que está coordinado a un metal de transición II genera un complejo π -alilo III, el cual puede ser atrapado mediante un segundo ataque nucleófilo. Una vez más, este tipo de reacciones ha sido realizado mediante el uso de complejos de paladio(II). El ataque nucleófilo al π -alilo III conlleva la reducción a Pd(0), por lo que la reacción necesita un oxidante para regenerar la especie catalítica I (Esquema 81).

¹⁴⁰ a) Hartwig, J. F. Hydrofunctionalization and Oxidative Functionalization of Olefins. En *Organotransition Metal Chemistry from Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**, 667. b) McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981.



Esquema 81: Funcionalización alílica mediante nucleopaladación de 1,3-dienos.

Este tipo de reactividad ha sido en un primer lugar aplicado a la 1,4-diacetoxilación del 1,3-ciclohexadieno **147** en ácido acético, empleando Pd(OAc)₂ como catalizador y benzoquinona como agente oxidante. La reacción es regioselectiva para la formación del producto 1,4-disustituido pero da lugar a la mezcla de estereoisómeros *cis*-**148** y *trans*-**148** (Esquema 82).¹⁴¹

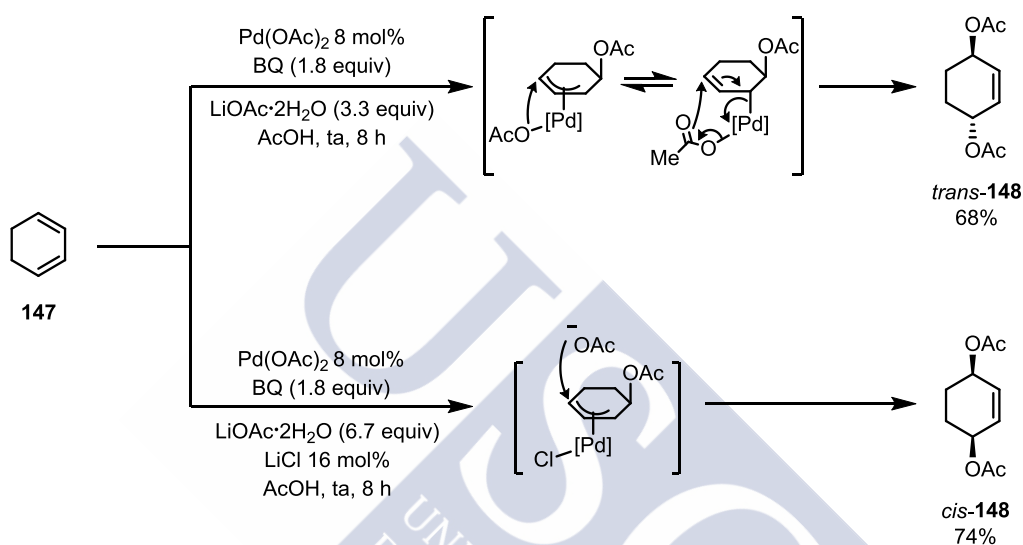


Esquema 82: 1,4-Diacetoxilación catalítica de 1,3-ciclohexadieno.

El grupo de Bäckvall describió la 1,4-diacetoxilación catalítica de dienos cíclicos podía ser efectuada de manera estereoselectiva. Este grupo averiguó que, bajo las mismas condiciones, se podía obtener selectivamente el compuesto *trans*-**148** efectuando la reacción en presencia de LiOAc. Sin embargo la adición de pequeñas cantidades de LiCl es suficiente para cambiar la selectividad de la reacción y formar el *cis*-**148**. Este resultado se explica por el modo de ataque al complejo π-alilpaleado intermedio. Un exceso de LiOAc favorece un ataque interno del π-alilo mediante una migración del ligando acetato. Sin embargo, la presencia de cloruro bloquea la coordinación del

¹⁴¹ a) Brown, R. G.; Davidson, J. M. *J. Chem. Soc. A* **1971**, 1321. b) Bäckvall, J.-E.; Nordberg, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4959.

acetato al paladio, por lo que en este caso el complejo π -alilo sufre un ataque por esfera externa del catión acetato (Esquema 83).^{141b,142} Para ello se han utilizado cantidades catalíticas de LiCl, dado que una mayor concentración de esta sal conlleva a la formación de productos de 1,4-acetoxicloración debido a que el cloruro compite con el acetato como grupo nucleófilo.¹⁴³ También se efectuó la 1,4-diacetoxilación de dienos acíclicos, pero en este caso los rendimientos fueron en general más bajos y con algunos sustratos se perdió la estereoselectividad debido a la isomerización del π -alilo.



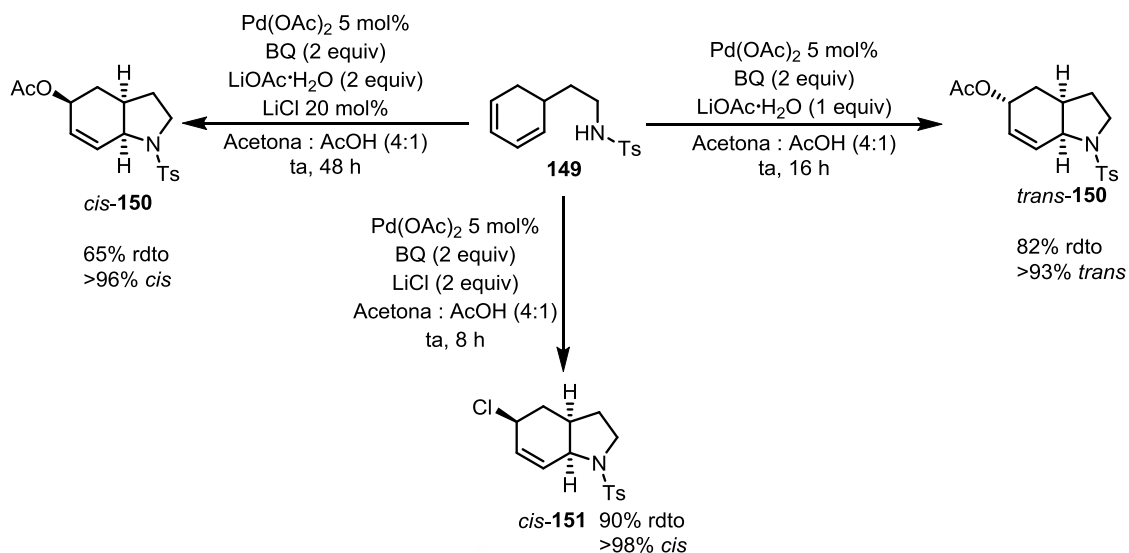
Esquema 83: 1,4-Diacetoxilación estereoselectiva.

La metodología fue posteriormente aplicada a la síntesis de heterociclos nitrogenados. En estos casos el paladio-alilo se genera mediante un ataque nucleófilo intramolecular del átomo de nitrógeno de una amida al ciclohexadieno coordinado. Luego, en función de la cantidad de LiCl presente, la reacción puede desembocar en la formación del producto *cis*-acetoxi (*cis*-150), *trans*-acetoxi (*trans*-150) o *trans*-cloro (*trans*-151) funcionalizado (Esquema 84).¹⁴⁴

¹⁴² Bäckvall, J.-E.; Bystörm, S. E.; Nordberg, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619.

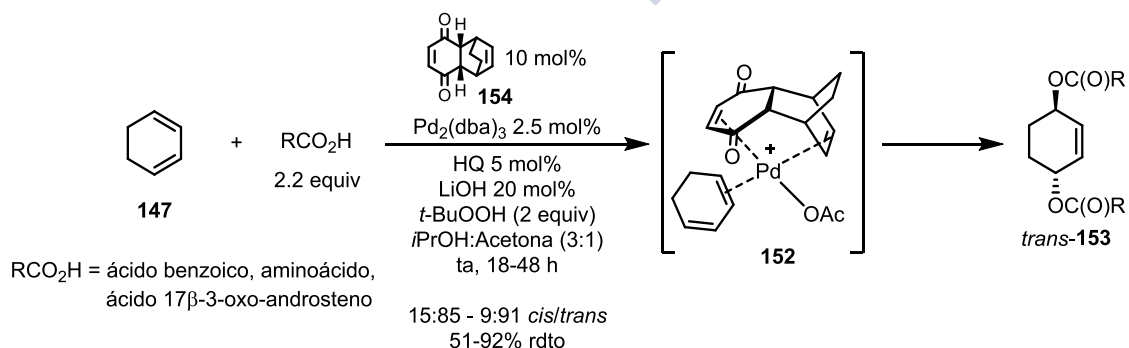
¹⁴³ a) Bäckvall, J.-E.; Nordberg, R. E.; Nyström, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1617. b) Bäckvall, J.-E.; Nyström, Nordberg, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3676.

¹⁴⁴ a) Bäckvall, J.-E.; Andersson P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3683. b) Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Stone, G. B.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2988.



Esquema 84: Síntesis estereoselectiva de heterociclos nitrogenados publicada por Bäckvall.

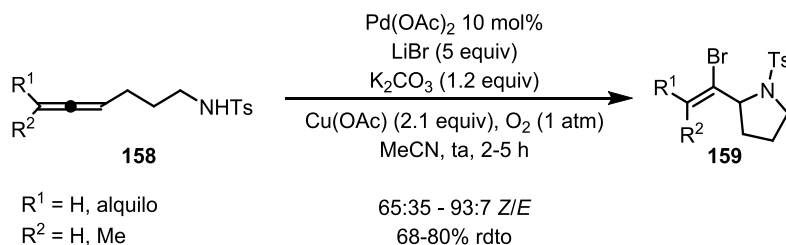
En estas reacciones es de especial importancia el uso de benzoquinona como oxidante. El empleo de otros oxidantes como el cloranil, 2,6-dimetilbenzoquinona o sales de cobre (II) no proporcionaron la formación de los productos en cantidades significativas. Bäckvall propone la posibilidad que la coordinación de la benzoquinona al Pd(II) aumente la electrofilia del paladio alilo.¹⁴² En un estudio más reciente, Eastgate demuestra que el dieno **154** formado por la reacción de Diels-Alder entre el 1,3-ciclohexadieno y la benzoquinona actúa como un ligando que encapsula el átomo de paladio y produce un ambiente en el que sólo un ligando acetato está presente en el momento de la activación del dieno. La alta reactividad observada podría entonces ser explicada por la naturaleza catiónica del intermedio **152** forzada por el ligando bidentado (Esquema 85).¹⁴⁵



Esquema 85: 1,4-Dicarboxilación del 1,3-ciclohexadieno publicada por Eastgate.

¹⁴⁵ Eastgate, M. D.; Buono, F. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5958.

generado mediante un ataque nucleófilo al carbono interno del sistema alénico.¹⁴⁸ Esta metodología también ha sido empleada en la síntesis de heterociclos nitrogenados (Esquema 87).



Esquema 87: Síntesis de pirrolidinas mediante difuncionalización 1,2 de alenos publicada por Bäckvall.

7.3.2 Funcionalización alílica mediante carbometalación de dienos

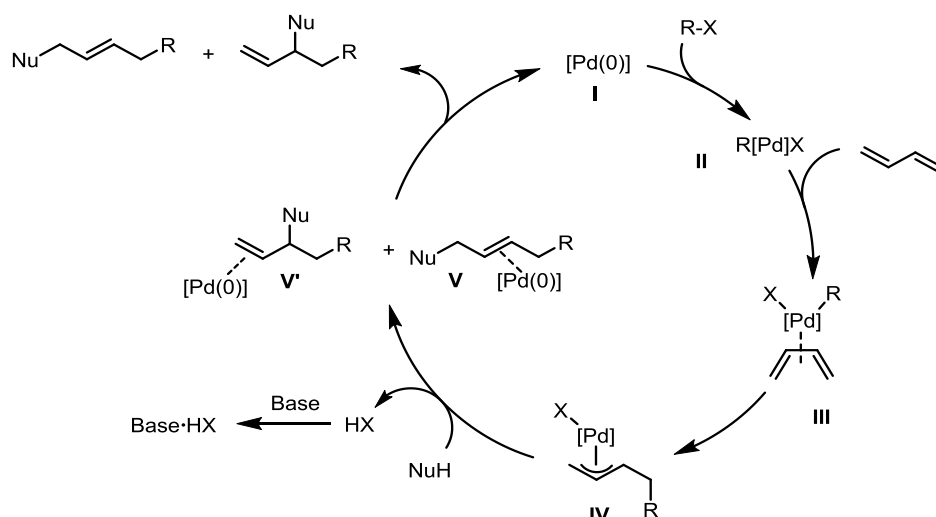
La carbometalación de alenos y 1,3-dienos ha sido utilizada para la formación de complejos π -alilos. De manera similar a la nucleometalación, el proceso ha sido generalmente catalizado con complejos de paladio y ha dado lugar a productos de doble funcionalización de dienos. La diferencia principal reside en que, salvo excepciones, esta metodología no precisa del uso de aditivos oxidantes dado que las reacciones transcurren mediante un ciclo Pd(0)/Pd(II) similar al de la reacción de Heck.¹⁴⁹

En primer lugar, la especie de paladio(II) **II** es generada mediante adición oxidante a un enlace RX. Tras coordinarse al dieno, una inserción en el doble enlace carbono-carbono genera el paladio alilo **IV**. El complejo η^3 -alilo puede reaccionar con nucleófilos para formar los complejos **V** ó **V'**. Finalmente, la descoordinación genera los productos doblemente funcionalizados y se regenera la especie catalítica **I** (Esquema 88). El mecanismo también puede ocurrir a partir de alenos de manera similar.¹⁵⁰

¹⁴⁸ a) Bäckvall, J.-E.; Jonasson, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 291. b) Jonasson, C.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3601. c) Jonasson, C.; Karstens, W. F. J.; Hiemstra, H.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1619. d) Jonasson, C.; Horváth, A.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9600.

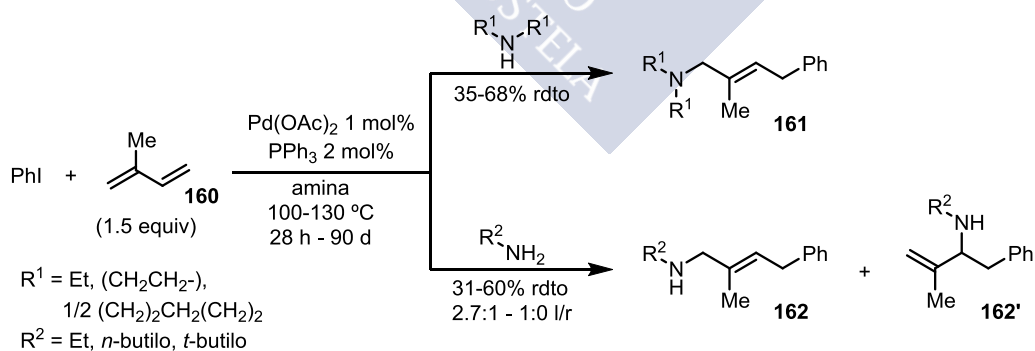
¹⁴⁹ a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *12*, 146. b) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345.

¹⁵⁰ Ma, S. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 197.



Esquema 88: Funcionalización alílica mediante carbopalladación de 1,3-dienos.

Si bien la funcionalización alílica mediante carbopalladación de 1,3-dienos ha sido primeramente observada por Heck,¹⁵¹ su descripción como una metodología sintética ha sido publicada por el grupo de Dieck.¹⁵² En este primer artículo se mostró la síntesis de alilaminas a través de la formación de un intermedio π -alilo obtenido a partir de isopreno y yodobenceno. El uso de trifenilfosfina como ligando hace que la regioselectividad de la reacción dependa del nucleófilo. Las aminas secundarias han dado lugar a la formación del producto lineal mientras que con aminas primarias se ha obtenido una mezcla de regioisómeros que depende del volumen del sustituyente de la amina (Esquema 89).

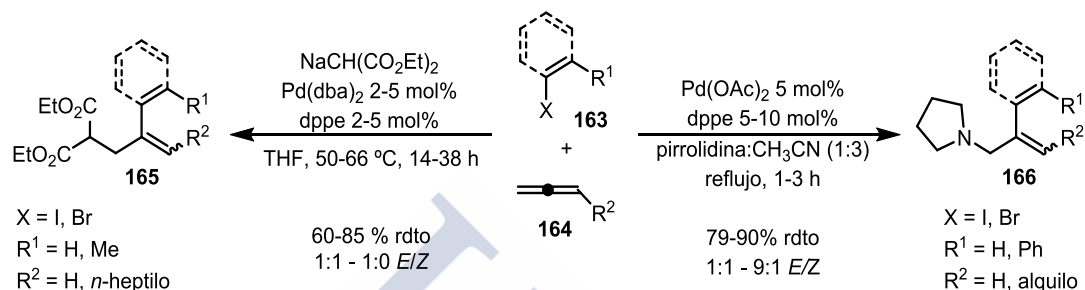


Esquema 89: Síntesis de alilaminas mediante carbopalladación de isoprenos publicado por Dieck.

¹⁵¹ a) Patel, B. A.; Dickerson, J. E.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 5018. b) Stakem, F. G.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3584.

¹⁵² O'Connor, J. M.; Stallman, B. J.; Clark, W. G.; Shu, A. Y. L.; Spada, R. E.; Stevenson, T. M.; Dieck, H. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 807.

La metodología también se ha extendido desde un principio al uso de alenos como sustratos de partida. En primer lugar el grupo de Tsuji publicó la síntesis catalítica de las *N*-alilpirrolidinas **166** mediante carbopaladación de dienos con yodobenceno o bromuros de vinilo.¹⁵³ Casi simultáneamente, el grupo de Gore también publicó una reacción similar pero utilizando malonato de etilo como especie nucleófila para formar los derivados alílicos **165** (Esquema 90).¹⁵⁴



Esquema 90: Funcionalización alílica mediante carbopaladación de alenos publicadas por Tsuji y Gore.

Tras estos ejemplos pioneros, la metodología ha sido ampliamente desarrollada para la síntesis de productos cíclicos.¹⁵⁵ Notablemente el grupo de Larock entre otros publicó la síntesis de una multitud de carbo- y heterociclos mediante el ataque nucleófilo a un intermedio paladio-alilo formado a través de la carbopaladación de 1,3-dienos¹⁵⁶ o de alenos.¹⁵⁷ En la gran mayoría de casos, el método ha sido empleado para la obtención

¹⁵³ Shimizu, I.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1984**, 233.

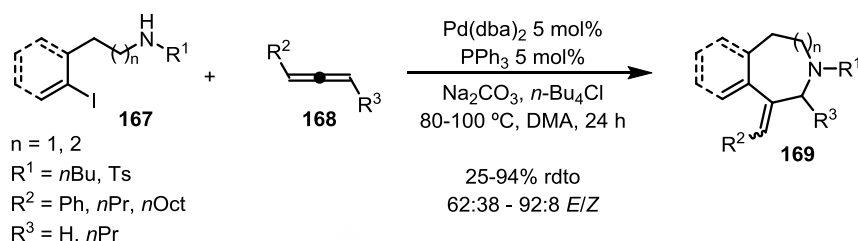
¹⁵⁴ a) Ahmar, M.; Cazes, B.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4505. b) Ahmar, M.; Barieux, J.-J.; Cazes, B.; Gore, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 513.

¹⁵⁵ Larock, R. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 111.

¹⁵⁶ a) Larock, R. C.; Harrison, L. W.; Hsu, M. H. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3662. b) Larock, R. C.; Barrios-Peña, N.; Narayanan, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3447. c) Larock, R. C.; Guo, L. *Synlett* **1995**, 465. d) Gagnier, S. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1525. e) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8599. f) Yoshida, M.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1979. g) Yeh, M.-C. P.; Tsao, W.-C.; Tu, L.-H. *Organometallics* **2005**, 24, 5909. h) Kamisaki, H.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2589.

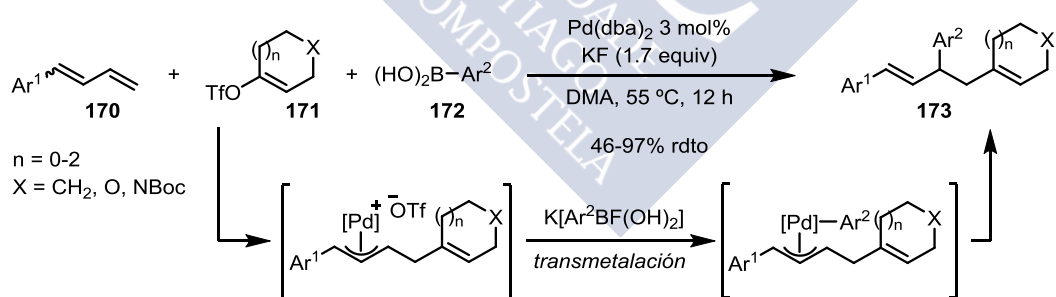
¹⁵⁷ a) Larock, R. C.; Barrios-Peña, N. G.; Fried, C. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2615. b) Larock, R. C.; He, Y.; Leong, W. W.; Han, X.; Refvik, M. D.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2154. c) Ma, S.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2000**, 117. d) Ma, S.; Zhao, S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2495. e) Ma, S.; Jiao, N.; Zhao, S.; Hou, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2837. f) Ma, S.; Jiao, N.; Yang, Q.; Zheng, Z. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6463. g)

de anillos de cinco o seis eslabones. Una excepción es la síntesis de heterociclos nitrogenados de tamaño medio publicada por el grupo de Larock.¹⁵⁸ En este ejemplo la carbopaladación del aleno **168** tras la adición oxidante en **167** da lugar a la formación de un intermedio paladio-alilo que es atrapado de manera intramolecular por la amina para dar los compuestos cíclicos **169** (Esquema 91).



Esquema 91: Síntesis de heterociclos nitrogenados de siete y ocho miembros publicada por Larock.

Además de ser atrapado por grupos nucleófilos, el paladio alilo intermedio obtenido tras la carbopaladación de dienos, también puede sufrir una transmetalación y ser así utilizado en procesos de acoplamiento cruzado. El grupo de Sigman ha desarrollado este tipo de acoplamiento cruzado tricomponente de 1,3-dienos con vinyl triflatos y ácidos borónicos.¹⁵⁹ Se han utilizado triflatos como electrófilos porque la inserción en el alqueno está favorecida al formarse especies de paladio con un carácter electrófilo, evitando así la obtención de productos de acoplamiento de Suzuki (Esquema 92).



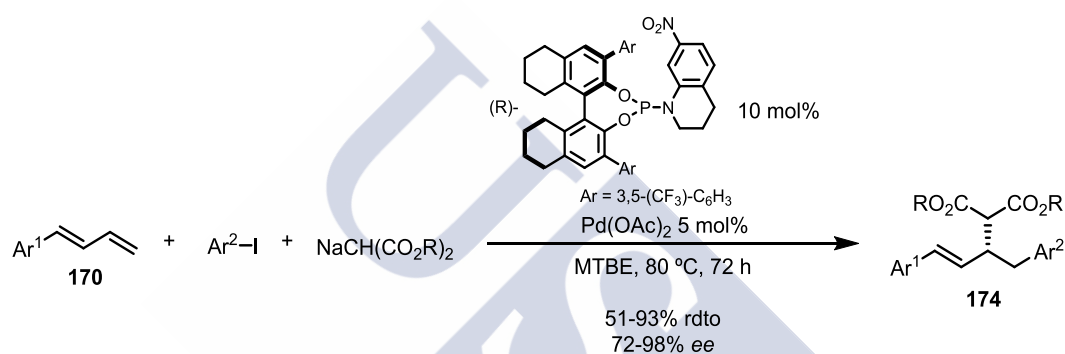
Esquema 92: Acoplamiento cruzado tricomponente publicado por Sigman.

Chakravarty, M.; Swamy, K. C. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9128. h) Beccalli, E. M.; Bernasconi, A.; Borsini, E.; Rigamonti, M.; Zecchi, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6923.

¹⁵⁸ Larock, R. C.; Tu, C.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6859.

¹⁵⁹ a) Liao, L.; Jana, R.; Urkalan, K. B.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5784. b) McCamant, M. S.; Liao, L.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4167. c) Stokes, B. J.; Liao, L.; Mendes de Andrade, A.; Wang, Q.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4666. d) McCamant, M. S.; Sigman, M. S. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1355.

La versión asimétrica de la funcionalización alílica mediante carbopaladación de dienos ha sido investigada por diferentes grupos utilizando ligandos quirales bidentados de tipo bifosfina, bisoxazolona o fosfino-oxazolona.¹⁶⁰ Sin embargo, los mejores resultados fueron obtenidos mediante el uso de fosforoamiditos quirales. El grupo de Gong describió la difuncionalización asimétrica de los dienos conjugados **170** con yoduros de arilo y malonatos.¹⁶¹ Además de enantioselectiva, la reacción también es regioselectiva favoreciendo la formación del producto 1,2-disustituido **174** (Esquema 93). Luego, el grupo de Han extendió el uso de fosforoamiditos quirales a la síntesis enantioselectiva de heterociclos mediante este procedimiento.¹⁶²



Esquema 93: Difuncionalización de 1,3-dienos asimétrica publicada por Gong.

El uso de halogenuros o triflatos orgánicos como electrófilos tiene el inconveniente de generar residuos bajo la forma de sales. Por este motivo se está desarrollando la difuncionalización de alenos y 1,3-dienos empleando electrófilos que permiten una economía atómica de la reacción muy alta.¹⁶³ Por ejemplo, el grupo de Huang describió el uso de aminaes para este propósito. La adición oxidante que tiene aquí lugar en el enlace carbono-nitrógeno libera un anión amiduro que también es incorporado en el dieno.^{163a,b} De esta manera la reacción tiene lugar sin generar residuos en cantidades

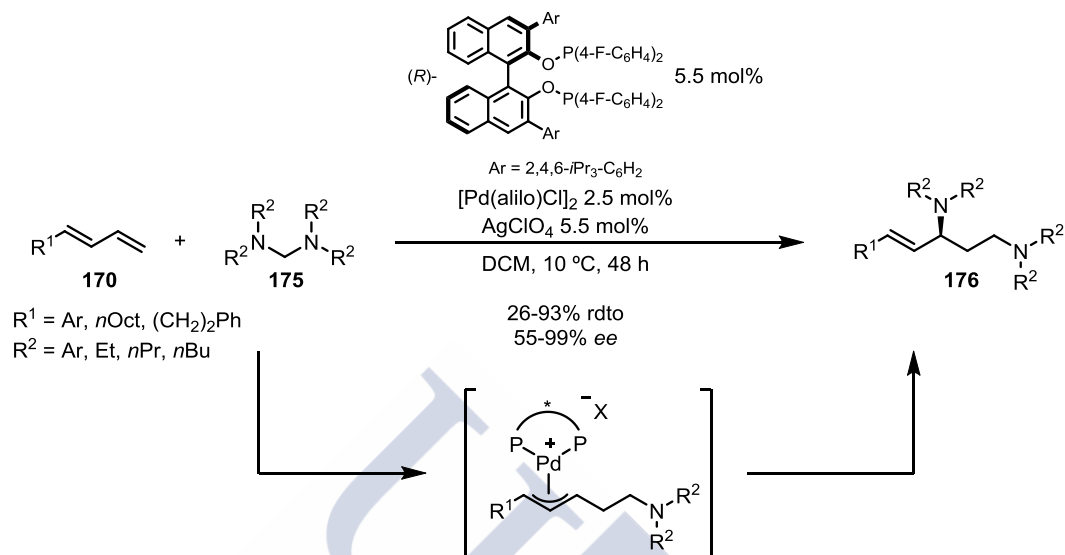
¹⁶⁰ a) Ohshima, T.; Kagechika, K.; Adachi, M.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7108. b) Zenner, J. M.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7312. c) Flubacher, D.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3867.

¹⁶¹ Wu, X.; Lin, H.-C.; Li, M.-L.; Li, L.-L.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13476.

¹⁶² Chen, S.-S.; Meng, J.; Li, Y.-H.; Han, Z.-Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9402.

¹⁶³ a) Hu, J.; Xie, Y.; Huang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7272. b) Liu, Y.; Xie, Y.; Wang, H.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4314. c) Wang, Y.; Li, Y.; Fan, Y.; Wang, Z.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11873.

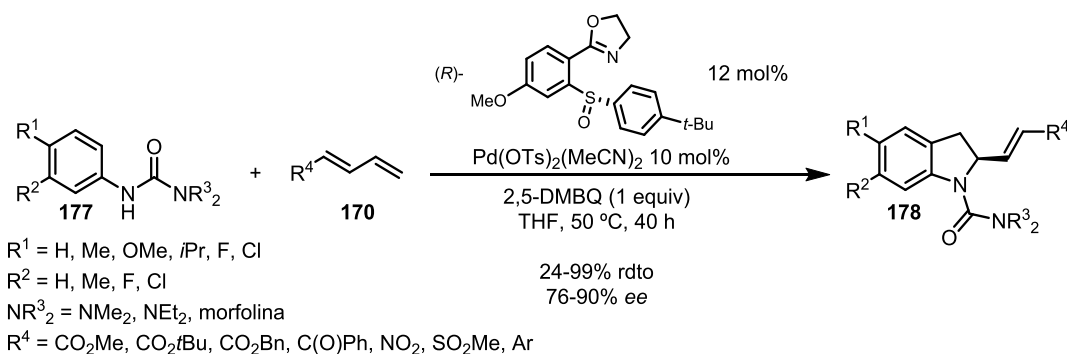
estequiométricas. Además, el uso del óxido de fosfina bidentado como ligando ha posibilitado la 1,2-aminometilación de 1,3-dienos de manera enantioselectiva (Esquema 94).



Esquema 94: 1,2-Aminometilaminación asimétrica de 1,3-dienos publicada por Huang.

Finalmente, la carbopaladación de dienos mediante activación C-H es otra forma de mejorar la economía atómica del proceso catalítico. Esto ha sido logrado usando anillos aromáticos funcionalizados con ureas para dirigir la activación C-H.¹⁶⁴ Además, se ha observado que la reacción funciona mucho mejor con dienos pobres en electrones. Si bien la reacción mediante activación C-H evita tener que funcionalizar el anillo aromático con halogenuros o grupos triflato, la difuncionalización en estos casos transcurre mediante un mecanismo Pd(II)/Pd(0), por lo que se necesite añadir un oxidante en cantidades estequiométricas para regenerar la especie catalítica inicial. La versión asimétrica fue publicada recientemente por el grupo de Han empleando un ligando bidentado de tipo sulfóxido-oxazolona (Esquema 95).^{164c}

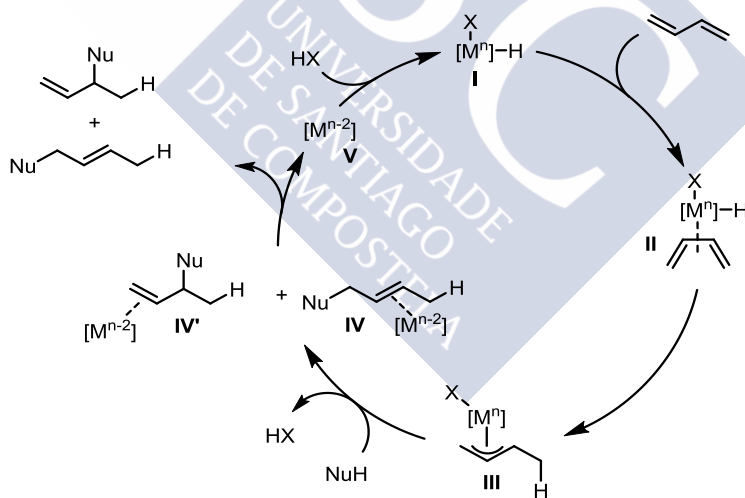
¹⁶⁴ a) Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066. b) Bai, L.; Wang, Y.; Ge, Y.; Liu, J.; Luan X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1734. c) Chen, S.-S.; Wu, M.-S.; Han, Z.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 6641.



Esquema 95: Difuncionalización asimétrica de 1,3-dienos mediante activación C-H publicado por Han.

7.3.3 Funcionalización alílica mediante hidrometalación de dienos

En la primera parte de este trabajo de tesis ya se ha comentado sobre la capacidad de los hidruros metálicos para insertarse en olefinas dando lugar a intermedios de tipo metal-alquilo. Cuando la β -inserción del hidruro ocurre en un 1,3-dieno o en un aleno se genera un complejo de tipo π -alilo. La reacción respeta totalmente el principio de economía atómica ya que ni se generan residuos bajo la forma de sales inorgánicas, ni se necesita la presencia de oxidantes en cantidades estequiométricas.

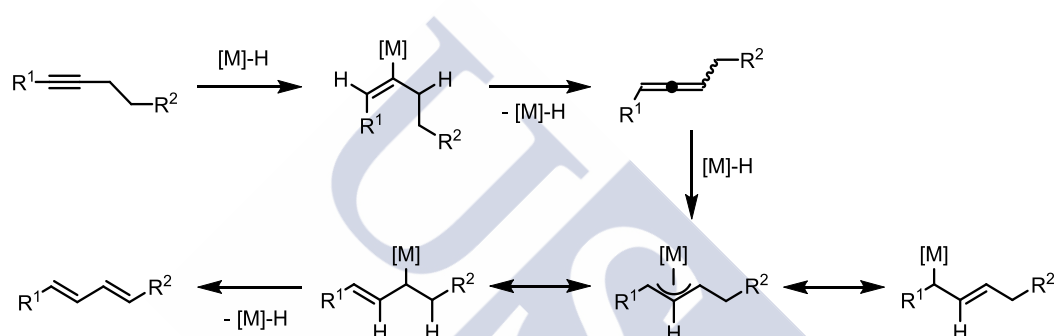


Esquema 96: Funcionalización alílica mediante hidrometalación de dienos.

El mecanismo de la funcionalización alílica mediante hidrometalación de dienos transcurre a partir de un metal hidruro I. Tras coordinarse al dieno, la β -inserción de hidruro da lugar a la formación del π -alilo III. Este intermedio es susceptible de sufrir un ataque nucleófilo pudiendo dar lugar a la formación del producto de funcionalización alílica lineal o ramificado. El metal hidruro I se regenera finalmente

mediante la adición oxidante del metal reducido **V** en un enlace H-X (Esquema 96), aunque la adición oxidante también puede ocurrir en el enlace Nu-H.

Otra de las ventajas que tiene la funcionalización alílica mediante este mecanismo es que permite el uso de alquinos como sustratos de partida.¹⁶⁵ Esto se debe a que los hidruros metálicos catalizan la isomerización de alquinos con protones en α en el aleno correspondiente.¹⁶⁶ También es posible que el aleno formado de esta manera se isomerice en 1,3-dieno (Esquema 97).^{166b-c} Por lo cual, en la funcionalización alílica mediante hidrometalación, ambos 1,3-dienos, alenos y alquinos α -protonados pueden ser utilizados como sustratos de partida.



Esquema 97: Isomerización de alquinos catalizada por hidruros metálicos.

La funcionalización alílica mediante hidrometalación ha sido estudiada con varios metales de transición. En este trabajo nos centraremos en los ejemplos catalizados por complejos de paladio y rodio.

7.3.3.1 Funcionalización alílica mediante hidropaladación de dienos y alquinos

La funcionalización alílica a partir de 1,3-dienos mediante hidropaladación ha sido relativamente poco desarrollada. La principal razón es que se ha observado que los complejos de paladio tienden a catalizar la telomerización de 1,3-dienos, siendo obtenidos los productos de funcionalización alílica generalmente de forma

¹⁶⁵ Haydl, A.; Breit, B.; Liang, T.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11312.

¹⁶⁶ a) Wolf, J.; Werner, H. *Organometallics* **1987**, *6*, 1164. b) Trost, B. M.; Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2301. c) Guo, C.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7549.

minoritaria.¹⁶⁷ Aún así, se ha realizado un cierto esfuerzo para la síntesis de alilaminas a partir de dienos conjugados. Se ha descubierto que la funcionalización alílica puede ser favorecida mediante el empleo de condiciones ácidas¹⁶⁸ o mediante el uso de algunos ligandos de fósforo bidentados.¹⁶⁹

La adición nucleófila a un intermedio paladio-alilo ha sido mayoritariamente descrita mediante la hidropaladación de alenos y de alquinos.¹⁷⁰ Esta química ha sido principalmente desarrollada por el grupo de Yamamoto, los mejores resultados fueron obtenidos utilizando una combinación de de paladio(0) con un ácido carboxílico como catalizador. Aunque la reacción puede funcionar sin él, la presencia del ácido de Brønsted facilita la generación del hidruro de paladio. La variedad de grupos nucleófilos empleados es amplia, se ha funcionalizado la posición alílica con metilenos activados con grupos electrotractores¹⁷¹ (malonatos, cianoesteres, disulfonilmetano,

¹⁶⁷ a) Tsuji, J. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 8. b) Dzhemilev, U. M.; Tolstikov, G. A.; Khusnutdinov, R. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 957.

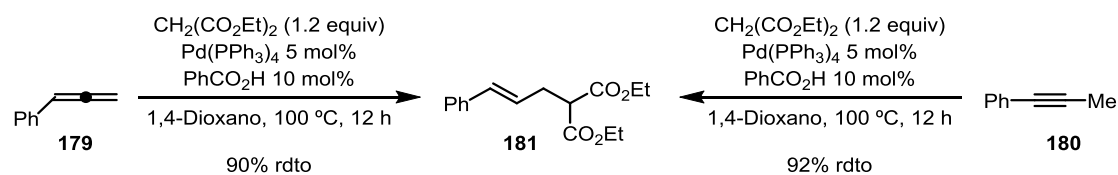
¹⁶⁸ a) Keim, W.; Röper, M.; Schieren, M. *J. Mol. Catal.* **1983**, *20*, 139. b) Armbruster, R. W.; Morgan, M. M.; Schmidt, J. L.; Lau, C. M.; Riley, R. M.; Zabrowski, D. L.; Dieck, H. A. *Organometallics* **1986**, *5*, 234. c) Löber, O.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4366.

¹⁶⁹ a) Minami, T.; Okamoto, H.; Ikeda, S.; Tanaka, R.; Ozawa, F.; Yoshifuji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4501. b) Johns, A. M.; Liu, Z.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7259. c) Jahromi, B. T.; Kharat, A. N.; Zamanian, S.; Bakhoda, A.; Mashhayekh, K.; Khazaeli, S. *Appl. Catal., A* **2012**, *433-434*, 188. d) Banerjee, D.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1630. e) Banerjee, D.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 368.

¹⁷⁰ Yamamoto, Y.; Radhakrishnan, U. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 199.

¹⁷¹ Alilación con alenos: a) Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Asao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6019. b) Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Fujiwara, N.; Asao, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2811. c) Trost, B. M.; Gerusz, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5156. d) Besson, L.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3853. e) Patil, N. T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y. *Synthesis* **2004**, 2186. Alilación con alquinos: f) Kadota, I.; Shibuya, A.; Gyoung, Y. S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10262. g) Patil, N. T.; Kadota, I.; Shibuya, A.; Gyoung, Y. S.; Yamamoto, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 800. h) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6478. i) Ni, C.; Hu, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7252. j) Yao, S.; Liu, J.; Yang, Z.; Gui, Q.; Chen, X.; Tan, Z.; Li, P. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 3165. k) Gao, S.; Liu, H.; Wu, Z.; Yao, H.; Lin, A. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1861.

etc.) (Esquema 98) y nucleófilos nitrogenados¹⁷² y oxigenados¹⁷³ (alcoholes, ácidos carboxílicos).



Esquema 98: Alilaciones de dietilmalonato con alenos y metilalquinos bajo las condiciones desarrolladas por el grupo Yamamoto.

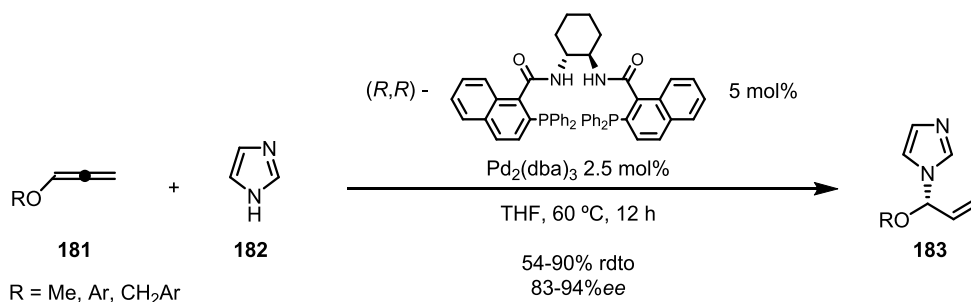
La reacción con alenos terminales o alquinos internos metilados catalizada por paladio da lugar generalmente a la formación de productos lineales debido a efectos estéricos. Sin embargo, en algunos casos la selectividad puede estar determinada por efectos electrónicos de los sustituyentes. El ejemplo más importante es el de la alilación con alcoxialenos, en los cuales se ha observado la formación selectiva de productos ramificados.¹⁷⁴ La razón es que en el intermedio π -alilo formado a partir de estos sustratos el átomo de oxígeno estabiliza la formación de una carga positiva en α , por lo cual un ataque nucleófilo a esta posición está favorecida. Esta regioselectividad ha sido aprovechada en el desarrollo de metodologías para la generación asimétrica de un

¹⁷² Alilación con alenos: a) Besson, L.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3857. b) Al-Masum, M.; Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6071. c) Tafazolian, H.; Samblanet, D. C.; Schmidt, J. A. R. *Organometallics*, **2015**, *34*, 1809. Alilación con alquinos: d) Kadota, I.; Shibuya, A.; Lutete, L. M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4570. e) Lutete, L. M.; Kadota, I.; Shibuya, A.; Yamamoto, Y. *Heterocycles* **2002**, *58*, 347. f) Patil, N. T.; Wu, H.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8745. g) Lu, C.-J.; Chen, D.-K.; Chen, H.; Wang, H.; Jin, H.; Huang, X.; Gao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5756.

¹⁷³ Alilación con alenos: a) Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3809. b) Patil, N. T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 569. Alilación con alquinos: c) Trost, B. M.; Brieden, W.; Baringhaus, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 1335. d) Kadota, I.; Lutete, L. M.; Shibuya, A.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6207. e) Zhang, W.; Haight, A. R.; Hsu, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6575.

¹⁷⁴ a) Yamamoto, Y.; Al-Masum, M. *Synlett* **1995**, 969.

nuevo centro estereogénico. Hasta ahora, esto se ha logrado empleando exclusivamente los ligandos quirales de Trost (Esquema 99).¹⁷⁵



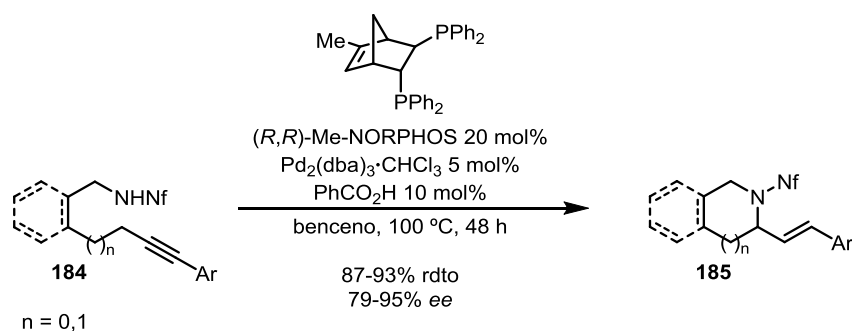
Esquema 99: Alilación asimétrica de imidazol con alcoxiolenos publicada por Gómez-Bengoia y Rutjes.

Otra opción para generar selectivamente productos ramificados mediante catálisis de paladio es el de efectuar la funcionalización alílica de manera intramolecular.¹⁷⁶ La síntesis asimétrica de compuestos cíclicos mediante la hidropaladación de alquinos ha sido hasta el momento únicamente estudiada por el grupo de Yamamoto. Mediante la utilización de ligandos bidentados de tipo (*R,R*)-NORPHOS se ha descrito la síntesis asimétrica de diversos carbociclos y heterociclos oxigenados y nitrogenados de cinco y seis miembros con una enantioselectividad generalmente moderada (Esquema 100).¹⁷⁷

¹⁷⁵ a) Trost, B. M.; Jäkel, C.; Plietker, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4438. b) Trost, B. M.; Simas, A. B. C.; Plietker, B.; Jäkel, C.; Xie, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7075. c) Trost, B. M.; Xie, J.; Sieber, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611. d) Bernar, I.; Fiser, B.; Blanco-Ania, D.; Gómez-Bengoia, E.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4211.

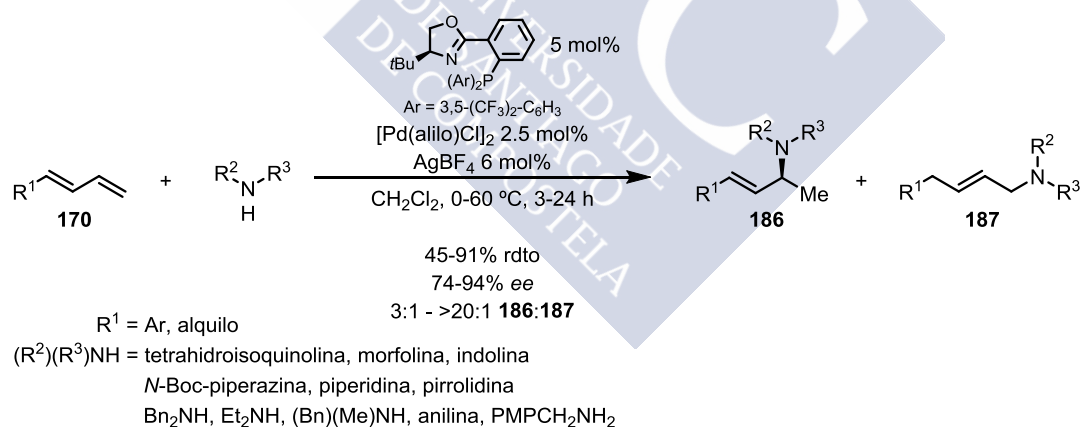
¹⁷⁶ a) Meguro, M.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7453. b) Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5421. c) Patil, N. T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2101. d) Patil, N. T.; Huo, Z.; Bajracharya, G. B.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3612. e) Huo, Z.; Patil, N. T.; Jin, T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 680. f) Ogiwara, Y.; Sato, K.; Sakai, N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5296.

¹⁷⁷ a) Lutete, L. M.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1622. b) Bajracharya, G. B.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4883. c) Patil, N. T.; Lutete, L. M.; Wu, H.; Pahadi, N. K.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4270. d) Patil, N. T.; Wu, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6577. e) Narsireddy, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9698.



Esquema 100: Síntesis asimétrica de heterociclos nitrogenados publicada por Yamamoto.

Finalmente, aunque la hidroaminación de 1,3-dienos haya sido la menos estudiada, recientemente el grupo de Malcomson publicó unos interesantes resultados.¹⁷⁸ En el trabajo se describió la síntesis asimétrica de las alilaminas **186** mediante el uso de un ligando fosfinooxazolidina (PHOX) electrodeficiente y de un agente atrapante de halogenuro (AgBF_4) para generar un complejo de paladio catiónico. Se observó también la formación del regioisómero **187**. Este producto proviene de la inserción del hidruro de paladio en el doble enlace carbono-carbono interno de **170**. Los 1,3-dienos sustituidos con grupos electroattractores han dado lugar a una mayor proporción de este tipo de β -inserción de hidruro (Esquema 101).



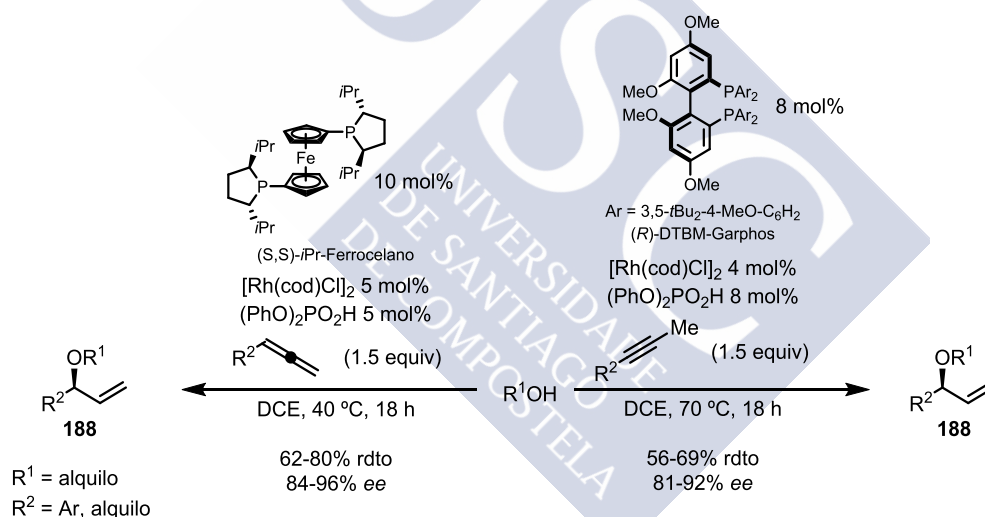
Esquema 101: Alilación asimétrica de aminas con 1,3-dienos publicada por Malcomson.

7.3.3.2 Funcionalización alílica mediante hidrorrodación de dienos y alquinos

La funcionalización alílica mediante hidrorrodación de dienos y alquinos da lugar a la obtención regioselectiva de productos ramificados. Por este motivo la alilación enantioselectiva catalizada por rodio, aunque sea más reciente, ha sido más

¹⁷⁸ Adamson, N. J.; Hull, E.; Malcomson, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7180.

desarrollada que la catalizada por paladio. Este tipo de reactividad ha sido sobre todo estudiada por el grupo de Breit, que empleó complejos de rodio(I) y fosfinas bidentadas para catalizar la alilación de una gran diversidad de grupos funcionales nucleófilos (ácidos carboxílicos, alcoholes, aminas, tioles, 1,3-dicetonas) con alenos y alquinos.¹⁷⁹ En estas reacciones la especie activa es un hidruro de rodio(III) que se genera mediante una adición oxidante en un enlace Nu-H. Cuando la acidez del grupo nucleófilo es demasiado baja, el hidruro de rodio(III) se genera empleando un ácido de Brønsted como cocatalizador. El ligando quiral empleado depende tanto del grupo nucleófilo como del tipo de agente alilante utilizado. Por ejemplo, la alilación de alcoholes con alenos para dar éteres alílicos ha sido efectuada de forma enantioselectiva empleando como ligando el (*S,S*)-*i*Pr-Ferrocenano, mientras que la misma reacción con alquinos ha necesitado el uso de (*R*)-DTBM-Garphos (Esquema 102).¹⁸⁰



Esquema 102: Alilación asimétrica de alcoholes publicada por Breit.

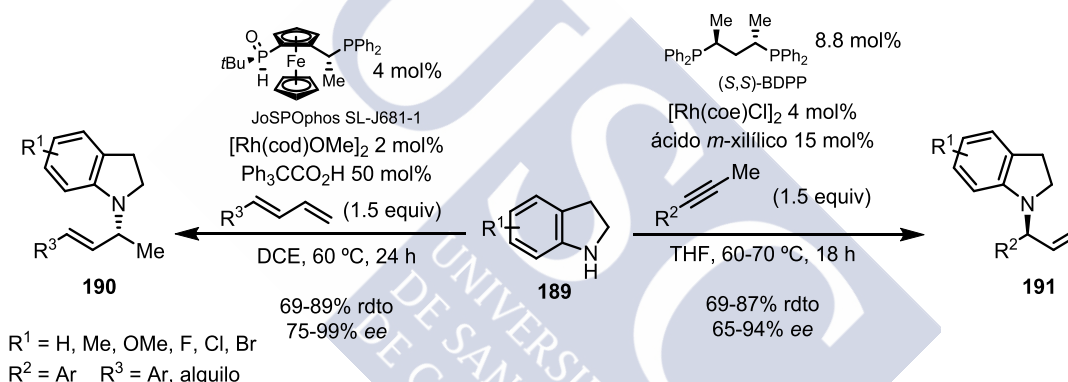
Los alenos han sido más empleados en alilaciones asimétricas que los alquinos. Esto se debe a que con estos sustratos el rodio-alilo intermedio es directamente obtenido después de una simple β -inserción de hidruro, por lo cual se pueden utilizar condiciones más suaves, haciendo así la alilación compatible con una mayor variedad de grupos nucleófilos y con más posibilidades de que la reacción ocurra con alta

¹⁷⁹ Koschker, P.; Breit, B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1524.

¹⁸⁰ Liu, Z.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8440.

enantioselectividad. La síntesis asimétrica de alilaminas mediante hidroaminación de alenos ha sido desarrollada por el grupo de Breit con particular énfasis.¹⁸¹ Para ello ha empleado como grupos nucleófilos anilinas, imidazoles, benzotriazoles, piridonas, arilhidrazinas, pirazoles, tetrazoles, purinas, piridazinonas y una cetimina primaria.

La alilación asimétrica con alquinos para formar alilaminas ha sido primeramente publicada por el grupo de Dong.¹⁸² Las condiciones son análogas a las descritas por Breit, utilizando cantidades catalíticas de un dímero de rodio(I), de una fosfina quiral bidentada y de un ácido de Brønsted. Posteriormente, este mismo grupo también ha descrito la alilación asimétrica con 1,3-dienos mediante una metodología similar.¹⁸³ Sin embargo, en ambos casos solo pudieron obtener buenos rendimientos y altas enantioselectividades a partir de las indolinas **189** (Esquema 103).



Esquema 103: Alilación de indolinas con alquinos y 1,3-dienos publicado por Dong.

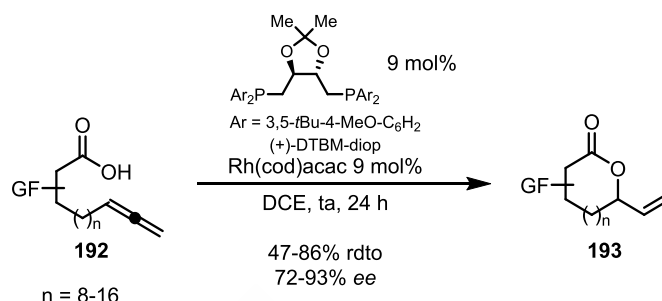
Finalmente, la síntesis de compuestos cíclicos mediante la alilación intramolecular catalizada por rodio ha sido hasta el momento escasamente descrita. La ciclación

¹⁸¹ a) Cooke, M. L.; Xu, K.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10876. b) Xu, K.; Thieme, N.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2162. c) Xu, K.; Thieme, N.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7268. d) Li, C.; Kähny, M.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13780. e) Xu, K.; Gilles, T.; Breit, B. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7616. f) Haydl, A. M.; Xu, K.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7149. g) Xu, K.; Raimondi, W.; Bury, T.; Breit, B. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10861. h) Xu, K.; Wang, Y.-H.; Khakyzadeh, V.; Breit, B. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3313. i) Thieme, N.; Breit, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1520. j) Parveen, S.; Li, C.; Hassan, A.; Breit, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2326. k) Schmidt, J. P.; Li, C.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 6531.

¹⁸² a) Chen, Q.-A.; Chen, Z.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8392. b) Haydl, A. M.; Hilpert, L. J.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6547.

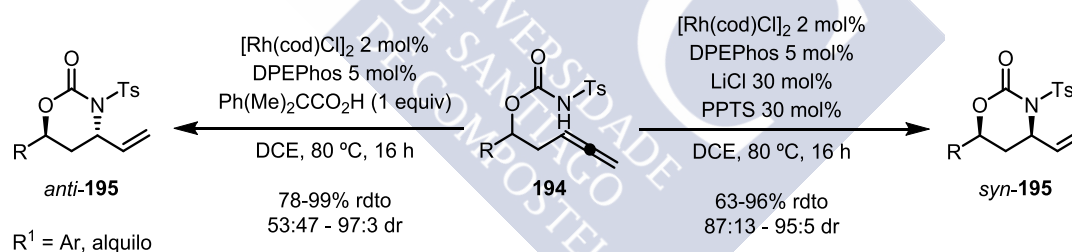
¹⁸³ Yang, X.-Y.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1774.

asimétrica ha sido únicamente desarrollada para la formación de macrolactonas a partir de ácidos carboxílicos sustituidos con un grupo alenilo **192** (Esquema 104). Para ello, el grupo de Breit utilizó condiciones similares a las de la reacción intermolecular, pero diluyendo la mezcla reactiva para evitar la dimerización de **192**.¹⁸⁴



Esquema 104: Macrolactonización asimétrica publicada por Breit.

El único ejemplo de ciclación mediante enlace carbono-nitrógeno también ha sido publicado por el grupo de Breit.¹⁸⁵ En este caso se trata de la ciclación diastereoselectiva de sulfonilcarbamatos sustituidos con un grupo alenilo para formar *N*-sulfonil-1,3-oxazin-2-onas. Dependiendo de los aditivos empleados la reacción puede dar lugar a la formación del diastereoisómero *sin* o *anti* (Esquema 105).



Esquema 105: Alilación intramolecular diastereoselectiva de sulfonilcarbamatos publicada por Breit.

La adición de una sal de litio aumenta la acidez de la sulfonilamina debido a la coordinación del catión alcalino al grupo carbonilo. Por lo cual, la generación del hidruro de rodio(III) mediante adición oxidante al enlace N-H está facilitada. Esto conlleva la posterior formación del enlace carbono-nitrógeno por eliminación reductora dando lugar al diastereoisómero *sin*. Sin embargo, en presencia de un ácido carboxílico la formación del enlace C-N ocurre por esfera externa mediante un ataque nucleófilo al rodio-alilo intermedio, lo que favorece la formación del producto *anti*.

¹⁸⁴ Ganss, S.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9738.

¹⁸⁵ Spreider, P. A.; Haydl, A. M.; Heinrich, M.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15569.

Esta reactividad es contraria a la observada en la 1,4-diacetoxilación de 1,3-ciclohexadienos de Bäckvall, en la cual la presencia del cloruro de litio impide la eliminación reductora y da lugar a la formación del producto *cis* (Esquema 83).



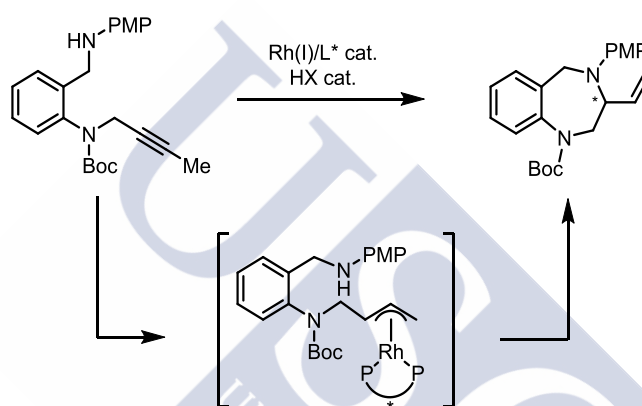




8. Objetivo



El objetivo del segundo capítulo de la tesis aborda la síntesis de heterociclos nitrogenados de siete miembros benzofusionados mediante alilación con alenos, 1,3-dienos y alquinos catalizadas por complejos de rodio y paladio. La síntesis de estos compuestos tiene un enorme interés para la industria farmacéutica al ser farmacóforos fundamentales en una gran variedad de fármacos usados para combatir enfermedades neurodegenerativas (fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central), al interactuar con los neurotransmisores dopamina y serotonina¹⁸⁶ que juegan un papel muy relevante en varios procesos fisiológicos fundamentales como las funciones cerebrales cognitivas, emotivas, etc.¹⁸⁷



Esquema 106: 1,4-Benzodiazepina mediante alilación intramolecular catalizada por rodio(I).

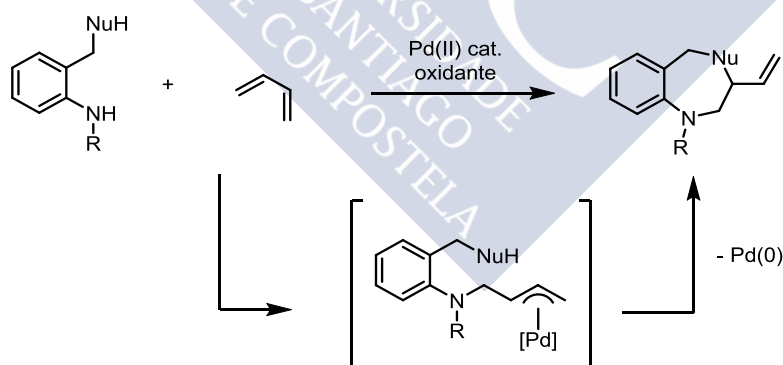
En primer lugar se intentará sintetizar una 1,4-benzodiazepina de manera enantioselectiva a través de la cicloisomerización del alquino interno metilado del aleno terminal correspondiente. Para ello se emplearán complejos de rodio(I) en presencia de un ácido de Brønsted para generar un intermedio π -alílo mediante

¹⁸⁶ a) Salmi, P.; Isacson, R.; Kull, B. *CNS Drug Reviews* **2004**, *10*, 230-242. b) Smith, B. M.; Smith, J. M.; Tsai, J. H.; Schultz, J. A.; Gilson, C. A.; Estrada, S. A.; Chen, R. R.; Park, D. M.; Prieto, E. B.; Gallardo, C. S.; Sengupta, D.; Thomsen, W. J.; Saldana, H. R.; Whelan, K. T.; Menzaghi, F.; Webb, R. R.; Beeley, N. R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1467. c) Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; García, M. L.; Li, X.; Lyons, K. A.; McGowan, E.; MacIntyre, D. E.; Martin, W. J.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M. M.; Warren, V. A.; Williams, B. S.; Kaczorowski, G. J.; Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4630.

¹⁸⁷ a) Seeman, P.; Bzowej, N. H.; Guan, H. C.; Bergeron, C.; Reynolds, G. P.; Riederer, P.; Jellinger, K.; Tourtellotte, W. W.; Bird, E. D. *Neuropsychopharmacology* **1987**, *1*, 5. b) Ikeuchi, M.; Ikuta, M.; Hariki, M.; Ikeuchi, M.; Maruyama, S.; Nakase, M.; Sakamoto, K.; Yoshioka, Y.; Yamauchi, A.; Kihara, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 443.

hidrorrodación del alquino o aleno (Esquema 106). La funcionalización alílica asimétrica intramolecular mediante hidrometalación apenas ha sido estudiada. El grupo de Breit únicamente describió la síntesis de macrolactonas catalizada por un complejo de rodio(I).¹⁸⁴ La síntesis asimétrica de heterociclos nitrogenados ha sido descrita por Yamamoto, sin embargo está limitada a la formación de anillos de cinco o seis miembros.¹⁷⁷ En este trabajo se tratará de averiguar si el empleo de catalizadores de rodio(I) permite la ampliación de la metodología a la formación de anillos nitrogenados de siete miembros.

La síntesis de heterociclos nitrogenados de siete miembros también será intentada mediante la nucleopaladación de 1,3-dienos. El paladio alilo intermedio sería generado mediante el ataque nucleófilo de una anilina al dieno coordinado. Luego un segundo ataque nucleófilo intramolecular daría lugar a la formación del heterociclo deseado. El proceso ocurre con reducción del catalizador de paladio, por lo que se necesitaría emplear cantidades estequiométricas de un oxidante (Esquema 107). La síntesis de heterociclos mediante nucleopaladación de dienos ha sido descrita para la formación de anillos de cinco y seis miembros.^{144,147} En este trabajo trataremos una vez más de ampliar la metodología a la formación de anillos de mayor tamaño.



Esquema 107: Heterociclos nitrogenados de siete miembros mediante hidropaladación de 1,3-dienos.



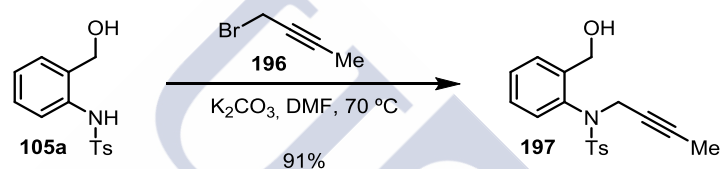
9. Resultados



9.1 Síntesis de heterociclos nitrogenados de siete miembros mediante alilación intramolecular

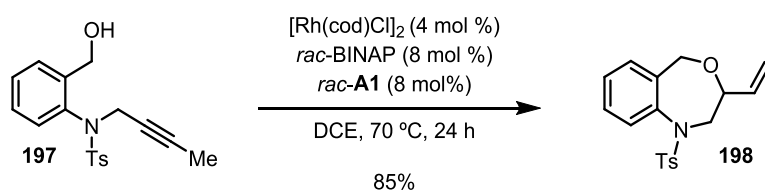
9.1.1 Funcionalización alílica intramolecular: Síntesis de una 4,1-benzoxazepina

Para determinar si la alilación intramolecular con alquinos permite formar anillos de siete miembros benzofusionados, se probó en primer lugar la reacción con el alquínol **197**. Este sustrato fue sintetizado de manera análoga a los compuestos **101a** descritos en la primera parte, pero efectuando la alquilación de **105a** con el bromuro propargílico **196** (Esquema 108).



Esquema 108: Síntesis del sustrato **197**.

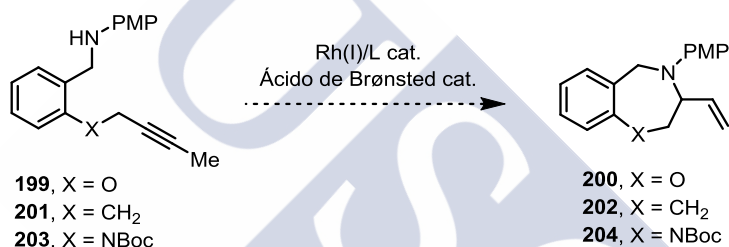
El alquínol **197** se sometió a unas condiciones similares a las descritas por Breit para la síntesis de éteres alílicos.¹⁸⁰ La reacción fue catalizada por la combinación del dímero $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ con *rac*-BINAP como ligando bidentado. Además también se empleó una cantidad catalítica del ácido fosfórico racémico derivado del BINOL *rac*-**A1** para generar el hidruro de rodio(III), especie activa en el proceso de funcionalización alílica. En estas condiciones se observó la formación de la 4,1-benzoxazepina **198** con un 85% de rendimiento aislado (Esquema 109). Este resultado muestra que la funcionalización alílica intramolecular mediante hidrorrodación de alquinos puede ser empleada para la síntesis racémica de estos heterociclos benzofusionados de siete miembros.



Esquema 109: Alilación intramolecular del alquínol **197**.

9.1.2 Funcionalización alílica intramolecular con un nucleófilo nitrogenado: Síntesis de una 1,4-benzoxazepina, una 2-benzazepina y una 1,4-benzodiazepina

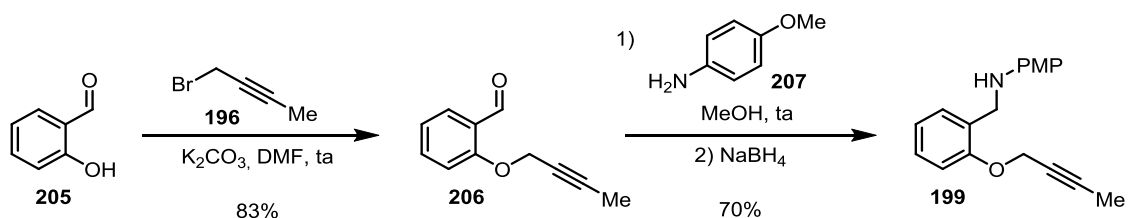
En la reacción anterior el papel que juega el átomo de nitrógeno es de tipo conformacional (efecto Thorpe-Ingold favorable). Dado que el objetivo es disponer de una metodología sostenible para la formación de ciclos nitrogenados, el desarrollo de un proceso de alilación intramolecular con formación de un enlace carbono-nitrógeno resulta más adecuado. Por este motivo se han sintetizado los sustratos de partida **199**, **201** y **203**, en los cuales el grupo nucleófilo es un átomo de nitrógeno secundario protegido con PMP (*p*-metoxifenilo), para formar los heterociclos **200**, **202** y **204** (Esquema 110).



Esquema 110: Síntesis de heterociclos nitrogenados mediante la formación de un enlace C-N.

9.1.2.1 Síntesis de los sustratos de partida

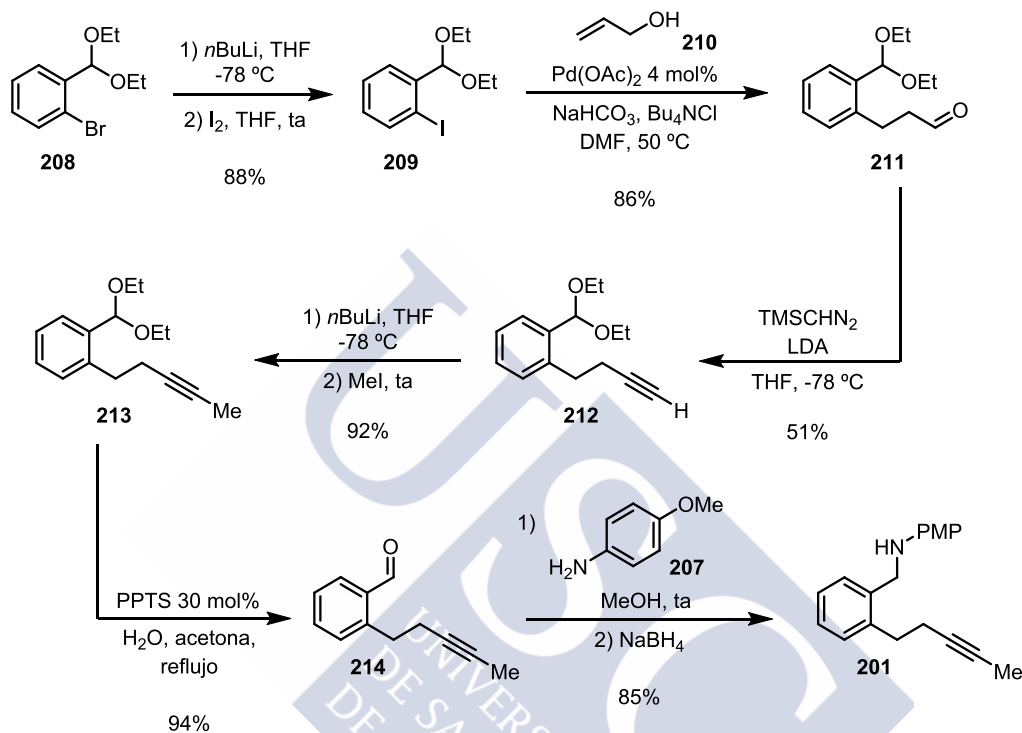
La síntesis del sustrato **199** ha sido realizada en dos etapas a partir del salicilaldehído **205**. Tras la alquilación del grupo fenólico con **196** en medio básico, se obtuvo el sustrato de partida **199** mediante una aminación reductora del aldehído **206** con la anilina **207** (Esquema 111).



Esquema 111: Síntesis del sustrato **199**.

La síntesis del sustrato **201** fue más laboriosa y se realizó en 6 etapas. Tras la formación del yoduro de arilo **209**, se obtuvo el aldehído **211** mediante una reacción de Heck con el alcohol alílico **210** en la cual el paladio también cataliza la isomerización

del doble enlace carbono-carbono.¹⁸⁸ El aldehído así generado se transformó en el alquino terminal **212** mediante un reordenamiento de Colvin.¹⁸⁹ El alquino se metiló con la adición de yoduro de metilo al acetiluro y el acetal resultante **213** se hidrolizó a benzaldehído **214**. El sustrato de partida **201** se obtuvo finalmente tras una aminación reductora con la anilina **207** (Esquema 112).

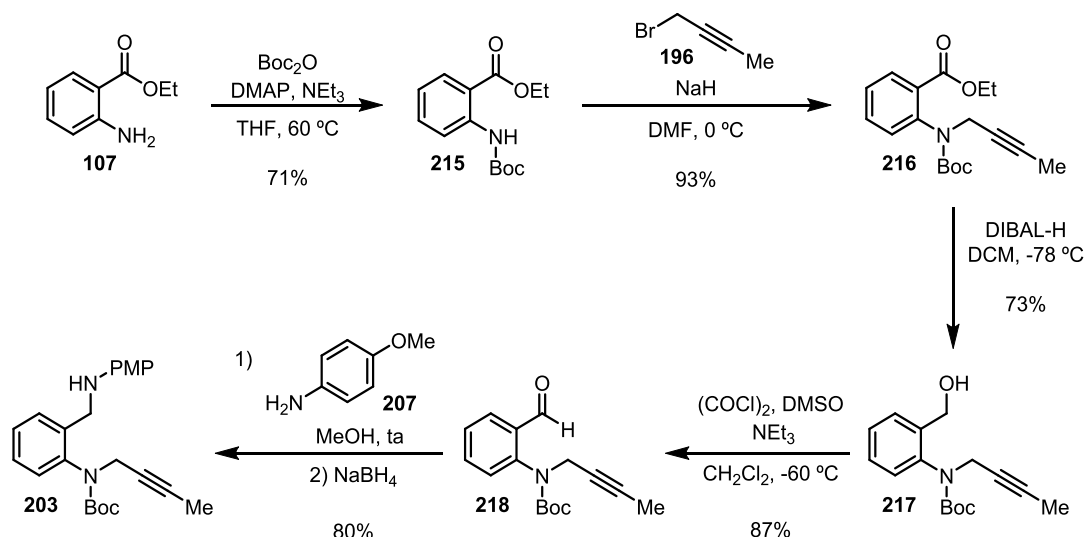


Esquema 112: Síntesis del sustrato **201**.

El sustrato dinitrogenado **203** se sintetizó a partir del 2-aminobenzoato de etilo **107**. Tras la protección con Boc_2O , el carbamato **215** se alquiló con el bromuro propargílico **196**. El aldehído **218** se obtuvo por reducción del grupo ester en **216** y posterior oxidación del alcohol resultante **217** mediante una reacción de Swern. Finalmente, el sustrato de partida se obtuvo mediante una aminación reductora con la anilina **207** (Esquema 113).

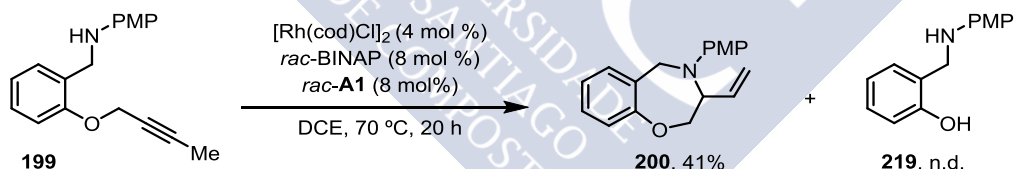
¹⁸⁸ Ferreira Ramos, J. A.; Araújo, C. S.; Nagem, T. J.; Taylor, J. G. J. *Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 54.

¹⁸⁹ Miwa, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett*, **1994**, 107.

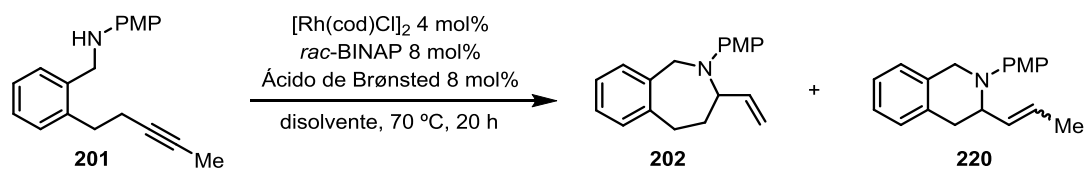
Esquema 113: Síntesis del sustrato **203**.

9.1.2.2 Alilación intramolecular

La ciclación del sustrato **199** fue efectuada en las mismas condiciones que la del alcohol **197**. Sin embargo, la formación de la 1,4-benzoxazepina **200** transcurrió con peores rendimientos. La razón podría ser que parte del sustrato **199** se despropargila bajo estas condiciones, como lo indica la presencia del fenol **219** al finalizar la reacción (Esquema 114).

Esquema 114: Alilación intramolecular de la alquinilanilina **199**.

Por otra parte, la ciclación de **201** también dio lugar a la formación de dos productos. Se obtuvo mayoritariamente la 2-benzazepina **202** con un 57% de rendimiento aislado y en forma minoritaria la tetrahidroisoquinolina **220** con un 22% de rendimiento, como una mezcla de isómeros *E/Z* (Tabla 11, entrada 1).

Tabla 11: Optimización de la alilación de **201**.

entrada ^a	ácido de Brønsted	disolvente	rendimiento ^b
1	<i>rac</i> - A1	DCE	202 57% + 220 22%
2	<i>rac</i> - A1	tolueno	0% ^c
3	<i>rac</i> - A1	THF	0% ^c
4	<i>rac</i> - A1	DCE:EtOH (9:1)	202 53% + 220 28%
5	-	DCE	0% ^c
6	PhCO ₂ H	DCE	0% ^c

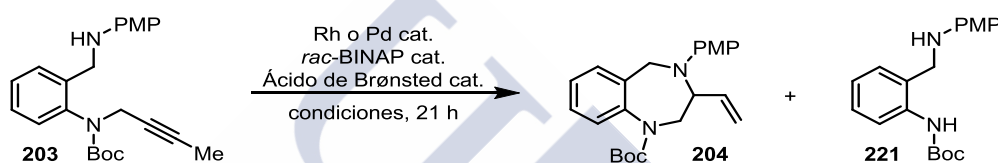
a) Condiciones de reacción: **201** (0.25 mmol), [Rh(cod)Cl]₂ y ácido de Brønsted en 0,625 mL de disolvente (0,4M). b) Rendimientos aislados. c) Sustancia de partida recuperada.

En esta ciclación se han modificado las condiciones de reacción con el fin de aumentar su selectividad. Al efectuar la reacción en tolueno o THF solo se pudo recuperar la sustancia de partida **201** (Tabla 11, entrada 2 y 3). La presencia de etanol como codisolvente ha sido descrita como beneficiosa en algunas alilaciones de aminas catalizada por rodio.^{181a,i} Sin embargo, la utilización de este codisolvente prático únicamente disminuyó ligeramente la selectividad de la ciclación (Tabla 11, entrada 4). Finalmente, la reacción no tuvo lugar en ausencia del ácido de Brønsted (Tabla 11, entrada 5) y el empleo de ácido benzoico tampoco dio lugar a la alilación (Tabla 11, entrada 6).

Finalmente, la ciclación de la alquinilamina **203** dio lugar a la formación de la 1,4-benzodiazepina **204**. La alilación intramolecular en las condiciones de Breit, empleando el ácido fosfórico racémico derivado del BINOL *rac*-**A1**, transcurrió con un 61% de rendimiento. Se observó la formación del producto despropargilado **221** aunque de manera muy minoritaria (Tabla 12, entrada 1). El ácido de Brønsted empleado tiene un efecto importante sobre la reacción ya que el rendimiento disminuyó al emplear (PhO)₂PO₂H (Tabla 12, entrada 2) y no funcionó al emplear ácido benzoico (Tabla 12, entrada 3). La ciclación también se intentó utilizando condiciones similares a las de Yamamoto,^{172d-f} es decir, con cantidades catalíticas de un complejo de Pd(0) y ácido

benzoico en dioxano a 100 °C. Sin embargo, en estas condiciones la conversión no fue completa y únicamente se pudo observar trazas de la 1,4-benzodiazepina **204**. El producto mayoritario **221**, derivado de la despropargilación de **203**, fue aislado aquí con un 29% (Tabla 12, entrada 4). Finalmente, se ha intentado una primera aproximación hacia la alilación intramolecular asimétrica mediante el empleo del ácido fosfórico quiral (*R*)-**A3** ((*R*)-TRIP) con las posiciones 3 y 3' del BINOL disustituidos con grupos 2,4,6-*i*Pr₃-C₆H₂. Aunque con el empleo de éste ácido se pudo mejorar el rendimiento, éste parece no jugar ningún papel en la enantioselectividad de la reacción (Tabla 12, entrada 5).

Tabla 12: Optimización de la alilación de **203**.

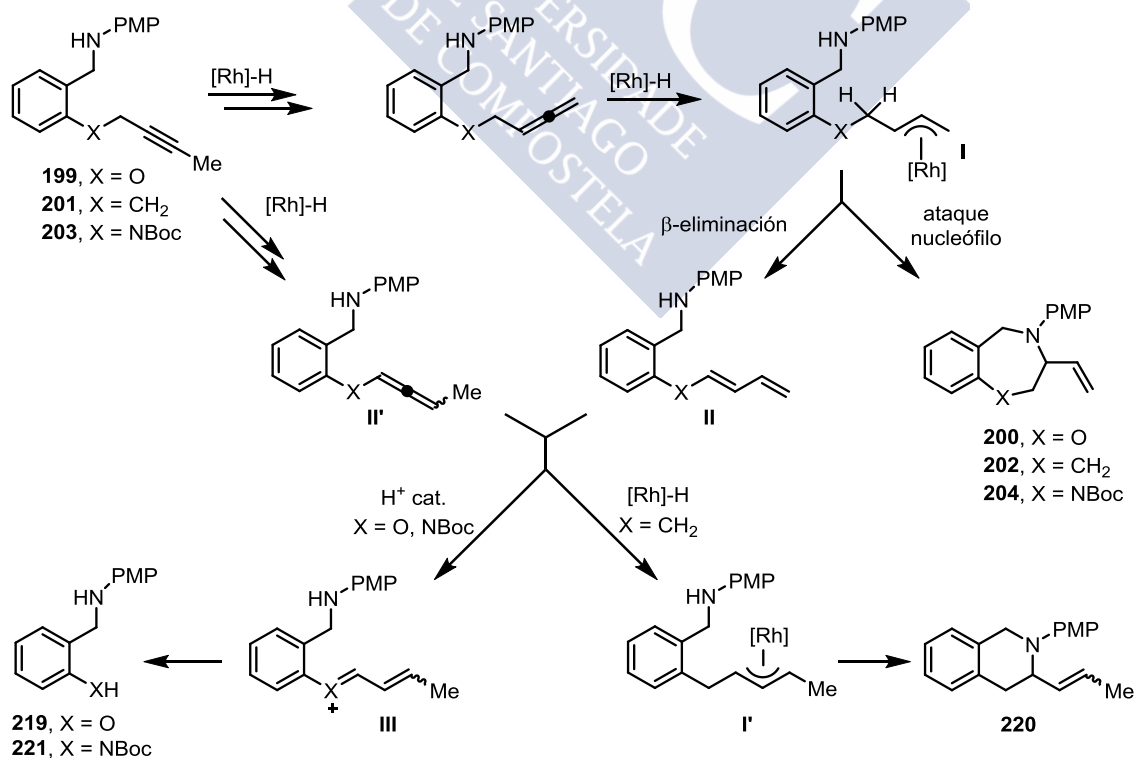


entrada ^a	catalizador	<i>rac</i> -BINAP	ácido	rendimiento ^c
1	[Rh(cod)Cl] ₂ 4 mol%	8 mol%	<i>rac</i> - A1 8 mol%	204 61% + 221 4%
2	[Rh(cod)Cl] ₂ 4 mol%	8 mol%	(PhO) ₂ PO ₂ H 8 mol%	204 52% + 221 n.d.
3	[Rh(cod)Cl] ₂ 4 mol%	8 mol%	PhCO ₂ H 8 mol%	0% ^d
4 ^b	Pd(PPh ₃) ₄ 15 mol%	-	PhCO ₂ H 15 mol%	204 trazas + 221 29%
5	[Rh(cod)Cl] ₂ 4 mol%	8 mol%	(<i>R</i>)- A3 8 mol%	204 69% (0% <i>ee</i>) ^e

a) Condiciones de reacción: **203** (0.2 mmol), [Rh(cod)Cl]₂, *rac*-BINAP y ácido de Brønsted en 0.5 mL DCE (0.4 M) a 70 °C durante 21 h. b) Condiciones de reacción: **203** (0.2 mmol), Pd(PPh₃)₄ y ácido benzoico en 0.5 mL dioxano (0.4 M) a 100 °C durante 21 h. c) Rendimientos aislados. d) Sustancia de partida recuperada. e) Determinado por HPLC.

La alilación de anilinas con alquinos ha sido hasta el momento únicamente descrita por el grupo de Dong (Esquema 103). Sin embargo, esta metodología sólo había dado buenos resultados en la alilación de indolinas con alquinos aromáticos.^{182a} Nuestros resultados muestran que esta metodología puede ser extendida. La obtención de los compuestos **200**, **202** y **204** indican que el atrapado intramolecular de un rodio-alilo formado mediante hidrorrodación de un alquino metilado puede ser una alternativa sintética útil para heterociclos nitrogenados de siete miembros. Sin embargo, también se ha observado la formación de los productos despropargilados **219** y **221**, así como la tetrahidroisoquinolina **220**.

La formación de todos estos productos podría ser explicada a través de la formación del rodialilo **I** derivado de la hidrorrodación del alquino interno metilado correspondiente (Esquema 115). El atrapado nucleófilo del intermedio **I** por el átomo de nitrógeno daría lugar a la formación de los compuestos cíclicos deseados. Sin embargo, la presencia de átomos de hidrógeno en la posición α hace que el rodio-alilo también pueda sufrir una β -eliminación competitiva para dar lugar a la formación del 1,3-dieno **II**.^{166b,c} En caso de que el intermedio **II** sea un éter de dienol ($X = O$) o una dienamida ($X = NBoc$), éste podría ser susceptible de isomerizarse en medio ácido para generar un catión oxonio ($X = O$) o alcoxycarboniliminio ($X = NBoc$) **III** cuya hidrólisis daría lugar a la obtención de los productos despropargilados observados **219** y **221**. En ausencia de heteroátomos, una β -inserción de hidruro en el 1,3-dieno podría dar lugar a la formación del rodio-alilo **I'**, cuyo atrapado nucleófilo generaría la tetrahydroisoquinolina **220**. Los productos secundarios también podrían explicarse mediante la formación del aleno **II'**. Sin embargo, basándose en los trabajos de Breit y Dong, la inserción del hidruro de rodio en el alquino interno metilado ocurre de manera altamente regioselectiva hacia la formación del aleno terminal, por lo que la formación del aleno **II'** debería ser menos probable.



Esquema 115: Propuesta mecanística de la alilación intramolecular mediante hidrorrodación de alquinos.

9.1.3 Funcionalización alílica intramolecular asimétrica

El empleo de ácidos fosfóricos quirales ha revelado ser inapropiado para la alilación intramolecular enantioselectiva (Tabla 12, entrada 5). En la literatura, la funcionalización alílica asimétrica mediante hidrorrodación de alquinos y dienos ha sido lograda mediante el uso de difosforinas quirales como ligandos.¹⁷⁹ Por este motivo, con el objetivo de desarrollar una metodología para la síntesis asimétrica de 1,4-benzodiazepinas, se realizó la ciclación del sustrato **203** en presencia de ligandos quirales bidentados (Figura 9).

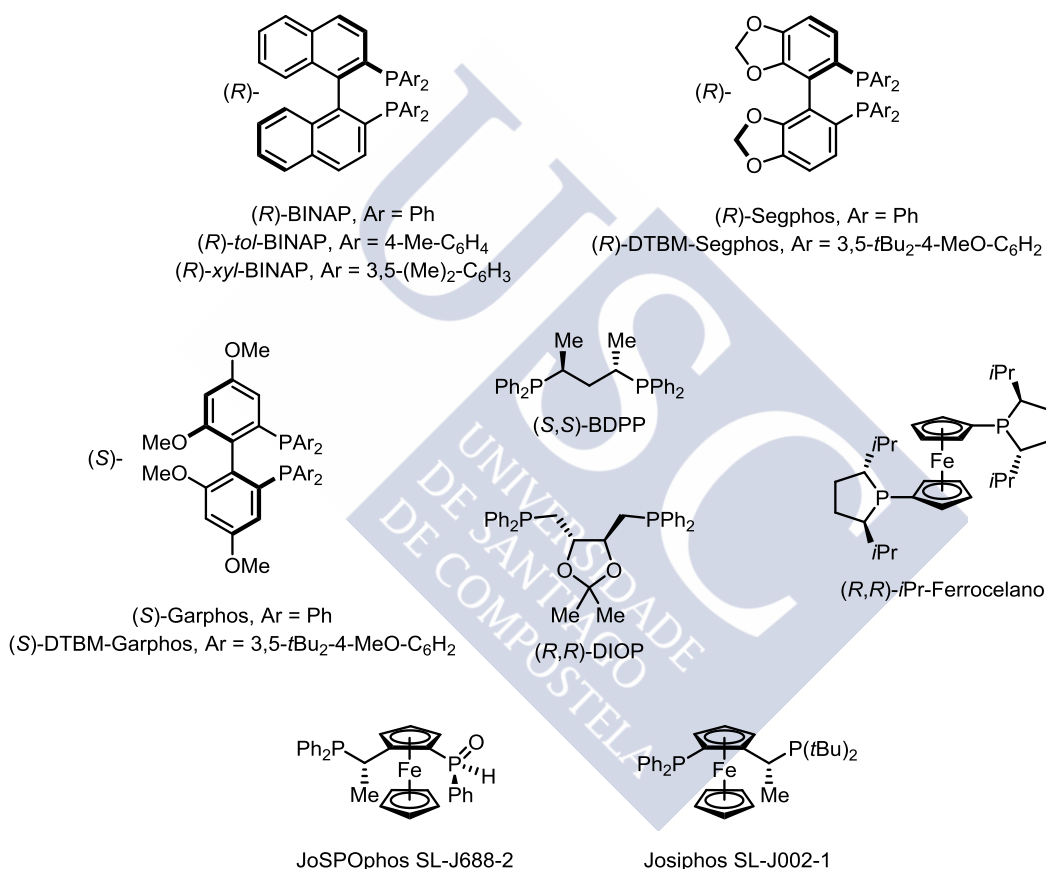
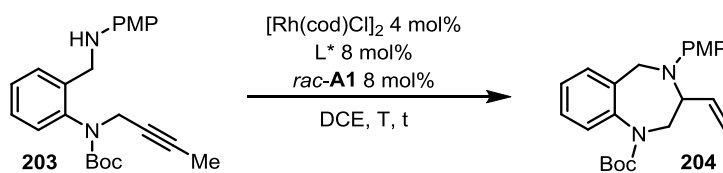


Figura 9: Ligandos bidentados quirales empleados en la optimización de la ciclación asimétrica.

La alilación intramolecular asimétrica fue intentada primeramente sustituyendo el BINAP racémico, hasta aquí empleado por defecto como ligando, por su versión enantioenriquecida (R)-BINAP. La reacción a 70 °C dio lugar a la formación de la 1,4-benzodiazepina **204** en un bajo 13%*ee* (Tabla 13, entrada 1). Se trató luego de averiguar si el empleo de una difosfina sustituida con anillos aromáticos funcionalizados podría incrementar la enantioselectividad.

Tabla 13: Optimización de la alilación asimétrica mediante la hidrorrodación de **203**.

entrada ^a	ligando	T	t	Rendimiento ^b	ee ^c
1	(<i>R</i>)-BINAP	70 °C	20 h	65%	13%ee
2	(<i>R</i>)- <i>tol</i> -BINAP	70 °C	20 h	77%	-1%ee
3	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	70 °C	20 h	78%	5%ee
4	Josiphos-SL-J002-1	70 °C	20 h	26%	22%ee
5	(<i>R</i>)-BINAP	50 °C	24 h	19%	24%ee
6	(<i>R</i>)-BINAP	50 °C	5 d	58%	23%ee
7	(<i>R</i>)- <i>xyl</i> -BINAP	50 °C	24 h	69%	-1%ee
8	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	50 °C	24 h	73%	24%ee
9	(<i>S</i>)-DTBM-Garphos	50 °C	24 h	81%	-33%ee
10	(<i>S,S</i>)-BDPP	50 °C	24 h	0% ^d	-
11	(<i>R,R</i>)-DIOP	50 °C	24 h	>5%	-
12	(<i>R,R</i>)- <i>iPr</i> -Ferrocenano	50 °C	24 h	0% ^d	-
13	Josiphos-SL-J002-1	50 °C	24 h	>5%	-
14	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	30 °C	24 h	0% ^d	-
15	(<i>S</i>)-DTBM-Garphos	30 °C	24 h	0% ^d	-
16	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	40 °C	24 h	0% ^d	-

a) Condiciones de reacción: **203** (0.2 mmol), [Rh(cod)Cl]₂, ligando y *rac-A1* en 0.5 mL DCE (0.4 M). b) Rendimientos aislados. c) Determinado por HPLC d) Sustrato de partida recuperado.

Utilizando (*R*)-*tol*-BINAP se observó un mejor rendimiento de la ciclación, sin embargo la selectividad fue prácticamente nula (Tabla 13, entrada 2). El uso de fosfinas bidentadas disustituidas con anillos aromáticos voluminosos y electrónicamente enriquecidos, como DTBM (3,5-(*t*Bu)₂-4-MeO-C₆H₂), ha sido descrito por Breit tanto para la alilación de alcoholes,¹⁸⁰ de nucleófilos nitrogenados^{181d,e,j} o para la macrolactonización asimétrica.¹⁸⁴ Si bien el empleo de (*R*)-DTBM-Segphos como ligando permitió obtener el heterociclo **204** con buen rendimiento, tampoco se observó una enantioselectividad significativa (Tabla 13, entrada 3). Finalmente, a 70

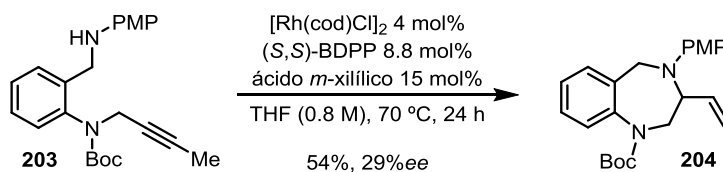
°C, un exceso enantiomérico ligeramente más alto fue obtenido con Josiphos-SL-J002-1, sin embargo aquí el producto **204** fue obtenido con un bajo rendimiento (Tabla 13, entrada 4).

A partir de estos resultados iniciales, se intentó aumentar la selectividad bajando la temperatura de reacción a 50 °C. Empleando (*R*)-BINAP se observó un aumento de la selectividad hasta un 24%*ee* (Tabla 13, entrada 5). Sin embargo, la reacción fue mucho más lenta, necesitando hasta 5 días para obtener un 58% del producto **204** (Tabla 13, entrada 6). Al emplear la difosfina sustituida con anillos aromáticos más voluminosos, como el (*R*)-*xyI*-BINAP, se observó de nuevo una mejora sustancial del rendimiento de reacción pero a cambio de la pérdida completa de la enantioselectividad (Tabla 13, entrada 7). Con el (*R*)-DTBM-Segphos el rendimiento se mantuvo muy aceptable pero con una enantioselectividad idéntica a la obtenida por el (*R*)-BINAP (Tabla 13, entrada 8). Hasta ahora, los mejores rendimientos fueron obtenidos con fosfinas bidentadas disustituidas con grupos aromáticos voluminosos. Además, si la fosfina está electrónicamente enriquecida se observa cierta selectividad de la ciclación. Siguiendo esta tendencia, se realizó la reacción empleando como ligando el (*S*)-DTBM-Garphos. En este caso se obtuvo la 1,4-benzodiazepina **204** con un buen 81% de rendimiento. Sin embargo, la enantioselectividad de la reacción se quedó en un 33% *ee* (Tabla 13, entrada 9). A esta temperatura, el empleo (*S,S*)-BDPP o (*R,R*)-DIOP, utilizados por el grupo de Dong como ligandos para la alilación de indolinas con alquinos,^{182a} no dio lugar a la ciclación de manera práctica en estas condiciones (Tabla 13, entradas 10 y 11). Tampoco tuvo éxito el empleo de otro tipo de ligandos bidentados como el el (*R,R*)-*i*Pr-Ferrocenano y el Josiphos SL-J002-1 (Tabla 13, entradas 12 y 13).

Finalmente, se siguió bajando la temperatura para tratar de aumentar la selectividad de la alilación intramolecular. Desafortunadamente, la reacción no tuvo lugar con (*R*)-DTBM-Segphos ni con (*S*)-DTBM-Garphos por debajo de 50 °C (Tabla 13, entradas 14, 15 y 16).

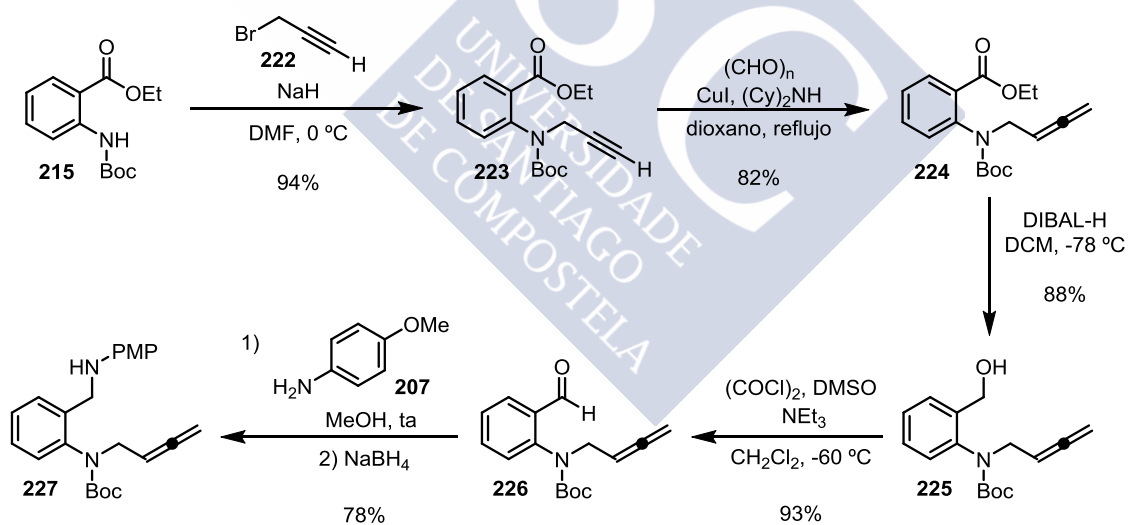
Visto que no se pudo obtener buenos excesos enantioméricos bajo las condiciones optimizadas, se ha decidido probar la ciclación de **203** bajo las condiciones utilizadas por el grupo de Dong.^{182a} Para ello se ha utilizado una combinación de [Rh(cod)Cl]₂, (*S,S*)-

BDPP y ácido *m*-xilílico para catalizar la reacción. La mezcla se disolvió en THF (0.8 M) y la disolución se agitó a 70 °C durante 24 horas. Desafortunadamente, el empleo de estas condiciones no sirvió para mejorar los resultados precedentes, dado que la 1,4-benzodiazepina **204** fue obtenida con un 54% de rendimiento y un 29%*ee* (Esquema 116).



Esquema 116: Alilación asimétrica de **203** en las condiciones de Dong.

A menudo la alilación asimétrica catalizada por complejos de rodio(I) ha sido efectuada a partir de alenos. La razón es que el rodio-alilo intermedio puede ser obtenido mediante una simple etapa de inserción de hidruro. Esto permite bajar la temperatura de la reacción con la consiguiente mejora de la enantioselectividad. Por este motivo se decidió probar la ciclación a partir del aleno **227** (Esquema 117).



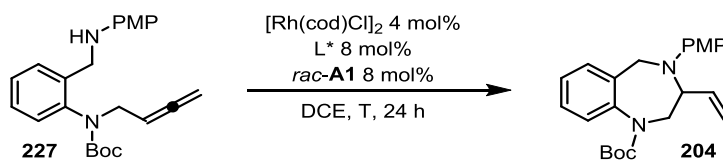
Esquema 117: Síntesis del sustrato **227**.

Se sintetizó el aleno **227** de manera muy similar al alquino **203**. En primer lugar el carbamato **215** se alquiló con el bromuro de propargilo **222**. El alquino terminal **223** se transformó en el aleno **224** utilizando paraformaldehído en presencia de una sal de cobre(I) y una amina secundaria según un procedimiento descrito por Ma.¹⁹⁰

¹⁹⁰ Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763.

Finalmente, el sustrato de partida se obtuvo mediante la reducción del ester en **224**, oxidación del alcohol resultante **225** y aminación reductora con **207** como ya se ha descrito para la síntesis del alquino **203**.

Tabla 14: Optimización de la alilación asimétrica mediante la hidrorrodación de **227**.



entrada ^a	ligando	T	conc.	Rendimiento ^b	ee ^c
1	(<i>R</i>)-BINAP	50 °C	0.4 M	36%	18%ee
2	(<i>R</i>)- <i>tol</i> -BINAP	50 °C	0.4 M	51%	8%ee
3	(<i>R</i>)- <i>xy</i> <i>l</i> -BINAP	50 °C	0.4 M	72%	2%ee
4	(<i>R</i>)-Segphos	50 °C	0.4 M	47%	3%ee
5	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	50 °C	0.4 M	50%	48%ee
6	(<i>R</i>)-DTBM-Garphos	50 °C	0.4 M	76%	49%ee
7 ^d	(<i>R</i>)-DTBM-Garphos	50 °C	0.4 M	14%	50%ee
8	(<i>R,R</i>)- <i>i</i> Pr-Ferrocetano	50 °C	0.4 M	48%	-7%ee
9	Josphos-SL-J002-1	50 °C	0.4 M	14%	49%ee
10	JoSPOphos-SL-J688-2	50 °C	0.4 M	45%	10%ee
11	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	40 °C	0.4 M	9%	38%ee
12	(<i>R</i>)-DTBM-Garphos	50 °C	0.2 M	70%	54%ee

a) Condiciones de reacción: **227** (0.2 mmol), [Rh(cod)Cl]₂, ligando y *rac*-**A1** en 0.5 mL DCE. b) Rendimientos aislados. c) Determinado por HPLC. d) Empleo de (*R*)-**A3** ((*R*)-TRIP) en lugar de *rac*-**A1**.

Sorprendentemente, con (*R*)-BINAP la selectividad de la ciclación del aleno **229** fue más baja que la del alquino **203** a 50 °C (Tabla 14, entrada 1). Un resultado similar ha sido sin embargo también obtenido por el grupo de Dong. Al intentar la alilación de indolinas con alenos, estos observaron peores resultados que al emplear alquinos internos.^{182a} El empleo de fosfinas bidentadas disustituidas con grupos aromáticos voluminosos dio una vez más lugar a un incremento del rendimiento de reacción y a una disminución de la enantioselectividad (Tabla 14, entradas 2 y 3). La importancia del empleo de fosfinas más ricas en electrones ha quedado reflejada al comparar las reacciones con el (*R*)-Segphos y el (*R*)-DTBM-Segphos. Si bien se obtuvo la 1,4-

benzodiazepina **204** con rendimientos similares, la enantioselectividad con el (*R*)-DTBM-Segphos fue mayor llegando hasta un 48%*ee* (Tabla 14, entradas 4 y 5). Con el uso de (*R*)-DTBM-Garphos mejoró el rendimiento de la reacción hasta el 76%, pero se observó casi la misma selectividad que con el (*R*)-DTBM-Segphos (Tabla 14, entrada 6).

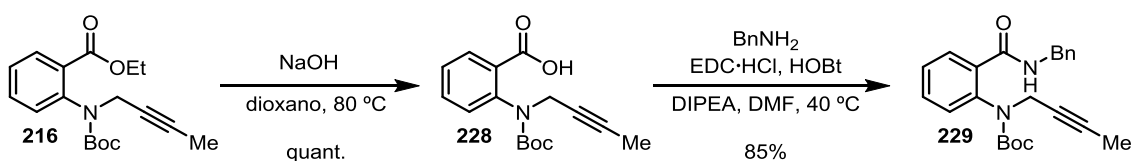
La reacción en estas últimas condiciones fue repetida sustituyendo *rac*-**A1** por el ácido fosfórico quiral (*R*)-**A3** ((*R*)-TRIP). Una vez más se constató que el ácido de Brønsted no juega ningún papel en la selectividad de la ciclación, obteniéndose **204** con un exceso casi idéntico que con *rac*-**A1** pero con un rendimiento muy bajo (Tabla 14, entrada 7).

Otros ligandos con estructura ferrocénica dieron bajos rendimientos o bajas enantioselectividades (Tabla 14, entradas 8, 9 y 10).

La reacción con (*R*)-DTBM-Segphos a 40 °C dio un rendimiento muy bajo de la 1,4-benzodiazepina **204** sin observar mejora de la selectividad de la alilación (Tabla 14, entrada 10). Finalmente, el empleo de (*R*)-DTBM-Garphos en condiciones más diluidas apenas sirvió para aumentar la selectividad hasta alcanzar un 54%*ee* (Tabla 14, entrada 11)

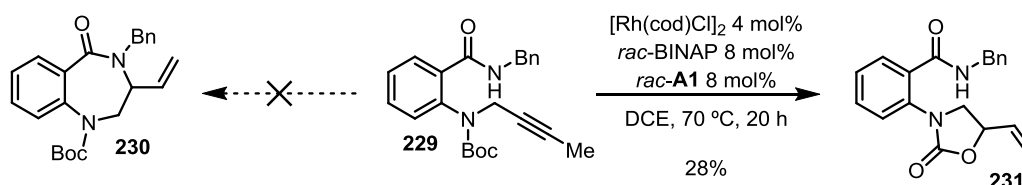
9.1.4 Estudio de la reacción de ciclación partiendo de una amida

Con el fin de mejorar los resultados de la enantioselectividad en la alilación intramolecular se modificó el sustrato de partida. En un primer momento se pensó que el empleo de un sustrato más rígido podría ayudar a mejorar la enantioselectividad de la ciclación. A pesar de la disminución de la nucleofilia en el átomo de nitrógeno, se sintetizó la benzamida **229** por su fácil accesibilidad. La preparación de este sustrato se llevó a cabo en dos etapas a partir del éster **216**, tras la hidrólisis en medio básico la benzamida **229** se obtuvo mediante un acoplamiento peptídico con bencilamina (Esquema 118).



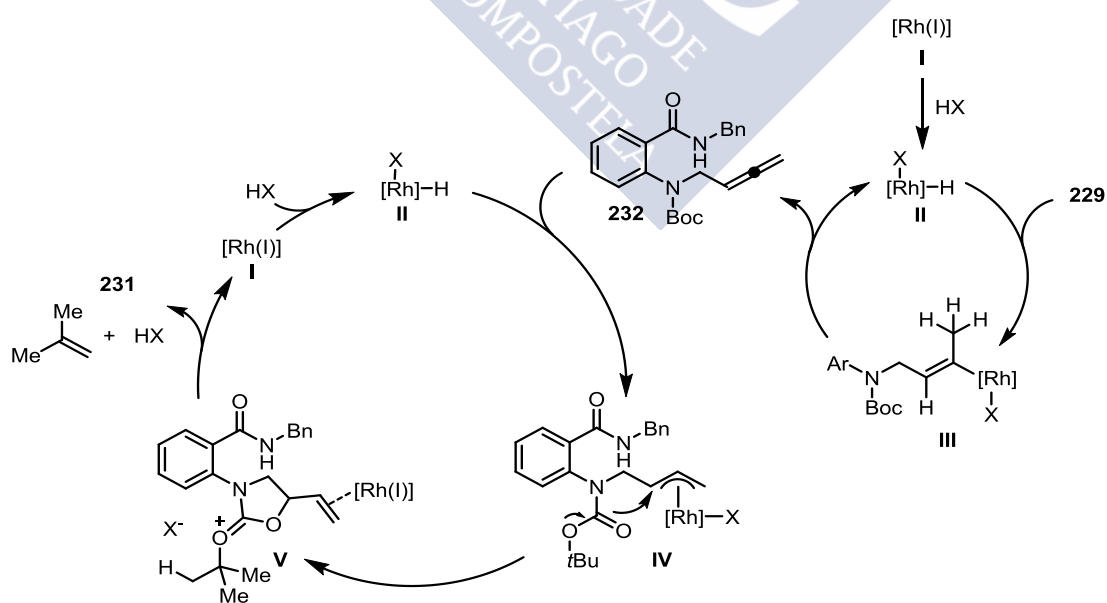
Esquema 118: Síntesis de la benzamida **229**.

La amida **229** fue utilizada como sustrato de partida en condiciones similares a las descritas por Breit. Aunque la reacción ocurrió con conversión completa de **229**, no se observó la formación de la 1,4-benzazepin-5-ona **230** deseada sino la oxazolidinona **231** (Esquema 119).



Esquema 119: Reacción de alilación intramolecular con la benzamida **229**.

La formación de este compuesto se puede explicar también a través de un intermedio rodio-alilo (Esquema 120). La reacción transcurriría mediante la formación del aleno intermedio **232** tras isomerización del alquino interno metilado **229** catalizada por un hidruro de rodio(III) **II**. La hidrorrodación del aleno generaría el intermedio rodio-alilo **IV**. Esta vez, el nitrógeno de la amida en **IV** no parece ser lo suficientemente nucleófilo para atacar el π -alilo y formar el anillo de siete miembros, de manera que el ataque nucleófilo del carbamato está favorecido. Esto daría lugar a la formación del anillo de cinco miembros **V** con reducción del complejo de rodio. Finalmente, se liberaría el producto **231** tras la eliminación de 2-metilpropeno.



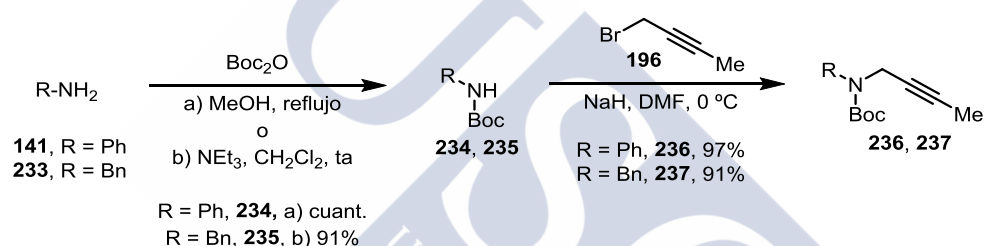
Esquema 120: Propuesta mecánica para la formación de la oxazolidinona vinílica **231**.

9.2 Ciclación de carbamatos propargílicos: obtención de oxazolidinonas vinílicas

9.2.1 Ciclación catalítica de *N*-Boc propargilaminas

La obtención de viniloxazolidinonas mediante el ataque nucleófilo de un carbamato a un complejo π -alilo intermedio generado de manera catalítica apenas ha sido descrita hasta el momento.¹⁹¹ Por este motivo se ha decidido realizar un estudio más detallado de la obtención de estos compuestos heterocíclicos a partir de carbamatos propargílicos (*N*-Boc propargilaminas).

Los sustratos de partida han sido sintetizados en dos etapas sencillas a partir de la amina primaria correspondiente (Esquema 121).



Esquema 121: Síntesis de los sustratos **236** y **237**.

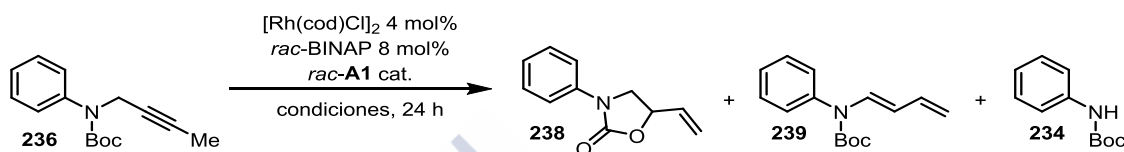
Se realizó la optimización de las condiciones de reacción con el carbamato propargílico **236**. Para ello se utilizó una combinación de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ y *rac*-BINAP como catalizador en presencia del ácido fosfórico derivado del BINOL *rac*-**A1** para generar el hidruro de rodio(III). Los rendimientos fueron medidos por ^1H RMN añadiendo acenafteno como patrón externo.

Calentando en DCE a 70 °C durante 24 horas se observó una conversión parcial del sustrato de partida en una mezcla de la viniloxazolidinona **238** y del dieno conjugado **239** (Tabla 15, entrada 1). La formación del dieno puede ser explicada mediante una β -eliminación de hidruro tras formarse el complejo π -alílico (Esquema 115). La conversión aumentó al incrementar la carga catalítica del ácido de Brønsted, también se observó la formación del compuesto despropargilado **234**. En ^1H RMN, el

¹⁹¹ a) Yoon, H.-S.; Kim, J.-H.; Kang, E.-J.; Jang, H.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1901. b) Osberger, T. J.; White, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11176.

rendimiento de **234** tuvo que ser medido por la integración del protón enlazado al nitrógeno, por lo que el error puede ser mayor en este caso. Se puede observar que a medida que se incrementa la cantidad de ácido fosfórico el 1,3-dieno **239** desaparece y el rendimiento de **234** aumenta (Tabla 15, entradas 1, 2, 3 y 4). Por lo que parece probable que la despropargilación ocurra mediante la isomerización de la dienamida **239** en medio ácido, según se ha explicado anteriormente (Esquema 115).

Tabla 15: Optimización de las condiciones de la ciclación de **236**.



entrada ^a	<i>rac-A1</i>	Disolvente	T	Conversión	Rendimiento ^b		
					238	239	234
1	8 mol%	DCE	70 °C	42%	20%	21%	0%
2	12 mol%	DCE	70 °C	90%	50%	10%	25%
3	16 mol%	DCE	70 °C	100%	58%	0%	38%
4	24 mol%	DCE	70 °C	100%	51%	0%	45%
5	16 mol%	DCE	50 °C	55%	27%	22%	n.d.
6	16 mol%	THF	70 °C	75%	42%	31%	25%
7	16 mol%	PhCl	70 °C	94%	47%	22%	25%
8 ^c	16 mol%	DCE	70 °C	99%	50%	0%	36%

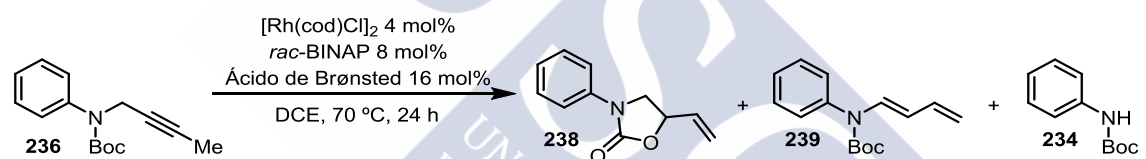
a) Condiciones de reacción: **236** (0.3 mmol), [Rh(cod)Cl]₂, *rac*-BINAP y *rac-A1* en 0.75 mL DCE (0.4 M). b) Rendimientos determinados por ¹H RMN empleando acenafteno como patrón externo. c) Reacción en 1.5 mL DCE (0.2 M).

El mejor rendimiento de ciclación fue obtenido al doblar la carga catalítica de ácido fosfórico, en estas condiciones se observó conversión completa del sustrato de partida con formación de la oxazolidinona vinílica **238** en un 58% de rendimiento junto con la *N*-Boc anilina **234** en un 38% de rendimiento (Tabla 15, entrada 3). El empleo de una cantidad más elevada del ácido de Brønsted disminuyó la selectividad de la reacción (Tabla 15, entrada 4). Al bajar la temperatura de la reacción a 50 °C se observó la aparición del dieno **239** en un proceso cuya conversión no fue completa al cabo de 24 horas (Tabla 15, entrada 5). Con el empleo de otros disolventes como clorobenceno o THF se observó una mayor proporción de **239**, producto derivado de la β-eliminación

de hidruro (Tabla 15, entradas 6 y 7). Finalmente, al efectuar la reacción en condiciones más diluidas tampoco se observó una variación significativa de la relación de productos (Tabla 15, entrada 9).

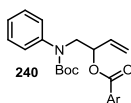
A continuación se estudió el efecto del empleo de diferentes ácidos de Brønsted en el curso de la reacción de ciclación (Tabla 16). En primer lugar se analizó el curso de la reacción en presencia de ácidos carboxílicos. Con el ácido trifenilacético ($pK_a = 3.33$) la conversión fue muy baja y no se observó la formación de la oxazolidinona **238** (Tabla 16, entrada 1). Con el empleo del ácido 4-trifluorometilbenzoico ($pK_a = 3.6$) no se detectó ninguno de los productos **238**, **239** ó **234**, en su lugar se observó el producto de alilación del ácido carboxílico con el alquino de partida **236** (Tabla 16, entrada 2). La formación de este tipo de ésteres alílicos **240** ha sido descrita anteriormente por el grupo de Breit.¹⁹²

Tabla 16: Optimización de la ciclación de **236** empleando diferentes ácidos de Brønsted.



entrada ^a	Ácido de Brønsted	Conversión	Redimiento ^b		
			238	239	234
1	Ph ₃ CCO ₂ H	11%	0%	9%	0%
2	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CO ₂ H	16% ^c	0%	0%	0%
3	TFA	42%	14%	25%	0%
4	CSA	100%	55%	0%	n.d.
5	<i>rac</i> - A1	100%	58%	0%	38%
6	(<i>R</i>)- A3 (<i>R</i> -TRIP)	100%	60%	0%	n.d.
7	(PhO) ₂ PO ₂ H	100%	51%	23%	24%

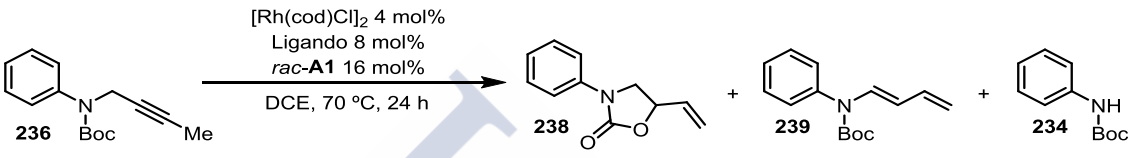
a) Condiciones de reacción: **236** (0.3 mmol), $[Rh(cod)Cl]_2$, *rac*-BINAP y *rac*-**A1** en 0.75 mL DCE (0.4 M). b) Rendimientos determinados por ¹H RMN empleando acenafteno como patrón externo. c) Se observó la formación del producto de alilación **240**.



¹⁹² a) Lumbroso, A.; Koschker, P.; Vautravers, N. R.; Breit, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2386. b) Koschker, P.; Kähny, M.; Breit, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3131.

Con el ácido trifluoroacético ($pK_a= 0.23$) se observó el producto de ciclación pero en bajo rendimiento, mala selectividad y sin conversión completa del sustrato de partida **236** (Tabla 16, entrada 3). La conversión fue completa al emplear ácidos sulfónicos o fosfóricos; así con el ácido canforsulfónico (CSA, $pK_a= 1.2$) o con (*R*)-**A3** ($pK_a= 4.2$ en DMSO) se obtuvo un resultado similar al obtenido con el ácido fosfórico *rac*-**A1** (Tabla 16, entradas 5 y 6). La reacción con el $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{H}$ ($pK_a= 3.88$ en DMSO) ocurrió, sin embargo, con peor selectividad (Tabla 16, entrada 7).

Tabla 17: Optimización de la ciclación de **236** con diferentes ligandos.



entrada ^a	Ligando	Conversión	Redimiento ^b		
			238	239	234
1	<i>rac</i> -BINAP	100%	58%	0%	38%
2	<i>rac</i> - <i>tol</i> -BINAP	100%	38%	0%	34%
3	(<i>R</i>)-Segphos	97%	32%	0%	32%
4	DPEphos	94%	0%	36%	28%
5	dppf	100%	9%	0%	45%
6	dppm	35%	0%	0%	11%
7	dppe	19%	0%	0%	6%
8	dppp	95%	0%	26%	23%
9	dpp-benceno	24%	0%	0%	20%
10	1,3-bis-dppm-benceno	28%	0%	0%	8%
11	dcpe	16%	0%	0%	0%
12	bipy	15%	0%	0%	0%
13	PPh ₃ (16 mol%)	35%	0%	0%	8%
14	P(OPh) ₃ (16 mol%)	30%	0%	0%	0%
15	P(3,5-CF ₃ -C ₆ H ₃) ₃ (16 mol%)	27%	0%	0%	0%
16	P(4-F-C ₆ H ₄) ₃ (16 mol%)	50%	0%	0%	11%

a) Condiciones de reacción: **236** (0.3 mmol), $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, ligando y *rac*-**A1** en 0.75 mL DCE (0.4 M). b) Rendimientos determinados por ¹H RMN empleando acenafteno como patrón externo.

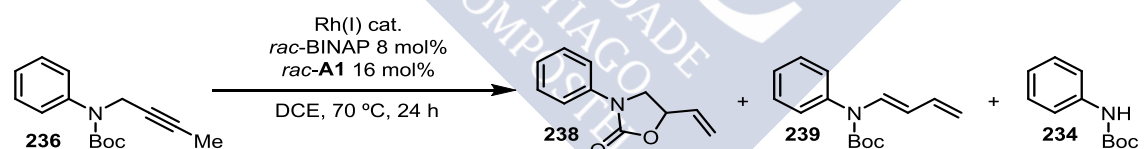
A continuación se ha intentado mejorar la selectividad de la reacción mediante el empleo de otros ligandos (Tabla 17). Desafortunadamente, la ciclación únicamente tuvo lugar en rendimientos significativos empleando fosfinas bidentadas con un esqueleto binaftilo o bifenilo. Entre estos el *rac*-BINAP, que ha sido hasta el momento utilizado por defecto, es el que mejores resultados proporciona en esta ciclación (Tabla 17

, entradas 1, 2 y 3). Con ligandos como el DPEphos, dppf o dppb se observaron altas conversiones del sustrato pero, o propiciaron la formación de la oxazolidinona vinílica **238** en muy bajo rendimiento (Tabla 17, entrada 5) o directamente este compuesto no se formó (Tabla 17, entradas 4 y 8). Otros ligandos bidentados con ángulos de mordida diferentes o de diferente naturaleza electrónica dieron bajas conversiones (Tabla 17, entradas 6, 7 y 9-12). La reacción tampoco tuvo lugar al usar fosfinas monodentadas (Tabla 17

, entradas 13-16).

Para concluir la optimización, se intentó catalizar la ciclación del carbamato propargílico **236** con otros complejos de rodio(I) (Tabla 18).

Tabla 18: Optimización de la ciclación de **236** con diferentes complejos de Rh(I).



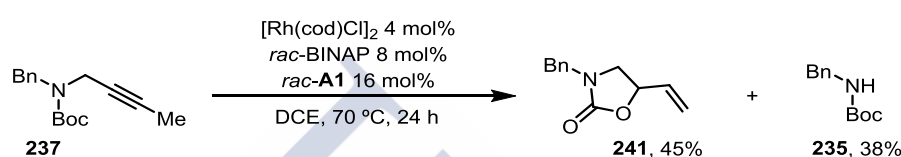
entrada ^a	Rh(I)	Conversión	Redimiento ^b		
			238	239	234
1	[Rh(cod)Cl] ₂ 4 mol%	100%	58%	0%	38%
2	Rh(acac)(cod) 8 mol%	66%	0%	0%	11%
3	RhCl(PPh ₃) ₃ 8 mol%	82%	46%	0%	29%
4	RhH(CO)(PPh ₃) ₃ 8 mol%	8%	0%	0%	0%

a) Condiciones de reacción: **236** (0.3 mmol), Rh(I), *rac*-BINAP y *rac*-A1 en 0.75 mL DCE (0.4 M). b) Rendimientos determinados por RMN¹H empleando acenafteno como patrón externo.

Los resultados muestran que la ciclación ocurre al emplear el complejo de Rh(I) dimérico [Rh(cod)Cl]₂ y el catalizador de Wilkinson (Tabla 18, entradas 1 y 3). Quizás el

ligando cloruro juegue un papel esencial en este proceso, dado que la ciclación no se observó en su ausencia (Tabla 18, entrada 2). Finalmente, el empleo de un hidruro preformado de rodio(I) con ligando carbonilo se reveló completamente ineficaz (Tabla 18, entrada 4).

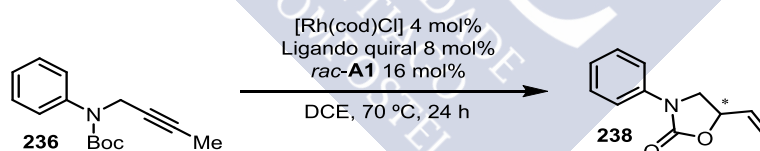
En las mejores condiciones, la reacción a partir del carbamato propargílico **237** también dio lugar a la formación de una mezcla de productos (Esquema 122). Se observó en este caso la formación de la oxazolidinona vinílica **241** en un 45% (determinado por ^1H RMN).



Esquema 122: Ciclación del carbamato propargílico **237**.

Finalmente, se intentó obtener la viniloxazolidinona **238** de manera enantioselectiva mediante el empleo de difosfinas quirales enantioenriquecidas (Tabla 19). Desafortunadamente, tanto con el uso de (*R*)-BINAP como con (*R*)-*tol*-BINAP se obtuvieron mezclas racémicas de **238** tras su purificación.

Tabla 19: Ciclación de **236** con difosfinas quirales enantioenriquecidas.



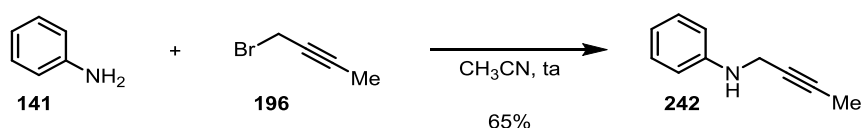
entrada ^a	Ligando quiral	Rendimiento ^b	<i>ee</i> ^c
1	(<i>R</i>)-BINAP	45%	0%
2	(<i>R</i>)- <i>tol</i> -BINAP	31%	0%

a) Condiciones de reacción: **236** (0.3 mmol), Rh(I), ligando quiral y *rac*-**A1** en 0.75 mL DCE (0.4 M). b) Rendimientos aislados c) Determinado por HPLC.

9.2.2 Alilación con moléculas isoelectrónicas del CO_2

Tras observar que la ciclación de carbamatos propargílicos transcurre con falta de selectividad, se intentó la ciclación de un ácido carbámico por generación *in situ* a partir de la anilina **242** y dióxido de carbono. La preparación de la anilina secundaria

242 se realizó en una etapa sencilla de alquilación empleando un exceso de anilina **141** (Esquema 123).



Esquema 123: Síntesis de la anilina secundaria **242**.

Este tipo de ciclación ya ha sido previamente descrita mediante carbo- e hidropaladación de alenilaminas.¹⁹³ Sin embargo, al emplear la propargilamina **242** en las condiciones de Breit, pero bajo una atmósfera de CO₂, no se observó la formación de la oxazolidinona **238** (Tabla 20, entrada 1). Es posible que esta reacción requiera una presión más alta de CO₂.^{193a}

Tabla 20: Ciclación de la propargilamina **242** con moléculas isoelectrónicas del CO₂.

entrada	X=C=Y	Productos ^c
1 ^a	CO ₂ (1 atm)	- ^d
2 ^b	<chem>N=C=O</chem> 243 (1.2 equiv)	<chem>O=C1CN(C#CC)C1</chem> 244 28% + <chem>O=C(Nc1ccccc1)Nc2ccccc2</chem> 245 36%
3 ^b	<chem>N=C=N</chem> 246 (1.2 equiv)	- ^d

a) Condiciones de reacción: **242** (0.3 mmol), [Rh(cod)Cl]₂, *rac*-BINAP y *rac*-**A1** en 0.75 mL DCE (0.4 M) bajo 1 atm. CO₂. b) Condiciones de reacción: **242** (0.3 mmol), isocianato o carbodiimida (1.2 equiv), [Rh(cod)Cl]₂, *rac*-BINAP y *rac*-**A1** en 0.75 mL DCE (0.4 M). c) Rendimientos determinados por ¹H RMN empleando acenafteno como patrón externo. d) Sustrato de partida recuperado.

A continuación se emplearon moléculas isoelectrónicas del dióxido de carbono, como el fenilisocianato **243** o la carbodiimida **246**. Se observó la ciclación en presencia del isocianato **243** aislándose la imidazolidinona **244** en bajos rendimientos, aunque el producto mayoritario fue la *N,N'*-difenilurea **245** (Tabla 20, entrada 2). La formación de

¹⁹³ a) Kayaki, Y.; Mori, N.; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6491. b) Ye, J.; Li, S.; Ma, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5370. c) Li, S.; Ye, J.; Yuan, W.; Ma, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10450.

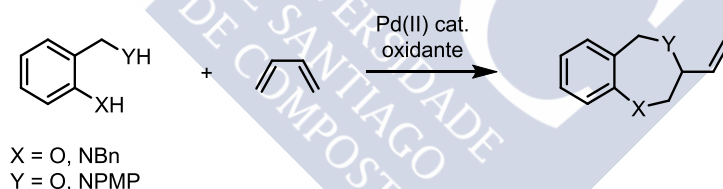
imidazolidinonas mediante carbopaladación de alenilaminas en presencia de isocianatos ya había sido descrita anteriormente por el grupo de Ma.¹⁹⁴ Finalmente, la reacción en presencia de la carbodiimida **246** transcurrió sin ninguna conversión de la propargilanilina **242** (Tabla 20, entrada 3).

9.3 Síntesis de heterociclos nitrogenados de siete miembros mediante nucleopaladación intermolecular de 1,3-dienos

En este último capítulo se explorará la síntesis de heterociclos nitrogenados de siete miembros a través del atrapado nucleófilo de una especie π -alílica. Este intermedio se generará mediante nucleopaladación de 1,3-dienos. Basándonos en los trabajos de Bäckvall¹⁴⁴ y Lloyd-Jones,¹⁴⁷ se emplearán complejos de paladio(II) como catalizadores de esta reacción.

9.3.1 Síntesis de derivados benzazepínicos mediante nucleopaladación intermolecular de 1,3-dienos

Para formar los heterociclos de siete miembros se ha partido de anilinas o fenoles *orto*-sustituidos con grupos nucleófilos en la posición bencílica (Esquema 124).



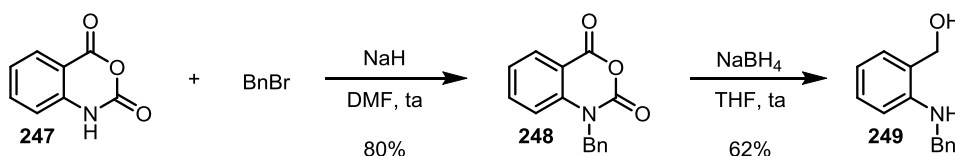
Esquema 124: Síntesis de heterociclos de siete miembros benzofusionados mediante nucleopaladación de 1,3-dienos.

9.3.1.1 Síntesis de los sustratos de partida

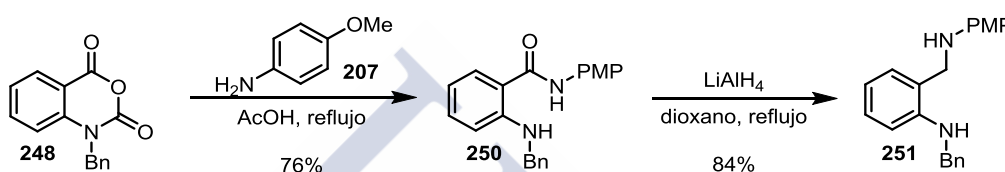
El (2-(bencilamino)fenil)metanol **249** fue sintetizado en dos etapas. Tras la alquilación del anhídrido isatoico **247** con bromuro de bencilo para dar el anhídrido *N*-bencilisatoico **248**, el alcohol **249** se obtuvo mediante la reducción y descarboxilación concomitante de **248** (Esquema 125).¹⁹⁵

¹⁹⁴ Shu, W.; Yu, Q.; Jia, G.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4720.

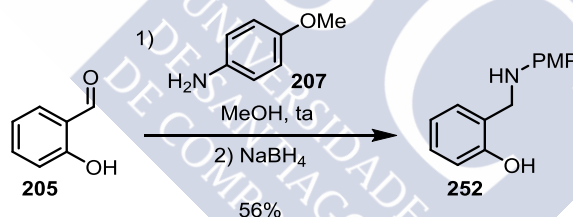
¹⁹⁵ Coppola, G. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 223.

Esquema 125: Síntesis del sustrato **249**.

El anhídrido *N*-bencil isatoico **248** también ha sido empleado en la síntesis de la dianilina **251**. En este caso el sustrato de partida se obtuvo por reducción de la amida **250**, obtenida por condensación de **248** con la anilina **207** seguido de descarboxilación (Esquema 126).¹⁹⁶

Esquema 126: Síntesis del sustrato **251**.

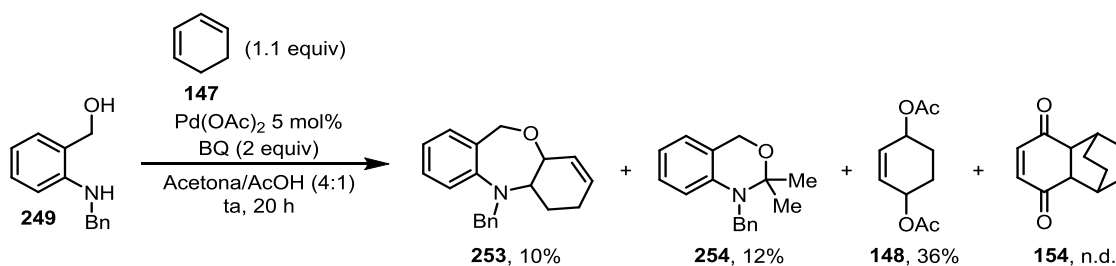
El fenol *orto*-sustituido **252** fue obtenido mediante aminación reductora del salicilaldehído **205** con la anilina **207** (Esquema 127).

Esquema 127: Síntesis del sustrato **252**.

9.3.1.2 Ciclación mediante nucleopladación catalítica de 1,3-dienos

En un primer momento, la reacción ha sido estudiada empleando el alcohol bencilico **249** en condiciones similares a las descritas por Bäckvall.¹⁴⁴ Es decir, se ha disuelto **249**, la 1,4-benzoquinona (BQ) y una carga catalítica de Pd(OAc)₂ en una mezcla de acetona y ácido acético (4:1, 0,2 M), luego se ha añadido el 1,3-ciclohexadieno **147** y la mezcla se ha agitado a temperatura ambiente. Tras 20 horas, se ha observado la formación de una mezcla de varios productos sin conversión completa del sustrato de partida **249** (Esquema 128).

¹⁹⁶ El-Sabbagh, O. I.; Ibrahim, S. M.; Baraka, M. M.; Kothayer, H. *Arch. Pharm.* **2010**, *343*, 274.



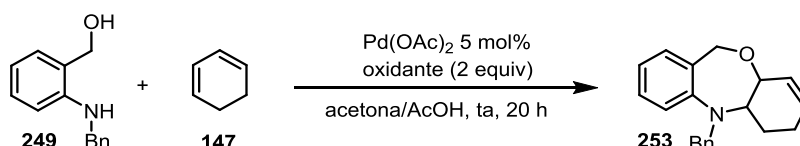
Esquema 128: Reacción del sustrato **249** en condiciones de Bäckvall.

La 4,1-benzoxazepina **253** deseada fue aislada con un 10% de rendimiento. También se ha aislado la benzoxazina **254** con un 12% de rendimiento. Este producto proviene de la condensación de la acetona con el sustrato **249** favorecida por las condiciones ácidas. También se obtuvo como producto mayoritario **148** (36%) proveniente de la 1,4-diacetoxilación del 1,3-ciclohexadieno¹⁴¹⁻¹⁴³ y una cantidad indeterminada de la dicetona tricíclica **154**, derivado de la reacción de Diels-Alder entre **147** y la 1,4-benzoquinona (BQ).^{145,146}

Partiendo de este resultado se ha tratado de mejorar el rendimiento de la 4,1-benzoxazepina **253** modificando las condiciones de reacción (Tabla 21). En primer lugar, se ha averiguado que la ausencia del ácido acético, aunque evita la formación de los productos **254** y **148**, perjudica también el rendimiento de **253** (Tabla 21, entrada 2). Dado que el dieno **147** es consumido para formar tres productos diferentes, se decidió doblar la cantidad utilizada. En estas condiciones se observó la misma mezcla que en las condiciones iniciales, con un ligero incremento del rendimiento de **253** (Tabla 21, entrada 3). La 4,1-benzoxazepina **253** pudo ser aislada con un 22% de rendimiento al aumentar la concentración del alcohol bencílico **249** hasta 0.4 M (Tabla 21, entrada 4). Sin embargo, a una concentración más alta de **249** no se observó ninguna mejora en el rendimiento de **253** (Tabla 21, entrada 5) siendo, sin embargo, más elevada la cantidad formada del producto de Diels-Alder **154**. Del mismo modo, el dieno **154** también fue mayoritariamente obtenido al emplear 5.5 equivalentes de **147**. Dado que la mayor parte del oxidante es consumido en la cicloadición, el rendimiento de **253** fue más bajo (Tabla 21, entrada 6). También se ha variado luego la proporción de ácido acético utilizado. En una mezcla equivalente de AcOH y acetona se observó de nuevo la formación mayoritaria del producto de Diels-Alder **154**, lo que implica un menor rendimiento de **253** (Tabla 21, entrada 7). El producto secundario **154**

disminuyó al utilizar menores cantidades de AcOH, aunque también repercutió en una menor formación de **253** (Tabla 21, entrada 8). Se quiso comprobar el efecto de la adición de cloruro de litio a la reacción. Al añadir un 20 mol% de esta sal apenas se formó el heterociclo **253** (Tabla 21, entrada 9), aunque tampoco se observó el producto de diacetoxilación **148**.

Tabla 21: Optimización de la ciclación de **249** mediante nucleopaladación de **147**.



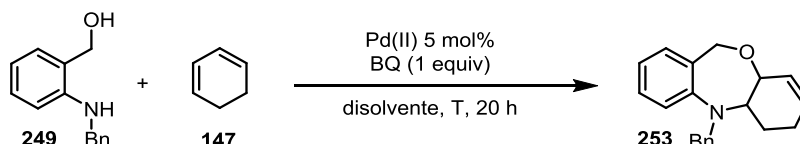
entrada ^a	oxidante	147 (equiv)	acetona : AcOH	conc.	rendimiento de 253 ^b
1	BQ	1.1	4 : 1	0.2 M	10%
2	BQ	1.1	1 : 0	0.2 M	4%
3	BQ	2.2	4 : 1	0.2 M	14%
4	BQ	2.2	4 : 1	0.4 M	22%
5	BQ	2.2	4 : 1	0.6 M	17%
6	BQ	5.5	4 : 1	0.4 M	10%
7	BQ	2.2	1 : 1	0.4 M	9%
8	BQ	2.2	9 : 1	0.4 M	16%
9 ^c	BQ	2.2	4 : 1	0.4 M	3%
10	-	2.2	4 : 1	0.4 M	0%
11	cloranil	2.2	4 : 1	0.4 M	0%
12	2,5-(tBu) ₂ -BQ	2.2	4 : 1	0.4 M	0%

a) Condiciones de reacción: **249** (0.3 mmol), 1,3-ciclohexadieno, Pd(OAc)₂ y oxidante en una mezcla de acetona/AcOH. b) Rendimientos aislados. c) Reacción efectuada en presencia de un 20 mol% de LiCl.

En muchas condiciones se observa que el rendimiento de la reacción es bajo porque gran parte de la BQ, utilizada como agente oxidante, se consume a través de la reacción de Diels-Alder con el 1,3-ciclohexadieno **147**. Sin embargo, al utilizar otros oxidantes como el cloranil o la 2,5-(tBu)₂-BQ, la reacción de ciclación no tiene lugar (Tabla 21, entradas 10, 11 y 12).

La reacción fue también estudiada en condiciones similares a las empleadas por Lloyd-Jones.¹⁴⁷ La principal diferencia frente a las de Bäckvall reside en el calentamiento a 60 °C en ausencia de ácido acético. Sin embargo en estas condiciones se obtuvieron peores resultados que en las anteriores (Tabla 22), con mezclas complejas de productos.

Tabla 22: Ciclación de **249** mediante nucleopaladación de **147** en condiciones de Lloyd-Jones.

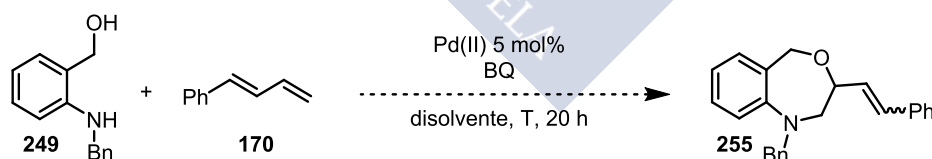


entrada ^a	Pd(II)	147 (equiv)	disolvente	T	Redimiento de 253
1	PdCl ₂ (MeCN) ₂	1.2	DME	60 °C	0%
2 ^b	Pd(OAc) ₂	2.2	DME	60 °C	trazas

a) Condiciones de reacción: **249** (0.3 mmol), 1,3-ciclohexadieno, Pd(II) y BQ en DME (0.5 M) b) BQ (2 equiv).

El 1,3-ciclohexadieno **147** no es el sustrato ideal para ser utilizado en estas últimas condiciones por culpa de su reacción de Diels-Alder con la BQ. Por eso también se probó la reacción con el dieno conjugado lineal **170**. Desafortunadamente, la reacción no funcionó ni en las condiciones de Lloyd-Jones (Tabla 23, entrada 1) ni en las optimizadas a partir de los trabajos de Bäckvall (Tabla 23, entrada 2).

Tabla 23: Ciclación de **249** mediante nucleopaladación de **170**.

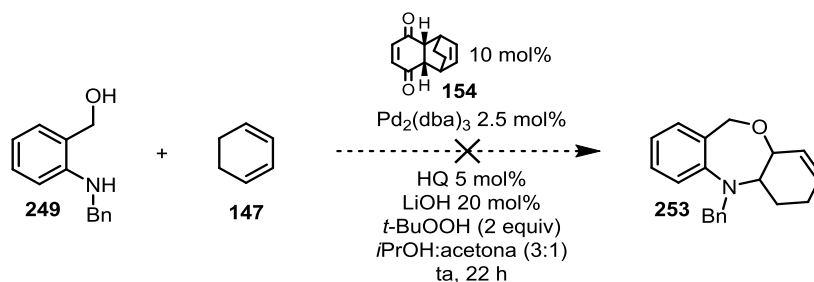


entrada	Pd	BQ (equiv)	170 (equiv)	disolvente	T	Rdto de 255
1 ^a	PdCl ₂ (MeCN) ₂	1	1.2	DME	60 °C	0%
2 ^b	Pd(OAc) ₂	2	2.2	acetona:AcOH (4 : 1)	ta	trazas

a) Condiciones de reacción: **249** (0.3 mmol), **170**, PdCl₂(MeCN)₂ y BQ (1 equiv) en DME (0.5 M) b) Condiciones de reacción: **249** (0.3 mmol), **170**, Pd(OAc)₂ y BQ (2 equiv) en acetona/AcOH (4:1, 0.4 M).

Es posible que la dependencia hacia la presencia de BQ y 1,3-ciclohexadieno provenga del hecho de que el producto de Diels-Alder **154** actúe como ligando en este proceso

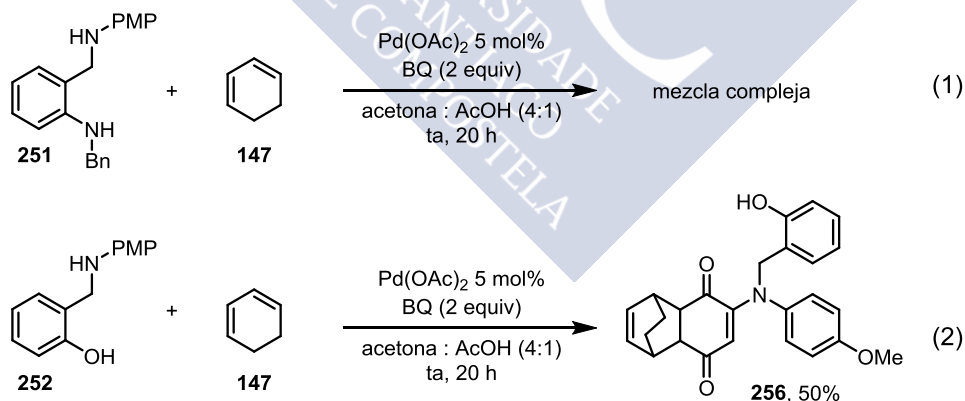
(Esquema 85).^{145,146} Sin embargo, al intentar la reacción bajo las condiciones de Eastgate no se observó conversión del sustrato **249** (Esquema 129).



Esquema 129: Reacción en las condiciones de Eastgate.

Finalmente se probó la ciclación *via* nucleopadación del 1,3-ciclohexadieno **147** con la dianilina **251** y el aminofenol **252** empleando las mejores condiciones obtenidas para **249** (Tabla 21, entrada 4).

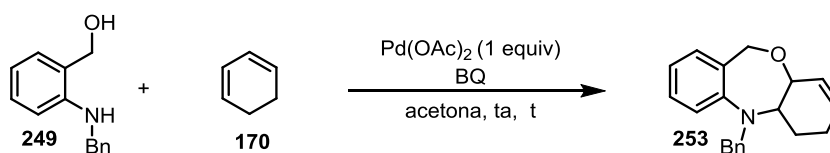
En ningún caso se pudo aislar el producto heterocíclico deseado. La reacción con la dianilina **251** dio lugar a una mezcla compleja de productos con alta conversión del sustrato de partida (Esquema 130, ecuación 1), mientras que la reacción a partir del aminofenol **252** dio lugar a la formación del producto **256** con un 50% de rendimiento aislado (Esquema 130, ecuación 2).



Esquema 130: Reacción de nucleopadación de los sustratos **251** y **252**.

9.3.2 Pruebas estequiométricas

Seguidamente se llevaron a cabo unas pruebas utilizando cantidades estequiométricas de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ para obtener más información sobre el transcurso de la reacción de ciclación (Tabla 24).

Tabla 24: Reacción de **249** con **170** empleando cantidades estequiométricas de acetato de paladio(II).

entrada	BQ	t	conversión	Rendimiento ^c
1 ^a	-	20 h	0%	-
2 ^b	1 (equiv)	48 h	60%	253 , 8% + 257 , 48% + 148 , n.d.

a) Condiciones de reacción: **249** (0.1 mmol), **170**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en 0.25 mL acetona (0.4 M) b) Condiciones de reacción: **249** (0.3 mmol), **170**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y BQ en 0.75 mL acetona (0.4 M). c) Rendimientos aislados.

En primer lugar se intentó la ciclación de **249** en ausencia de BQ. En principio, dado que se utilizan cantidades estequiométricas del complejo de paladio se podría prescindir del empleo de un oxidante externo. Sin embargo, en estas condiciones no se observó la formación de ningún producto, recuperándose enteramente el sustrato **249** tras 20 horas de reacción (Tabla 24, entrada 1). Al repetir la reacción añadiendo un equivalente de BQ se observó la conversión del sustrato **249** en un 60% tras dos días a temperatura ambiente. La reacción dio lugar a la formación de tres productos siendo la 4,1-benzoxazepina **253** minoritaria al ser obtenida con un 8% de rendimiento. El producto mayoritario bajo estas condiciones fue el derivado funcionalizado alílico **257**, que puede provenir del ataque nucleófilo del sustrato **249** al producto de 1,4-diacetoxilación **148**, cuya formación ha sido también detectada en estas condiciones.

Estos resultados muestran que la función de la BQ va más allá que la de reoxidar el paladio(0). A la vista de los resultados publicados por el grupo de Eastgate,^{145,146} cabe la posibilidad que la formación del ligando **154** favorezca la diacetoxilación del ciclohexadieno. En presencia de este producto secundario **148** se formaría el derivado alílico **257**. Aún quedaría por demostrar si este producto es un intermedio en la formación de la 4,1-benzoxazepina **253**.

9.4 Conclusiones

Se han sintetizado anillos nitrogenados de siete miembros benzofusionados por atrapado de un rodio-alilo catalítico generado mediante hidrorrodación de alquinos internos metilados y alenos.

- La ciclación intramolecular de alquinilanilinas catalizada por rodio(I) ha sido la etapa clave en la síntesis de 4,1-benzoxazepinas, 2-benzazepinas y 1,4-benzodiazepinas. La reacción transcurrió con moderados a buenos rendimientos. Se ha observado algún problema de selectividad derivado de la despropargilación de los sustratos de partida debida a la reacción competitiva de β -eliminación de hidruro del complejo alílico de Rh(III) intermedio.
- Aunque la 1,4-benzodiazepina **203** pudo ser obtenida con un rendimiento alto mediante el uso del ligando (*S*)-DTBM-Garphos, la reacción no transcurrió con altas enantioselectividades. La reacción asimétrica ha sido únicamente probada con *N*-Boc alquinil- o alenilanilinas. Es posible que el uso de otro grupo protector pudiera dar mejores resultados.
- La ciclación de la *N*-Boc alenilanilina **227** dio lugar a la formación de la 1,4-benzodiazepina **203** con mejores enantioselectividades con algunos ligandos quirales. Todo parece indicar que el ataque nucleófilo intramolecular al rodio-alilo es la etapa lenta de la reacción y que ésta difícilmente tiene lugar por debajo de 50 °C.

Se ha observado la formación de viniloxazolidinonas mediante la hidrorrodación catalítica de carbamatos propargílicos (*N*-Boc propargilaminas) en ausencia de otro grupo nucleófilo.

- La reacción transcurre con rendimientos moderados debido a la falta de selectividad en la reactividad del rodio-alilo intermedio. El atrapado nucleófilo de esta especie por el carbamato genera la viniloxazolidinona **238**, mientras que la β -eliminación de hidruro conduce a la formación de la dienamida **239**, intermedio del producto de despropargilación. El ataque nucleófilo al rodio-alilo podría ser la etapa lenta de la reacción debido a la baja nucleofilia del carbamato.

- Las mejores selectividades fueron obtenidas al emplear fosfinas bidentadas con un esqueleto bifenilo o binaftilo. Quizás el empleo de fosfinas con baja demanda electrónica pudieran favorecer el ataque nucleófilo al aumentar la electrofilia del rodio-alilo.

Finalmente, se ha intentado sintetizar ciclos nitrogenados de siete miembros benzofusionados mediante la nucleopaladación intermolecular de 1,3-dienos.

- Bajo las condiciones de Bäckvall se obtuvo la 4,1-benzoxazepina **253** con bajos rendimientos. También se obtuvieron productos de otras reacciones no deseadas en cantidades variables como la diacetoxilación del dieno conjugado **148** o la reacción de Diels-Alder entre el 1,3-dieno y la benzoquinona **154**.
- Las condiciones experimentales que favorecen la formación de **253** también son las que propician la obtención del producto de diacetoxilación de 1,3-dieno **148**. Por lo cual, cabe la posibilidad de que la reacción no transcurra mediante la nucleopaladación del 1,3-dieno, sino a través de la funcionalización alílica de **148** con el aminoalcohol **249**.
- La presencia de benzoquinona (BQ) también es importante para que la ciclación tenga lugar. Su papel no se limita a la reoxidación del catalizador de paladio, dado que no se observó conversión del sustrato en la reacción con cantidades estequiométricas de paladio y en ausencia de benzoquinona. Cabe la posibilidad de que el producto de Diels-Alder **154** actúe como ligando. El grupo de Eastgate mostró que el empleo de este ligando facilita la diacetoxilación de dienos cíclicos. Esto explicaría por qué no se observó la formación del heterociclo **255** en la reacción de **249** con el 1,3-dieno lineal 1-fenil-1,3-butadieno.

10. Parte Experimental





10.1 Métodos Generales

Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera inerte utilizando argón desoxigenado. Los disolventes utilizados se adquirieron secos (sobre tamices moleculares, $\geq 99.7\%$ CG, para THF, Et₂O, CH₂Cl₂, tolueno, MeCN y DMF) o bien se secaron por destilación usando CaH₂ como agente desecante (Et₃N y piridina). Los reactivos químicos fueron adquiridos en Acros Organics Ltd., Aldrich Chemical Co. Ltd., Alfa Aesar, Strem Chemicals Inc., Fluorochem Ltd. or TCI Europe N.V.

Las reacciones a -78 °C se llevaron a cabo en baños de hielo seco y acetona. Las reacciones a -15 °C han sido efectuadas en una mezcla de un baño de agua, hielo y sal.

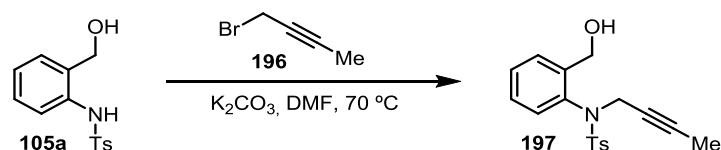
En las cromatografías en capa fina se emplearon placas de aluminio impregnadas con gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck. Las manchas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm) o por tratamiento con diversas disoluciones reveladoras: *p*-anisaldehído en etanol, molibdato amónico tetrahidratado y sulfato de cerio (IV) en ácido sulfúrico acuoso (10%) [2.5:1 (en peso)/500 ml] o permanganato potásico y carbonato potásico en agua [1: 6.6 (en peso)/300mL; 5mL NaOH(5%)]. En las cromatografías en columna a presión se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck o bien óxido de aluminio Camag Brockmann I neutro (Fisher Chemical, 100-250 mesh) con los eluyentes indicados.

En el seguimiento de las reacciones se utilizó un equipo de Agilent de cromatografía de gases HP-6890N acoplado a un detector de masas HP-5973N, empleando las columnas DB-35MS y HP-5MS para el CG y una fuente de ionización química para el EM. Los análisis HPLC se llevaron a cabo en un equipo HP 1100 usando columnas con fase estacionaria quiral (Chiralpack IA-3 y Chiralpack IC) y mezclas de hexano/*i*PrOH como eluyente.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Varian Mercury 300 MHz, Varian Inova 400 MHz y Bruker WM-500 MHz. Se utilizaron como disolventes deuterados CDCl₃ y DMSO-*d*₆ indicándose en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresaron en unidades δ , en ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano o a la señal característica del disolvente y las constantes de acoplamiento *J* en Hz.

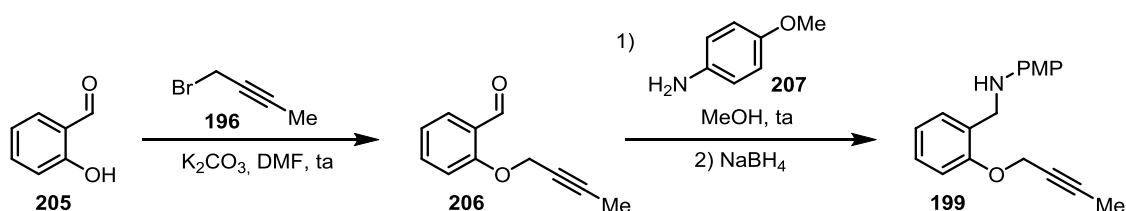
10.2 Síntesis de los sustratos de partida

10.2.1 Preparación del sustrato 197

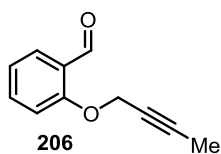


A una disolución de **105a** (590 mg, 1.97 mmol, 1 equiv) en DMF (20 mL) se añade sucesivamente **196** (0.26 mL, 2.96 mmol, 1.5 equiv) y K_2CO_3 (409 mg, 2.96 mmol, 2 equiv). La mezcla se agita a 70 °C durante 6 horas. Una vez completada la reacción, se añade H_2O (20 mL). La fase acuosa es extraída con AcOEt (3x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O (3x 20 mL) y salmuera (2x 20 mL), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo es purificado mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El sustrato **197** se obtuvo con un 91% de rendimiento (592 mg, 1.8 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.3$ (hexano/AcOEt 7:3). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.66 – 7.49 (m, 3H), 7.34 (tdd, $J = 7.6, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.31 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.62 (td, $J = 2.4, 0.6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 144.0 (C), 142.2 (C), 137.3 (C), 135.2 (C), 131.0 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 82.0 (C), 72.8 (C), 61.3 (CH₂), 42.6 (CH₂), 21.6 (CH₃), 3.4 (CH₃).

10.2.2 Síntesis del sustrato 199

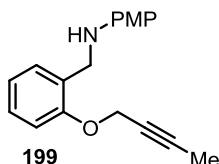


10.2.2.1 Alquilación del fenol 205: obtención de 206



A una suspensión de K_2CO_3 (1 g, 7.2 mmol, 1.2 equiv) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente, se añade el salicilaldehído **205** (0.63 mL, 6 mmol, 1 equiv) y 1-bromo-2-butino **196** (0.58 mL, 6.6 mmol, 1.1 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se añade H_2O (10 mL). La fase acuosa es extraída con AcOEt (3x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O (3x 10 mL) y salmuera (2x 10 mL), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1). El sustrato **197** se obtuvo en un 83% de rendimiento (870 mg, 5 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.42$ (hexano/AcOEt 9:1). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 10.46 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 4.76 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 1.83 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 189.7 (CH), 160.1 (C), 135.7 (CH), 128.3 (CH), 125.4 (C), 121.2 (CH), 113.4 (CH), 84.7 (C), 73.3 (C), 57.1 (CH_2), 3.6 (CH_3).

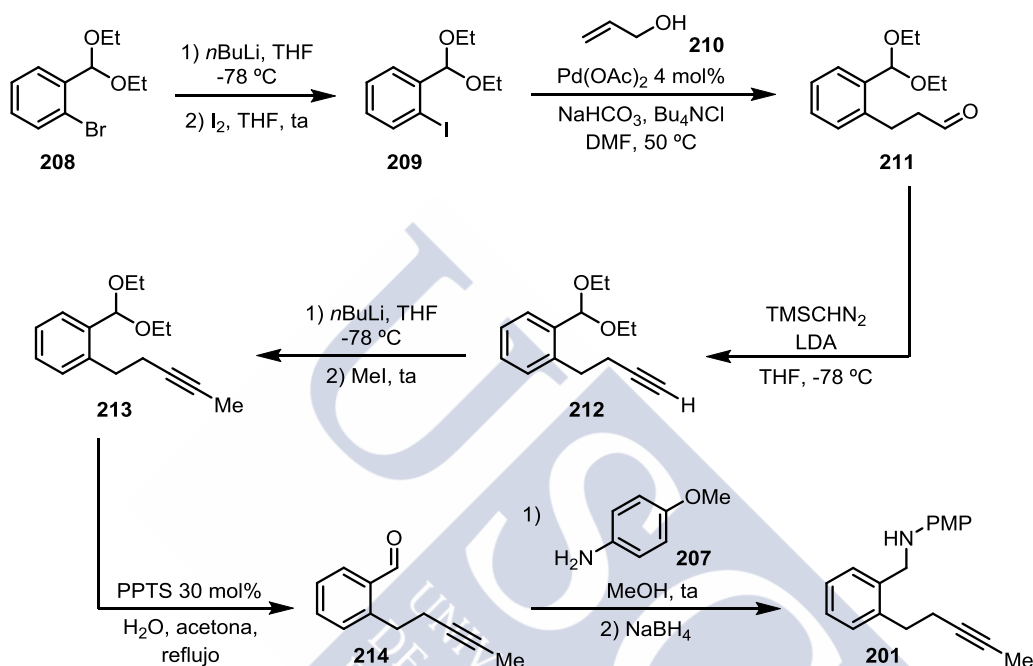
10.2.2.2 Aminación reductora de 206: obtención de 199



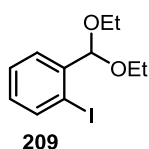
A una disolución del aldehído **206** (870 mg, 5 mmol, 1 equiv) en MeOH (21 mL) se añade 4-metoxianilina **207** (1.85 g, 15 mmol, 3 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez convertido todo el aldehído se enfría la reacción a $0^\circ C$ y se añade $NaBH_4$ (567 mg, 15 mmol, 3 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El exceso de hidruro se destruye añadiendo H_2O (1 mL). El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se disuelve en una mezcla de CH_2Cl_2 (15 mL) y H_2O (15 mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (15 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con H_2O (15 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1). El sustrato **199** se obtuvo con un 70% de rendimiento (990 mg, 3.52 mmol) como un aceite amarillo. $R_f = 0.38$ (hexano/AcOEt 9:1). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (td, $J = 7.9, 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.81 –

6.73 (m, 2H), 6.68 – 6.61 (m, 2H), 4.72 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.87 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152.3 (C), 148.6 (C), 139.2 (C), 125.6 (CH), 124.8 (C), 124.6 (CH), 117.7 (CH), 111.3 (2xCH), 111.0 (2xCH), 108.5 (CH), 80.1 (C), 70.7 (C), 53.0 (CH_2), 52.2 (CH_3), 40.8 (CH_2), 0.0 (CH_3).

10.2.3 Síntesis del sustrato 201



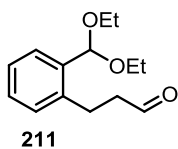
10.2.3.1 Intercambio bromo-yodo en 208: obtención de 209



A una disolución del bromuro de arilo **208** (5.53 g, 21.34 mmol, 1 equiv) en THF (110 mL) a -78 °C se añade despacio una disolución de *n*-BuLi 2.5 M en hexanos (10.25 mL, 25.6 mmol, 1.2 equiv). La mezcla se agita a -78 °C durante 30 min. A esta temperatura, se añade luego una disolución de I_2 en THF (20 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción se añade una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) y H_2O (60 mL). La fase acuosa es extraída con Et_2O (60 mL) y el conjunto de de fases orgánicas se lava con H_2O (60 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ AcOEt (99:1). El compuesto **201** se obtuvo con un 88% de rendimiento (5.77 g, 18.8 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.55$ (hexano/ AcOEt 9:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 –

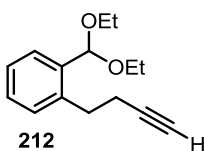
7.56 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.08 – 6.93 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.74 – 3.47 (m, 4H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 140.6 (C), 139.5 (CH), 130.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 105.1 (CH), 97.9 (C), 62.6 (2x CH_2), 15.2 (2x CH_3).

10.2.3.2 Reacción de Heck de 209 con alcohol alílico: obtención de 211



A una disolución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (168 mg, 0.75 mmol, 4 mol%), NaHCO_3 (7.54 g, 89.8 mmol, 4.8 equiv), Bu_4NCl (5.2 g, 18.7 mmol, 1 equiv) en DMF (35 mL) se añade el yoduro de arilo **209** (5.73g, 18.7 mmol, 1 equiv) y el alcohol alílico **210** (3.18 mL, 46.8 mmol, 2.5 equiv). La mezcla se agita a 50 °C durante 4 horas y se filtra sobre gel de sílice. Se añade H_2O (30 mL) al filtrado y se extrae con AcOEt (2x 50 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con H_2O (2x 50 mL) y salmuera (50 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ AcOEt (19:1). El compuesto **211** se obtuvo con un 86% de rendimiento (3.8 g, 16.1 mmol) como un aceite amarillo. $R_f = 0.31$ (hexano/ AcOEt 9:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9.83 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.70 – 3.42 (m, 6H), 3.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 201.8 (CH), 138.7 (C), 136.5 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 100.6 (CH), 61.7 (CH_2), 45.4 (CH_2), 24.5 (CH_2), 15.2 (CH_3).

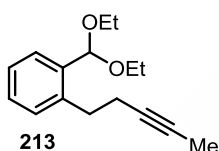
10.2.3.3 Reordenamiento de Colvin en 211: obtención de 212



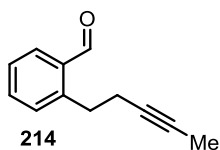
A una disolución de DIPA (2.71 mL, 19.32 mmol, 1.2 equiv) en THF (130 mL) a -78 °C se añade despacio una disolución de $n\text{-BuLi}$ 2.5 M en hexanos (7.73 mL, 19.32 mmol, 1.2 equiv). La mezcla se agita 15 minutos a 0 °C. A continuación se vuelve a enfriar la reacción a -78 °C y se añade una disolución de trimetilsilildiazometano 2 M en hexanos (8.05 mL, 16.1 mmol, 1 equiv). La reacción se agita a -78 °C durante 30 minutos. A esa temperatura se añade gota a gota una disolución del aldehído **211** (3.8 g, 16.1 mmol, 1 equiv) en THF (33 mL). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante una hora y después a reflujo durante 3

horas. Al terminar el proceso, se añade H₂O (100 mL) y se separan las fases. La fase acuosa es extraída con Et₂O (2x 60 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con H₂O (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (99:1). El compuesto **212** se obtuvo con un 51% de rendimiento (1.92 g, 8.26 mmol) como un aceite incoloro. *R_f* = 0.57 (hexano/AcOEt 19:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 3H), 5.61 (s, 1H), 3.70 – 3.43 (m, 4H), 2.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.51 (td, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 12H), 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.6 (C), 136.5 (C), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 100.3 (CH), 84.1 (C), 68.8 (CH), 61.7 (CH₂), 31.1 (CH₂), 20.2 (CH₂), 15.2 (CH₃).

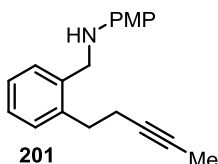
10.2.3.4 Metilación del alquino terminal en **212**: obtención de **213**



A una disolución del alquino terminal **212** (1.7 g, 7.3 mmol, 1 equiv) en THF (70 mL) a -78 °C se añade gota a gota una disolución 2.5 M de *n*-BuLi en hexanos (3.2 mL, 8 mmol, 1.1 equiv). La mezcla se agita durante 50 minutos a -78 °C. A esa temperatura se añade gota a gota MeI (2.27 mL, 36.5 mmol, 5 equiv) y después la reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada, se añade una disolución acuosa saturada en NH₄Cl (40 mL). La fase acuosa es extraída con AcOEt (40 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con salmuera (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (99:1). El compuesto **213** se obtuvo con un 92% de rendimiento (1.65 g, 6.7 mmol) como un aceite incoloro. *R_f* = 0.6 (hexano/AcOEt 19:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.16 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 3.67 – 3.45 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.55 – 2.33 (m, 2H), 1.78 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 139.1 (C), 136.5 (C), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (CH), 100.1 (CH), 78.8 (C), 76.0 (C), 61.6 (CH₂), 31.7 (CH₂), 20.6 (CH₂), 15.2 (CH₃), 3.5 (CH₃).

10.2.3.5 Hidrólisis del acetal 213: obtención de 214

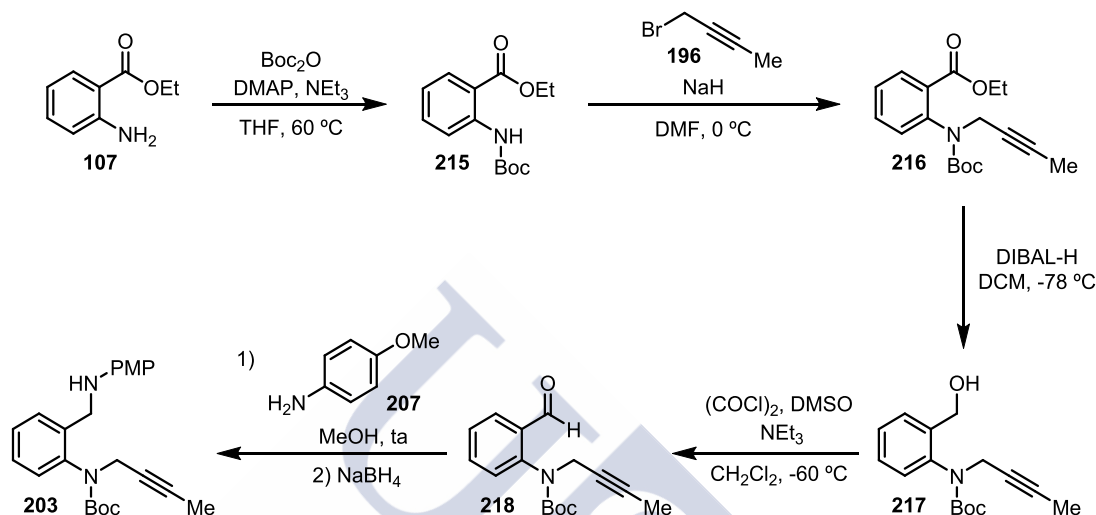
Una disolución del acetal dietílico **213** (1.65 g, 6.7 mmol 1 equiv) y PPTS (505 mg, 2.01 mmol, 0.3 equiv) en una mezcla de acetona (260 mL) y H₂O (7 mL) se agita con reflujo durante 15 horas. El disolvente se evapora luego bajo presión reducida y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (30 mL). La disolución se lava con H₂O (30 mL) y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (49:1). El compuesto **214** se obtuvo con un 94% de rendimiento (1.08 g, 6.3 mmol) como un aceite incoloro. *R_f* = 0.38 (hexano/AcOEt 19:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10.26 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.58 – 2.29 (m, 2H), 1.71 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 192.0 (CH), 143.3 (C), 134.1 (C), 133.7 (CH), 131.6 (CH), 131.2 (CH), 126.9 (CH), 77.8 (C), 77.4 (C), 31.5 (CH₂), 21.0 (CH₂), 3.4 (CH₃).

10.2.3.6 Aminación reductora de 214: obtención de 201

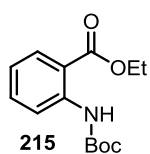
A una disolución del aldehído **214** (1.08 g, 6.3 mmol, 1 equiv) en MeOH (26 mL) se añade 4-metoxianilina **207** (2.33 g, 18.9 mmol, 3 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Una vez convertido todo el aldehído se enfría la reacción a 0 °C y se añade NaBH₄ (715 mg, 18.9 mmol, 3 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El exceso de hidruro se destruye mediante la adición de H₂O (1 mL). El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂ (15 mL) y H₂O (15 mL). La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (15 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con H₂O (15 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1). El sustrato **201** se obtuvo con un 85% de rendimiento (1.5 g, 5.37 mmol) como un sólido blanco. *R_f* = 0.25 (hexano/AcOEt 9:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 3H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 6.71 – 6.60 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (bs, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.51 (ddt, *J* = 7.5, 5.1, 2.6 Hz, 2H), 1.82 (t, *J* =

2.6 Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152.2 (C), 142.7 (C), 139.3 (C), 137.1 (C), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 115.0 (2xCH), 114.0 (2xCH), 78.7 (C), 76.5 (C), 55.8 (CH_3), 46.9 (CH_2), 31.7 (CH_2), 20.6 (CH_2), 3.6 (CH_3).

10.2.4 Síntesis del sustrato 203

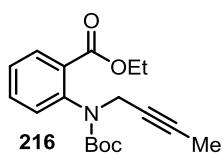


10.2.4.1 Protección de la anilina 107 con Boc_2O : obtención de 215

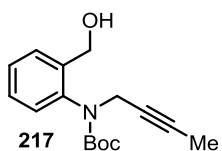


A una disolución del 2-aminobenzoato de etilo **107** (3.7 mL, 25 mmol, 1 equiv) en THF (250 mL) se añade Boc_2O (9.8 mL, 42.5 mmol, 1.7 equiv), DMAP (305 mg, 2.5 mmol, 0.1 equiv) y NEt_3 (3.5 mL, 25 mmol, 1 equiv).

La reacción se agita a 60 °C durante 72 horas y a continuación se añade H_2O (100 mL). La fase acuosa es extraída con AcOEt (3x 80 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ AcOEt (19:1). El compuesto **215** se obtuvo con un 71% de rendimiento (4.68 g, 17.64 mmol) como un sólido blanco. Rf = 0.51 (hexano/ AcOEt 9:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 10.30 (bs, 1H), 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 – 7.92 (m, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 6.96 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 168.0 (C), 152.8 (C), 142.3 (C), 134.3 (CH), 130.8 (CH), 121.0 (CH), 118.7 (CH), 114.5 (C), 80.3 (C), 61.1 (CH_2), 28.3 (3x CH_3), 14.2 (CH_3).

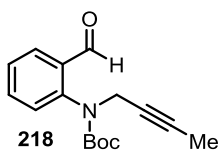
10.2.4.2 Alquilación de 215: obtención de 216

A una suspensión de NaH (60% en aceites minerales, 774 mg, 19.4 mmol, 1.1 equiv) en DMF (7.5 mL) a -15 °C se añade gota a gota una disolución de **215** (4.67 g, 17.6 mmol, 1 equiv) en DMF (15 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 2 horas y a continuación se añade el 1-bromo-2-butino **196** (2 mL, 22.9 mmol, 1.3 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completado el proceso se añade H₂O (25 mL) y la fase acuosa es extraída con AcOEt (3x 30 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con H₂O (2x 30 mL) y salmuera (30 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El compuesto **216** se obtuvo con un 93% de rendimiento (5.18 g, 16.3 mmol) como un aceite incoloro. **R_f** = 0.22 (hexano/AcOEt 9:1). ¹H RMN de la mezcla de rotámeros (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.22 (m, 3H), 4.69 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.20 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H).

10.2.4.3 Reducción del ester 216: obtención de 217

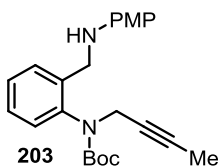
A una disolución del ester **216** (2.13 g, 6.71 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (27 mL) a -78 °C se añade gota a gota una disolución de DIBAL-H 1 M en CH₂Cl₂ (14.8 mL, 14.8 mmol, 2.2 equiv). La reacción se agita a -78 °C durante 3 horas. Una vez terminada la reducción se añade MeOH (2 mL) y una disolución saturada en sal de Rochelle (30 mL). Esta mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El compuesto **217** se obtuvo con un 73% de rendimiento (1.35 g, 4.9 mmol) como un aceite incoloro. **R_f** = 0.18 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN de la mezcla de rotámeros (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 3H), 4.64 (s, 1H), 4.52 – 4.25 (m, 2H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 1.78 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.34 (s, 3H).

10.2.4.4 Oxidación del alcohol **217**: obtención de **218**



A una disolución de cloruro de oxalilo (0.33 mL, 3.84 mmol, 1.2 equiv) en CH_2Cl_2 (8 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añade sucesivamente una disolución de DMSO (0.63 mL, 8.83 mmol, 2.76 equiv) en CH_2Cl_2 (2.2 mL) y una disolución del alcohol **217** (881 mg, 3.2 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (2.2 mL). La mezcla se agita a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 40 minutos. Luego se añade NEt_3 (2.23 mL, 16 mmol, 5 equiv) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez terminada la oxidación, se añade H_2O (15 mL) y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2x 15 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El compuesto **218** se obtuvo con un 87% de rendimiento (757 mg, 2.77 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.41$ (hexano/AcOEt 8:2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $80\text{ }^\circ\text{C}$), δ (ppm): 10.02 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 4.39 (q, $J = 2.4$ Hz, 2H), 1.70 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $80\text{ }^\circ\text{C}$), δ (ppm): 189.5 (CH), 153.0 (C), 143.0 (C), 134.4 (CH), 132.6 (C), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 80.3 (C), 74.3 (C), 39.6 (CH_2), 27.4 ($3\times\text{CH}_3$), 2.4 (CH_3).

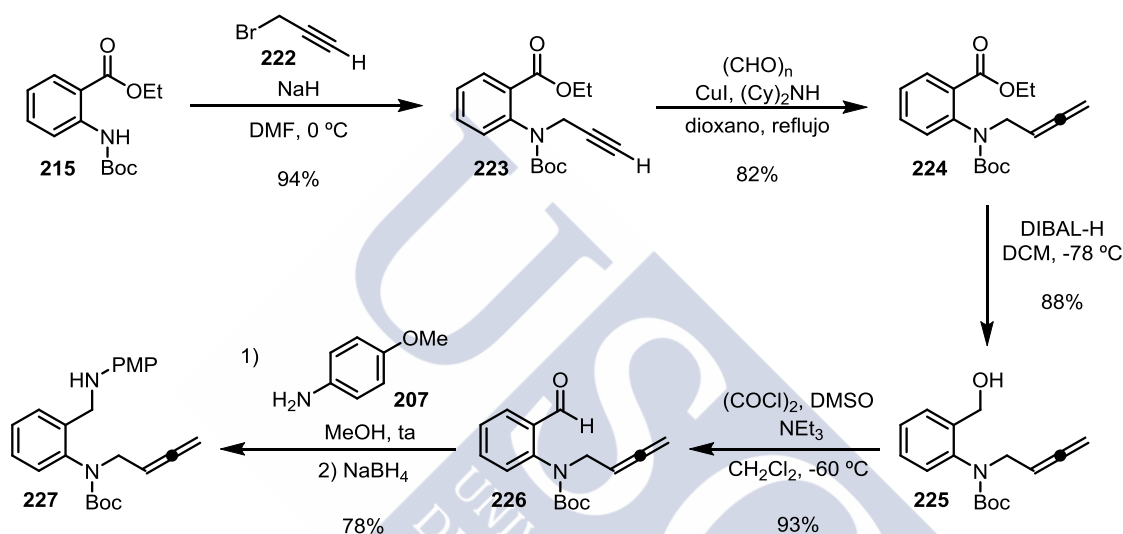
10.2.4.5 Aminación reductora de **218**: obtención de **203**



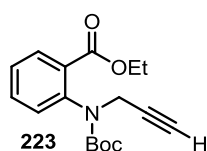
A una disolución del aldehído **218** (740 mg, 2.71 mmol, 1 equiv) en MeOH (11 mL) se añade 4-metoxianilina **207** (1 g, 8.13 mmol, 3 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez convertido todo el aldehído se enfría la reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añade NaBH_4 (308 mg, 8.13 mmol, 3 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El exceso de hidruro es destruido mediante la adición de H_2O (1 mL). El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se disuelve en una mezcla de CH_2Cl_2 (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (10 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con H_2O (10 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El sustrato **203** se obtuvo con un 80% de rendimiento (826 mg, 2.17 mmol) como un sólido

blanco. **Rf** = 0.4 (hexano/AcOEt 8:2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C), δ (ppm): 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 6.58 – 6.47 (m, 2H), 5.46 (bs, 1H), 4.30 (bs, 2H), 4.21 (bs, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.75 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT (75 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C), δ (ppm): 153.0 (C), 150.7 (C), 142.7 (C), 139.5 (C), 137.6 (C), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 114.5 (2xCH), 113.0 (2xCH), 79.5 (C), 79.4 (C), 75.0 (C), 55.2 (CH₃), 43.3 (CH₂), 27.6 (3xCH₃), 2.5 (CH₃).

10.2.5 Síntesis del sustrato 227



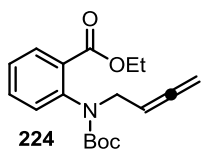
10.2.5.1 Alquilación de 215: obtención de 223



A una suspensión de NaH (60% en aceites minerales, 556 mg, 13.9 mmol, 1.1 equiv) en DMF (5 mL) a -15 °C se añade gota a gota una disolución de **215** (3.35 g, 12.6 mmol, 1 equiv) en DMF (11 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 2 horas y se añade el 1-bromo-2-butino **196** (2 mL, 22.9 mmol, 1.3 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completado el proceso se añade H₂O (15 mL) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con H₂O (2x 20 mL) y salmuera (20 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El compuesto **223** se obtuvo con un 94% de rendimiento (3.59 g, 11.83 mmol) como un aceite amarillo. **Rf** = 0.24 (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ de la mezcla de rotámeros (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.91 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.21 (m, 3H), 4.77 (dd, J = 17.7, 2.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.17 (m, 2H), 3.99

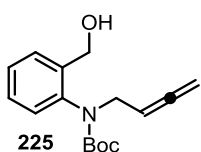
(dd, $J = 17.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.27 – 2.13 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.27 (s, 6H).

10.2.5.2 Formación del aleno a partir de 223: obtención de 224



A una disolución del alquino **223** (3.59 g, 11.83 mmol, 1 equiv) en dioxano (62 mL), se le añade Cy_2NH (4.23 mL, 21.24 mmol, 1.8 equiv), paraformaldehído (886 mg, 29.5 mmol del monómero, 2.5 equiv) y CuI (1.12 g, 5.9 mmol, 0.5 equiv). La mezcla se agita a reflujo durante 6 horas. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se disuelve en CHCl_3 (75 mL). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de NH_4OH 10% (3x 40 mL) y H_2O (40 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ AcOEt (19:1). El compuesto **224** se obtuvo con un 82% de rendimiento (3.07 g, 9.67 mmol) como un aceite amarillo. $R_f = 0.28$ (hexano/ AcOEt 19:1). $^1\text{H RMN}$ de la mezcla de rotámeros (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 – 7.17 (m, 2H), 5.30 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.78 – 4.60 (m, 2H), 4.58 – 4.41 (m, 1H), 4.38 – 4.21 (m, 2H), 3.94 – 3.79 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ del rotámero mayoritario (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 209.1 (C), 166.3 (C), 153.9 (C), 141.9 (C), 132.3 (CH), 131.0 (CH), 129.2 (CH), 126.7 (CH), 87.4 (CH), 80.0 (C), 75.8 (CH_2), 61.1 (CH_2), 49.1 (CH_2), 28.0 ($3\times\text{CH}_3$), 14.2 ($3\times\text{CH}_3$).

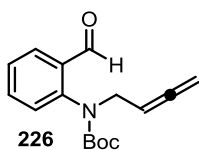
10.2.5.3 Reducción del ester 224: obtención de 225



A una disolución del ester **224** (2.68 g, 8.44 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (30 mL) a -78 °C se añade gota a gota una disolución de DIBAL-H 1 M en CH_2Cl_2 (18.6 mL, 18.6 mmol, 2.2 equiv). La reacción se agita a -78 °C durante 3 horas. Una vez terminada la reducción, se añade MeOH (2 mL) y una disolución saturada en sal de Rochelle (30 mL). Esta mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/ AcOEt (8:2). El compuesto **225** se obtuvo con

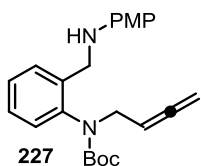
un 88% de rendimiento (2.04 g, 7.41 mmol) como un aceite incoloro. **Rf** = 0.27 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C), δ (ppm): 7.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 5.26 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.90 – 4.69 (m, 3H), 4.45 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.06 (bs, 2H), 1.35 (s, 9H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 208.2 (C), 153.2 (C), 139.4 (C), 139.0 (C), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 86.6 (CH), 78.9 (C), 75.7 (CH₂), 58.7 (CH₂), 48.3 (CH₂), 27.5 (3xCH₃).

10.2.5.4 Oxidación del alcohol 225: obtención del aldehído 226



A una disolución de cloruro de oxalilo (0.75 mL, 8.8 mmol, 1.2 equiv) en CH₂Cl₂ (17 mL) a -78 °C se añade sucesivamente una disolución de DMSO (1.43 mL, 20.1 mmol, 2.76 equiv) en CH₂Cl₂ (6 mL) y una disolución del alcohol **225** (2 g, 7.3 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (6 mL). La mezcla se agita a -60 °C durante 40 minutos. Luego se añade NEt₃ (5.1 mL, 36.5 mmol, 5 equiv) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez terminada la oxidación, se añade H₂O (35 mL) y la fase acuosa es extraída con CH₂Cl₂ (2x 35 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El compuesto **226** se obtuvo con un 93% de rendimiento (1.85 g, 6.77 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.24 (hexano/AcOEt 9:1). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C), δ (ppm): 10.06 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.33 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.82 – 4.74 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 1.36 (s, 17H). ¹³C RMN, DEPT (126 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C), δ (ppm): 208.3 (C), 189.6 (CH), 153.2 (C), 143.3 (C), 134.2 (CH), 132.2 (C), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 86.3 (CH), 79.9 (C), 76.0 (CH₂), 48.5 (CH₂), 27.4 (3xCH₃).

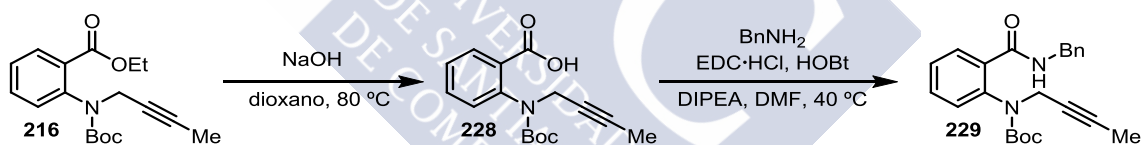
10.2.5.5 Aminación reductora de 226: obtención de 227



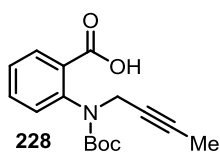
A una disolución del aldehído **226** (1.8 g, 6.6 mmol, 1 equiv) en MeOH (26 mL), se añade 4-metoxianilina **207** (1.22 g, 9.9 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez convertido todo el aldehído se enfría la reacción a 0 °C y se añade NaBH₄ (375 mg, 9.9

mmol, 1.5 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El exceso de hidruro se destruye mediante la adición de H₂O (1 mL). El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂ (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con H₂O (20 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/Et₂O (19:1). El sustrato **227** se obtuvo con un 78% de rendimiento (1.97 g, 5.18 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.32 (hexano/AcOEt 9:1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C), δ (ppm): 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.14 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.46 (bs, 1H), 5.33 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.87 – 4.76 (m, 2H), 4.25 (bs, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (bs, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C), δ (ppm): 208.2 (C), 153.2 (C), 150.8 (C), 142.6 (C), 140.0 (C), 137.3 (C), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (2xCH), 114.5 (2xCH), 113.0 (2xCH), 86.7 (CH), 79.2 (C), 75.9 (CH₂), 55.2 (CH₃), 48.4 (CH₂), 43.4 (CH₂), 27.6 (3xCH₃).

10.2.6 Síntesis del sustrato 229



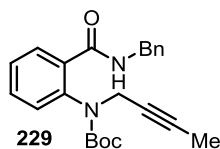
10.2.6.1 Hidrólisis del ester 216: obtención de 228



A una disolución del ester **216** (1.59 g, 5 mmol, 1 equiv) en dioxano (12 mL) se añade una disolución de NaOH 1.5 M (20 mL, 30 mmol, 6 equiv). La reacción se agita a 80 °C durante 4 horas. Luego se acidifica la disolución con HCl (37%) hasta alcanzar un pH = 2 y se extrae con AcOEt (3x 25 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El compuesto **228** se obtuvo, sin necesidad de más purificación, con un rendimiento cuantitativo (1.44 g, 4.98 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.11 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10.62 (bs, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz,

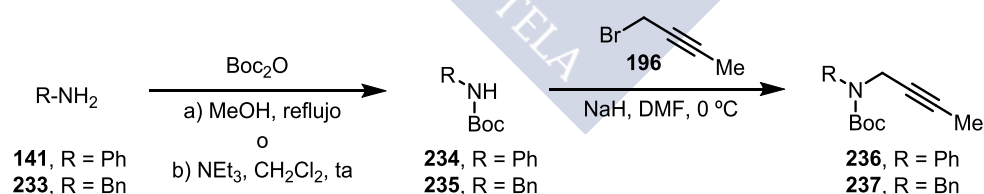
1H), 7.35 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.03 (bs, 1), 1.75 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H).

10.2.6.2 Reacción del ácido **228** con bencilamina: obtención de la amida **229**

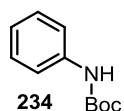


A una disolución de **228** (579 mg, 2 mmol, 1 equiv), HOBt (351 mg, 2.6 mmol, 1.3 equiv) y EDC-HCl (575 mg, 3 mmol, 1.5 equiv) en DMF (33 mL) se añade bencilamina (284 μ L, 2.6 mmol, 1.3 equiv) y DIPEA (1.04 mL, 6 mmol, 3 equiv). La mezcla se agita a 40 °C durante 20 horas. A continuación se añade H₂O (40 mL) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 40 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con H₂O (2x 30 mL) y salmuera (30 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El sustrato **229** se obtuvo con un 85% de rendimiento (640 mg, 1.69 mmol) como un sólido blanco. $R_f = 0.29$ (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C), δ (ppm): 8.25 (bs, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.16 (m, 7H), 4.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.27 (bs, 2H), 1.71 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C), δ (ppm): 167.2 (C), 153.8 (C), 139.7 (C), 135.7 (C), 130.6 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (2xCH), 127.7 (2xCH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 80.5 (C), 80.3 (C), 76.0 (C), 43.2 (CH₂), 40.3 (CH₂), 28.3 (3xCH₃), 3.3 (CH₃).

10.2.7 Síntesis de los sustratos **236** y **237**

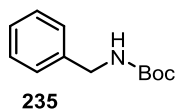


10.2.7.1 Protección de las aminas **141** y **233** con Boc₂O: obtención de **234** y **235**



A una disolución de anilina (0.91 mL, 10 mmol, 1 equiv) en MeOH (30 mL), se añade Boc₂O (2.76 mL, 12 mmol, 1.2 equiv). La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 6 horas. A continuación se añade H₂O (30 mL) a temperatura ambiente y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x 30 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El compuesto **234** se obtuvo, sin necesidad de más purificación, con un

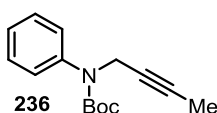
rendimiento cuantitativo (1.93 g, 9.99 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.49 (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.41 – 7.18 (m, 4H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (bs, 1H), 1.52 (s, 9H).



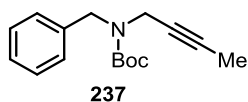
A una disolución de bencilamina **233** (1.09 mL, 10 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (25 mL) se añade NEt_3 (2.09 mL, 15 mmol, 1.5 equiv). La disolución se enfría a 0 °C y se añade Boc_2O (2.76 mL, 12 mmol, 1.2 equiv) gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. A la disolución se añade CH_2Cl_2 (40 mL) y se lava con H_2O (2x 50 mL) y salmuera (50 mL), se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1). El compuesto **235** se obtuvo con un 92% de rendimiento (1.91 g, 9.2 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.34 (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 7.47 – 7.19 (m, 5H), 4.83 (bs, 1H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

10.2.7.2 Alquilación de los carbamatos **234** y **235**: obtención de **236** y **237**

Procedimiento general: A una suspensión de NaH (60% en aceites minerales, 1.1 equiv) en DMF (0.5 mL/mmol) a -15 °C se añade gota a gota una disolución de carbamato (1 equiv) en DMF (0.9 mL/mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 2 horas y se añade el 1-bromo-2-butino **196** (1.3 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se añade H_2O (1.5 mL/mmol) y la fase acuosa es extraída con AcOEt (3x 2.5 mL/mmol). El conjunto de fases orgánicas se lava con H_2O (2x 2 mL/mmol) y salmuera (2 mL/mmol), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1).

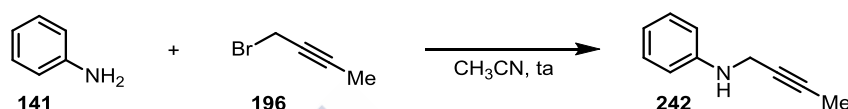


El producto **236** fue obtenido a partir de **234** (1.93 g, 9.99 mmol) con un 97% de rendimiento (2.79 g, 9.7 mmol) como un aceite incoloro. **Rf** = 0.53 (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.26 – 7.13 (m, 1H), 4.31 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 1.79 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.2 (C), 142.4 (C), 128.5 (2xCH), 126.2 (CH), 126.0 (2xCH), 80.7 (C), 79.3 (C), 75.2 (C), 40.1 (CH_2), 28.3 (3x CH_3), 3.6 (CH_3).



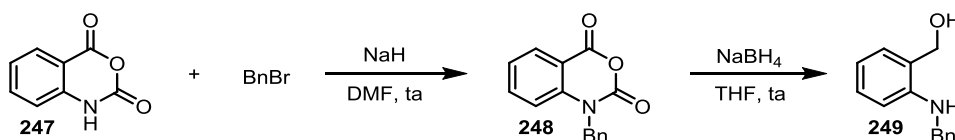
El producto **237** fue obtenido a partir de **235** (1.87 g, 9 mmol) con un 91% de rendimiento (2.13 g, 8.21 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.54$ (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C), δ (ppm): 7.39 – 7.19 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 3.94 (q, $J = 2.4$ Hz, 2H), 1.77 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C), δ (ppm): 154.0 (C), 137.6 (C), 127.8 (2xCH), 126.9 (2xCH), 126.6 (CH), 79.1 (2xC), 74.6 (C), 35.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 2.4 (CH₃).

10.2.8 Preparación del sustrato 242

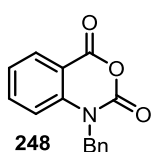


A una disolución de anilina (2.87 mL, 31.4 mmol, 5 equiv) en CH₃CN (30 mL) se añade 1-bromo-2-butino **196** (0.55 mL, 6.3 mmol, 1 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluye la disolución con Et₂O (100 mL), se lava con H₂O (2x 40 mL) y una disolución acuosa saturada en NH₄Cl (3x 25 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (99:1). El producto **242** se obtuvo con un 65% de rendimiento (600 mg, 4.1 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.35$ (hexano/AcOEt 19 : 1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.82 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 147.3 (C), 129.2 (2xCH), 118.2 (CH), 113.4 (2xCH), 79.1 (C), 76.1 (C), 34.0 (CH₂), 3.6 (CH₃).

10.2.9 Síntesis del sustrato 249



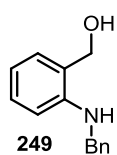
10.2.9.1 Alquilación del anhídrido isoatoico 247: obtención de 248



A una suspensión de NaH (60% en aceites minerales, 528 mg, 13.2 mmol, 1.1 equiv) en DMF (6 mL) a 0 °C se añade gota a gota una disolución de anhídrido isoatoico **247** (1.96 g, 12 mmol, 1 equiv) en DMF (9 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y se añade el bromuro de

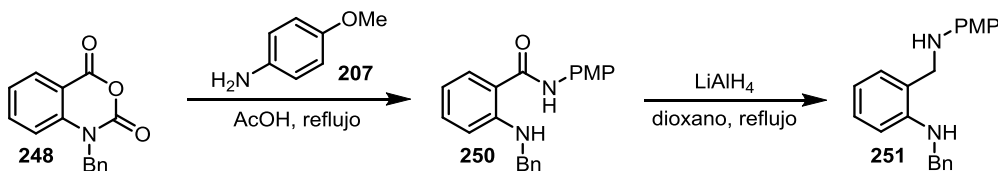
bencilo (1.57 mL, 13.2 mmol, 1.1 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añade H₂O (15 mL) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con H₂O (2x 20 mL) y salmuera (20 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se recristaliza en una mezcla hexano/AcOEt (1:2). El compuesto **248** se obtuvo con un 80% de rendimiento (2.42 g, 9.56 mmol) como un sólido marrón. *R_f* = 0.21 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.14 (dd, *J* = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 8.4, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.20 (m, 6H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H).

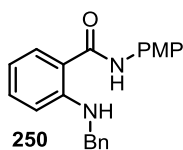
10.2.9.2 Reducción de 248: obtención de 249



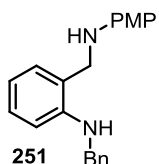
A una suspensión de NaBH₄ (378 mg, 10 mmol, 1 equiv) en THF (20 mL) a 0 °C se añade despacio una disolución de **248** (2.53 g, 10 mmol, 1 equiv) en THF (50 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reducción se añade una disolución acuosa saturada en NH₄Cl (4 mL) y se agita 30 minutos más. La disolución se diluye con CH₂Cl₂ (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El producto **249** se obtuvo con un 62% de rendimiento (1.32g, 6.2 mmol) como un sólido blanco. *R_f* = 0.27 (hexano/AcOEt 9:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.45 – 7.25 (m, 5H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.73 – 6.64 (m, 2H), 5.21 (bs, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 1.73 (bs, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 147.4 (C), 139.4 (C), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (2xCH), 127.4 (2xCH), 127.1 (CH), 124.4 (C), 116.7 (CH), 111.0 (CH), 64.8 (CH₂), 47.8 (CH₂).

10.2.10 Síntesis del sustrato 251



10.2.10.1 Formación de la amida

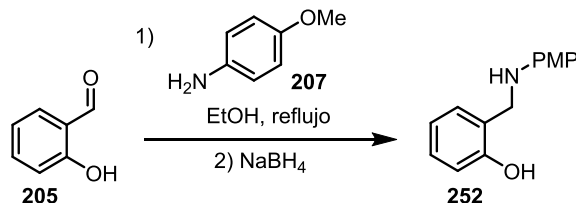
Una disolución de **248** (1.65 g, 7 mmol, 1 equiv) y 4-metoxianilina **207** (862 mg, 7 mmol, 1 equiv) en AcOH (6 mL) se calienta a reflujo con agitación durante 4 horas. A continuación se añade H₂O (15 mL) y AcOEt (15 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (2x 15 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con salmuera (20 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El compuesto **250** se obtuvo con un 76% de rendimiento (1.78 g, 5.35 mmol) como un sólido blanco. *R_f* = 0.31 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.95 (bs, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 6H), 7.03 – 6.80 (m, 2H), 6.73 – 6.54 (m, 2H), 4.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 168.1 (C), 156.7 (C), 149.7 (C), 139.0 (C), 133.1 (CH), 130.8 (C), 128.6 (2xCH), 127.3 (CH), 127.2 (2xCH), 127.1 (CH), 122.7 (2xCH), 115.4 (C), 115.1 (CH), 114.3 (2xCH), 112.3 (CH), 55.5 (CH₃), 47.2 (CH₂).

10.2.10.2 Reducción de la amida 250 con LiAlH₄: obtención de 251

A una suspensión de LiAlH₄ (509 mg, 13.4 mmol, 3.2 equiv) en dioxano (8.5 mL) a reflujo se añade gota a gota una disolución de la amida **250** (1.4 g, 4.2 mmol, 1 equiv) en DMF (8.5 mL). La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 16 horas. Tras enfriar la reacción a temperatura ambiente, se añade con precaución H₂O (0.6 mL), una disolución acuosa de NaOH 15% (1.5 mL) y de nuevo H₂O (0.6 mL). Tras agitar durante media hora a temperatura ambiente se filtra la disolución y se lava el papel de filtro con abundante CH₂Cl₂. El filtrado se lava con H₂O (30 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (19:1). El compuesto **251** se obtuvo con un 84% de rendimiento (1.12 g, 3.5 mmol) como un sólido blanco. *R_f* = 0.41 (hexano/AcOEt 9:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.52 – 7.07 (m, 7H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 6.74 – 6.61 (m, 4H), 5.45 (bs, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (bs, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152.9 (C), 147.2 (C), 142.4 (C), 139.6 (C), 129.9 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (2xCH), 127.0 (2xCH),

126.9 (CH), 122.8 (C), 116.8 (CH), 115.2 (2xCH), 114.9 (2xCH), 111.0 (CH), 55.8 (CH₃), 48.9 (CH₂), 47.6 (CH₂).

10.2.11 Preparación del sustrato 252

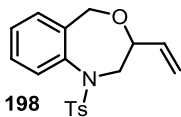


A una disolución de salicilaldehído (1.14 mL, 10.9 mmol, 1 equiv) en EtOH (40 mL), se añade 4-metoxianilina **207** (1.22 g, 9.9 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante una hora. A continuación se enfría la reacción a 0 °C y se añade NaBH₄ (375 mg, 9.9 mmol, 1.5 equiv). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y el precipitado se recupera mediante filtración. El filtro se lava con EtOH a 0 °C y se seca bajo vacío. El producto **252** se obtuvo, sin necesidad de más purificación, con un 56% de rendimiento (1.4 g, 6.1 mmol) como un sólido blanco. **R_f** = 0.22 (hexano/AcOEt 8:2). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 6H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.2 (C), 154.6 (C), 140.5 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 122.8 (C), 119.8 (CH), 117.8 (2xCH), 116.6 (CH), 114.8 (2xCH), 55.6 (CH₃), 50.2 (CH₂).

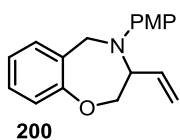
10.3 Productos obtenidos en reacciones de alilación catalítica

10.3.1 Alilación intramolecular mediante hidrorrodación de alquinos: obtención de 198, 200, 202, 204, y 220

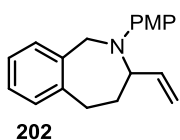
Procedimiento general: En un Schlenk se disuelve bajo argón el alquino interno metilado correspondiente (1 equiv), [Rh(cod)Cl]₂ (4 mol%), *rac*-BINAP (8 mol%) y *rac*-**A1** (8 mol%) en DCE (0.4 M). Se cierra el tubo con un tapón y se agita la disolución a 70 °C durante 20 horas. Luego, el disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice.



El producto **198** fue obtenido a partir de **197** (65.9 mg, 0.2 mmol) y fue purificado mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt (19:1). Se obtuvo con un 85% de rendimiento (55.7 mg, 0.17 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.31 (hexano/AcOEt 9:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 5H), 5.74 (ddd, J = 17.4, 10.7, 5.3 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 1H), 4.17 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.7 (C), 139.7 (C), 138.5 (C), 138.2 (C), 135.1 (CH), 129.8 (2xCH), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (2xCH), 117.2 (CH₂), 80.7 (CH), 72.2 (CH₂), 55.6 (CH₂), 21.6 (CH₃). **EM (ESI)**, m/z (% intensidad relativa): 326.01 (M⁺+1, 44), 280.03 (16), 188.09 (24), 155.04 (100).

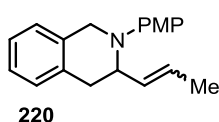


El producto **200** fue obtenido a partir de **199** (70.3 mg, 0.25 mmol) y fue purificado mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt (19:1). Se obtuvo con un 41% de rendimiento (29 mg, 0.103 mmol) como un aceite incoloro. **Rf** = 0.25 (hexano/AcOEt 19:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.23 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.79 – 6.70 (m, 2H), 6.70 – 6.63 (m, 2H), 5.90 (ddd, J = 17.2, 10.4, 4.1 Hz, 1H), 5.44 (dt, J = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.33 (dt, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 3H), 3.71 (s, 3H). **¹³C RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.4 (C), 151.9 (C), 144.6 (C), 133.4 (CH), 129.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (C), 122.2 (CH), 119.4 (CH), 116.9 (CH), 114.7 (2xCH), 114.3 (2xCH), 72.8 (CH₂), 64.0 (CH), 55.8 (CH₃), 48.2 (CH₂). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 282 (M⁺+1, 100), 281 (59), 267 (23), 176 (10).

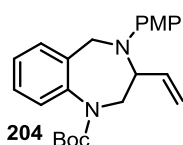


El producto **202** fue obtenido a partir de **201** (69.8 mg, 0.25 mmol) y fue purificado mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt (99:1). Se obtuvo con un 57% de rendimiento (39.7 mg, 0.142 mmol) como un aceite incoloro. **Rf** = 0.4 (hexano/AcOEt 19:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.79 – 6.71 (m, 2H), 6.69 – 6.59 (m, 2H), 5.99 (ddd, J = 17.2, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 5.28 – 5.15 (m, 2H), 4.75 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 4.24 (d, J = 17.0 Hz,

1H), 3.72 (s, 3H), 3.04 – 2.80 (m, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 2.15 – 1.96 (m, 1H). ¹³C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 151.1 (C), 144.9 (C), 139.8 (C), 139.4 (C), 137.4 (CH), 130.2 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (CH), 114.8 (2xCH), 114.4 (CH₂), 112.9 (2xCH), 62.0 (CH), 55.8 (CH₃), 49.3 (CH₂), 32.5 (CH₂), 32.4 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 280 (M⁺+1, 100), 279 (66), 265 (27).



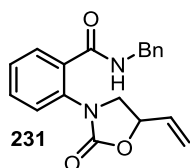
El producto **220** fue obtenido a partir de **201** (69.8 mg, 0.25 mmol) y fue purificado mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt (99:1). Se obtuvo con un 22% de rendimiento (15.4 mg, 0.055 mmol) como una mezcla de isómeros *E/Z* (1.8:1) y en forma de un aceite incoloro. **Rf** = 0.33 (hexano/AcOEt 19:1). ¹H RMN de la mezcla de isómeros (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.15 – 7.02 (m, 4H *isom1*, 4H *isom2*), 6.91 – 6.82 (m, 2H *isom1*, 2H *isom2*), 6.82 – 6.74 (m, 2H *isom1*, 2H *isom2*), 5.49 – 5.22 (m, 1H *isom1*, 1H *isom2*), 4.55 (dt, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H *isom2*), 4.41 – 4.31 (m, 1H *isom2*), 4.27 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H *isom1*, 1H *isom2*), 4.20 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H *isom1*, 1H *isom2*), 3.71 (s, 3H *isom1*, 3H *isom2*), 3.17 (dd, *J* = 15.8, 5.4 Hz, 1H *isom1*, 1H *isom2*), 2.77 (dd, *J* = 15.8, 3.1 Hz, 1H *isom1*), 2.70 (dd, *J* = 15.9, 4.3 Hz, 1H *isom2*), 1.55 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H *isom2*), 1.46 (dt, *J* = 6.0, 1.1 Hz, 3H *isom1*). ¹³C RMN, DEPT de la mezcla de isómeros (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 153.7 (C), 152.8 (C), 144.5 (C), 144.1 (C), 134.4 (C), 134.3 (C), 133.6 (C), 133.5 (C), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 119.3 (2xCH), 117.5 (2xCH), 114.5 (2xCH), 114.4 (2xCH), 56.9 (CH₃), 55.6 (CH), 55.6 (CH₃), 53.0 (CH), 49.9 (CH₂), 48.1 (CH₂), 35.3 (CH₂), 34.4 (CH₂), 17.8 (CH₃), 13.4 (CH₃). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 280 (M⁺+1, 100), 279 (68), 265 (28), 238 (18).



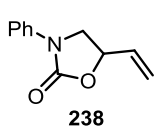
El producto **204** fue obtenido a partir de **203** (95.1 mg, 0.25 mmol) y fue purificado mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt (40:1). Se obtuvo con un 61% de rendimiento (58.2 mg, 0.153 mmol) como un aceite incoloro. **Rf** = 0.39 (hexano/AcOEt 9:1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C), δ (ppm): 7.43 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.09 (m, 3H), 6.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.03 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 5.42 – 5.19 (m, 2H), 4.81 – 4.60 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 14.6, 5.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 14.6, 9.9 Hz, 1H), 1.22

(s, 9H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C), δ (ppm): 152.5 (C), 151.2 (C), 143.8 (C), 140.7 (C), 135.3 (CH), 132.8 (C), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 125.7 (CH), 124.9 (CH), 115.4 (CH), 114.3 (2xCH), 113.9 (2xCH), 79.3 (C), 59.4 (CH₃), 55.2 (CH), 51.3 (CH₂), 48.1 (CH₂), 27.3 (CH₃). **EMAR (ESI)**, calculado para C₂₃H₂₈N₂NaO₃ [M+Na]: 403.1992; medido 403.1990.

10.3.2 Alilación de carbamatos propargílicos: obtención de 231, 238 y 241

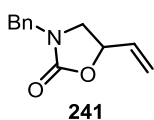


En un Schlenk se disuelve bajo argón la amida **229** (75.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), [Rh(cod)Cl]₂ (3.9 mg, 0.008 mmol, 4 mol%), *rac*-BINAP (10 mg, 0.016 mmol, 8 mol%) y *rac*-**A1** (5.6 mg, 0.016 mmol, 8 mol%) en DCE (0.4 M). Se cierra el tubo con un tapón y se agita la disolución a 70 °C durante 20 horas. El disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (7:3). El compuesto **231** se obtuvo con un 28% de rendimiento (18.1 mg, 0.056 mmol) como un sólido blanco. *R_f* = 0.26 (hexano/AcOEt 1:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.58 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 5H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 6.67 (bs, 1H), 5.92 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.7 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 17.1, 1.1 Hz, 1H), 5.35 (dt, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H), 4.90 (dtt, *J* = 8.3, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 1H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 167.5 (C), 157.0 (C), 138.0 (C), 135.3 (C), 134.8 (C), 134.0 (CH), 131.2 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (2xCH), 128.3 (CH), 128.1 (2xCH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 119.5 (CH₂), 74.9 (CH), 54.0 (CH₂), 44.1 (CH₂). **EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 323 (M⁺+1, 100), 245 (6).



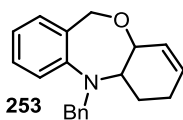
En un Schlenk cargado con [Rh(cod)Cl]₂ (5.9 mg, 0.012 mmol, 4 mol%), (*R*)-BINAP (14.9 mg, 0.024 mmol, 8 mol%) y *rac*-**A1** (16.7 mg, 0.048 mmol, 16 mol%), se añade bajo argón una disolución del carbamato propargílico **236** (73.6 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) en DCE (0.4 M). Se cierra el tubo con un tapón, y se agita la disolución a 70 °C durante 24 horas. El disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla CH₂Cl₂/hexano (8:2). El compuesto **231** se obtuvo con un 45% de rendimiento (25.4 mg, 0.135 mmol) como un sólido blanco. *R_f* = 0.22 (CH₂Cl₂/hexano

8:2). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.00 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.6$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.6 (C), 138.2 (C), 134.1 (CH), 129.1 (2xCH), 124.1 (CH), 119.6 (CH_2), 118.3 (2xCH), 73.4 (CH), 50.5 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 190 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 245 (25).



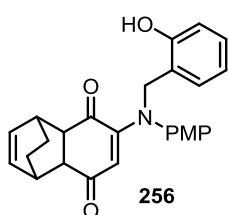
En un Schlenk cargado con $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (5.9 mg, 0.012 mmol, 4 mol%), *rac*-BINAP (14.9 mg, 0.024 mmol, 8 mol%) y *rac*-**A1** (16.7 mg, 0.048 mmol, 16 mol%) se añade bajo argón una disolución del carbamato propargílico **237** (77.8 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) en DCE (0.4 M). Se cierra el tubo con un tapón y se agita la disolución a 70 °C durante 24 horas. El disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El compuesto **231** se obtuvo con un 30% de rendimiento (18.1 mg, 0.089 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.35 (hexano/AcOEt 7:3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.50 – 7.11 (m, 5H), 5.85 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.40 (dt, $J = 17.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J = 10.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.90 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 8.7, 7.1$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN, DEPT}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 157.9 (C), 135.6 (C), 134.4 (CH), 128.8 (2xCH), 128.1 (2xCH), 128.0 (CH), 118.9 (CH_2), 73.9 (CH), 49.3 (CH_2), 48.3 (CH_2). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 204 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 160 (56), 91 (42).

10.3.3 Productos obtenidos en reacciones de nucleopaladación de 1,3-ciclohexadieno



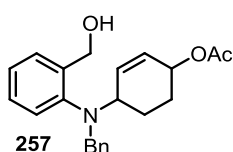
En un Schlenk cargado con **249** (64 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.4 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) y BQ (64.9 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) se añade acetona (0.6 mL), 1,3-ciclohexadieno **147** (62.9 μL , 0.66 mmol, 2.2 equiv) y AcOH (0.15 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (99:1). El compuesto **253** se obtuvo con un 22% de rendimiento (19.3 mg, 0.066 mmol) como un sólido blanco. **Rf** = 0.43 (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.47

(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.80 – 5.70 (m, 2H), 4.83 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 1H), 3.12 (dt, $J = 13.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.51 – 1.43 (m, 1H), 1.27 (qd, $J = 12.7, 5.9$ Hz, 1H). ^{13}C RMN, DEPT (126 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 148.9 (C), 139.5 (C), 133.3 (C), 131.6 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 128.3 (2xCH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 121.6 (CH), 119.7 (CH), 75.2 (CH), 72.3 (CH_2), 59.2 (CH), 57.0 (CH_2), 27.0 (CH_2), 18.9 (CH_2). EM (IQ), m/z (% intensidad relativa): 292 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 291 (31), 262 (15).



En un Schlenk cargado con **252** (68.8 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.4 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) y BQ (64.9 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) se añade acetona (0.6 mL), 1,3-ciclohexadieno **147** (62.9 μL , 0.66 mmol, 2.2 equiv) y AcOH (0.15 mL). La mezcla se agita a

temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante una columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2). El compuesto **253** se obtuvo con un 50% de rendimiento (62.4 mg, 0.15 mmol) como un sólido blanco. $\text{Rf} = 0.21$ (hexano/AcOEt 9:1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.50 (bs, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.84 – 6.72 (m, 4H), 6.64 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.36 – 6.20 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.30 – 3.16 (m, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 2.95 (dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.50 – 1.30 (m, 2H). ^{13}C RMN, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 198.7 (C), 196.9 (C), 158.4 (C), 157.4 (C), 155.3 (C), 136.1 (C), 134.2 (CH), 132.6 (CH), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 127.3 (2xCH), 120.6 (C), 119.5 (CH), 116.1 (CH), 115.3 (CH), 114.8 (2xCH), 55.4 (CH_3), 53.6 (CH_2), 51.5 (CH), 49.4 (CH), 34.8 (CH), 33.9 (CH), 24.9 (CH_2), 24.6 (CH_2). EMAR (ESI), calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ [$\text{M} + 1$]: 416.1856; medido 416.1853.



En un Schlenk cargado con **249** (64 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (67.4 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) y BQ (32.4 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) se añade acetona (0.75 mL) y 1,3-ciclohexadieno **147** (62.9 μL , 0.66 mmol, 2.2 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica mediante una columna

cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1). El producto **257** se obtuvo con un 48% de rendimiento (50.5 mg, 0.143 mmol) como un aceite incoloro. $R_f = 0.26$ (hexano/AcOEt 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.43 – 7.23 (m, 5H), 7.19 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.71 – 6.54 (m, 2H), 5.95 – 5.87 (m, 1H), 5.79 (ddd, $J = 10.2, 3.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.27 (bs, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.88 (bs, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85 – 1.74 (m, 4H). $^{13}\text{C RMN}$, DEPT (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.7 (C), 147.7 (C), 139.4 (C), 132.1 (CH), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (2xCH), 127.4 (2xCH), 127.1 (CH), 121.7 (C), 116.5 (CH), 110.7 (CH), 70.7 (CH), 70.2 (CH_2), 67.5 (CH), 47.7 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.7 (CH_2), 21.3 (CH_3). **EM (IQ)**, m/z (% intensidad relativa): 292 (M-OAc, 16), 224 (21), 196 (100), 97 (57), 79 (40).

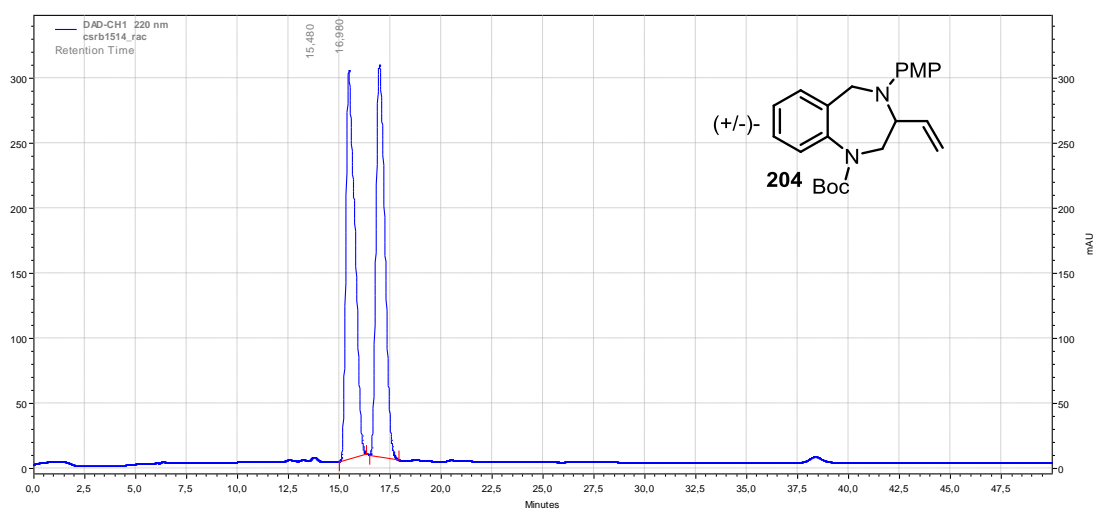
10.4 Cromatogramas de HPLC quiral

La enantioselectividad de la formación de los compuestos **204** y **238** fue determinada mediante análisis HPLC con columnas con fase estacionaria quiral.

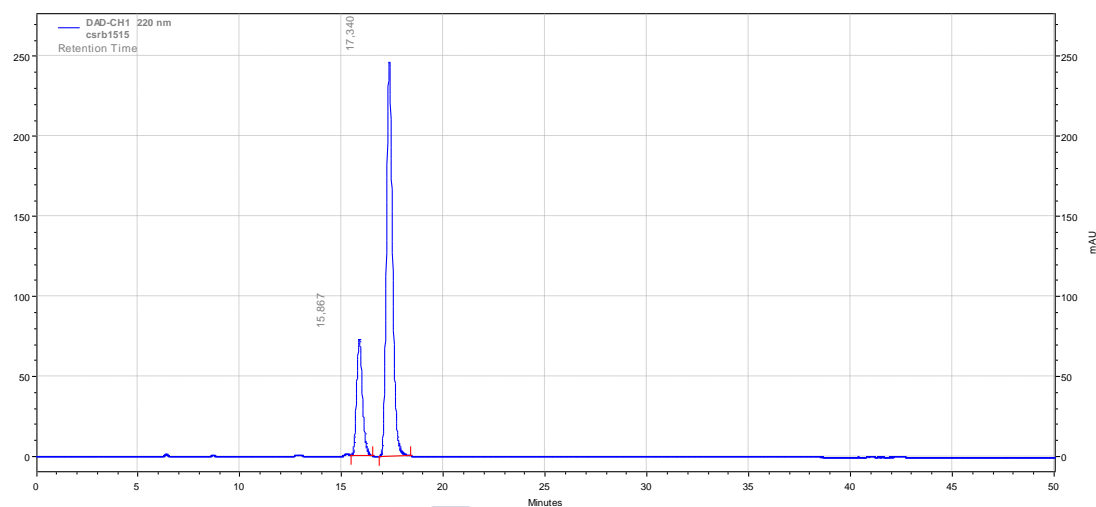
10.4.1 Cromatogramas de **204**

La enantioselectividad de **204** fue determinada a 20 °C usando una columna Chiralpak IA-3 (amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) inmovilizada sobre 3 μm de gel de sílice) como fase estacionaria y una mezcla hexano/*i*PrOH 99:1 (0.5 mL/min) como fase móvil.

Cromatograma de una mezcla racémica de **204**:



Cromatograma de **204** obtenido con un 54%ee (Tabla 14, entrada 11):



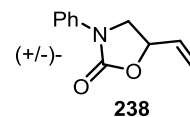
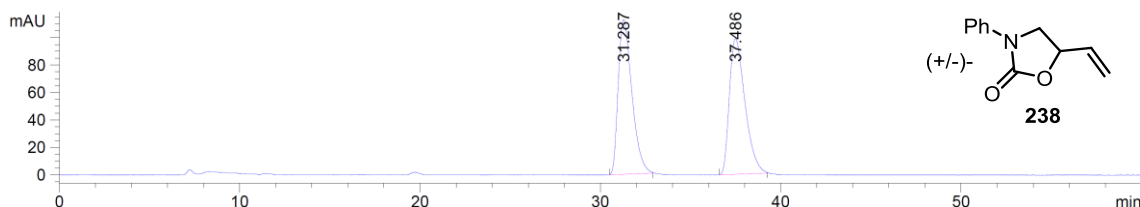
DAD-CH1 220 nm Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
15,867	5781083	21,92	291234	22,84
17,340	20593400	78,08	983748	77,16

Totals	Area	Area %	Height	Height %
	26374483	100,00	1274982	100,00

10.4.2 Cromatograma de 238

La enantioselectividad de **238** fue determinada a 20 °C usando una columna Chiralpak IB-3 (celulosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) inmovilizada sobre 3 µm de gel de sílice) como fase estacionaria y una mezcla hexano/*i*PrOH 85:15 (0.5 mL/min) como fase móvil.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	31.287	BB	0.7909	5940.39648	112.70856	50.0674
2	37.486	BB	0.9001	5924.41357	98.73227	49.9326





11. Espectros



