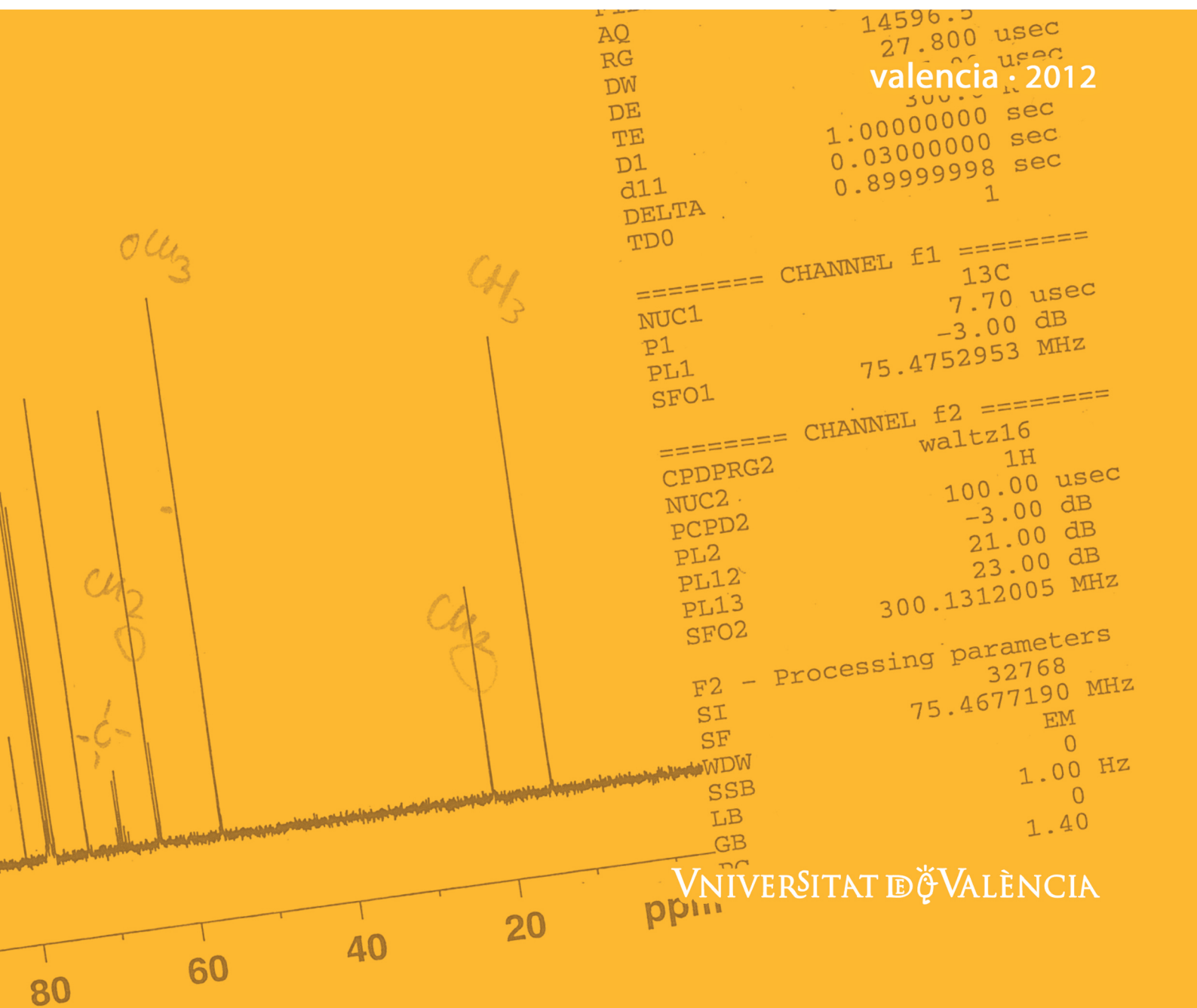


nuevos sistemas alílicos y propargílicos fluorados: preparación y aplicaciones sintéticas

tesis doctoral por **paula bello garcía**



Nuevos sistemas alílicos y propargílicos fluorados: preparación y aplicaciones sintéticas.



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA
Departamento de Química Orgánica

Paula Bello García

Valencia, 2012

Dirigida por:

Dr. Santos Fustero Lardiés

Dr. Carlos del Pozo Losada

Programa de doctorado:

Química Orgánica en la
industria químico-farmacéutica.

Dr. Santos Fustero Lardiés, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y

Dr. Carlos del Pozo Losada, Profesor Titular de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada **“Nuevos sistemas alílicos y propargílicos fluorados: preparación y aplicaciones sintéticas”** ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, por la licenciada en Farmacia **Dña. Paula Bello García** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia, Abril 2012

Fdo. Santos Fustero Lardiés

Fdo. Carlos del Pozo Losada

Fdo. Paula Bello García

A mis padres

Todos estos años he visto acabar la tesis a muchas de mis compañeras y compañeros y yo decía...”¡Madre mía, qué difícil!!! Yo nunca voy a poder hacer una cosa así...” Y mira, todo llega y aquí estamos, orgullosa de mi trabajo por todo lo que me ha aportado y con muchas ganas de empezar una nueva etapa en mi vida.

La posibilidad de desarrollar este trabajo me la ofreció el profesor Santos Fustero, siendo una estudiante jovencilla e inexperta. Gracias por confiar en mí. A Carlos, por su paciencia y dedicación en este trabajo que en ocasiones ha resultado duro. También agradecer a la Universidad de Valencia la beca que me ha brindado para llevar a cabo el proyecto.

A las chicas de masas quiero agradecerles su eficiencia y a Natalia y Amparo el hacernos más fácil la vida en el laboratorio cada día.

Sin lugar a dudas, y espero no dejarme a nadie por el camino, tengo muchos a los que daros las gracias:

A mis primeras compis del lab; Raquel, Bego, Silvia, Vane y Sonia, habéis sido muy buenas compañeras y más que eso, grandes amigas. Cuántos buenos momentos, cuántas risas y cuántas cosas me habéis enseñado. Nunca os olvidaré.

A las para mí nuevas generaciones, también: ¡GRACIAS! Sois geniales y habéis vuelto a hacer que me sintiera en el laboratorio como en casa. ¡Os voy a echar mucho de menos! Espero que tengáis muchísima suerte. Me gustaría agradecer especialmente a Javi, la “rising star” (merecidísimo apodo) por todo lo que me ha ayudado en este trabajo.

También dar las gracias a Pablo por entender que la gente que hacemos la tesis estamos para aprender y tener tantísima paciencia para explicarnos las cosas. Eres muy bueno, no cambies nunca que te irá genial seguro.

Gracias a mi Natalia. Son muchos años con ella, muchísimas vivencias personales y mi profesora. Eres una gran amiga.

No se me olvidan los amigos que tengo fuera de esta casa, especialmente Juanan y Pilar, por compartir tan buenos momentos.

Y bueno, este trabajo se lo dedico enteramente a mis padres, lo he hecho por y para ellos. Todo lo que tengo y lo que soy me lo han dado y enseñado ellos, gracias por desviviros por el bienestar mío y de mi hermana. Espero que os sintáis orgullosos de este trabajo.

Rafa, te quiero. Eres lo mejor que me ha pasado nunca. Gracias por todo, por estar ahí todos los santos días, por comprenderme, por tu amor, por todas esas palabras de cariño y de ánimos que han hecho, sin ninguna duda, que hoy esté aquí. Eres fundamental para mí.

¡Muchísimas gracias a todos!

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Å	Angstroms
Ac	Acetilo
AcO	Acetato
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
Boc	Tertbutoxicarbonilo
c	cuadruplete
CBz	Benciloxicarbonilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CEYM	Metátesis cruzada de eninos
CM	Metátesis cruzada
Cy	Ciclohexilo
d	doblete
DA	reacción de Diels Alder
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
<i>dig</i>	digonal
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
ee	Exceso enantiomérico
EI	Impacto electrónico
EMAR	Espectroscopía de masas de altar resolución
equiv	Equivalentes
Et	Etilo
FAB	Bombardeo de átomos rápidos
h	Horas
Hz	Hertzios
IMDA	Reacción de Diels Alder intramolecular
L	Ligando
LDA	Diisopropilamiduro de Litio
M	Molar
m	multiplete
Me	Metilo
min	Minutos
mmol	Milimol
Ms	Mesilo
NBS	<i>N</i> -Bromo-Succinimida
NIS	<i>N</i> -Iodo-Succinimida

OMe	Metoxilo
OTf	Triflato
Ph	Fenilo
PKR	Reacción de Pauson-Khand
PMP	<i>para</i> -Metoxifenilo
ppm	Partes por millón
<i>p</i> Tol	<i>para</i> -Tolilo
q	quintuplete
RCEYM	Metátesis de eninos con cierre de anillo
RCM	Metátesis con cierre de anillo
Rdto	Rendimiento
R _F	Sustituyente fluorado
RMN	Resonancia magnética nuclear
Ru-I	Catalizador de Grubbs 1 ^a generación
Ru-II	Catalizador de Grubbs 2 ^a generación
Ru-IV	Catalizador de Hoveyda-Grubbs 2 ^a generación
s	singulete
sa	singulete ancho
t	Tiempo
t	triplete
T ^a /T	Temperatura
T ^a amb	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	Terbutilsililo
TEA	Trietilamina
TES	Trietilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TMS	Trimetilsililo
TMSE	Trimetilsililetilo
tol	Tolueno
Ts	Tosilo
uv	Ultravioleta
δ	Desplazamiento químico
μw/mw	Microondas

ÍNDICE GENERAL

0. INTRODUCCIÓN GENERAL Y OBJETIVOS.	1
0.1. Introducción general.	1
0.1.1. Características generales de los compuestos fluorados.	2
0.1.2. Síntesis de compuestos organofluorados.	4
0.2. Objetivos Generales.	7
0.3. Sistemas <i>gem</i>-difluoropropargílicos como <i>building-blocks</i> fluorados.	10
0.3.1. Métodos de preparación.	12
0.3.2. Aplicaciones sintéticas.	13
0.4. Aspectos generales de la catálisis con sales de oro.	26
0.4.1 Generalidades del oro.	26
0.4.2. Procesos catalizados por oro.	28
CAPÍTULO 1. PREPARACIÓN DE NUEVOS SISTEMAS HOMOPROPARGÍlicos GEM-DIFLUORADOS. REACCIONES DE DIMERIZACIÓN CABEZA-CABEZA MEDIADAS POR SALES DE Au (III).	37
1.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.	39
1.1.1. La química de oro y el flúor. Estado actual.	39
1.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	57
1.2.1. Síntesis de los acetilenos bromodifluoropropargílicos 1.	57
1.2.2. Síntesis de los ésteres homopropargílicos <i>gem</i> -difluorados 2.	58
1.2.3. Síntesis de las amidas homopropargílicas fluoradas 3 y 3'.	59
1.2.4. Reactividad de las amidas fluoradas frente a sales de oro.	60
1.2.5. Propuesta mecanística para el proceso de catalizado por AuBr ₃ .	72
1.2.6. Reactividad de los sistemas diénicos 7.	80
1.3. PARTE EXPERIMENTAL.	89
1.3.1. Disolventes y reactivos.	90
1.3.2. Síntesis de las propargilamidias fluoradas 3.	91
1.3.3. Química de oro.	106
1.3.4. Reactividad de los dienos 7.	115
CAPÍTULO 2. REACCIONES TÁNDEM DE METÁTESIS CRUZADA DE ENINOS-DIELS ALDER.	129
2.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.	131

2.2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.	135
2.2.1. La reacción de metátesis de eninos.	135
2.2.2. Reacciones tándem, dominó o en cascada.	142
2.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	151
2.3.1. Proceso <i>one pot</i> de metátesis cruzada de eninos-Diels Alder.	151
2.3.2. Proceso <i>multicomponente</i> de metátesis cruzada de eninos-Diels Alder.	156
2.3.3. Intentos de Diels Alder intramolecular.	161
2.4. PARTE EXPERIMENTAL.	169
2.4.1. Generalidades.	169
2.4.2. Reacciones de metátesis cruzada de eninos- Diels Alder.	170
2.4.3. Síntesis de la amida 25.	182
2.4.4. Síntesis de las cetonas 26 y 36.	184
2.4.5. Metátesis cruzada de las cetonas 26 y 36 con etileno.	189
CAPÍTULO 3. SÍNTESIS DE α-AMINOÉSTERES PROPARGÍLICOS FLUORADOS. REACCIONES EN CASCADA MEDIADAS POR SALES DE Au(I).	191
3.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.	193
3.1.1. Estructura y reactividad de iminoésteres.	193
3.1.2. Reacciones de C-adición a iminoésteres.	195
3.1.3. Reacciones de propargilación de iminoésteres.	196
3.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	209
3.2.1. Síntesis de los α -iminoésteres de partida 42a-k.	210
3.2.2. Adición de un compuesto organometálico propargílico o alílico a los α -iminoésteres fluorados 42a-k. Obtención de los α -aminoésteres propargilados de partida 43a-k.	216
3.2.3. Ensayos de reactividad de los α -propargilaminoésteres 43a-k.	227
3.3. PARTE EXPERIMENTAL.	249
3.3.1. Generalidades.	249
3.3.2. Preparación del ácido 2,2-difluoro-4-triisopropilsilil-3-butinoico (48a).	250
3.3.3. Síntesis de 2,2-Difluoro-N-(4-metoxifenil)-4-triisopropilasilil-3-butinamida (3g).	251
3.3.4. Síntesis de los α -iminoésteres fluorados de partida 42a-k.	252
3.3.5. Adición de compuestos organometálicos a los α -iminoésteres de partida. Preparación de los α -aminoésteres fluorados 43.	260

0. INTRODUCCIÓN GENERAL Y OBJETIVOS.

0.1. Introducción general.

El desarrollo de metodologías innovadoras para la preparación de nuevos compuestos con actividad biológica constituye una de las principales áreas de interés en el ámbito de la Química Orgánica.

Una de las estrategias más utilizadas para la generación de '*new chemical entities*' como se define en química médica a estas nuevas entidades químicas potencialmente activas, utiliza las biomoléculas como prototipo. En este contexto, muchas de las moléculas que forman parte de la vida presentan átomos de nitrógeno en su composición: ácidos nucleicos, proteínas, neurotransmisores... Adicionalmente, la omnipresencia de las funciones nitrogenadas en compuestos que presentan actividad biológica las convierte en estructuras privilegiadas. Tal es el caso de algunos antibióticos, antivirales, antifúngicos y antitumorales entre otros. Por tanto, la preparación de nuevos compuestos orgánicos que contengan funciones nitrogenadas en su estructura se ha convertido en un objetivo sintético frecuente y atractivo en el campo de la Química Orgánica.

Por otro lado, el desarrollo de moléculas orgánicas que contengan átomos de flúor en su composición ha adquirido una gran relevancia en las últimas décadas. Esto es debido en gran parte a que el átomo de flúor (de pequeño tamaño y altamente electrofílico) dota a las moléculas que lo contienen de unas características físicas, químicas y biológicas únicas y especiales. Este hecho, junto a la ausencia casi total de compuestos organofluorados en la naturaleza ha despertado el interés de numerosos grupos de investigación en éste área, lo que se ha traducido en un aumento exponencial en el número de aportaciones relacionadas con la misma.

Los efectos de la introducción de una agrupación fluorada en el comportamiento biológico de algunas moléculas bioactivas han sido utilizados con éxito en el diseño de nuevos fármacos y como resultado de ello se ha convertido en una estrategia muy útil en química médica. Así, aproximadamente un 20% de los fármacos

y un 30% de los productos de aplicación en agroquímica, recientemente introducidos en el mercado o en proceso de desarrollo, contienen átomos de flúor en su composición.¹

En 1953 se introdujo en el mercado la 9-difluorocortisona (Figura 0.1, **a**), primer fármaco que contenía átomos de flúor en su composición y presentaba una actividad 11 veces más potente que su antecesor no fluorado. En la actualidad, algunos de los compuestos quimioterápicos fluorados más utilizados son: fluoxetina (Prozac[®], Figura 0.1, **b**), mefloquina (Maltiam[®], Figura 0.1, **c**) o ciprofloxacino (Cipro[®], Figura 0.1, **d**).

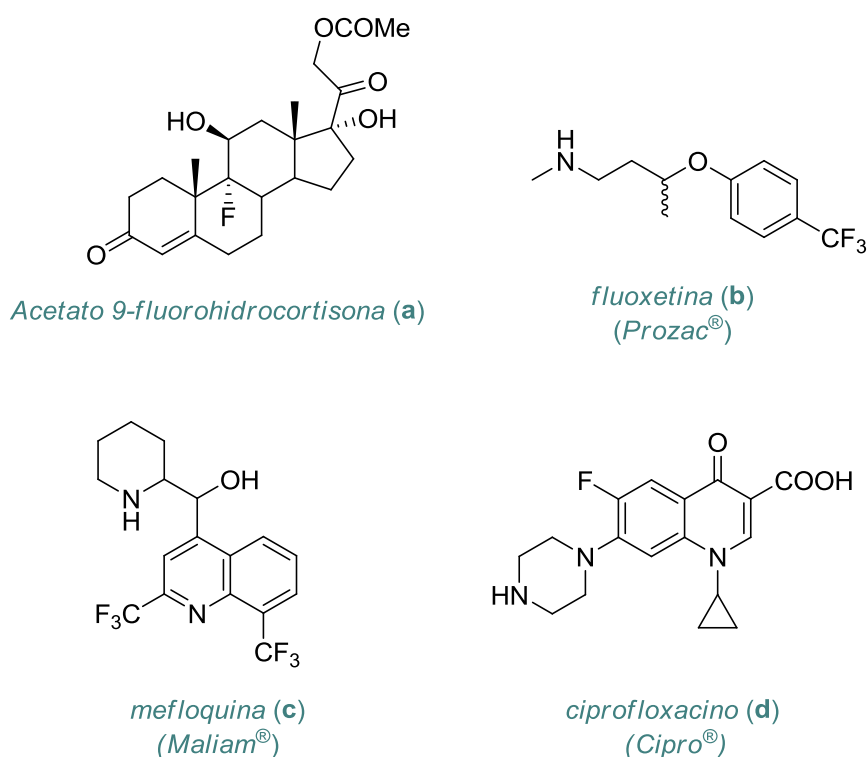


Figura 0.1

0.1.1. Características generales de los compuestos fluorados.

Las características especiales que presenta el átomo de flúor² inducen cambios físico-químicos y biológicos interesantes en las moléculas que lo contienen. El flúor es

¹ Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2119.

² (a) Smart, B. E.; Fluorine substituent effects (on bioactivity). *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3. (b) Chambers, R. D. *Fluorine in organic chemistry. Chapter 4. The influence of fluorine of fluorocarbon groups on some reaction centers.* Blackwell Publishing Ltd. Oxford. Reino Unido **2004**. (c) Dunitz, J. D. *ChemBioChem.* **2004**, 15, 614.

el elemento más electronegativo del sistema periódico. Su elevada **electronegatividad** provoca una fuerte polarización del enlace C-F que afecta a la acidez o basicidad de grupos vecinos, a los momentos dipolares de la molécula, y a su reactividad y estabilidad en general.³ El **tamaño** del átomo de flúor es relativamente pequeño (radio de Van der Waals 1.47 Å), intermedio entre el átomo de hidrógeno (1.20 Å) y el de oxígeno (1.57 Å), por tanto el intercambio de átomos de hidrógeno o grupos hidroxilo por átomos de flúor en las moléculas orgánicas no compromete mucho la interacción con los receptores desde un punto de vista estérico. Por otra parte, la elevada densidad de carga de este elemento, los tres pares de electrones libres y su pequeño tamaño, hacen que sea un átomo **poco polarizable**. Además, la elevada **energía del enlace** C-F (456-486 KJ·mol⁻¹) y el fortalecimiento de enlaces próximos de la molécula, especialmente con la presencia de más de un átomo de flúor, hace que los compuestos fluorados sean resistentes a la degradación metabólica, como ya hemos comentado, por lo que resultan interesantes en el diseño de fármacos.⁴

En general, la introducción de flúor en moléculas con actividad biológica permite:

1. *El bloqueo de un mecanismo determinado mediante la formación de enlaces por puentes de hidrógeno*: debido a la semejanza de tamaños entre hidrógeno y flúor y por la capacidad de este último para formar enlaces por puente de hidrógeno, la presencia de átomos de flúor modifica la interacción de los enzimas con el sustrato. Un ejemplo significativo lo constituye la introducción de análogos fluorados de los aminoácidos naturales en cadenas peptídicas, ya que no son reconocidos por los enzimas bloqueando así su acción.

(d) Biffinger, J. C.; Kim, H. W.; DiMagno, S. G. *ChemBioChem*. **2004**, *15*, 622. (e) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 208.

³ Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. Ed. En *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum Press New York **1994**, 235.

⁴ Revisiones: (a) Pesenti, C.; Arnone, A.; Bellosta, S.; Bravo, P.; Canavesi, M.; Corradi, E.; Frigerio, M.; Meille, S. V.; Monetti, M.; Panzeri, W.; Viani, F.; Venturini, R.; Zanda, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6511. (b) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303 y bibliografía allí citada. (c) Khetan, S. K.; Collins, T. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2319. (d) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (e) Kirk, K. L. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 305. (f) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.

2. *Estabilización de enlaces peptídicos retrasando la degradación enzimática* al modificar la reactividad de grupos funcionales adyacentes.
3. *Actuación como grupo saliente en inhibiciones enzimáticas*, lo que permite estudiar el mecanismo de algunos procesos enzimáticos,⁵ tales como la inhibición de las enzimas que catalizan la formación de dopamina, serotonina, histamina, tiramina y ácido γ -aminobutírico, controladores de la presión sanguínea.

0.1.2. Síntesis de compuestos organofluorados.

A pesar de la importancia que está adquiriendo el diseño de nuevos compuestos organofluorados, la introducción de flúor en las moléculas no es un proceso tan obvio.

Uno de los primeros problemas a los que se enfrentaron los químicos para la introducción de átomos de flúor en las moléculas orgánicas fue encontrar métodos adecuados, dado que el flúor elemental (F_2), resulta excesivamente reactivo para ser utilizado directamente sobre los compuestos orgánicos y en la naturaleza existen muy pocos compuestos organofluorados.

Hasta el momento sólo se han aislado 13 compuestos fluorados naturales, la mayoría de los cuales proceden del alga *Dyechapetalum toxicarium*.⁶ Este hecho explica la necesidad de desarrollar estrategias sintéticas para su obtención. Actualmente, dos son los métodos empleados para la introducción de agrupaciones fluoradas en moléculas orgánicas.⁷ El primero de ellos consiste en la introducción de uno o más átomos de flúor por **sustitución directa** de los átomos de hidrógeno o heteroátomos en moléculas más o menos elaboradas mediante reacción con reactivos de fluoración electrófila⁸ o nucleófila⁹. Sin embargo, y con ello abordamos la segunda estrategia antes

⁵ Ferro, S.; De Luca, L.; Barreca, M. L.; Iraci, N.; De Grazia, S.; Christ, F.; Witvrouw, M.; Debyser, Z.; Chimirri, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 569.

⁶ (a) Harper, D. B.; Hamilton, J. T, G.; O'Hagan, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7661. (b) O'Hagan, D.; Harper, D. B. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127. (c) Deng, H.; O'Hagan, D.; Harper, D. B. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 773.

⁷ Shimizu, M.; Niyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.

⁸ (a) Konas, D. W.; Coward, J. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2105.. (b) Nyffeler, P. Y.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192

comentada, la utilización de **sintones fluorados** (*building blocks*) previamente generados es la más empleada para la preparación de compuestos fluorados. En este caso, los materiales de partida, convenientemente funcionalizados, ya contienen átomos de flúor. Esta última estrategia permite, a menudo, la introducción regio- y estereoselectiva de átomos de flúor o sustituyentes fluorados y además ofrece una gran versatilidad sintética¹⁰ debido a la gran variedad de sintones fluorados que se han ido desarrollando en los últimos años. Entre los sintones nitrogenados fluorados más utilizados se encuentran los haluros de imidoílo, las iminas y los nitrilos fluorados (Figura 0.2).

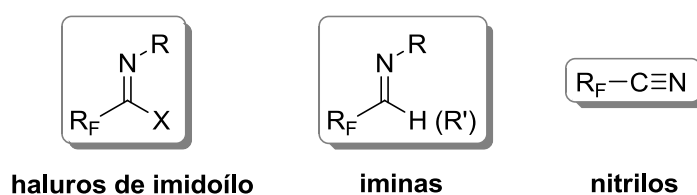


Figura 0.2

Además de éstos, los más recientemente incorporados, **acetilenos fluorados** (figura 0.3) resultan muy interesantes como sintones ya que permiten la introducción de agrupaciones *gem*-difluorometilénicas próximas a enlaces insaturados.¹¹ Se trata de una molécula sencilla, estable y de fácil síntesis.

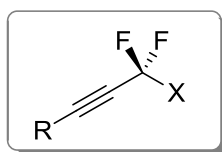


Figura 0.3

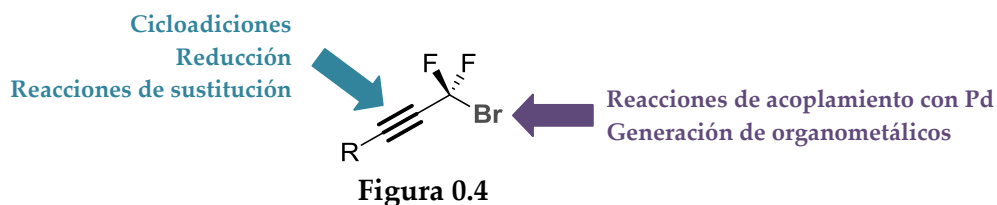
Estos sintones poseen dos puntos de reactividad (Figura 0.4), el átomo de bromo, que permite llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado y generar

⁹ (a) Middleton, W.J.; Bingham, E. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883. (b) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R.J.; Prozonc, F.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 215. (c) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R.J.; Prozonc, F.M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048. (d) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195.

¹⁰ Revisión: (a) Percy, J. M. *Topics in Current Chemistry* **1997**, *193*, 131. (b) Tozer, M.; Herpin, T. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8619. (c) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3635. (d) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J.; Aceña, J. L.; Sánchez-Roselló, M. *Synlett* **2009**, 525.

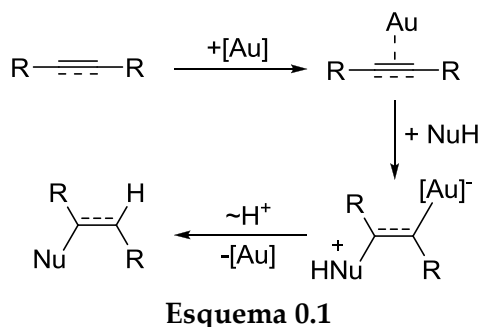
¹¹ Xu, B; Mae, M.; Hong, J. A.; Li, Y.; Hammond, G. B. *Synthesis* **2006**, *5*, 0803.

compuestos organometálicos para su posterior reacción con diferentes electrófilos; y el triple enlace, sobre el que pueden tener lugar cicloadiciones, reducciones y modificaciones del resto unido al alquino.



La activación de grupos funcionales como los alquinos mediante coordinación con ácidos de Lewis es una herramienta ampliamente utilizada para facilitar y promover transformaciones muy diversas de éstos. De este modo, el empleo de metales de transición como paladio, níquel, rutenio o rodio en la creación de nuevos enlaces C-C y C-X ha abierto nuevos horizontes en la química organometálica. Sin embargo, el uso de otros metales como el oro ha quedado hasta hace unos años en segundo plano debido a la falsa creencia de que no era suficientemente reactivo.

Esta situación ha cambiado radicalmente en la última década y la química del oro ha ido adquiriendo cada vez más importancia puesto que este metal se ha mostrado como un catalizador muy efectivo en procesos redox o de adición nucleofílica a sistemas π -insaturados. Más concretamente, las sales de Au(I) y Au(III) muestran una actividad única frente a los alquinos promoviendo la adición nucleofílica tanto inter- como intramolecularmente a los mismos de una gran variedad de grupos funcionales nucleofílicos (Esquema 0.1).



El presente trabajo se enmarca en este contexto, y como se indica a continuación en los objetivos, estará centrado en la preparación de nuevos sistemas propargílicos fluorados, así como el estudio de su reactividad frente a metales de transición.

0.2. Objetivos Generales.

La gran versatilidad de la función alquino y su rica reactividad le ha convertido en una parte esencial en el arsenal de reacciones de la química orgánica, a través, sobre todo, de sustituciones nucleofílicas o electrofílicas y reacciones de cicloadición.¹² En este sentido, este tipo de reactividad ha sido muy poco estudiada en compuestos que contienen una unidad propargílica fluorada, probablemente debido a la escasez de métodos para su preparación. Por tanto, el eje principal de la presente memoria se sitúa en torno a la síntesis de nuevas familias de sistemas propargílicos fluorados para posteriormente estudiar la influencia que éstas ejercen sobre la reactividad del sistema π -insaturado.

Este trabajo queda así dividido en *tres capítulos*:

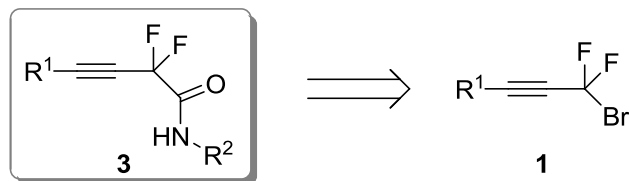
Capítulo 1:

Preparación de nuevos sistemas homopropargílicos *gem*-difluorados. Reacciones de dimerización cabeza-cabeza mediadas por sales de Au(III).

En este capítulo se abordará la síntesis de una nueva familia de amidas homopropargílicas *gem*-difluoradas, así como el estudio de su reactividad frente a sales de oro. Éstas se sintetizaron siguiendo la metodología desarrollada por nuestro grupo en colaboración con el profesor *Hammond*¹³ a partir de bromodifluoroacetilenos como materiales de partida (Esquema 0.2).

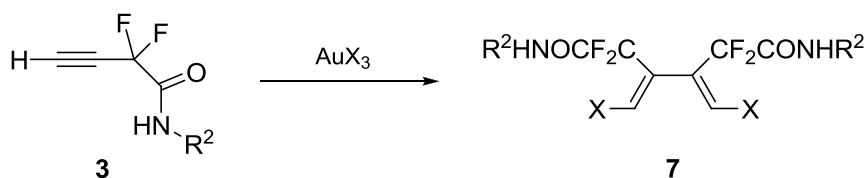
¹² (a) *Acetylene Chemistry*; Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R., Ed.; Wiley-VCH: New York, 1997. (b) Awasthi, A. K.; Boys, M. L.; Kimberly, J. C.; Colson, P. J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5387-5397.

¹³ Fustero, S.; Fernández, B.; Bello, P.; del Pozo, C.; Satoru, A.; Hammond, G.B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4251.



Esquema 0.2

El tratamiento de estas amidas con sales de Au(III) condujo a la formación inesperada de dienos tetrasustituídos en un novedoso proceso de dimerización (Esquema 0.3). La reactividad de estos compuestos también será objeto de estudio en el presente capítulo.¹⁴



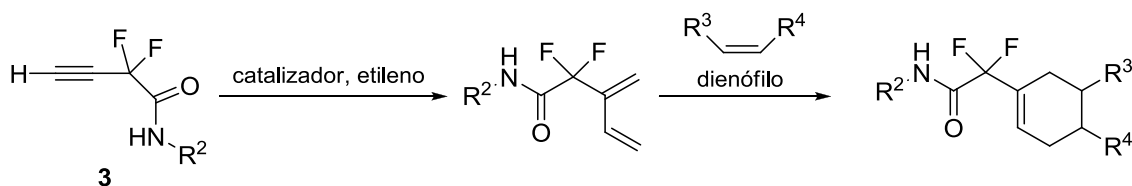
Esquema 0.3

Capítulo 2:

Reacciones tándem de metátesis cruzada de eninos-Diels Alder.

En este capítulo, y siguiendo la línea del anterior, se han llevado a cabo, sobre estas amidas, reacciones tándem de metátesis-Diels Alder tanto en modalidad *one pot* como *secuencial*. Las reacciones de metátesis de eninos generan 1,3-dienos, los cuales, son precursores adecuados en la obtención de compuestos policíclicos vía procesos de Diels-Alder (Esquema 0.4). Además, llevar a cabo estas transformaciones en cascada presenta numerosas ventajas como la minimización de residuos, una alta economía de átomos, y disminuye los procesos de separación y aislamiento de muchos intermedios de reacción.

¹⁴ Fustero, S.; Bello, P.; Fernández, B.; del Pozo, C.; Hammond, G. B. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 7690.

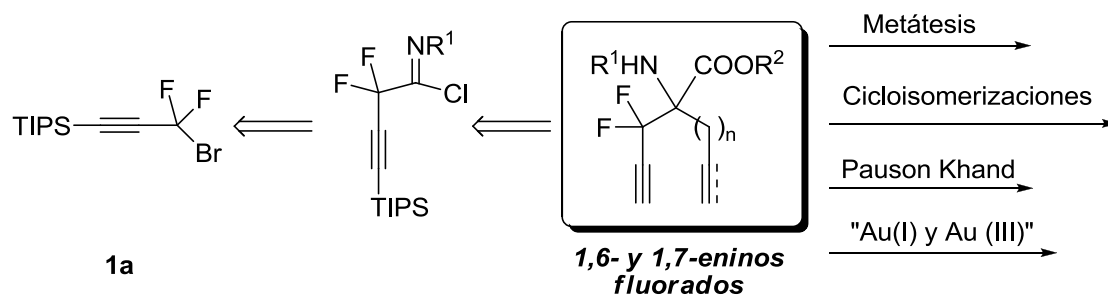


Esquema 0.4

Capítulo 3:

Síntesis de α -aminoésteres propargílicos fluorados. Reacciones en cascada mediadas por sales de Au(I).

A pesar del gran auge de los eninos en química orgánica, el empleo de sus análogos fluorados ha sido mucho más limitado. Una de las razones que pueden explicar este hecho puede ser la falta de métodos de preparación de este tipo de sistemas. En el presente proyecto nos proponemos llevar a cabo la preparación de nuevos eninos fluorados así como iniciar el estudio de su reactividad. De esta forma, en este último capítulo se va a estudiar la introducción quimioselectiva de agrupaciones alilo y propargilo sobre una pequeña quimioteca de α -iminoésteres fluorados (Esquema 0.5) con el fin de obtener una nueva familia de aminoésteres propargílicos fluorados cuya reactividad se ensayará frente a procesos de metátesis, *Pauson-Khand* y reacciones catalizadas por paladio y oro.



Esquema 0.5

0.3. Sistemas *gem*-difluoropropargílicos como *building-blocks* fluorados.

El interés comercial de los compuestos organofluorados, como hemos indicado anteriormente, ha crecido enormemente en los últimos años debido al elevado potencial de estas moléculas en la industria farmacéutica^{4,15} y agroquímica.¹⁶

La incorporación de la unidad *gem*-difluorometilénica en moléculas orgánicas permite la síntesis de compuestos con propiedades estereoelectrónicas y biológicas únicas. ²¹⁷ Este hecho, junto a la elevada riqueza de reactividad que ofrecen los triples enlaces, hace que la síntesis de moléculas fluoradas propargílicas se considere de especial interés tanto sintético (en la creación de moléculas más complejas) como biológico.

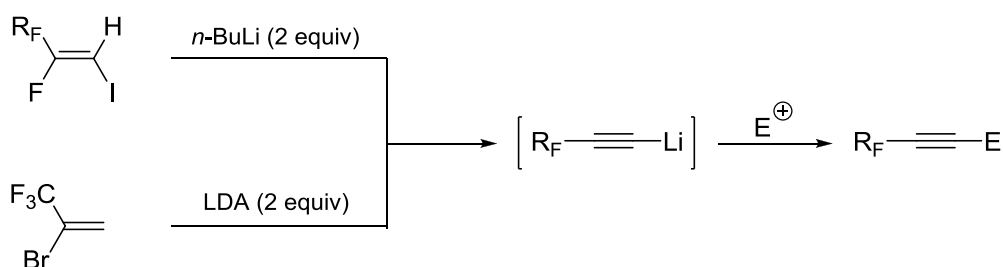
Los átomos de flúor alrededor de un triple enlace pueden estar situados en dos posiciones: terminal y no terminal. En el primer caso, los alquinos fluorados contienen una unidad CF₃ en posición terminal o una cadena perfluoroalquílica (R_F). Estas moléculas se preparan a partir de fluoroyodo olefinas fluoroalquiladas o de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno mediante una secuencia de metalación-eliminación seguida de una segunda metalación que permite generar el acetiluro fluorado correspondiente que puede ser atrapado por electrófilos (Esquema 0.6). Alquinos con agrupaciones

¹⁵ (a) Filler, R.; Kobayashi, Y. En *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Eds.; Kodansha LTD; Tokyo, Elsevier Biomedical Press: Amsterdam- New York- Oxford, **1982**. (b) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, **1991**. (c) Ojima, I.; McCarthy, J. R.; Welch, J. T. In *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS. Symp. Series, 639, American Chemical Society: Washington, D. C., **1996**. (d) Ojima, I. *ChemBioChem*. **2004**, *15*, 628. (e) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *15*, 4359.

¹⁶ (a) Cartwright, D. "Recent Developments in Fluorine-Containing Agrochemicals" en *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. Ed., Plenum Press, New York, **1994**, pp 237. (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2000**, pp 167. (c) Jeschke, P. *ChemBioChem*. **2004**, *15*, 570.

¹⁷ Qing, F.-L.; Zheng, F. *Synlett* **2011**, 1052.

fluoradas en posición terminal se han utilizado en la síntesis de diferentes productos naturales, como isoquinoleínas,¹⁸ y otros compuestos bioactivos, como *panomifene*.¹⁹



Esquema 0.6

Sin embargo, son muy escasos los ejemplos en los que la agrupación fluorada se sitúa en la parte interna del acetileno, y su reactividad ha sido muy poco estudiada debido, fundamentalmente, a la escasez de métodos que permiten acceder a este tipo de sistemas. En este sentido, los derivados bromodifluoropropargílicos (Figura 0.5) reúnen las características adecuadas para convertirse en *building-blocks* fluorados que permitan la introducción de flúor en moléculas estructuralmente complejas y de difícil accesibilidad a través de otras vías ya que se trata de una molécula sencilla, estable y de fácil síntesis.¹¹

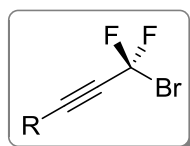


Figura 0.5

Estos *building-blocks*, podrían ser interesantes en la preparación de amidas propargílicas funcionalizadas ya que éstas constituyen un elemento estructural que forma parte de muchos productos naturales y moléculas con actividad biológica.

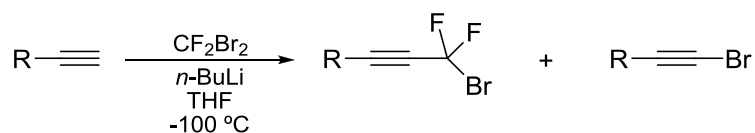
¹⁸ (a) Konno, T.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11695. (b) Konno, T.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8258-8265. (c) Konno, T.; Chae, J.; Miyabe, T.; Ishihara, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10172.

¹⁹ Konno, T.; Daitoh, T.; Noiri, A.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 933.

Además son intermedios sintéticos muy versátiles en la síntesis de heterociclos nitrogenados.

0.3.1. Métodos de preparación.

Las condiciones más adecuadas para la síntesis de estos sistemas fueron descritas por *Hammond y col.*¹¹ basándose en la metodología descrita por *Wakselman*,²⁰ por reacción de alquilación de acetiluro de litio con CF₂Br₂ (Esquema 0.7).

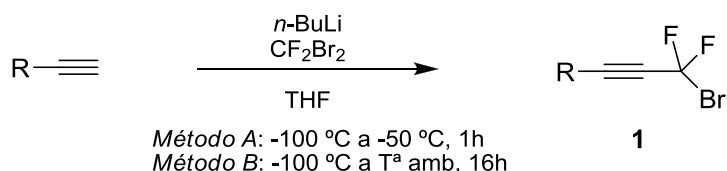


Esquema 0.7

Bajo las condiciones descritas por el grupo de *Wakselman*, la obtención del derivado bromodifluoropropargílico se producía con bajos rendimientos (25-35%) siendo el 1-bromoalquino el producto mayoritario.

El grupo de *Hammond* observó que el control de la temperatura era el factor crítico que condicionaba el rendimiento de la reacción. De esta manera y tras varios ensayos con diferentes acetilenos consiguieron optimizar el procedimiento de síntesis de estos compuestos mediante la puesta a punto de dos métodos (A y B en el Esquema 0.8), cuya aplicación depende de las características del compuesto de partida.

²⁰ Rico, I.; Cantacuzene, D.; Wakselman, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1979.



R	Método	Rto. 1 (%)
TIPS	B	92
TMS	A	52
TES	B	74
C ₆ H ₅	B	82
n-C ₆ H ₁₃	A	81

Esquema 0.8

Como se puede observar en la tabla, los mejores resultados se obtuvieron cuando R=TIPS y ello probablemente sea debido a las características especiales que ofrece este grupo como sustituyente sililado de gran tamaño.²¹ Los requerimientos estéricos de éste evitan reacciones secundarias, como la polimerización del sistema acetilénico en las condiciones de reacción. Este hecho, unido a la facilidad con que esta agrupación puede ser eliminada con posterioridad, ha convertido a este derivado en el mejor candidato para estudiar la reactividad de estas moléculas y sus aplicaciones.

0.3.2. Aplicaciones sintéticas.

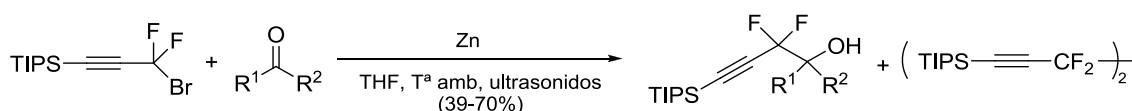
A pesar del elevado potencial reactivo que poseen estas moléculas, la ausencia de métodos para su preparación ha determinado su escasa utilización como intermedio sintético en la preparación de nuevos derivados fluorados.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la metodología desarrollada por el profesor *Hammond*, por reacción de acetiluros de litio con CF₂Br₂ a baja temperatura,¹¹ permite acceder de forma eficiente a sistemas propargílicos fluorados. Esto explica que

²¹ Rüker, C. *Chem. Rev.* **1995**, 1009.

una gran parte de la bibliografía relacionada con la reactividad de estos sistemas provenga de trabajo desarrollado en su laboratorio.

El átomo de bromo confiere a estos sistemas una gran reactividad ya que permite generar compuestos organometálicos altamente reactivos. En este sentido, *Hammond* ha preparado con rendimientos muy buenos alcoholes α,α -difluorohomopropargílicos a través de reacciones de tipo *Reformatsky* de los correspondientes organozínicos con diferentes aldehídos y cetonas (Esquema 0.9).²²



Esquema 0.9

Utilizando una estrategia análoga estos sistemas pueden transformarse en los correspondientes fosfonatos, precursores de miméticos isostéricos e isoelectrónicos de fosfatos implicados en procesos de inhibición enzimática.²³

Los alcoholes homopropargílicos fluorados generados a través de esta secuencia de metalación-adición electrofílica han demostrado ser *building blocks* muy versátiles en la preparación de nuevos derivados carbocíclicos y heterocíclicos fluorados. En este contexto, el empleo de los correspondientes compuestos organometálicos de indio, preparados a partir de los bromoderivados, ha permitido desarrollar una ruta de acceso muy general para acceder a este tipo de compuestos.^{22,23,24} Esta reacción puede llevarse a cabo incluso en medio acuoso, y se ve ostensiblemente mejorada por la adición de cantidades catalíticas de triflato de europio y además, a diferencia de sus análogos no fluorados, no se observa la formación de alcoholes alénicos. Posteriormente, la sustitución del $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ por la generación de un haluro metálico *in situ* por reacción de Zn y I_2 se confirmó como alternativa más

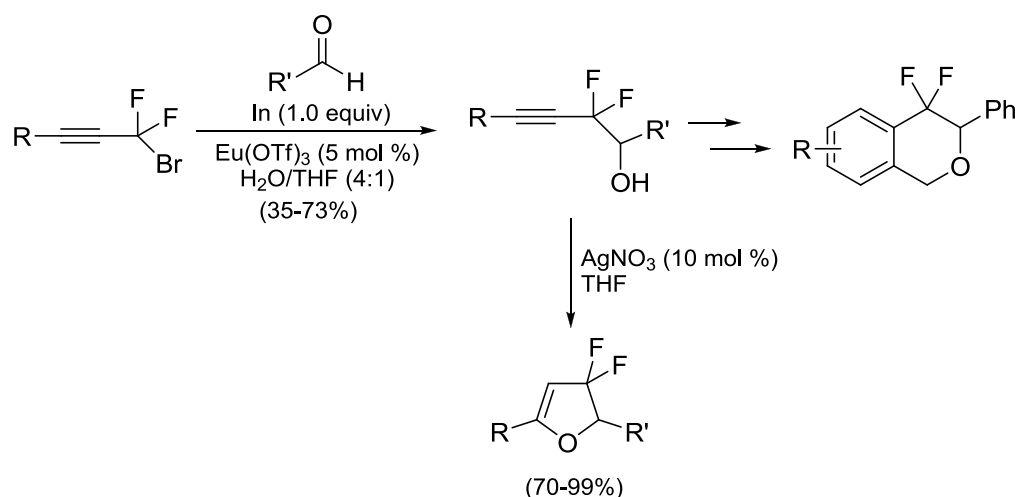
²² Wang, Z.; Hammond, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2339.

²³ (a) Benayoud, F.; Hammond, G. B. *Chem. Commun.* **1996**, 1447. (b) Wang, Z.; Hammond, G. B. *Chem. Commun.* **1999**, 2545. (c) Zapata, A. J.; Gu, Y.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 227. (d) Wang, Z.; Gu, Y.; Zapata, A. J.; Hammond, G. B. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 127.

²⁴ (a) Wang, Z.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6547. (b) Arimitsu, S.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8665.

económica e igual de efectiva en la preparación de los alcoholes *gem*-difluorohomopropargílicos de partida por reacción de acetilenos *gem*-difluorados con aldehídos.²⁵

Estos alcoholes homopropargílicos se han empleado, por ejemplo, en la primera síntesis de isocromanos fluorados a través de un proceso secuencial de *O*-propargilación-cicloisomerización [2+2+2] con acetilenos monosustituídos o en la preparación de derivados fluorados de furanos mediante un proceso de ciclación catalizada por AgNO₃ (Esquema 0.10).²⁶



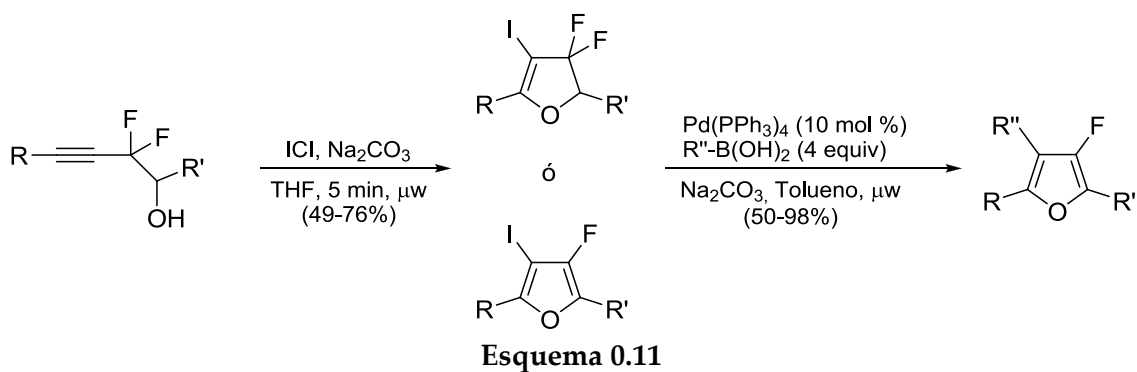
Esquema 0.10

Recientemente, estos alcoholes propargílicos también han sido empleados en procesos de iodociclación para generar iodofuranos fluorados, los cuales, son sustratos de partida ideales en la obtención de 3-fluorofuranos multisustituídos a través de reacciones de acoplamiento de Suzuki (Esquema 0.11).²⁷

²⁵ Arimitsu, S.; Jacobsen, J. M.; Hammond, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1625.

²⁶ Arimitsu, S.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8559.

²⁷ Arimitsu, S.; Jacobsen, J. M.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2886.

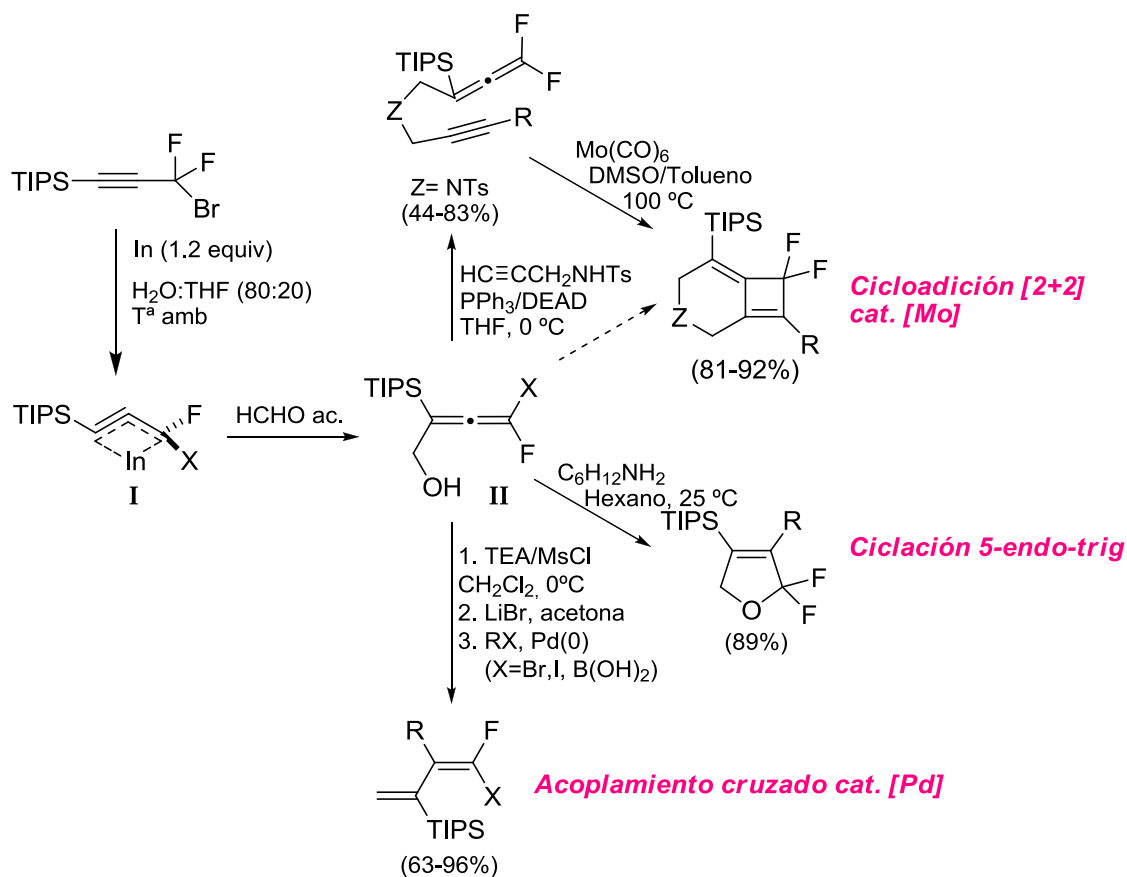


Durante el estudio de la reactividad de este tipo de derivados, *Hammond* pudo aislar y caracterizar por primera vez el intermedio de tipo difluoroalenilindio **I** por reacción de TIPS-CF₂Br con indio en THF acuoso (Esquema 0.12).^{24a,28} Este intermedio resultó ser estable en disolución etérea, lo que permitía almacenarlo. Esta disolución etérea reaccionó en condiciones suaves con compuestos carbonílicos o bases de Schiff para dar lugar a alcoholes o aminas homopropargílicas respectivamente. Por otra parte, la reacción de este intermedio **I** con formaldehído acuoso generó el *gem*-difluoroalenol **II**, intermedio a su vez muy versátil ya que puede participar en acoplamientos catalizados por paladio previa conversión en el correspondiente bromuro para generar 1,1-difluoro-1,3-dienos 2-sustituídos²⁹ o en reacciones de homologación mediante alquilación con nucleófilos suaves catalizadas por paladio o mediante una reacción de *Mitsunobu* con aminas propargílicas.³⁰ Esta última estrategia permite obtener fluoroalenos propargílicos funcionalizados, compuestos con una reactividad muy rica implicados en procesos de *Pauson Khand* o reacciones de cicloadición intramolecular [2+2] catalizadas por molibdeno.

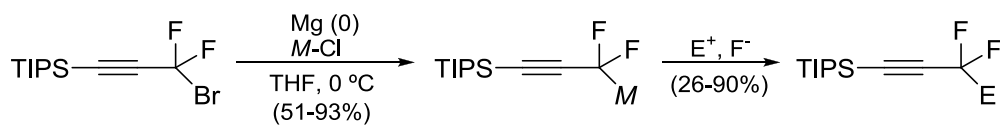
²⁸ Arimitsu, S.; Xu, B.; Kishbaugh, L. S.; Griffin, L.; Hammond, G. B. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 641.

²⁹ Shen, Q.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2001**, *14*, 2213.

³⁰ (a) Shen, Q.; Hammond, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6534. (b) Shen, Q.; Chen, Ch. -H.; Hammond, G. B. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *117*, 131.



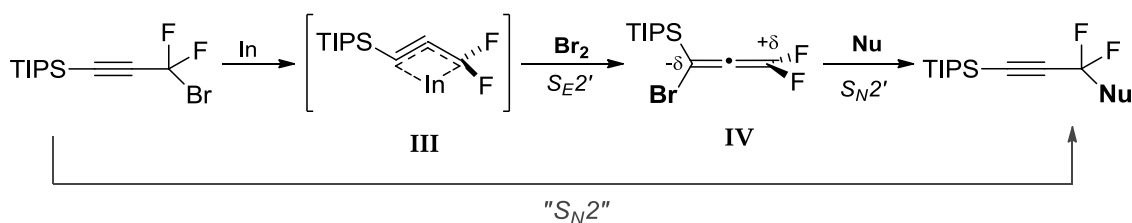
A pesar del elevado potencial sintético de las funciones alquino y aleno, las reacciones de sustitución nucleófila o electrófila en posiciones propargílicas o alénicas fluoradas han sido poco estudiadas. En relación con ello, *Hammond* ha llevado a cabo un estudio de las sustituciones nucleofílicas y electrofílicas sobre bromuros difluoropropargílicos.³¹ En lo referente a sustituciones electrófilas, este tipo de sistemas también ha resultado ser buen sustrato de partida en reacciones de bromodesmetalación reductora promovida por Mg(0) para generar complejos organometálicos *gem*-difluoropropargílicos, muy reactivos en presencia de aniones fluoruro frente a electrófilos como aldehídos o cetonas (Esquema 0.13).³²



³¹ Hammond, G. B. J. *Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 476.

³² Mae, M.; Hong, J. A.; Hammond, G. B.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1787.

Por su parte, la sustitución nucleófila (S_N2) sobre este tipo de sistemas no es un proceso obvio debido al bloqueo que parecen producir los átomos de flúor y, salvo raras circunstancias,³³ bajo condiciones normales de reacción no tiene lugar el proceso. Sin embargo, es posible obtener los productos de sustitución del acetileno TIPS-C≡C-CF₂Br empleando una secuencia de $S_{E2'}$ - $S_{N2'}$ sobre el complejo difluoroalenoindio **III**, ya que una vez que este reacciona con bromo, la distribución de cargas en el difluoroaleno **IV** resultante favorece el ataque nucleofílico $S_{N2'}$ sobre el centro difluorometilénico con eliminación del átomo de bromo (Esquema 0.14). El proceso está dirigido por la isomerización favorable de la función aleno al correspondiente triple enlace. El intermedio difluorobromoaleno **IV**, formado a través de un proceso $S_{E2'}$ por reacción de bromo con el complejo de indio **III**, reacciona con una gran variedad de nucleófilos en un proceso $S_{N2'}$, conduciendo a los correspondientes productos formales de adición con elevados rendimientos.

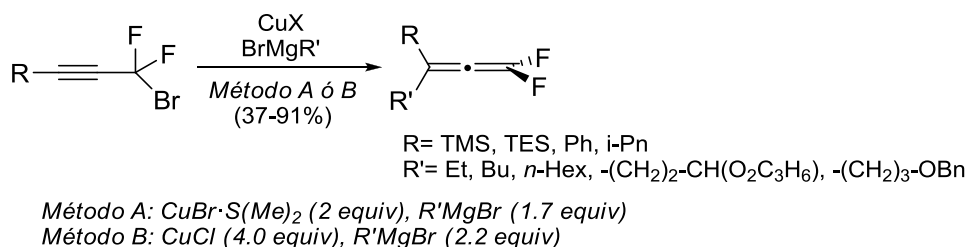


Esquema 0.14

Como ha quedado patente con los ejemplos anteriores, la preparación de *gem*-difluoroalenos es una de las aplicaciones sintéticas de estos *building blocks gem*-difluoropropargílicos y, a su vez, éstos constituyen importantes herramientas sintéticas debido al enorme potencial reactivo de la función aleno. El grupo de *Hammond* ha prestado una atención especial a la preparación de estos *gem*-difluoroalenos y además de su síntesis mediante sustitución electrófila $S_{E2'}$ de bromuros *gem*-difluoropropargílicos mediada por indio vista anteriormente,²⁸ han desarrollado una nueva metodología con este fin. La adición de organomagnesianos a bromuros *gem*-difluoropropargílicos (S_{N2}) se presenta como una buena metodología para la síntesis de estos sistemas. Sin embargo, sobre estos sustratos, el intercambio Mg-Br genera un

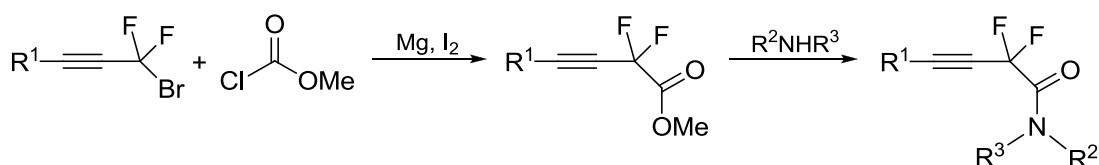
³³ (a) Kwok, P. Y.; Muellner, F. W.; Chen, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3684. (b) Barlow, M. G.; Tajammal, S.; Tipping, A. E. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *64*, 61.

intermedio de tipo carbenoide que experimenta fácilmente α -eliminación de fluoruro. Este problema se ve solventado con la adición al medio de reacción de un exceso de sal de cobre, lo que ha permitido generar una colección de difluoroalenos alquílicos y arílicos con buenos rendimientos (37-91%) (Esquema 0.15).³⁴



Esquema 0.15

En este contexto, en nuestro grupo de trabajo en colaboración con el grupo del Prof. *Hammond*³⁵ se ha desarrollado una metodología para la síntesis escalable de ésteres 2,2-difluorohomopropargílicos a partir de bromodifluoroacetilenos. Estos ésteres son precursores muy efectivos a su vez en la síntesis de amidas homopropargílicas (Esquema 0.16).

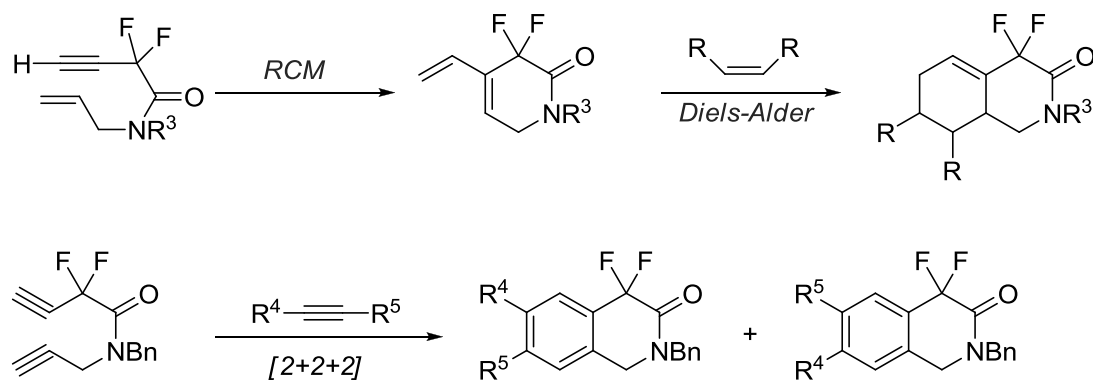


Esquema 0.16

Sobre estas amidas fluoradas se han llevado a cabo reacciones de RCEYM-Diels-Alder intramolecular y cicloadiciones [2+2+2] (Esquema 0.17), quedando así establecida una metodología eficaz para la síntesis de heterociclos fluorados derivados de tetrahidroisoquinolina.³⁵

³⁴ Mae, M.; Hong, J. A.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 479.

³⁵ Arimitsu, S.; Fernández, B.; del Pozo, C.; Fustero, S.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2656.



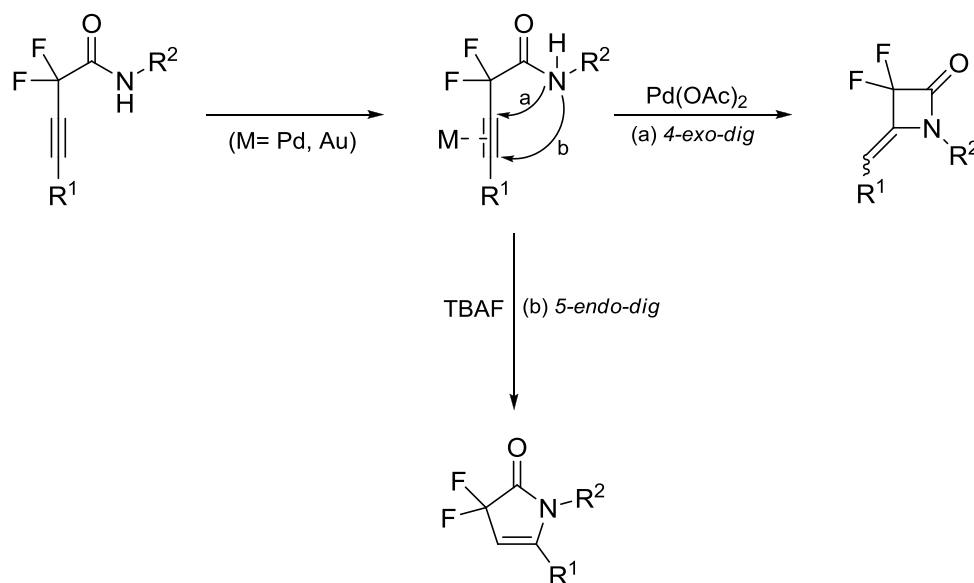
Esquema 0.17

Existen numerosos ejemplos de hidroaminación intramolecular en los que el nucleófilo nitrogenado es una función amina o imina³⁶ pero son escasos los procesos descritos en los que participa un **nitrógeno amídico** como nucleófilo. En este sentido, recientemente, en nuestro grupo de investigación y también en colaboración con el Prof. Hammond³⁷ se ha descrito la síntesis regioselectiva de β - y γ -lactamas mediante hidroaminación intramolecular de las 2,2-difluorohomopropargilamidas previamente comentadas (ver esquema 0.18) promovida por paladio y TBAF respectivamente. Como se puede observar en dicho esquema, el empleo de TBAF conduce a una ciclación de tipo *5-endo-digonal*, favorecida según las reglas de Baldwin, mientras que empleando acetato de paladio como catalizador se produce una ciclación de tipo *4-exo-digonal*, que estas reglas predicen como un proceso no favorecido. De esta manera, se pone de manifiesto la influencia del grupo *gem*-difluoro, que situado en posición propargílica cambia la evolución previsible de la reacción cuando se emplea paladio como catalizador. Mientras que en el primer caso la unidad difluoropropargílica se comporta como un sistema α,β -insaturado frente a la reacción en medio básico (que conduce a la formación de γ -lactamas), la complejación del triple enlace con el átomo de paladio unida al efecto electronatractor de la agrupación difluorada convierten la posición α en la más electrófila frente al ataque nucleofílico de la amida, lo que conduce a la formación de ciclos de 4 miembros, reacción que bajo nuestro

³⁶ Revisión: Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.

³⁷ Fustero, S.; Fernández, B.; Bello, P.; del Pozo, C.; Arimitsu, S.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4251.

conocimiento no tiene precedentes en la literatura en procesos de hidroaminación intramolecular.



Esquema 0.18

Además de los trabajos desarrollados por el grupo del profesor *Hammond*, estos *building blocks* han sido empleados para la preparación de diinos fluorados,^{33a} alcoholes difluoropropargílicos³⁸ o ácidos difluoroaldólicos.³⁹ Igualmente, se han usado como herramienta para introducir flúor en moléculas más complejas con propiedades sintéticas y biológicas muy interesantes, como los azúcares difluorados obtenidos por *Kobayashi* y col.⁴⁰ y los furanos fluorados de *Sham*.⁴¹ Este autor utilizó el bromodifluorometilfenilacetileno (R= Ph) como *building-block* fluorado en la síntesis de potentes inhibidores de proteasas de HIV,⁴² necesarias para la producción de proteínas maduras en la síntesis de partículas víricas infectadas (Esquema 0.19).

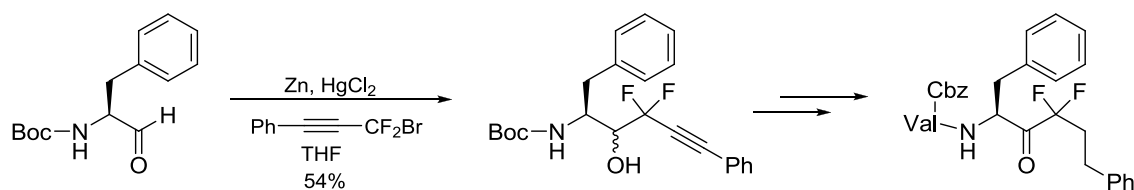
³⁸ Kirihara, M.; Takuwa, T.; Takizawa, S.; Momose, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8275.

³⁹ Audouard, C.; Barsukov, I.; Fawcett, J.; Griffith, G. A.; Percy, J. M.; Pintat, S.; Smith, C. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2004**, 1526.

⁴⁰ Hanzawa, Y.; Inazawa, K.; Kon, A.; Aoki, H.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 659.

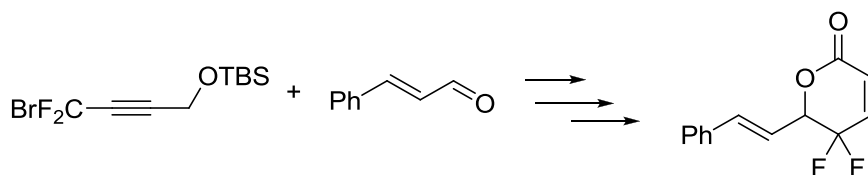
⁴¹ Sham, H. L.; Betebenner, D. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1134.

⁴² Sham, H. L.; Betebenner, D. A.; Wideburg, N. E.; Kempf, D. J.; Plattner, J. J.; Norbeck, D. W. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 73, 221.



Esquema 0.19

Por otro lado, *Qing* llevó a cabo la síntesis de δ -lactonas difluoradas α,β -insaturadas (Esquema 0.20), que pueden utilizarse como material de partida en la preparación de productos naturales complejos y que, además, juegan un papel importante en la actividad biológica de éstos.⁴³

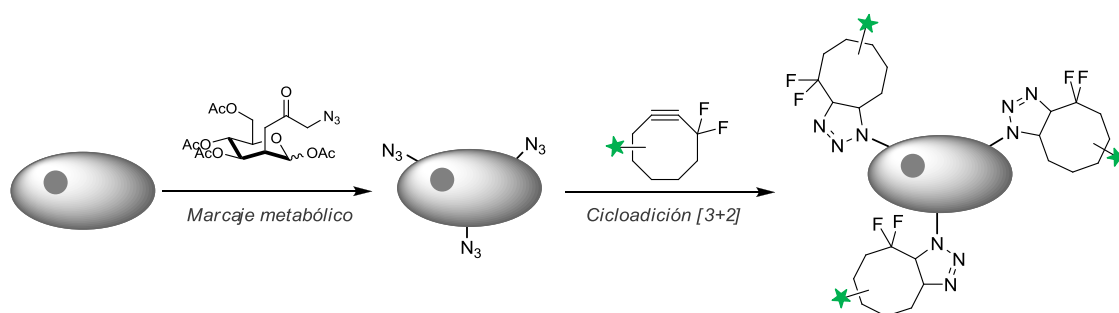


Esquema 0.20

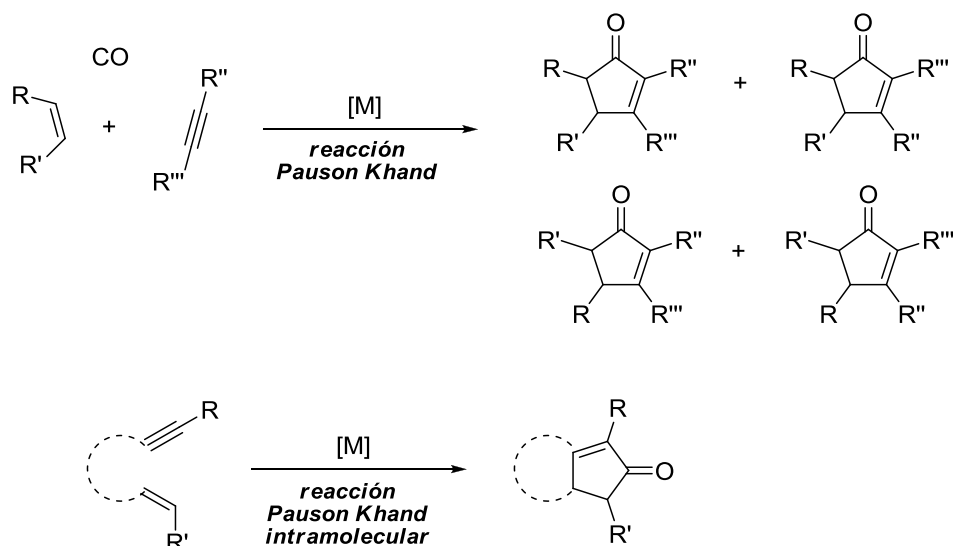
*Bertozzi y col.*⁴⁴ señalaron la importancia de los sistemas cíclicos *gem*-difluoropropargílicos en el estudio de la *cellular click chemistry* libre de cobre. Concretamente, emplearon ciclooctino *gem*-difluoropropargílico, cuya rigidez estructural y el efecto electrón-atrayente de la agrupación difluorometilénica promueven una cicloadición dipolar [3+2] con azidas (*click chemistry*) instaladas metabólicamente en biomoléculas como glúcidos, lípidos y proteínas. En este sentido, la cicloadición de azidas a 3,3-difluoro-1-ciclooctino constituye una reacción que puede ser empleada con este fin ya que es muy rápida e inocua para la célula y mediante el acoplamiento al alquino de fragmentos fluorescentes permite la detección de biomoléculas dentro de la célula (Esquema 0.21).

⁴³You, Z. W.; Jiang, Z X.; Wang, B. L.; Qing, F. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7261.

⁴⁴Baskin, J.M; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 16793.


Esquema 0.21

La reacción de *Pauson-Khand* (PKR), introducida en 1971,⁴⁵ constituye el método más comúnmente utilizado para la obtención de ciclopentenonas. Se trata de un proceso de cicloadiación carbonilativa de tipo [2+2+1], tanto intramolecular como intermolecular, entre un alqueno, un alquino y monóxido de carbono en presencia de diversos metales de transición (Esquema 0.22).

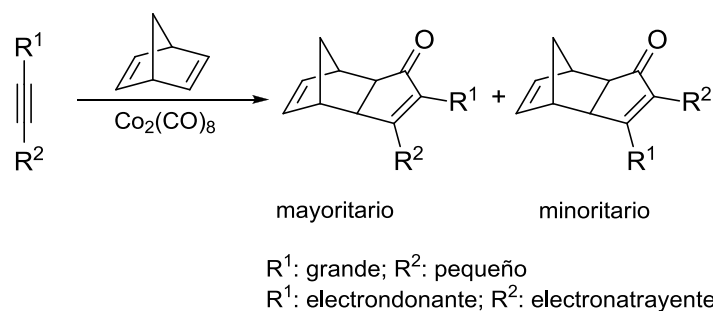

Esquema 0.22

Esta reacción es compatible con numerosos grupos funcionales como ésteres, éteres, tioéteres, aminas terciarias, amidas, sulfonamidas, nitrilos y alcoholes, lo que la hace una herramienta tremendamente útil en la preparación de intermedios funcionalizados muy variados en síntesis orgánica.

⁴⁵ I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 36.

En la última década, numerosos grupos de investigación han dirigido sus esfuerzos a la obtención de complejos metálicos que permitan la obtención de ciclopentenonas de forma regio- y estereoselectiva. Recientemente, *Riera* y colaboradores han desarrollado metodologías que han permitido llevar a cabo, de forma catalítica⁴⁶ y enantioselectiva,⁴⁷ la PKR intermolecular.

Como consecuencia de este creciente interés en la PKR, el grupo de *Riera* en colaboración con nuestro grupo de investigación ha desarrollado un estudio de la regioselectividad de la PKR intermolecular de alquinos fluorados disustituídos.⁴⁸ Así como la PKR intermolecular de alquinos terminales da ciclopentenonas α -sustituídas de forma regioselectiva, los alquinos terminales pueden dar dos regioisómeros, ya que ésta se ve influenciada por los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes. En general, los sustituyentes de mayor tamaño tienden a situarse en α al carbonilo de la ciclopentenona. Por su parte, los sustituyentes electrón atractores suelen posicionarse en β (Esquema 0.23).



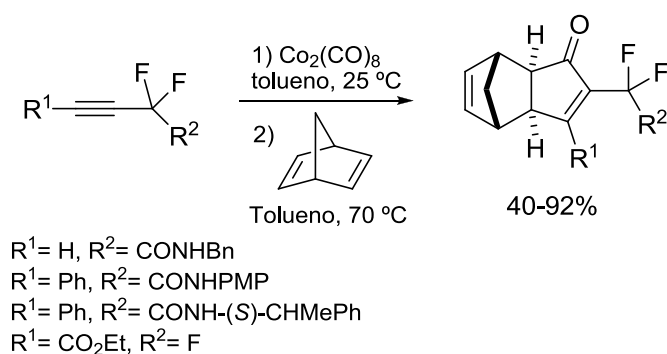
Esquema 0.23

⁴⁶ (a) Cabot, R.; Lledó, A.; Reves, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Organometallics* **2007**, *26*, 1134. (b) Lledó, A.; Sola, J.; Verdaguer, X.; Riera, A.; Maestro, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2121.

⁴⁷ (a) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242. (b) Verdaguer, X.; Pericás, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868. (c) Verdaguer, X.; Lledó, A.; López-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericás, M.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053. (d) Solà, J.; Riera, A.; Verdaguer, X.; Maestro, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13629. (e) Solà, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020. (f) Revés, M.; Achard, T.; Solà, J.; Riera, A.; Verdaguer, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7080. (g) Ji, Y.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4346.

⁴⁸ Kizirian, J.-C.; Aiguabella, N.; Pesquer, A.; Fustero, S.; Bello, P.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5620.

Los sustratos fluorados son muy poco comunes en las PKR. De hecho, hasta el momento, sólo se han descrito unos pocos ejemplos en la variante intramolecular⁴⁹ y ninguno en la intermolecular. Así, se ha evaluado el efecto que ejerce una agrupación fluorada (fuertemente electrón-atrayente) en posición α al triple enlace en la regioselectividad de la PKR intermolecular de diferentes alquinos terminales e internos (Esquema 0.24). Los aductos de PKR con norbonadieno [estequiométrica en $\text{Co}_2(\text{CO})_8$] se obtuvieron con rendimientos entre moderados y muy buenos (40-92%). Se ha observado que, en contra de lo esperado, el sustituyente fluorado se sitúa en posición α al carbonilo, lo cual indica que o bien el efecto estérico es mucho más débil de lo esperado o bien éste es contrarrestado por el impedimento estérico que genera.



Esquema 0.24

Todos los ejemplos anteriores recogen los esfuerzos encaminados a estudiar la reactividad de los sistemas propargílicos fluorados. En un intento de ampliar dicho estudio y en el marco de la utilización de nuevas metodologías, como se indicó previamente en los objetivos, en la presente Memoria se amplía el estudio de la reactividad de los sistemas propargílicos fluorados como *building blocks* en la preparación de nuevos derivados nitrogenados fluorados de potencial interés biológico. Para ello se utilizarán metodologías innovadoras como es el caso de la química de oro con alquinos o las reacciones de metátesis cruzada de eninos.

⁴⁹ (a) Ishizaki, M.; Suzuki, D.; Hoshino, O. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 81. (b) Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Synlett* **2005**, 1027. (c) Harthong, S.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Synthesis* **2005**, 2253. (d) Nadano, R.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 22. (e) Arimitsu, S.; Bottom, R. L.; Hammond, G. B. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1047. (f) Nadano, R.; Fuchibe, K.; Ikeda, M.; Takahashi, H.; Ichikawa, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1875.

0.4. Aspectos generales de la catálisis con sales de oro.

0.4.1 Generalidades del oro.

El oro es uno de los pocos elementos químicos de los que literalmente todo el mundo ha oído hablar alguna vez. Su elevado potencial normal positivo es el responsable de su baja reactividad lo que le permite aparecer en la naturaleza en su forma elemental. Se trata de un metal que ha sido ampliamente utilizado desde tiempos inmemoriales: arte, joyas, sistemas monetarios, medicina, etc (Gráfico 0.1). En forma metálica es muy biocompatible pero en su forma iónica resulta tóxico.



Gráfico 0.1

Mientras que la química estequiométrica del oro ha sido ampliamente estudiada,⁵⁰ su química catalítica pasó completamente desapercibida hasta la última década debido, probablemente, a la falsa creencia de que el oro era químicamente inerte. Si bien es cierto, el oro es un elemento poco empleado en química pero mucho más abundante que otros metales como paladio, rodio u otros metales preciosos y a pesar de que es considerado un metal inerte está lejos de ser “químicamente inútil”.

El empleo del oro y de sus sales en catálisis heterogénea resurgió a mediados del siglo pasado cuando *Bond y colaboradores* llevaron a cabo la hidrogenación de olefinas catalizada por oro soportado de forma muy eficiente.⁵¹ En la actualidad se considera uno de los catalizadores más activos para determinadas reacciones, como la

⁵⁰ Deetlefs, M.; Raubenheimer, H. G.; Esterhuysen, M. W. *Catalysis today* **2002**, 72, 29.

⁵¹ Bond, G. C.; Sermon, P. A.; Webb, G.; Buchanan, D. A.; Wells, P. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 444.

oxidación de monóxido de carbono a baja temperatura o la hidrocloración de etino.⁵² Ahora bien, la era dorada de la catálisis homogénea del oro comenzó a finales del siglo XX, lo cual es evidente por el número de publicaciones que han aparecido en los últimos años en este campo.

Las reacciones catalizadas por oro presentan unas características únicas:

- El átomo de oro presenta una configuración electrónica $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$ en su forma elemental, y cuando forma parte de la estructura de los catalizadores está en un estado de oxidación +1 o +3. Ambos estados de oxidación poseen un elevado potencial de oxidación, lo que se traduce en que las reacciones catalizadas con oro no requieren condiciones estrictas de atmósfera inerte y que son compatibles con numerosos grupos funcionales.
- Debido a la baja oxofilia de estos complejos [particularmente los de Au(I)], el oxígeno, el agua y muchos alcoholes son bien tolerados en este tipo de reacciones al contrario de lo que sucede con otros metales de transición o ácidos de Lewis que son muy sensibles a ellos.
- Los catalizadores de oro presentan una extraordinaria afinidad por los alquinos. De esta forma, las reacciones catalizadas por oro permiten obtener estructuras de gran diversidad y/o complejidad a partir de sustratos de partida muy sencillos.
- Por último, los enlaces C-Au son muy lábiles, pero no experimentan β -eliminación de hidruro, a diferencia de las reacciones catalizadas por otros metales de transición, lo cual contribuye a la selectividad del proceso.

⁵² Revisión: (a) Thompson D. *Gold Bull* **1998**, 31, 111; (b) Thomson D. *Gold Bull* **1999**, 32, 12; Bond, G.C. *Catal. Today*, **2002**, 72, 5.

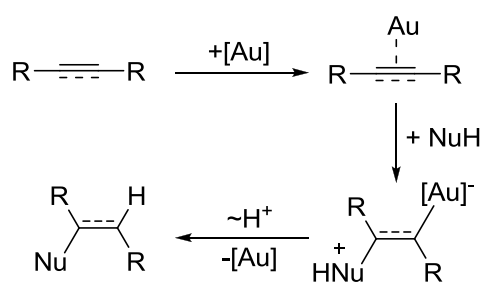
El oro debe estas propiedades a los efectos relativistas,⁵³ los cuales son responsables, entre otras cosas, del color amarillo de este metal.

Los principales procesos catalizados por el oro, y que a continuación se procederá a explicar con mayor detalle, son la adición nucleofílica a sistemas insaturados (alquinos, alquenos y alenos), la hidroarilación y la cicloisomerización de eninos.

0.4.2. Procesos catalizados por oro.

0.4.2a. Adición nucleofílica a sistemas insaturados.

La **adición nucleofílica de heteroátomos a sistemas π insaturados** (alquinos, alquenos y alenos) es, con diferencia, el patrón de reactividad más común en términos de catálisis de oro y dentro de este campo, los alquinos son los sustratos más frecuentes. Alquinos, alenos y, ocasionalmente, alquenos activados mediante complejos de oro son buenos electrófilos frente al ataque nucleofílico de heteroátomos con hibridación sp^2 y sp^3 (Esquema 0.25).

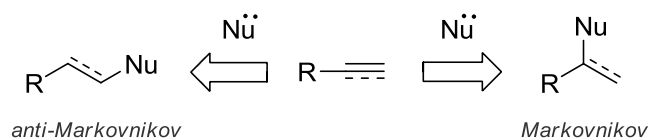


Esquema 0.25

La reacción de adición nucleofílica puede dar lugar a la formación de dos regioisómeros dependiendo si el ataque del nucleófilo se produce sobre el carbono más

⁵³ Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395.

sustituído (producto Markovnikov) o sobre el menos sustituido (producto anti-Markovnikov) (Esquema 0.26).⁵⁴

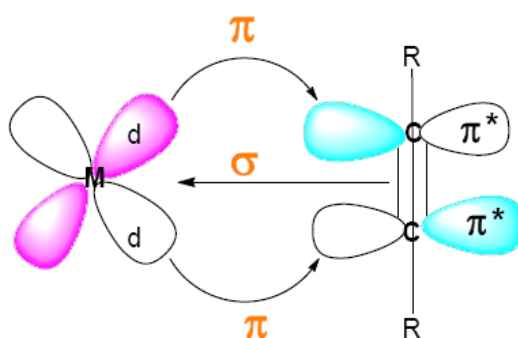


Esquema 0.26

En su versión intramolecular, este tipo de reacciones constituye una herramienta sintética básica para la síntesis de heterociclos.

En este capítulo, como hemos indicado en los objetivos, vamos a evaluar la reacción de alquinos propargílicos fluorados con distintas sales de oro. Por tanto, en adelante nos vamos a centrar, dentro de los sistemas insaturados, en la reactividad que presenta este metal cuando se hace reaccionar con alquinos.

La interacción metal-acetileno puede definirse como una donación σ desde el acetileno a los orbitales dsp vacíos del metal y una retrodonación π desde el metal a los orbitales π^* del alquino (Esquema 0.27).



Esquema 0.27

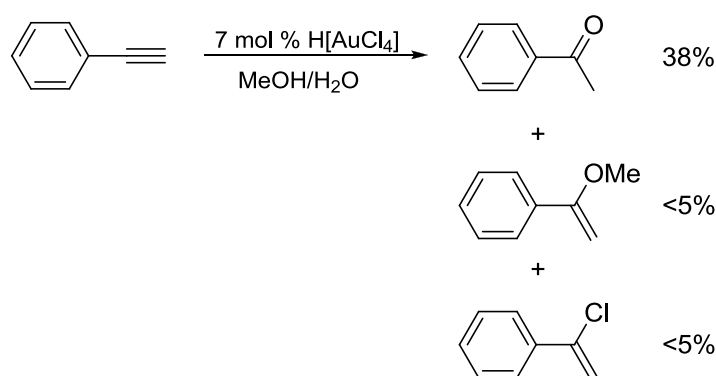
Debido a que los alquinos son compuestos fuertemente σ -dadores y débiles π -aceptores frente a especies de oro, los complejos alquino-oro son intrínsecamente

⁵⁴ (a) Tillack, A.; García Castro, I.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2541. (b) Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368.

electrofilicos. El enlace π C-C debilitado del alquino puede visualizarse mediante difracción de rayos X de los cristales de complejos alquino-oro con un incremento sustancial en la longitud del enlace C-C y por el desplazamiento de las bandas de absorción en el IR del alquino.⁵⁵

Sin embargo, la variación en la longitud del enlace C-C sp del alquino es muy similar cuando se compleja tanto a Au(I) como a Cu(I) o Ag(I) lo cual no explica por qué los catalizadores de Au(I) son más efectivos en la activación de triples enlaces. Dos razones han sido propuestas por diversos autores para explicar esta disyuntiva: en primer lugar, la mayor tendencia del Au(I) a experimentar migración de η^2 a η^1 con respecto al Cu(I) y en segundo, la mayor diferencia de energía de enlace entre la donación π - σ del alquino al metal y la retrodonación π^* del metal al triple enlace.

Los primeros experimentos que se llevaron a cabo en esta área fueron publicados por *Thomas y col.*⁵⁶ en 1976. Éstos llevaron a cabo la reacción de diferentes alquinos con ácido tetracloroáurico en metanol acuoso y observaron como producto mayoritario del proceso la formación de cetonas (regioselectividad Markovnikov), aislándose trazas de los correspondientes éteres vinílicos y cloruros de vinilo (Esquema 0.28).



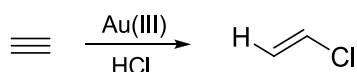
Esquema 0.28

⁵⁵ Schulte, P.; Behrens, U. *Chem. Commun.* **1998**, 1633.

⁵⁶ Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1983.

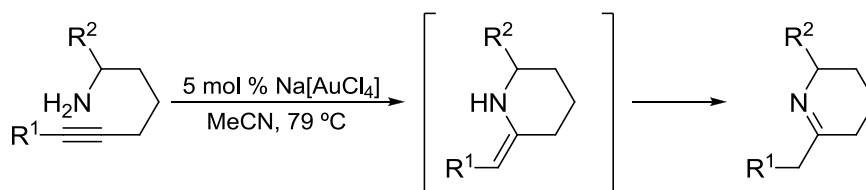
Desafortunadamente, estos autores no reconocieron la importancia de su hallazgo y bautizaron al proceso como 'oxidación promovida por Au(III)'. Los resultados obtenidos con etinilbenceno proporcionaron un 570% de rendimiento, lo cual dejaba patente que el oro no era un simple oxidante estequiométrico si no un catalizador de la reacción.

En 1985, *Hutchings*⁵⁷ demostró la eficacia del oro como catalizador en la hidroclicación de etino a cloruro de vinilo (Esquema 0.29). Esta reacción resultaba muy interesante desde el punto de vista industrial, donde hasta entonces se utilizaban sales de mercurio para catalizar este proceso. Finalmente se adelantó la introducción de la hidroclicación oxidativa de eteno como un proceso económicamente más adecuado, desplazando este proceso.



Esquema 0.29

Más tarde, en 1987, *Utimoto y col.*⁵⁸ describieron la adición intramolecular de aminas a triples enlaces empleando tetracloroaurato de sodio como catalizador (Esquema 0.30), aunque la carga de catalizador era relativamente alta (5 mol %). *Müller y col.*⁵⁹ desarrollaron una mejora significativa de este proceso, empleando sólo 1 mol % del complejo catiónico [AuCl-(triphos)](NO₃)₂.



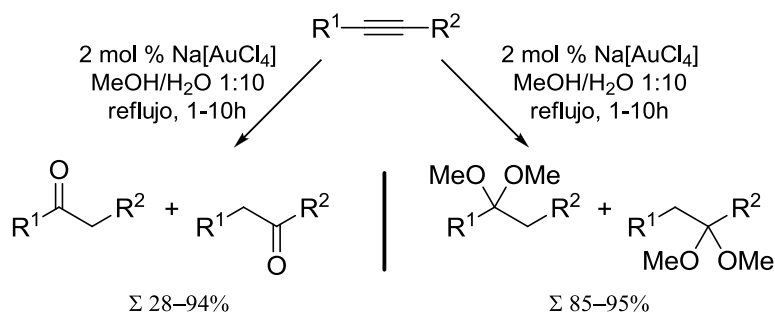
Esquema 0.30

⁵⁷ Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, 96, 292.

⁵⁸ Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, 25, 297.

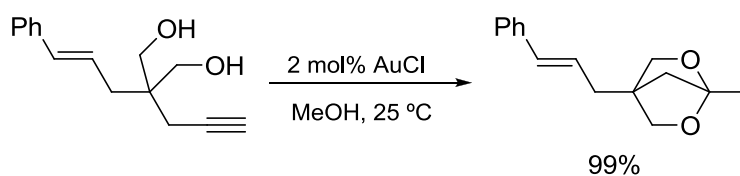
⁵⁹ Revisión: (a) Müller, T. E.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5961. (b) Müller, T. E.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Pleier, A. -K.; Walter, E.; Yan, Y. -K. *Organometallics* **2000**, 19, 170.

*Fukuda y Utimoto*⁶⁰ observaron que distintos alcoholes e incluso el agua también podían actuar como nucleófilos empleando Na[AuCl₄] como catalizador (Esquema 0.31) y posteriormente, *Teles y col.*⁶¹ demostraron que los catalizadores de Au(I) eran más eficaces para la adición de alcoholes a alquinos.



Esquema 0.31

*Genet y col.*⁶² utilizaron alquinos con dos grupos hidroxilo y una olefina tipo estireno, equidistante a los grupos hidroxilo con respecto al triple enlace, para llevar a cabo la hidroalcoxilación y obtener cetales bicíclicos (Esquema 0.32). Este ejemplo es ilustrativo de que bajo las mismas condiciones de reacción la olefina no compite con el triple enlace.



Esquema 0.32

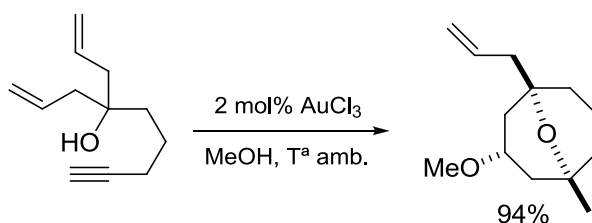
Otro ejemplo en el que coexisten en la misma molécula dobles y triples enlaces fue propuesto por el grupo de *Barluenga*⁶³ que llevó a cabo una alcoxiciclación catalizada por oro seguida de una ciclación tipo Prins que le llevó a la obtención de éteres bicíclicos con un anillo de ocho eslabones en su estructura (Esquema 0.33).

⁶⁰ Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729 .

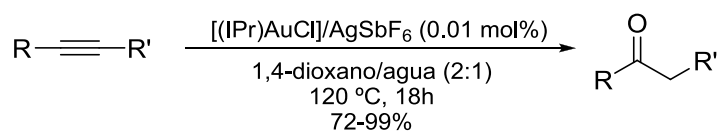
⁶¹ Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem.Int. Ed.* **1998**, 38, 1415.

⁶² Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9976.

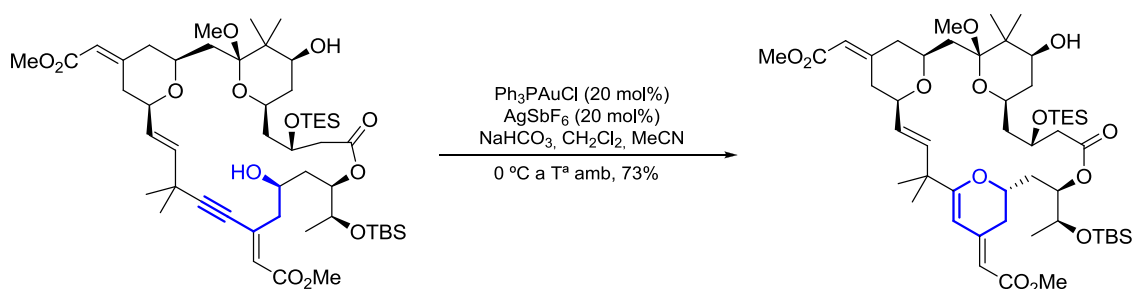
⁶³ Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Angew. Chem. 2006*, 118, 1; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2091.


Esquema 0.33

Nolan y colaboradores han desarrollado un sistema catalítico de Au para llevar a cabo la hidratación de una gran variedad de alquinos de forma muy eficiente y bajo condiciones de reacción suaves con cargas de catalizador del orden de partes por millón (Esquema 0.34).⁶⁴


Esquema 0.34

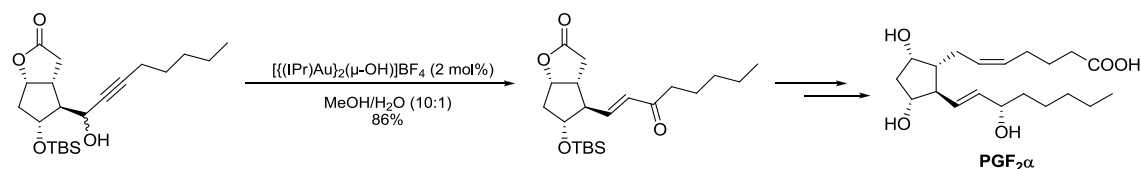
En el contexto de aplicaciones sintéticas, el grupo de *Trost* ha llevado a cabo la síntesis total de la *Briostatina 16*, siendo uno de los pasos claves de la reacción la formación de un anillo de hidropirano a partir de un alquino catalizada por oro (Esquema 0.35).⁶⁵


Esquema 0.35

⁶⁴ Marion, N.; Ramon, R.S.; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.

⁶⁵ Trost, B.R.; Dong, G. *Nature* **2008**, 485.

También, recientemente, *Nolan y colaboradores* han aplicado la catálisis de oro a la síntesis de prostaglandinas a través de un reagrupamiento de tipo Meyer-Schuster de alcoholes propargílicos secundarios a cetonas α,β -insaturadas (Esquema 0.36).⁶⁶



Esquema 0.36

0.4.2b. Reacciones de hidroarilación.⁶⁷

Otro tipo de reacciones catalizadas por oro son las **hidroarilaciones**. Estas reacciones consisten en la adición de enlaces C-H, provenientes de un areno, a una sustancia olefínica o a un alquino, generando de esta manera la formación de un nuevo enlace C-C. La reacción de hidroarilación es considerada como una sustitución electrofílica aromática, que guarda gran similitud con la reacción de alquilación de Friedel-Crafts. Estos procesos tienen gran interés, ya que evitan la prefuncionalización del anillo aromático a través de una halogenación.

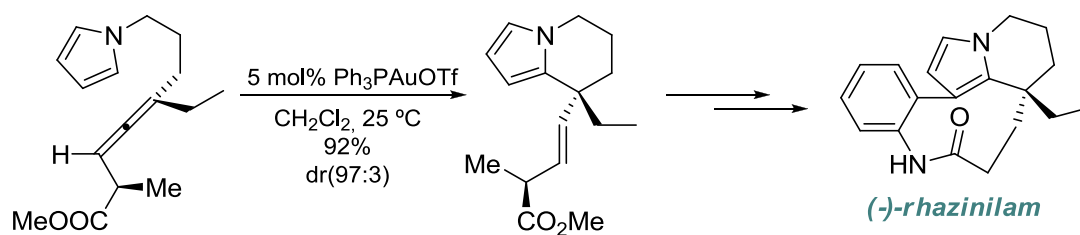
La revisión de la literatura indica que actualmente la reacción de hidroarilación intramolecular catalizada por diversos ácidos es una herramienta poderosa en la síntesis de heterociclos de seis eslabones.

*Nelson y col.*⁶⁸ han descrito la síntesis de (-)-*rhazinilam*, alcaloide que ha mostrado una significativa citotoxicidad *in vitro* hacia diversas líneas celulares cancerosas, donde la hidroarilación de un pirrol con un aleno constituye uno de los puntos clave de la síntesis ya que en él queda establecido uno de los centros cuaternarios de la molécula (Esquema 0.37).

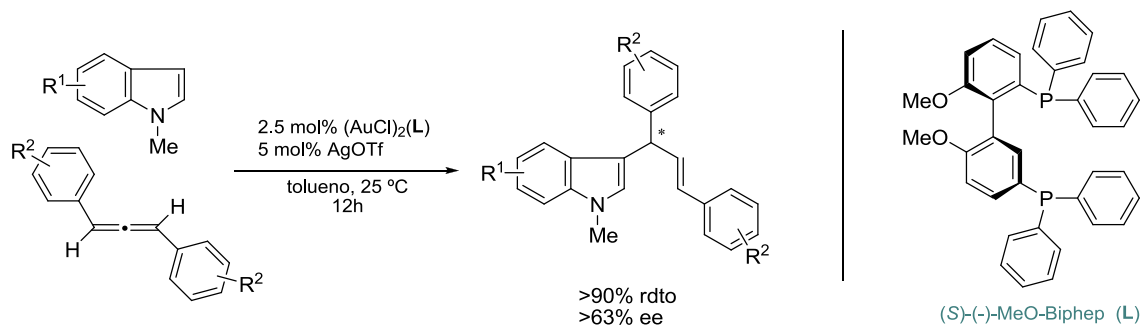
⁶⁶ Ramon, R.S.; Gaillard, S.; Slawin, A.M.Z.; Porta, A.; D'Alfonso, A.; Zanoni, G.; Nolan, S.P. *Organometallics* **2010**, *29*, 3665.

⁶⁷ Revisiones recientes: (a) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885. (b) de Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 801. (c) Bandini, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358.

⁶⁸ Liu, Z.; Washmuth, A. S.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10352.


Esquema 0.37

Dentro de este contexto, también, recientemente, el grupo de *Chi-Ming Che* ha llevado a cabo la hidroarilación intermolecular de alenos con indoles con muy buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas (Esquema 0.38).⁶⁹


Esquema 0.38

0.4.2c. Reacciones de cicloisomerización de eninos.⁷⁰

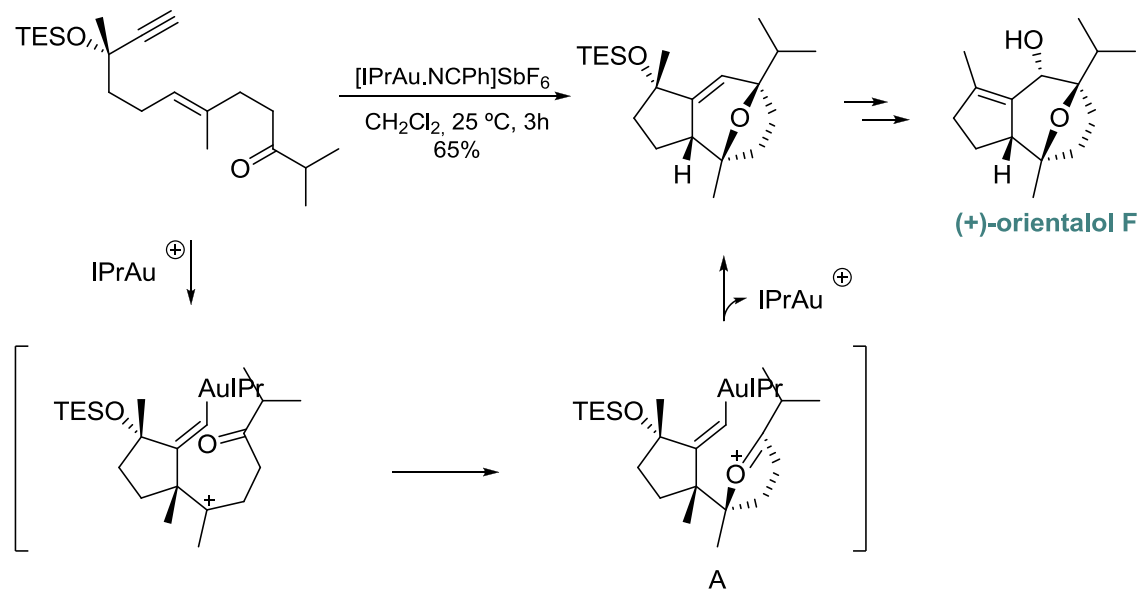
La **cicloisomerización de eninos** constituye uno de los métodos más eficientes para la transformación de unidades sencillas acíclicas en complejas estructuras policíclicas. De entre todos los metales de transición que pueden verse implicados en este proceso, los complejos de oro son especialmente efectivos y catalizan la reacción bajo condiciones de reacción suaves y con una elevada quimioselectividad.

Las cicloisomerizaciones de 1,6- y 1,7-eninos han sido ampliamente utilizadas en las síntesis de sistemas cíclicos de 5 y 6 miembros, mientras que las de 1,5-eninos han sido menos estudiadas.

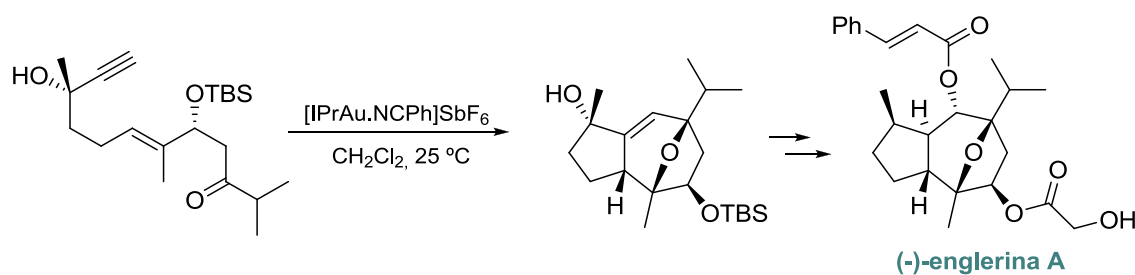
⁶⁹ Ming-Zhong Wang; Cong-Ying Zhou; Zhen Guo; Ella Lai-Ming Wong; Man-Kin Wong; Chi-Ming Che. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 812.

⁷⁰ Revisiones: (a) Shen; H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847. (b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarrem, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.

En lo referente a aplicaciones sintéticas, el grupo de *Echavarren* ha llevado a cabo la preparación estereoselectiva de (+)-*orientalol F* a través de una cicloadición [2+2+2] estereoselectiva que transcurre a través de un intermedio de tipo A (Esquema 0.39).⁷¹



Si siguiendo la misma estrategia, posteriormente, el mismo grupo de investigación ha preparado la (-)-*englerina A*, un sesquiterpeno inhibidor selectivo de las líneas celulares responsables de tumores renales (Esquema 0.40).⁷²



Todos estos procesos promovidos por oro muestran la gran versatilidad que ofrece este metal en síntesis orgánica, ya que la gran selectividad que presenta por los alquinos ha permitido llevar a cabo un gran abanico de nuevas transformaciones.

⁷¹ Jiménez-Núñez, E.; Molawi, K.; Echavarren, A.M. *Chem. Commun.* **2009**, 7327.

⁷² Molawi, K.; Delpont, N.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3517.

Preparación de nuevos sistemas homopropargílicos gem-difluorados

Reacciones de dimerización cabeza-cabeza
mediadas por sales de Au(III)

1.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

1.1.1. La química de oro y el flúor. Estado actual.

El uso de complejos de oro en reacciones orgánicas homogéneas ha experimentado un gran avance en los últimos años.⁷³ Las propiedades que posee el átomo de oro le confieren la capacidad de comportarse como ácido débil de Lewis, lo que le permite activar muy eficazmente agrupaciones insaturadas como alquinos, alenos y alquenos facilitando la formación de enlaces C-C o C-heteroátomo bajo condiciones de reacción muy suaves.⁷⁴ También, los complejos de oro son capaces de activar enlaces C_{sp, sp^2} o sp^3-H .⁷⁵ Sin embargo, a pesar de los increíbles avances que se están experimentando en la química de oro, el estudio de la influencia que ejercen las agrupaciones fluoradas sobre los procesos catalizados por oro ha quedado en un segundo plano.

La mayoría de ejemplos existentes en los que se emplean sustratos de partida fluorados están relacionados con reacciones de condensación aldólica asimétrica. En esta área, *Soloshonok* y colaboradores, han hecho diversas aportaciones en la condensación aldólica de derivados del ácido isocianoacético con diferentes compuestos carbonílicos fluorados (aldehídos, cetonas e iminas) para obtener de forma diastereoselectiva oxazolininas o imidazolininas cuya hidrólisis permite acceder de forma sencilla a derivados de aminoácidos fluorados (Esquema 1.1).⁷⁶

⁷³ (a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. (b) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. (c) Hutchings, G. J.; Brust, M.; Schmidbaur, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1759.

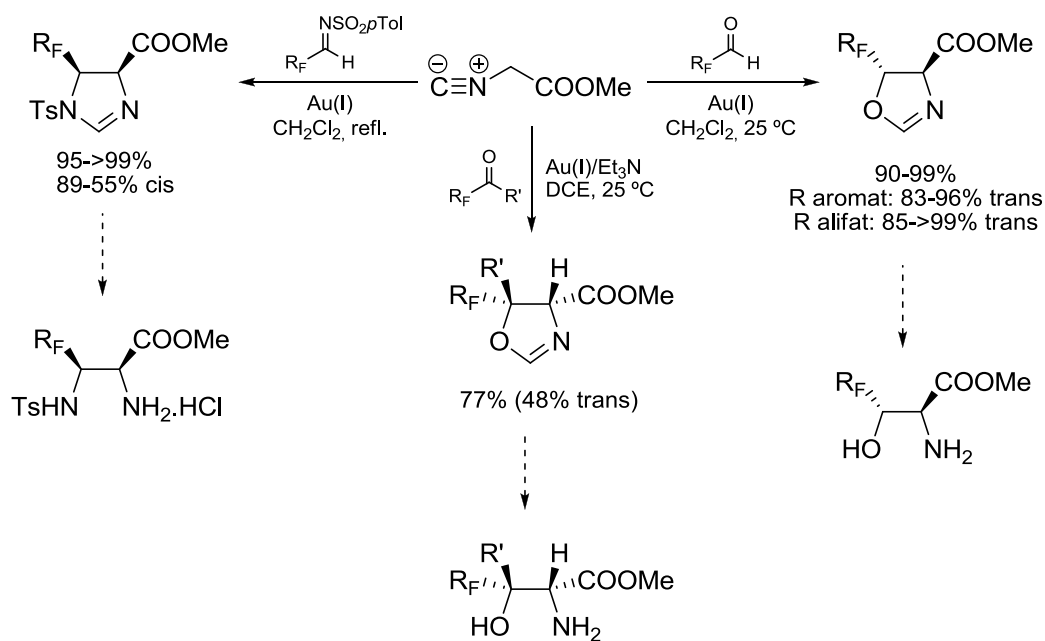
⁷⁴ Revisión: (a) Nuñez, E. J.; Echavarren, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. (b) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. (c) Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815. (d) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847.

⁷⁵ (a) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. (b) Skouta, R.; Li, C.-J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4917.

⁷⁶ Aldehídos: (a) Soloshonok, V. A.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2713. (b) Soloshonok, V. A.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, *35*, 1091. (c) Soloshonok, V. A.; Kacharov, A. D.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 245.

Cetonas: (a) Soloshonok, V. A.; Hayashi, T.; Ishikawa, K.; Nagashima, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1055. (b) Soloshonok, V. A.; Kacharov, A. D.; Avilov, D. V.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7845. (c) Soloshonok, V. A.; Kacharov, A. D.; Avilov, D. V.; Ishikawa, K.; Nagashima, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3470.

Iminas: Hayashi, T.; Kishi, E.; Soloshonok, V. A.; Uozumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4969.



Esquema 1.1

En estos casos, los complejos de Au(I) se coordinan al enlace $\text{C}\equiv\text{N}^{\oplus}$ del ácido isocianoacético, incrementando sustancialmente la acidez del protón metilénico del isocianoacetato de metilo, permitiendo que la reacción de condensación transcurra bajo condiciones más suaves de reacción y que el proceso sea más tolerante a un amplio abanico de grupos funcionales que la condensación aldólica convencional en presencia de bases muy fuertes. Sin embargo, es preciso mencionar que no está muy clara la influencia que ejerce el catalizador en la selectividad de estas reacciones. Si que se sabe que la diastereoselectividad de la reacción está fuertemente determinada por efecto estérico de los sustituyentes del compuesto carbonílico. *Soloshonok* propone dos posibles estados de transición para la reacción de isocianoacetato de metilo con cetonas disustituídas que permiten explicar la estereoquímica observada en la mayoría de los casos (Figura 1.1). En el primero de ellos (Estado de transición A) el grupo R¹ de la cetona se encuentra situado en *anti* al enolato e interacciona con el protón metilénico y el grupo isociano de geometría lineal mientras que el grupo R interacciona desfavorablemente con el grupo metoxi- del enolato dando lugar a la formación de oxazolininas *trans*. Este estado de transición es favorable cuando R¹ tiene un mayor requerimiento estérico que R (es decir, cuando R¹ es de mayor tamaño que R). De

forma análoga, el estado de transición **B** daría lugar a la formación de oxazolinas *cis* y es favorable cuando $R > R^1$.

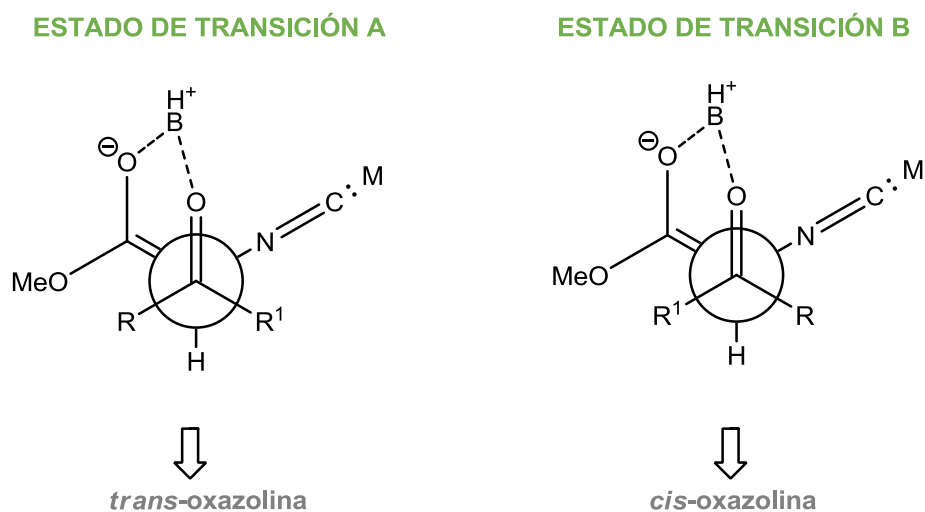


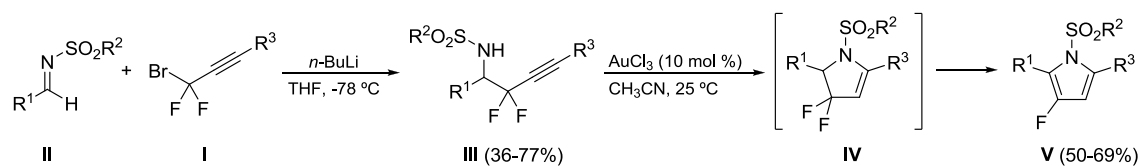
Figura 1.1

Según estos estados de transición, el efecto del catalizador en materia de diastereoselectividad es pequeño ya que tanto el catalizador como la base se encuentran alejados del centro de reacción. Sin embargo, en ocasiones se ha observado alguna influencia por interacciones con los sustituyentes R y R¹. Esta propuesta mecanística también puede aplicarse en la adición de enolatos a aldehídos e iminas.

Por otro lado, cuando emplean cetonas aromáticas portadoras de agrupaciones fluoradas, se observa una diastereoselectividad contraria a la esperada. Ello es debido a que las cadenas perfluoroalquílicas se comportan como sustituyentes de mayor tamaño que los anillos aromáticos cuya geometría plana hace que encajen mejor en la posición estéricamente más impedida del estado de transición, es decir, que las agrupaciones fluoradas, favorecen el estado de transición **A** y por tanto favorecen la formación de oxazolinas *trans*.

Más recientemente, *De Kimpe* y colaboradores han diseñado una estrategia basada en catálisis de oro para la síntesis de pirroles 3-fluorados a partir de sustratos

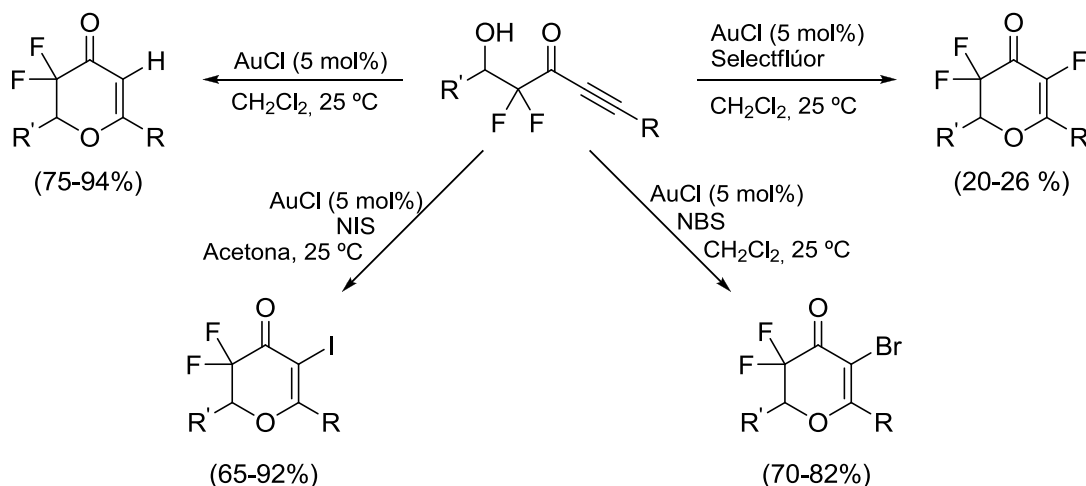
homopropargílicos *gem*-difluorados (Esquema 1.2).⁷⁷ En ella, se llevó a cabo una ciclación *5-endo-dig* catalizada por sales de Au(III) de las aminas *gem*-difluoropropargílicas **III** para obtener las difluoropirrolinas **IV** que, tras la pérdida de HF, generaron los 3-fluoropirroles deseados **V**. Las aminas propargílicas fluoradas **III** de partida fueron sintetizadas mediante la adición de los bromuros *gem*-difluoropropargílicos **I** a *N*-sulfoniliminas (**II**).



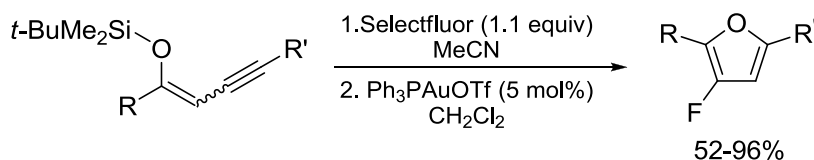
La habilidad de los catalizadores de oro para activar alquinos frente al ataque nucleofílico de diferentes nucleófilos permitió al grupo de *Gouverneur* la obtención de una pequeña familia de dihidropirranonas di- y trifluoradas a partir de β -hidroxi- α,α -difluoroiononas empleando como etapa clave del proceso una ciclación de tipo *6-endo-dig*.⁷⁸ Además, los intermedios de vinil oro que se generan en este proceso pueden ser captados *in situ* por electrófilos presentes en el medio diferentes del H⁺ empleando agentes electrofílicos de yodación (NIS) o de bromación (NBS) para dar lugar a la formación de los productos halogenados (Esquema 1.3). Sin embargo, la importancia de este trabajo radica en ser el pionero en el empleo combinado de catalizadores de oro con agentes electrofílicos de fluoración. Los mejores resultados se obtuvieron empleando Selectflúor® para llevar a cabo la fluoración oxidante, obteniendo una mezcla de las dihidropirranonas di- y trifluoradas por la competencia del proceso de fluoración con la protodesaturación de las especies de *vinil-oro* implicadas.

⁷⁷ Surmont, R.; Verniest, G.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2920.

⁷⁸ Schuler, M.; Silva, F.; Bobbio, C.; Tessier, A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7927.


Esquema 1.3

Con posterioridad a la elaboración de este capítulo de la Tesis Doctoral y muy recientemente, han sido publicados algunos ejemplos de química de oro en las que están implicados homopropargilos fluorados como sustratos de partida. *Dembinski* y colaboradores han llevado a cabo la síntesis de β -fluorofuranos con excelentes rendimientos a partir de butinonas *O*-protegidas mediante un proceso secuencial de fluoración con Selectflúor® y cicloisomerización catalizada por Au(I) (Esquema 1.4).⁷⁹

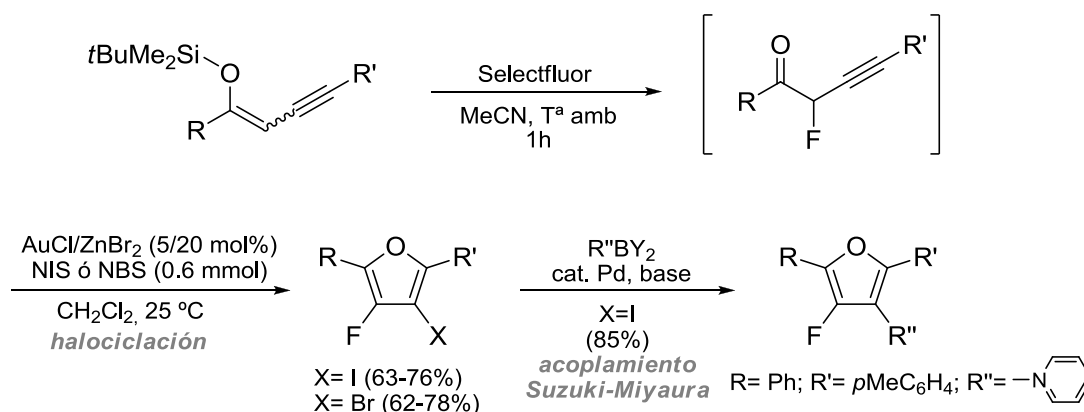

Esquema 1.4

Posteriormente, el mismo grupo de *Dembinski* extendió esta metodología a la síntesis de 3-fluorofuranos 2,4,5-sustituídos.⁸⁰ Para ello, y teniendo en cuenta la estrategia descrita anteriormente, capturan el intermedio de *vinil-oro* generado en la ciclación catalizada por oro con halógenos electrofílicos. Como agentes de halogenación electrofílicos, se emplean *N*-halosuccinimidas en combinación con ácidos de Lewis o Brønsted para promover la disociación del halógeno electrofílico y así aumentar el poder halogenante (Esquema 1.5). De esta forma han desarrollado una

⁷⁹ Li, Y.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2761.

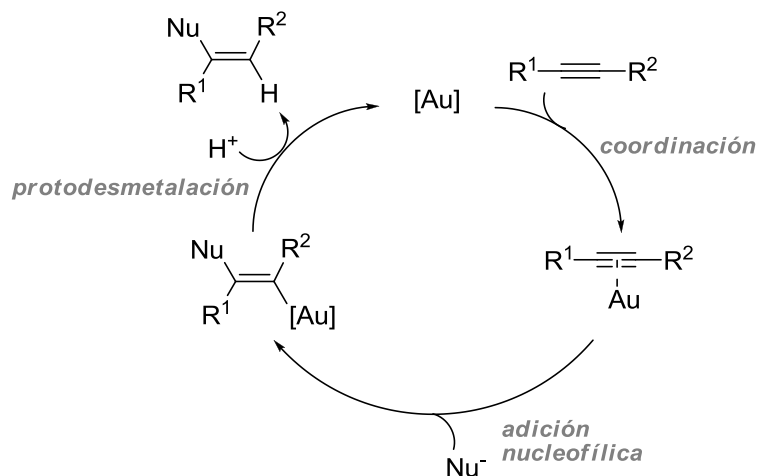
⁸⁰ Li, Y.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2767.

estrategia que permite obtener de manera efectiva, 3-fluoro-4-halofuranos 2,5-disustituídos sin pérdida de átomos de halógeno durante el proceso. Además, han demostrado que los yodofuranos son buenos sustratos de partida en posteriores acoplamientos de Suzuki-Miyaura.



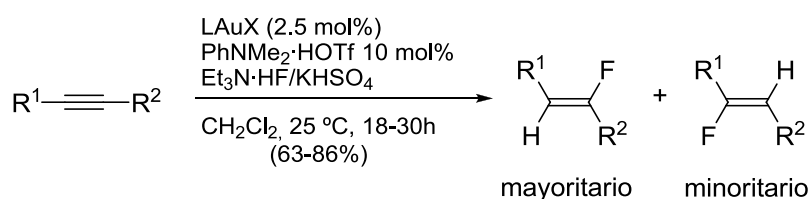
Esquema 1.5

Como hemos visto hasta ahora, en la mayoría de los casos, el oro como catalizador actúa como π -ácido débil, activando enlaces múltiples C-C frente al ataque intra- o intermolecular de nucleófilos. Los mecanismos propuestos para estas transformaciones coinciden en la formación de especies intermedias de *vinil-oro* que en la mayoría de los casos experimenta protodesmetalación para dar el producto de hidrofuncionalización del enlace múltiple y permite regenerar de nuevo el catalizador (Esquema 1.6). Las reacciones de este tipo, conducen a la formación de nuevos enlaces C-C o C-heteroátomo en la obtención de moléculas altamente funcionalizadas y, en algunos casos, enantioenriquecidas.


Esquema 1.6

En los ejemplos vistos hasta el momento, nos hemos centrado en el empleo de sustratos de partida fluorados. Sin embargo, desde los precedentes llevados a cabo por el grupo de *Gouverneur*, las transformaciones catalizadas por oro de sustratos no fluorados también pueden llevarse a cabo en presencia de reactivos de fluoración, dando lugar a productos fluorados.⁷⁸ Es decir, el uso de reactivos de fluoración en combinación con la catálisis de oro emerge como una nueva herramienta en la formación de enlaces C-F catalizada por metales de transición.

En 2007, *Sadighi* y colaboradores describieron la primera fluoración de alquinos catalizada por oro usando fluoruro como nucleófilo (Esquema 1.7).⁸¹


Esquema 1.7

También es posible obtener enlaces C-F empleando fuentes electrófilas de flúor en catálisis de oro. En estos procesos, la etapa de protodesmetalación se ve desplazada por un proceso de fluoración en el mecanismo planteado en el esquema 1.6. Sin

⁸¹ Akana, J. A.; Bhattacharyya, K. X.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736.

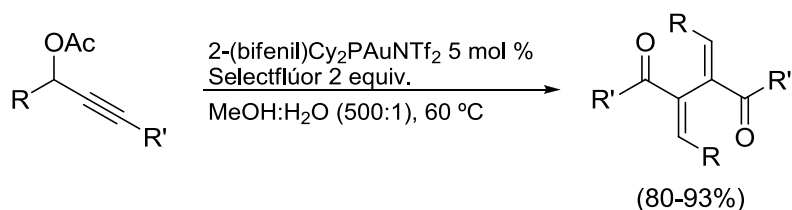
embargo, la importancia del empleo de agentes de fluoración en combinación con la química de oro va más allá de la formación de enlaces C-F. Se ha demostrado que la presencia de F^+ en el medio de reacción facilita las reacciones en cascada de ciclación-acoplamiento cruzado, pudiéndose crear en una única transformación dos enlaces C-C y/o C-heteroátomo sin implicar necesariamente la incorporación de flúor en los sustratos de partida.

Una de las fuerzas que hacen avanzar las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición es el cambio en el estado de oxidación del metal de M^n a M^{n+2} , especie apta para llevar a cabo la eliminación reductora que proporciona el producto final. Sin embargo, esta oxidación no es nada obvia en la catálisis de oro debido al elevado potencial redox que presenta el par Au^I/Au^{III} ($E^0 = +1.41$ V) con respecto a otros metales de transición como el Paladio ($E^0 = +0.92$ V). De hecho, la adición oxidante a haluros orgánicos observada en los procesos catalizados por Paladio, todavía constituye un desafío para la comunidad científica en catálisis de oro ya que sólo ha sido observada empleando complejos de Au(I) ricos en electrones y en acoplamientos con yoduros de alquilo muy sencillos.⁸² Los agentes de fluoración electrofílica parecen jugar un papel esencial en este sentido como agente externo de oxidación del metal. De hecho, en los últimos años, se han descrito varias reacciones de acoplamiento en las que se ve implicado un proceso redox Au^I/Au^{III} empleando agentes externos de oxidación.⁸³ Pero no fue hasta 2009 cuando *Zhang* y colaboradores emplearon el Selectflúor como tal en una reacción en cascada de reagrupamiento-homoacoplamiento oxidante de acetatos propargílicos catalizada por Au(I) (Esquema

⁸² Revisión: a) A. Tamaki, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *64*, 411. (b) A. Johnson, R. J. Puddephatt, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *85*, 115.

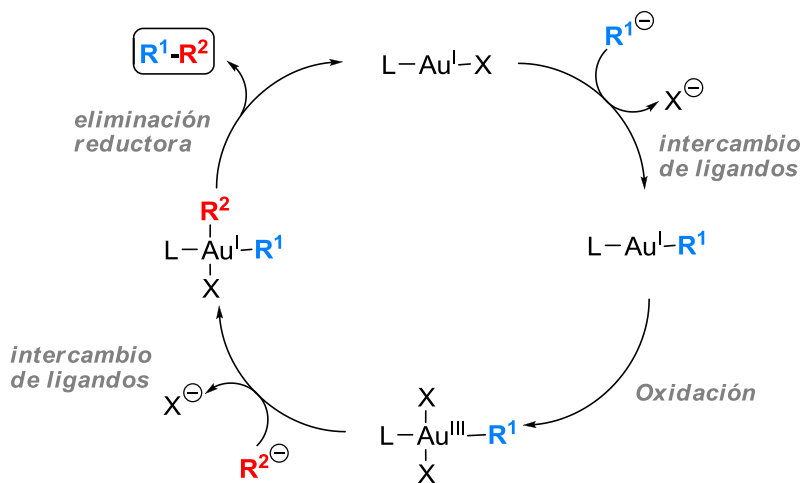
⁸³ Revisión: (a) González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *J. Catal.* **2006**, *238*, 497. (b) González-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; García, H.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536. (c) Li, P.; Wang, L.; Wang, M.; You, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946. (d) Brand, J. P.; Charpentier, J.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346. (e) Lauterbach, T.; Livendahl, M.; Rosellón, A.; Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3006. (f) García, P.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V.; Fensterbank, L. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 493.

1.8).⁸⁴ Posteriormente, esta metodología fue extendida a acoplamientos cruzados de benzoatos⁸⁵ y ácidos arilborónicos.⁸⁶



Esquema 1.8

En el esquema 1.9 se muestra el mecanismo de reacción propuesto para los acoplamientos catalizados por oro.



Esquema 1.9

A diferencia de los procesos que implican la adición oxidante del metal a uno sólo de los componentes a acoplar (normalmente haluros orgánicos), el empleo de un agente oxidante permite que ambos componentes se encuentren coordinados al oro. De esta forma, uno de los dos o ambos pueden proceder de una transformación previa catalizada por oro, facilitándose de esta forma las reacciones en cascada.

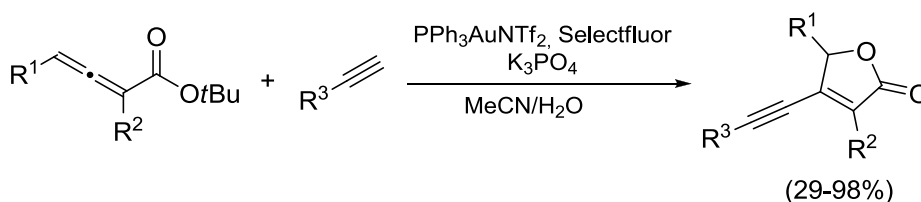
⁸⁴ Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3884.

⁸⁵ (a) Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062.

⁸⁶ Ver, por ejemplo: (a) Melhado, A. D.; Brenzovich, W. E., Jr.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885. (b) Brenzovich, W. E., Jr.; Benitez, D.; Lackner, A. D.; Shunatona, H. P.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A., III.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519. (c) Zhang, G.; Cui, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474.

En adelante, dentro de las reacciones de acoplamiento oxidante catalizadas por oro, nos vamos a centrar únicamente en aquellos ejemplos en los que están implicados alquinos como sustratos de partida y se emplee Selectfluor como agente oxidante, incluyendo o no procesos de fluoración durante el transcurso de la reacción.

El grupo de *Gouverneur* ha desarrollado un proceso en cascada de ciclación-alquiniación oxidante de alenolatos y alquinos funcionalizados en la obtención de β -alquini- γ -butenolidas (Esquema 1.10) combinando de esta forma la catálisis clásica de oro con el acoplamiento cruzado mediado por oro empleando Selectfluor como oxidante externo.⁸⁷



Esquema 1.10

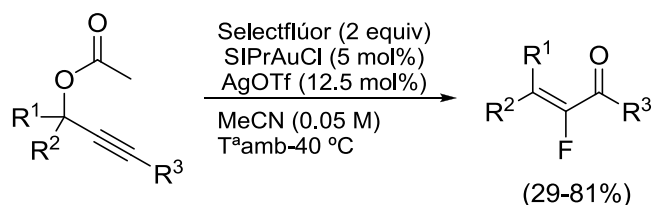
Cabe destacar, que el acoplamiento llevado a cabo en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CuOAc}$ como sistema catalítico condujo a la descomposición de los sustratos de partida. También fueron ensayados otros agentes oxidantes clásicos así como diferentes agentes de fluoración, siendo, sin duda, el Selectfluor el más efectivo. Esta transformación es compatible con un amplio rango de arilacetilenos *o*-, *m*- y *p*-sustituídos tanto con grupos electronatrayentes como electronadores. No obstante, es más sensible a cambios en la sustitución del alenoato.

El mismo grupo de investigación ha llevado a cabo la optimización de la preparación de α -fluoroenonas⁸⁸ obtenidas como productos secundarios en las condiciones de reacción descritas por *Zhang* para la reacción de reagrupamiento [3,3]-sigmatrópico-homodimerización de acetatos propargílicos.⁸⁴ Ellos observaron que cambiando el catalizador empleado por *Zhang* [(2-biphenyl)Cy₂PAuNTf₂] por

⁸⁷ Hopkinson, M. N.; Ross, J. E.; Giuffredi, G. T.; Gee, A. D.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4904.

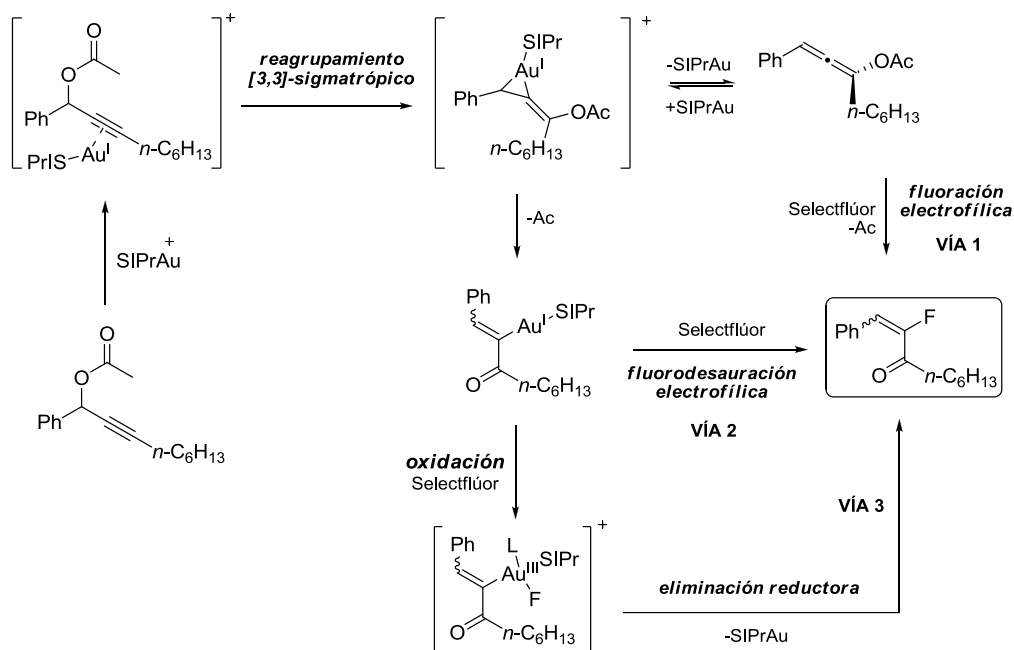
⁸⁸ Hopkinson, M. N.; Giuffredi, G. T.; Gee, A. D.; Gouverneur, V. *Synlett.* **2010**, *18*, 2737.

SIPrAuCl/AgOTf en acetonitrilo a temperatura ambiente, se favorece un proceso en cascada de reagrupamiento [3,3]-sigmatrópico/hidrofluoración, obteniéndose en la mayoría de los casos el isómero *E* de las α -fluoroenonas deseadas mayoritariamente (Esquema 1.11).



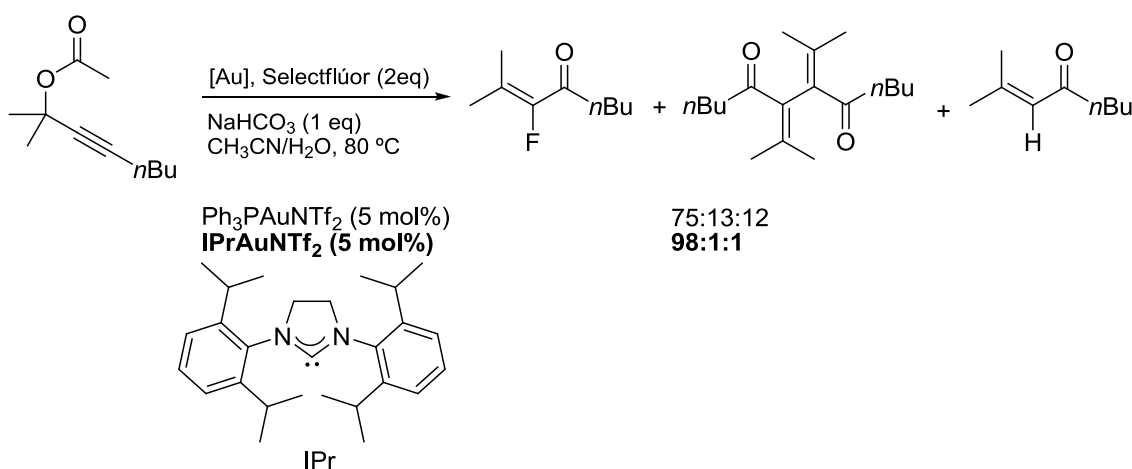
Esquema 1.11

Además, experimentos control le han permitido proponer un mecanismo como el más factible. En éste, el oro está implicado únicamente en el reagrupamiento [3,3]-sigmatrópico, mientras que la fluoración parece producirse directamente sobre el aleno formado a través de este reagrupamiento (vía 1 del Esquema 1.12). Este mecanismo parece favorable frente a otros mecanismos que implicarían al Selectflúor como agente oxidante externo según algunas evidencias experimentales no definitivas (vía 2 y 3 del Esquema 1.12) aunque actualmente siguen realizando ensayos para confirmar cuál podría ser el verdadero mecanismo de reacción.



Esquema 1.12

Paralelamente al desarrollo de este trabajo de *Gouverneur, Nevado* y colaboradores, tras un gran esfuerzo de optimización, observaron que el ligando del complejo de oro empleado en el medio es esencial en la formación de los subproductos de homoacoplamiento y de protodesauración en la reacción de [3,3]-reagrupamiento sigmatrópico/hidrofluoración de acetatos propargílicos para obtener α -fluoroenonas.⁸⁹ Así, a diferencia del ligando PPh_3 , ligandos más voluminosos como, por ejemplo, el que se muestra en el esquema 1.13, proporcionaron el producto deseado con total conversión y excelente selectividad.



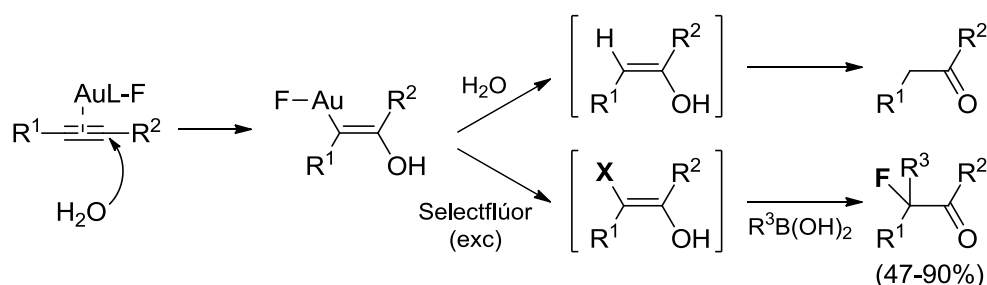
Esquema 1.13

Alternativamente a los mecanismos planteados hasta el momento, *Hammond* y colaboradores proponen que la oxidación de Au^{I} a Au^{III} se produce previamente al comienzo del ciclo catalítico y de esta forma, dependiendo de la aplicación, los reactivos fluorados pueden utilizarse como activantes en cantidades catalíticas.⁹⁰ Así, dichos autores, han demostrado el sinergismo existente entre los catalizadores de oro y el Selectfluor y han llevado a cabo la hidratación de alquinos empleando catalizadores de $\text{Au}(\text{I})$ y Selectfluor, ambos en cantidades catalíticas así como la ciclación de ácidos alquinoícos. En estos procesos, los rendimientos obtenidos empleando $\text{Au}(\text{I})$ y Selectfluor separadamente fueron muy bajos o nulos.

⁸⁹ de Haro, T.; Nevado, C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 248.

⁹⁰ Wang, W.; Jasinski, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7247.

Además, estos autores proponen que los intermedios de viniloro que se generan en la hidratación de alquinos pueden ser funcionalizados en un proceso *one pot* para la obtención de cetonas α,α -disustituídas, estructuras muy valiosas por tratarse de miméticos de α -hidroxicetonas. De esta forma, llevando a cabo la reacción de alquinos en presencia de un exceso de Selectfluor (que actúa como oxidante y como agente de fluoración) y un ácido borónico, obtienen con muy buenos rendimientos y regioselectividades moderadas fluorocetonas α -sustituídas (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

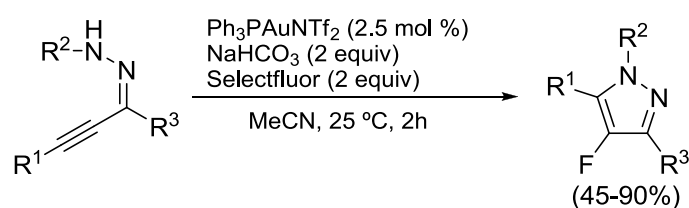
De manera similar, también han desarrollado, a partir de una simple hidroaminación de alquinos, un proceso *one pot* combinado con la funcionalización de los intermedios de vinil-oro, que le ha permitido obtener con muy buenos rendimientos y excelentes regioselectividades *N*-heterociclos α -CN y α -CF₃ sustituidos.⁹¹

A pesar de que la oxidación de las especies de Au(I) a Au(III) ha sido observada en varias ocasiones por diversos autores, *Hammond* y colaboradores han sido los primeros en confirmarla experimentalmente.⁹⁰ En primer lugar, han llevado a cabo experimentos monitorizados mediante ¹⁹F-RMN. De esta forma, adicionando Selectfluor a una disolución de AuCl en CD₃CN, se hace evidente la aparición de un nuevo pico cuya intensidad crece con el tiempo. Además, este pico desaparece al adicionar ácido fenilborónico, detectándose en el medio la formación de bifenilo. También han llevado a cabo experimentos de espectroscopía electrónica de rayos X que

⁹¹ Han, J.; Xu, B.; Hammond, G.B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3450.

han permitido poner de manifiesto la coexistencia en el medio de reacción de ambas especies de Au(I) y Au(III), ya que la energía de enlace de los fotoelectrones del oro en cada estado de oxidación es suficientemente diferente para detectarse.

Finalmente, y muy recientemente, Xu y colaboradores han empleado este tipo de estrategias para la síntesis *one pot* de los nada obvios pirazoles fluorados a través de un proceso de aminofluoración de alquinos en presencia de Selectflúor (Esquema 1.15).⁹²



Esquema 1.15

Esta metodología aporta, con respecto a las ya existentes para la obtención de pirazoles fluorados, condiciones de reacción muy suaves, excelentes rendimientos y un muy buen alcance en el sustrato de partida de la reacción.

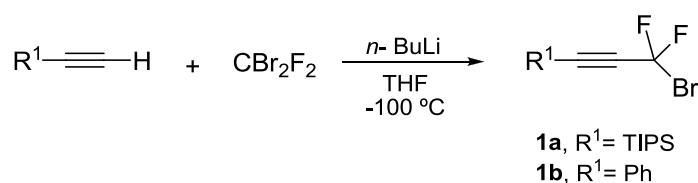
A la vista del estado actual en el que se encuentra la investigación de la química de oro en relación con la química de los compuestos organofluorados y a modo de resumen, podemos decir que existe una gran complicidad Au-F que puede aprovecharse para llevar a cabo transformaciones muy diversas que conduzcan a la formación de productos tanto fluorados como no fluorados. Así, los catalizadores de Au activan muy eficazmente a los alquinos frente a la incorporación de flúor, pero además, llevar a cabo las reacciones catalizadas por oro en presencia de fuentes de F⁺ como el Selectflúor no implica necesariamente procesos de fluoración aunque si permite combinar éstos con otros procesos (procesos *one pot*). Dentro de éstos, los complejos de Au se han mostrado muy eficaces en la catálisis de homoacoplamiento y acoplamiento oxidante cruzado. En estos procesos, el catión F⁺ actúa como agente externo de oxidación, permitiendo llevar a cabo la transformación de Au(I) a Au(III)

⁹² Qian, J.; Liu, Y.; Zhu, J.; Jiang, B.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4220.

necesaria en los ciclos catalíticos de acoplamientos oxidantes. De esta forma, los acoplamientos catalizados por Au en presencia de agentes de fluoración emergen como una nueva herramienta sintética muy útil para la construcción de moléculas orgánicas estructuralmente complejas.

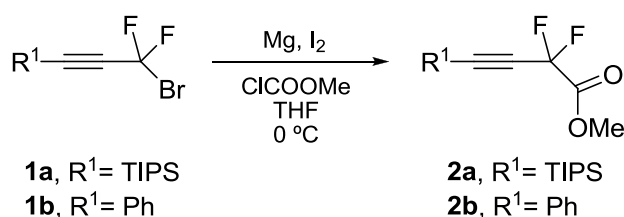
Así pues, siguiendo la línea de nuestro grupo de investigación abierta en el campo de los sistemas propargílicos fluorados, en el primer capítulo se va a abordar la síntesis de una familia de amidas homopropargílicas *gem*-difluoradas mediante una secuencia que implica cuatro etapas:

1. Preparación de los bromuros *gem*-difluoropropargílicos de partida **1** mediante una reacción de adición de acetiluros de litio a CF₂Br₂ (Esquema 1.16).



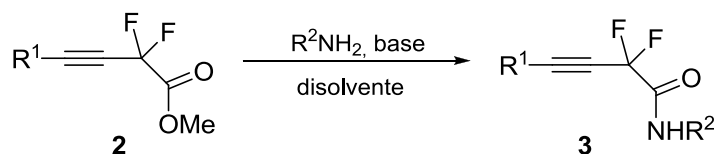
Esquema 1.16

2. Esterificación de los acetilenos **1** empleando organomagnesianos (Esquema 1.17).



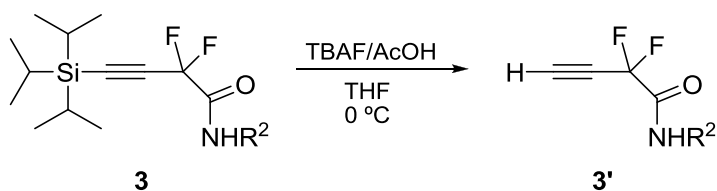
Esquema 1.17

3. Amidación de los ésteres homopropargílicos **2** en medio básico (Esquema 1.18).



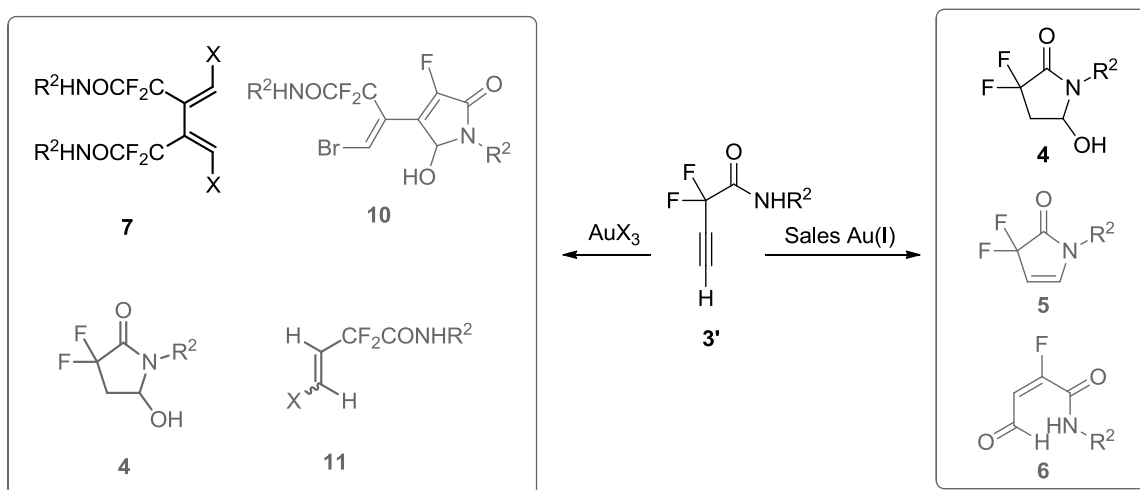
Esquema 1.18

4. Eliminación del grupo protector TIPS cuando sea necesario (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

Una vez sintetizadas éstas, en una segunda parte, se procederá a estudiar el comportamiento que presentan en procesos mediados por sales de oro. Como más adelante se verá el empleo de sales de Au(III) conduce a la inesperada formación de los 1,3-butadienos 1,2,3,4-tetrasustituídos **7** (Esquema 1.20).

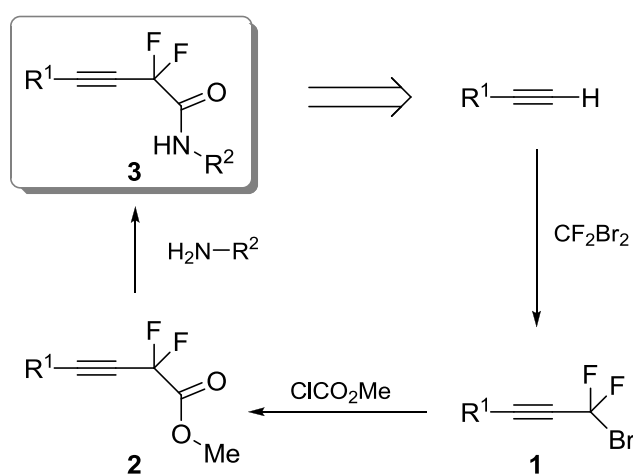


Esquema 1.20

Por este motivo, en una tercera parte, se planteará un estudio mecanístico para justificar la obtención del dímero **7** y los demás productos secundarios (**4**, **10** y **11** en el Esquema 1.20).

1.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Como hemos indicado anteriormente, el objetivo fundamental de este primer capítulo consiste en el estudio de la reactividad de una nueva familia de amidas homopropargílicas fluoradas, centrándose específicamente en el comportamiento de estos sistemas en presencia de sales de oro. En el esquema 1.21 se representa la secuencia retrosintética que permite acceder a las amidas fluoradas homopropargílicas de partida.



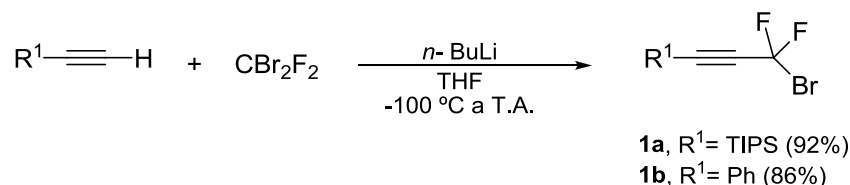
Esquema 1.21

El intermedio clave de este proceso es el acetileno difluoropropargílico **1**, preparado a partir de un acetileno y CF_2Br_2 y descrito por *Hammond* y colaboradores.¹¹ Su reacción en condiciones Barbier con cloroformiato de metilo a través del correspondiente derivado de Grignard conduce a los ésteres **2** que por reacción de amidación se transforman en los productos de partida deseados **3**. A continuación se procederá a detallar cada uno de los tres procesos antes mencionados.

1.2.1. Síntesis de los acetilenos bromodifluoropropargílicos 1.

Los acetilenos *gem*-difluorados **1a,b** se sintetizaron siguiendo la metodología descrita por *Hammond* y colaboradores ¹¹ (Esquema 1.22) Como ya se indicó en los antecedentes, la temperatura es un parámetro crítico en la evolución de la reacción debido a que, incluso a temperaturas bajas, la formación del correspondiente

bromopropino está favorecida. Así, para minimizar su formación y dirigir la reacción hacia el producto que nos interesa, durante la adición del CF_2Br_2 debe controlarse que la temperatura no se eleve por encima de $-100\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez adicionado el CF_2Br_2 la reacción se completó a temperatura ambiente.

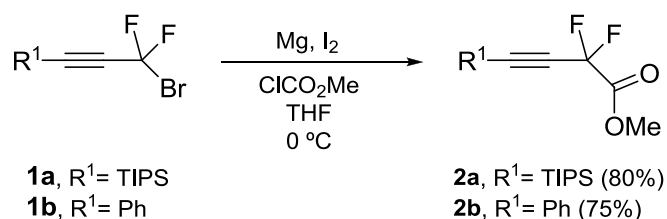


Esquema 1.22

La purificación de estos compuestos se llevó a cabo mediante destilación a presión reducida recogiendo el destilado sobre un matraz introducido en un baño a baja temperatura. De esta forma, aunque son relativamente volátiles, se pueden obtener con buenos rendimientos, ya que una excesiva calefacción conduce a la polimerización del acetileno.

1.2.2. Síntesis de los ésteres homopropargílicos *gem*-difluorados **2**.

La preparación de los ésteres **2a,b** fue descrita por *Hammond* y colaboradores³⁵ por adición de una disolución del acetileno fluorado **1** y cloroformiato de metilo en THF sobre una suspensión de Mg y I_2 a $0\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 1.23). De esta forma, las reacciones transcurren con buenos rendimientos tras 5 horas de reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$.



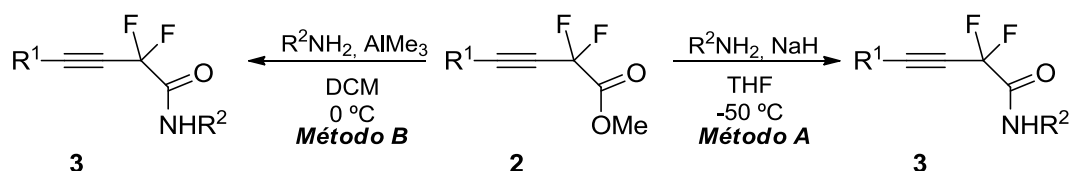
Esquema 1.23

1.2.3. Síntesis de las amidas homopropargílicas fluoradas **3** y **3'**.

Para la obtención de las amidas **3a-e** se procedió a la amidación de los ésteres homopropargílicos **2**.¹⁴ Para ello se emplearon dos métodos distintos (métodos A y B, Tabla 1.1) cuya aplicación viene determinada por la amina a emplear en el proceso.

El **método A** consistió en el empleo NaH como base para formar el ión amiduro, favoreciendo el ataque nucleofílico de éste sobre el carbono del éster. Sin embargo, este método no resultó eficaz cuando el nitrógeno de la amina está unido a un carbono secundario, ya que en este caso el amiduro es menos nucleófilo. Por ello se desarrolló un método alternativo (**método B**) en el que se emplea AlMe₃ para promover la adición de la amina activando a su vez al carbonilo electrofílico del éster al que se adiciona. De esta forma, mediante la utilización de uno de los métodos antes mencionados se obtuvieron las correspondientes amidas en tiempos relativamente cortos (1-2 horas) con rendimientos de moderados a buenos (56-80%) (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Obtención de las amidas fluoradas propargílicas **3.**

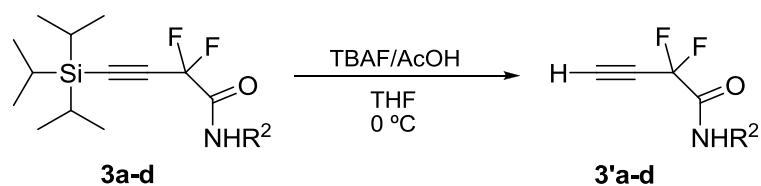


Entrada	R ¹	R ²	Método	Producto	Rto. (%) ^a
1	TIPS	Bn	A	3a	80
2	TIPS	(S)-PhCHMe	B	3b	80
3	TIPS	Alilo	A	3c	66
4	TIPS	Propilo	A	3d	56
5	Ph	Bn	A	3e	75

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna.

El grupo triisopropilsililo (TIPS) se puede utilizar como sustituyente, como en las amidas **3a-d**, o bien, como grupo protector del triple enlace. La eliminación de este grupo permitió obtener las amidas difluoradas **3'a-d**. La reacción se llevó a cabo en presencia de 2,2 equivalentes de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) y 2,8 equivalentes de CH₃CO₂H en THF, obteniéndose los correspondientes productos desprotegidos con buenos rendimientos en poco tiempo (1-2 horas) (Tabla 1.2). Cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de ácido acético, condujo a mezclas complejas de reacción, probablemente debido a la gran basicidad introducida por el TBAF. De esta manera, el empleo de ácido acético resultó de vital importancia en el proceso debido a que rebaja la basicidad del TBAF.

Tabla 1.2. Desprotección del grupo TIPS.



Entrada	Precursor	Producto	Rto. (%) ^a
1	3a	3'a	98
2	3b	3'b	95
3	3c	3'c	65
4	3d	3'd	75

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna.

1.2.4. Reactividad de las amidas fluoradas frente a sales de oro.

Como ya se comentó en la introducción, el uso de metales de transición en la química de alquinos es una herramienta ampliamente utilizada, ya que permite incrementar la reactividad de los triples enlaces frente a reactivos nucleófilos, generando nuevos procesos que amplían las aplicaciones sintéticas de estos grupos

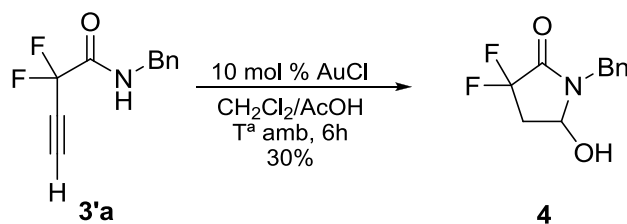
funcionales. Aunque se han empleado de forma eficaz un gran número de metales en la activación de alquinos, en los últimos años, el oro está mostrando como un metal de transición único para este propósito. Sin embargo, a pesar del apogeo en el que se halla este metal, son muy escasos los trabajos relacionados con el uso del oro sobre sustratos fluorados. Por estos motivos, se ha planteado como objetivo principal de esta parte de la memoria, estudiar la reactividad de nuestros alquinos fluorados frente a complejos de Au(I) y Au(III).

1.2.4.1. Complejos de Au(I).

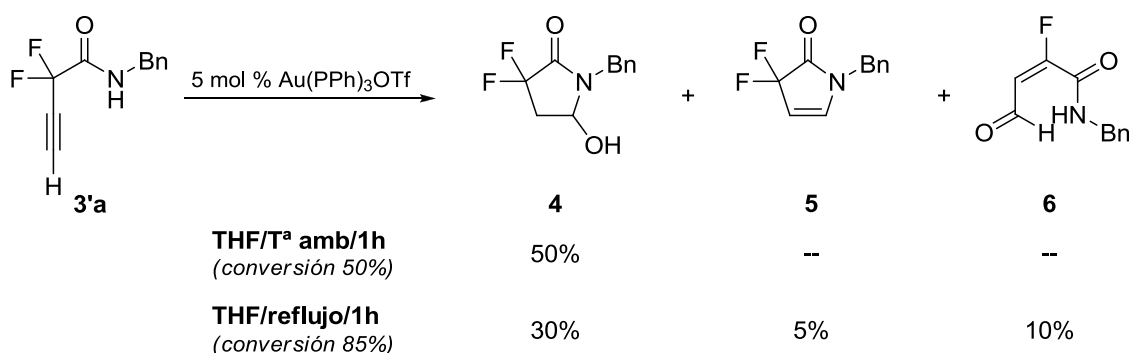
Inicialmente, nos planteamos llevar a cabo un proceso de hidroaminación intramolecular, por adición del nitrógeno de la amida al triple enlace. Para ello, iniciamos nuestro estudio empleando sales de Au(I) como activantes del alquino. En este sentido, en nuestro grupo de trabajo habíamos llevado a cabo previamente procesos de hidroaminación sobre estos mismos sustratos con catálisis de paladio (II), encontrándose que tenía lugar una inesperada ciclación *4-endo-digonal* que conducía a la formación de β -lactamas (Introducción general, Esquema 0.18). El estudio de estas reacciones nos permitirá por tanto comparar la reactividad que muestran nuestras amidas fluoradas frente a distintos metales.

La activación de la amida **3'a** empleando AuCl (Esquema 1.24) dio lugar a una mezcla de productos siendo el mayoritario de ellos el que procede de un proceso de hidroaminación/hidratación. El empleo del triflato de oro o Au(PPh₃)OTf (formado *in situ* por reacción de triflato de plata con ClAuPPh₃) a temperatura ambiente condujo a los mejores resultados, aislándose la lactama **4** como único producto de reacción con un 50% de rendimiento (Esquema 1.25). A pesar de que en este caso se recupera parte del sustrato de partida sin reaccionar, tiempos más largos de reacción o un calentamiento a reflujo no se tradujeron en un aumento del rendimiento del producto

final, sino que se observó la formación de nuevos productos cuya estructura se determinó mediante estudios de RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C y EMAR.⁹³



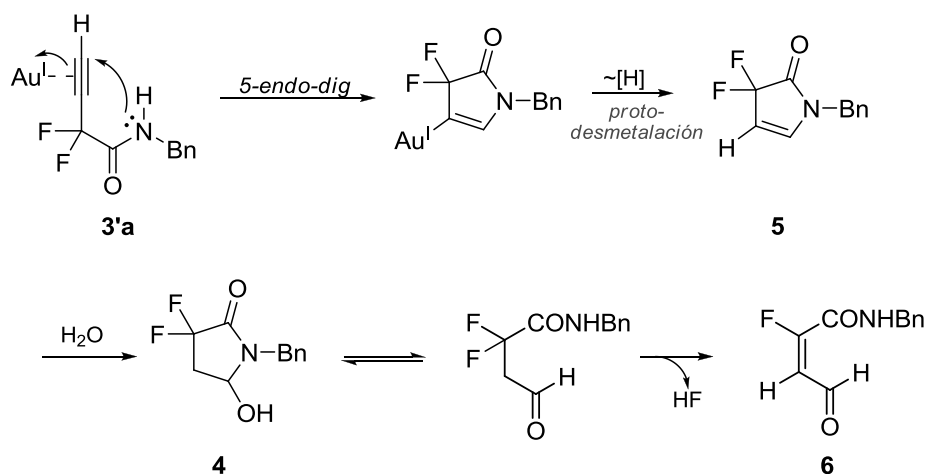
Esquema 1.24



Esquema 1.25

La formación de la γ -lactama **5** tiene lugar a través del ya mencionado proceso de adición de fuentes de nitrógeno nucleófilas a triples enlaces (hidroaminación) catalizado por oro ya que nuestro compuesto de partida posee una agrupación amida susceptible de actuar como nucleófilo frente al triple enlace debilitado por la coordinación con el metal. La lactama insaturada obtenida mediante este proceso podría sufrir hidratación del doble enlace, lo que explicaría la aparición del hemiaminal cíclico **4**. Este a su vez estaría en equilibrio con su forma abierta la cual experimentaría eliminación irreversible de ácido fluorhídrico para convertirse en el aldehído insaturado **6** (Esquema 1.26).

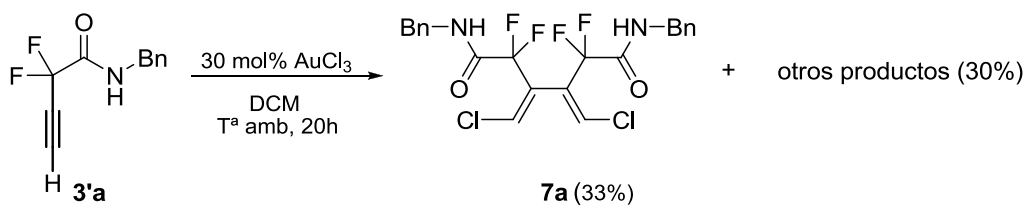
⁹³ La reacción en presencia de $\text{Au}(\text{PPh})_3\text{OTf}$ también se probó bajo irradiación de microondas durante 20 min. a 60°C obteniéndose resultados comparables a los obtenidos en las condiciones de reflujo.


Esquema 1.26

Cabe resaltar, como ya se hizo en la introducción general, que son escasos los ejemplos descritos en los que un nitrógeno amídico participa en reacciones de hidroaminación intramolecular catalizadas por oro. Adicionalmente este proceso, aunque transcurre con un rendimiento moderado, conduce a la formación del producto complementario al observado con acetato de paladio (II) (ver esquema 0.18), es decir, al de ciclación *5-endo-digonal*.

1.2.4.2. Complejos de Au(III).

Decidimos entonces emplear sales de Au (III). Por ello, inicialmente llevamos a cabo la reacción de la amida **3'a** con AuCl₃, en DCM a temperatura ambiente. Después de 20 horas de reacción, el producto mayoritario se identificó como el dieno **7a**, generado a través de una dimerización formal de la amida *gem*-difluorada, con incorporación de dos átomos de cloro procedentes, presumiblemente, de la sal de oro (Esquema 1.27). Además de éste, se obtiene una mezcla de compuestos cuya estructura y procedencia se discutirá más adelante.


Esquema 1.27

La estructura del compuesto **7a** fue establecida mediante estudios de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{19}F , ^{13}C , COSY, HMQC, HMBC y EMAR.

Experimentos de EMAR permitieron deducir que en el producto de la reacción se habían incorporado dos átomos de cloro debido al aspecto característico de la región del ión molecular correspondiente al esperado para una molécula con dos átomos de cloro (Figura 1.2). Además, la masa exacta del compuesto (488 m/z) hacía pensar que se podría haber producido una dimerización de la amida.

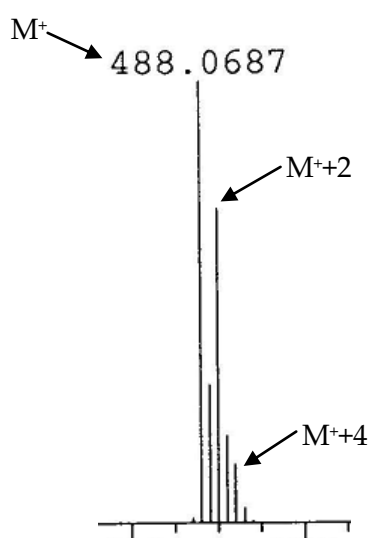


Figura 1.2

Por otro lado, el espectro de ^1H del compuesto **7a** es extremadamente sencillo, lo único que lo diferencia de su precursor **3'a** es la desaparición del triplete a $\delta=2.9$ ppm correspondiente al protón acetilénico de la amida **3'a** y la aparición de un singulete a $\delta=6.8$ ppm, presente en la zona de los protones olefínicos desapantallados y que podría corresponder a un protón unido a un átomo de carbono olefínico clorado (Figura 1.3).

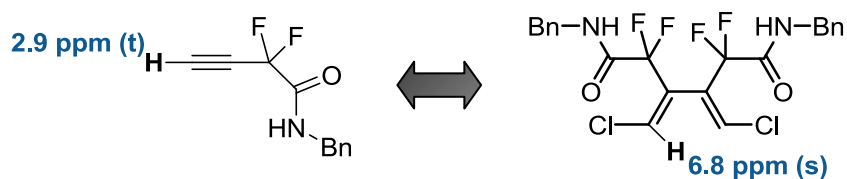


Figura 1.3

De esta forma y con la ayuda de un estudio de difracción de rayos X del cristal obtenido mediante cristalización en Hexano:AcOEt pudimos determinar la estructura final del compuesto y su configuración Z (Figura 1.4).

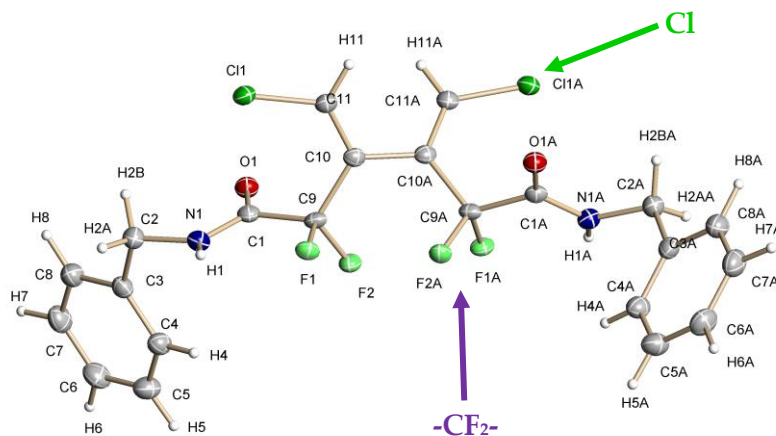


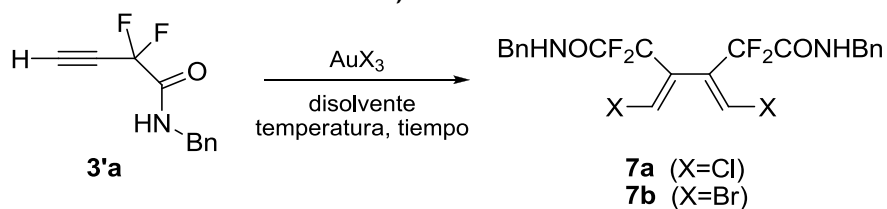
Figura 1.4. Rayos X del compuesto 7a.

A pesar del rendimiento moderado obtenido, un 33%, la obtención de **7a** es sorprendente, ya que no se han descrito procesos similares a éste empleando sales de oro.⁹⁴ Por tanto, decidimos estudiar detalladamente esta transformación con el objeto de optimizar la formación del dieno **7a**, así como plantear un mecanismo que justifique su formación.

Con el fin de encontrar las condiciones más adecuadas para llevar a cabo la reacción de dimerización e identificar los compuestos minoritarios que acompañan al dieno, se estudió la influencia de los distintos parámetros que podrían afectar a la evolución del proceso como son el disolvente empleado, la temperatura y el tipo y carga de catalizador. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.3.

⁹⁴ Más adelante se detallará el mecanismo de formación de estos compuestos en el que se podrá observar como paso clave del proceso una eliminación reductora de oro. Estos procesos, aunque poco habituales en la química de oro, ya han sido descritos por otros autores: (a) Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Fischer, D.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387. (b) Wegner, H. A.; Ahles, S.; Neuburger, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11310. (c) Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3884. (d) Hashmi, A. S. K.; Ramamurthi, T. D.; Rominger, F. *J. Organometallic Chem.* **2009**, *694*, 592.

Tabla 1.3. Obtención de los dímeros 7a,b.



Entrada	Catalizador (mol %)	Disolvente	T (°C)	t (h)	X	Rto. 7 (%) ^a
1	AuCl ₃ (30)	CH ₂ Cl ₂	T ^a amb.	20	Cl	33
2	AuCl ₃ (30)	THF	T ^a amb.	20	Cl	-- ^c
3	AuCl ₃ (30)	MeOH	T ^a amb.	20	Cl	-- ^c
4	AuCl ₃ (30)	CH ₂ Cl ₂	reflujo	20	Cl	40
5	AuCl ₃ (30)	Tolueno	reflujo	1	Cl	35
6	AuCl ₃ (30)	CH ₂ Cl ₂	70 (mw) ^b	1	Cl	43
7	AuBr ₃ (30)	CH ₂ Cl ₂	T ^a amb.	20	Br	20
8	AuBr ₃ (30)	CH ₂ Cl ₂	70 (mw) ^b	1	Br	46
9	AuBr ₃ (30)	CH ₃ CN	70 (mw) ^b	1	Br	19
10	AuBr ₃ (30)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	70 (mw) ^b	1	Br	34
11	NaAuCl ₄ (30)	CH ₂ Cl ₂	70 (mw) ^b	1	Cl	27
12	AuCl ₃ (50)	CH ₂ Cl ₂	70 (mw) ^b	1	Cl	37
13	AuBr ₃ (50)	CH ₂ Cl ₂	70 (mw) ^b	1	Br	36
14	AuBr ₃ (30) /KBr (5 eq)	CH ₂ Cl ₂	70 (mw) ^b	1	Br	35
15	NaAuCl ₄ (30)/PhI(OAc) ₂ (2 eq)	AcOH	70 (mw) ^b	1	Cl	-- ^c
16	NaAuCl ₄ (30)/PhI(OAc) ₂ (2 eq)	CH ₂ Cl ₂	70 (mw) ^b	1	Cl	-- ^c
17	AuCl ₃ (30)/tBuOOH (5 eq)	CH ₂ Cl ₂	70 (mw) ^b	1	Cl	-- ^d

18	H ₂ AuCl ₄ (30)/ tBuOOH (5 eq)	CH ₂ Cl ₂	60 °C	24	Cl	-- ^d
19	AuBr ₃ (30)/ tBuOOH (5 eq)/ KBr (5 eq)	CH ₂ Cl ₂	70 °C (mw) ^b	1	Br	-- ^d
20	AuCl ₃ (30)/ tBuOOH (5 eq)/ LiCl (5 eq)	CH ₂ Cl ₂	70 °C (mw) ^b	1	Cl	-- ^d
21	AuBr ₃ (30) /CuCl ₂ (5 eq)	CH ₂ Cl ₂	70 °C (mw) ^b	1	Br	21
22	AuBr ₃ (30) /BQ ^e (2 eq)	CH ₂ Cl ₂	70 °C (mw) ^b	1	Br	27

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b mw: irradiación de microondas. ^c Se observa una mezcla compleja de productos. ^d Se recupera el sustrato de partida. ^e BQ=1,4-benzoquinona.

Inicialmente, llevamos a cabo un estudio de la influencia del disolvente en el proceso. Al sustituir el diclorometano (que condujo a un 33% del producto deseado, Tabla 1.3, entrada 1) por THF o MeOH la evolución de la reacción cambió radicalmente, no observándose en ningún caso la aparición del producto de dimerización sino mezclas muy complejas de las que solo se pudieron identificar productos derivados del proceso de hidroaminación *5-endo-digonal* de las homopropargilamidas **3'** (Tabla 1.3, entradas 2 y 3).

La temperatura a la que se llevaba a cabo la reacción resultó ser un factor a considerar. Cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo de diclorometano, después de 20 horas de calefacción se produjo un ligero incremento en la formación del dímero **7a**, que se aisló con un 40 % de rendimiento (Tabla 1.3, entrada 4). En cambio, la reacción en tolueno a reflujo condujo a un menor rendimiento del producto final (Tabla 1.3, entrada 5). La utilización de irradiación con microondas condujo a los mejores resultados (43% de **7a**, Tabla 1.3, entrada 6) y aunque no supuso un aumento significativo en el rendimiento, acertó considerablemente los tiempos de reacción.

El empleo de otras fuentes de oro (III) fue el siguiente paso en nuestro estudio. La reacción de la amida **3'a** con AuBr_3 en las condiciones iniciales (temperatura ambiente en DCM) condujo a un 20% del dieno dibromado **7b** (Tabla 1.3, entrada 7). La utilización de nuevo de la irradiación con microondas permitió elevar el rendimiento del producto deseado hasta un 46% (Tabla 1.3, entrada 8). Una vez que hemos comprobado que la irradiación con microondas conduce a los mejores resultados, efectuamos un nuevo cambio de disolvente, con el objeto de observar si la utilización de disolventes más polares (y por tanto más susceptibles de un calentamiento en microondas) producía algún cambio en el proceso. En este sentido, el empleo tanto de 1,2-dicloroetano como acetonitrilo (Tabla 1.3, entradas 9 y 10) no supuso una mejora en el rendimiento de producto aislado. Otras fuentes de Au (III) como la sal sódica NaAuCl_4 no fueron eficaces en el proceso, obteniéndose rendimientos comparables, e incluso menores que con el AuCl_3 (Tabla 1.3, entrada 11).

La carga de catalizador empleada en todos los ejemplos hasta ahora mencionados, los rendimientos de producto final obtenido y el hecho que tanto los átomos de bromo como los de cloro de las correspondientes sales de oro se incorporaban al producto final nos hacía suponer que este proceso es estequiométrico con respecto al oro. Como se indicará más tarde en la propuesta mecanística, un proceso estequiométrico necesitaría un 50% molar de la sal de oro para poder lograr un rendimiento cuantitativo. Sin embargo, cuando la cantidad de catalizador se elevó hasta esta cantidad, ambas sales de Au(III) condujeron a rendimientos comparables a los previamente obtenidos (Tabla 1.3, entradas 12 y 13). Igualmente, se evaluó el empleo de una fuente externa de bromo (KBr) para que éste actuase como nucleófilo ya que los dos átomos de halógeno presentes en el producto final proceden del complejo metálico y son los responsables (como se verá más adelante en la propuesta mecanística) de que durante el proceso se reduzca el Au(III) a Au(I). Sin embargo, tampoco esto supuso mejora alguna del proceso (Entrada 14, Tabla 1.3).

Considerando que un proceso catalítico sería altamente deseable, los ensayos posteriores estuvieron dirigidos hacia la consecución de este objetivo.

Como indicaremos con detalle en un apartado posterior (estudio mecanístico), durante el proceso de dimerización se produce la reducción del Au(III) catalítico a Au(I) de modo que el empleo de agentes reoxidantes como coadyuvantes de la reacción podrían permitirnos llevar a cabo el proceso en forma catalítica.

En este contexto, ha sido descrito el uso de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ⁹⁵ e hidroperóxido de *tert*-butilo^{93b} en procesos de reoxidación de especies de Au. Sin embargo, en nuestras reacciones, su uso condujo, en el mejor de los casos a la recuperación del sustrato de partida, incluso adicionando una fuente externa de halógeno (Entradas 15-20, Tabla 1.3).

El empleo de otros agentes reoxidantes más comunes en química de paladio como el CuCl_2 ⁹⁶ o la naftoquinona⁹⁷, tampoco contribuyeron a aumentar los rendimientos de la reacción (Entradas 21 y 22, Tabla 1.3).

Por tanto, las condiciones de reacción que condujeron a la obtención de los mejores rendimientos de dieno consistieron en el empleo de diclorometano como disolvente bajo irradiación de microondas durante 1 hora a 70 °C. Estas condiciones fueron aplicadas al resto de las amidas **3'b-d** (ver Tabla 1.2), lo que nos ha permitido generar una nueva familia de dienos fluorados **7** con rendimientos moderados (Tabla 1.4, entradas 1 a 6). Cabe destacar que cuando se utilizaron amidas de partida sustituidas en el alquino (**3b** y **3e**, ver Tabla 1.1), el proceso no tuvo lugar, recuperándose los productos de partida inalterados, indicando que esta transformación es sensible a impedimentos estéricos en el alquino, ya que conduciría a dos dobles enlaces tetrasustituidos (Tabla 1.4, entradas 9 y 10).

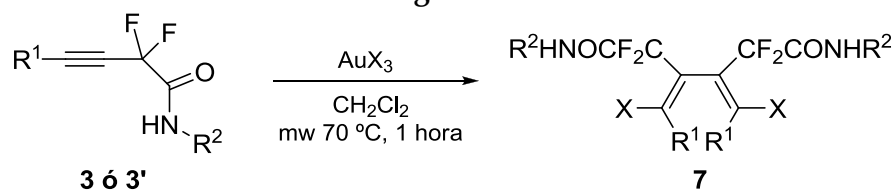
En relación a la asignación estereoquímica de los productos finales **7**, se puede asumir que la reacción sigue el mismo transcurso estereoquímico que el observado para el producto **7a**, con disposición relativa *Z* de los dos dobles enlaces del dieno.

⁹⁵ Kar, A.; Mangu, N.; Kaiser, H. M.; Beller, M.; Tse, M. K. *Chem. Commun.* **2008**, 386.

⁹⁶ Ma, S.; Wu, B.; Zhao, S. *Org. Lett.* **2003**, 23, 4429.

⁹⁷ Revisión: (a) Piera, J.; Närhi, K.; Bäckvall, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6914. (b) Piera, J.; Persson, A.; Caldentey, X.; Bäckvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14120.

Tabla 1.4. Dimerización de las amidas 3g-i.

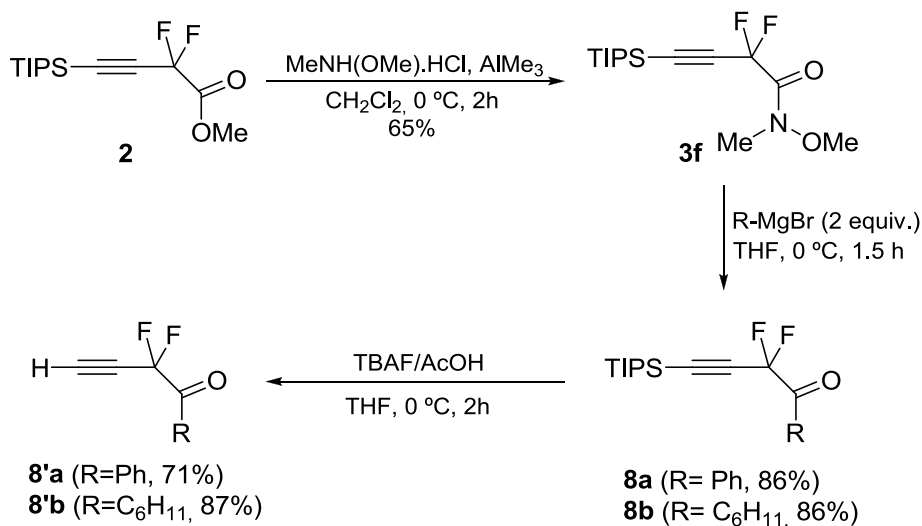


Entrada	Precursor	Catalizador ^a	Producto	Rto. 7 (%) ^b
1	3'a	AuCl ₃		43
2		AuBr ₃		46
3	3'b	AuCl ₃		50
4		AuBr ₃		47
5	3'c	AuCl ₃		48
6		AuBr ₃		40
7	3'd	AuCl ₃		41
8		AuBr ₃		40
9	3e	AuCl ₃	<i>no reacciona</i>	
10	3b	AuCl ₃	<i>no reacciona</i>	

^a Se empleó en todos los casos 30 mol % de catalizador. ^b Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna.

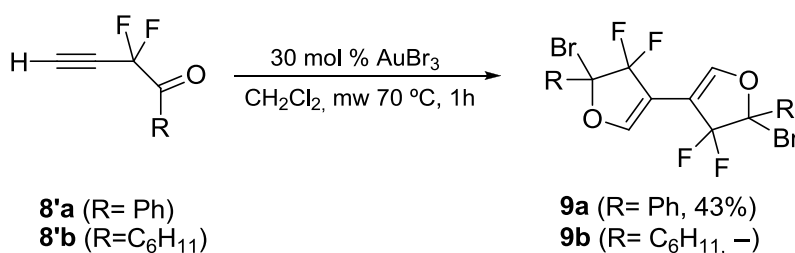
Con el fin de extender este proceso a otros grupos funcionales se sintetizaron dos cetonas homopropargílicas fluoradas siguiendo la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación en colaboración con el grupo de *Hammond*.³⁵

Así, la reacción del éster **2** con el clorhidrato de la metoximetilamina en presencia de AlMe_3 como base, proporcionó la amida de Weinreb **3f** con buen rendimiento. El tratamiento de ésta con el correspondiente reactivo de Grignard condujo a las correspondientes cetonas **8a,b**, que posteriormente, fueron tratadas con TBAF/AcOH para proporcionar las cetonas desprotegidas **8'a,b** con buen rendimiento (Esquema 1.28).



Esquema 1.28

Cuando sobre la cetona **8'a** se llevó a cabo la reacción con AuBr_3 en las condiciones previamente optimizadas, sorprendentemente se obtuvo el dímero **9a** del producto de hidroalcoxilación con la incorporación de dos átomos de bromo en su composición (Esquema 1.29). Sin embargo, cuando se parte de la cetona **8'b**, se obtiene una mezcla compleja de productos.



Esquema 1.29

Dicha estructura fue confirmada por análisis de difracción de rayos X de unos cristales de **9a** obtenidos por cristalización en una mezcla *n*-hexano:éter dietílico (Figura 1.5).

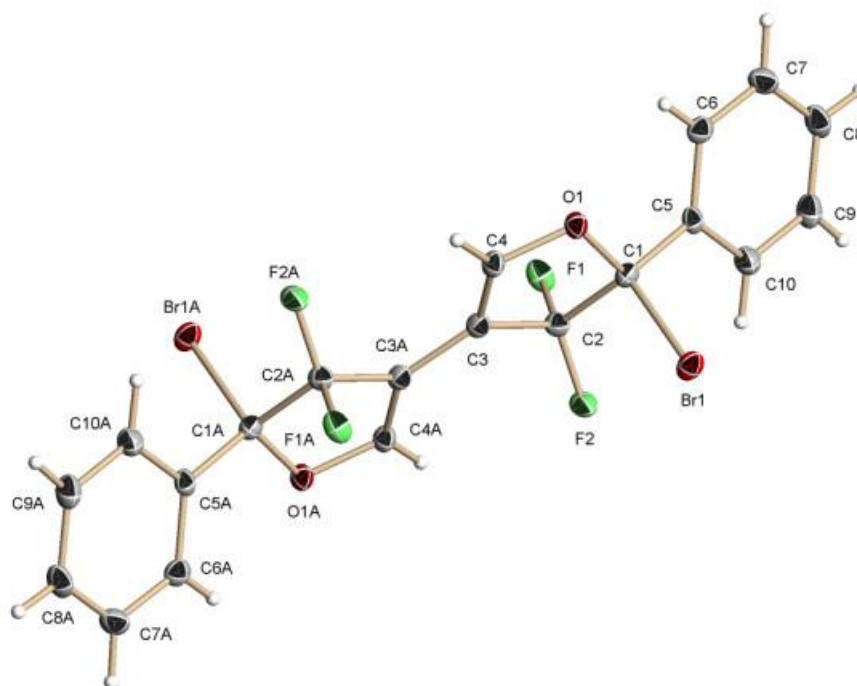
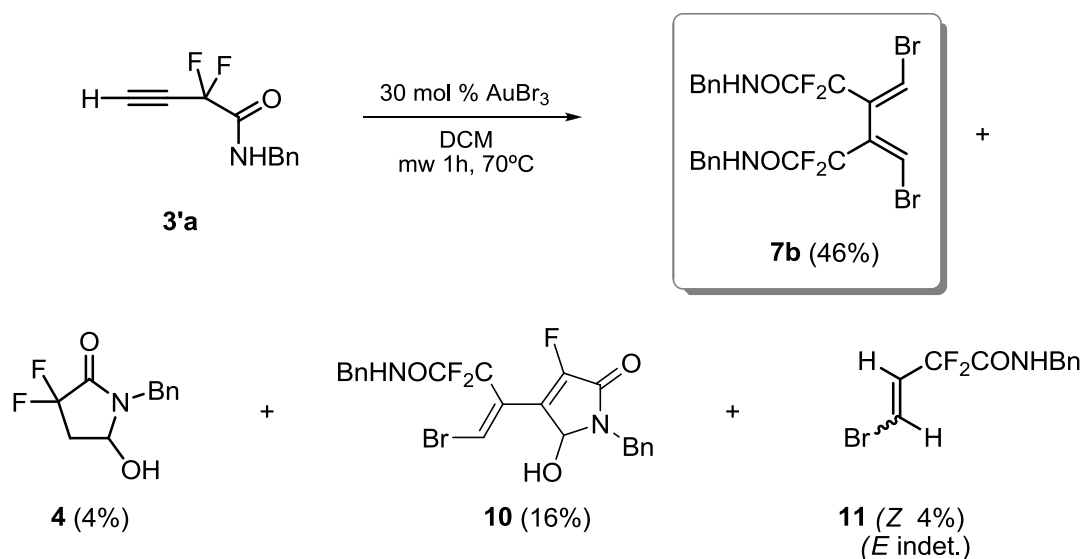


Figura 1.5

1.2.5. Propuesta mecanística para el proceso de catalizado por AuBr₃.

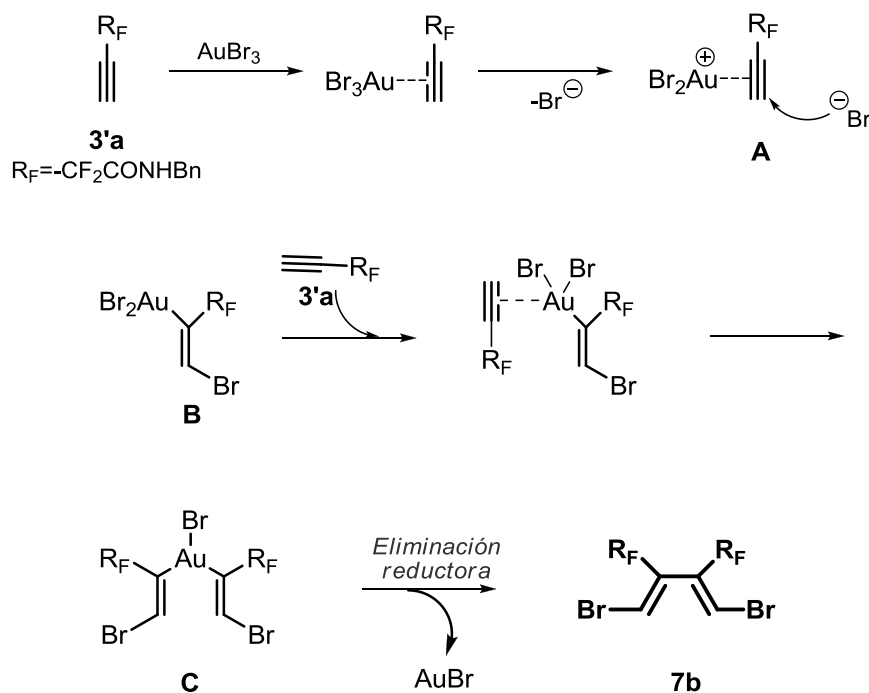
Con el fin de efectuar una propuesta mecanística plausible para la formación de los dímeros **7**, llevamos a cabo un estudio detallado del proceso, lo que nos ha permitido identificar los productos minoritarios formados (Esquema 1.30). La estructura de estos compuestos se determinó mediante estudios de RMN de ¹H, ¹⁹F, ¹³C y gases-masas (CG-EM) de las fracciones minoritarias obtenidas en la reacción de la amida **3'a** en presencia de AuBr₃. No ha sido posible purificar totalmente todos los productos por lo que en algunos casos, la estructura ha sido determinada analizando los espectros de las mezclas.



Esquema 1.30

La formación del producto mayoritario **7b** puede explicarse a través de una coordinación inicial del oro al triple enlace de la amida difluorohomopropargílica **3'a** (Esquema 1.31). La salida de un anión bromuro de la esfera de coordinación del metal, genera una especie catiónica **A** que sufre el ataque *anti* del anión bromuro liberado por el carbono menos impedido del alquino con formación de un enlace σ Au-C (Especie **B**). El átomo de oro todavía posee dos átomos de bromo en su esfera de coordinación, lo que hace posible la coordinación de una nueva molécula de amida, teniendo lugar un segundo proceso equivalente al anterior con formación de un nuevo enlace Au-C para dar lugar al intermedio **C**. Finalmente, la formación del enlace C-C se produce mediante la eliminación reductora de AuBr que conduce a la formación del dímero **7b** observado. Cabe destacar que en este último paso de eliminación reductora se produce la reducción de Au (III) a Au (I), proceso bastante inusual en la química de los complejos de oro.⁹⁸

⁹⁸ Una reacción de eliminación reductora similar a la indicado fue previamente observado en la reacción de ciclación de alenil-carbinoles con sales de Au (III), aunque como proceso secundario: Hashmi, A. S. K., Blanco, M. C.; Fischer, D.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387.



Un detallado estudio espectroscópico, combinando tanto espectros mono-dimensionales de ^1H , ^{13}C y ^{19}F , como bidimensionales (COSY, HSQC), nos permitió hacer una asignación estructural del segundo producto mayoritario obtenido, la pirrolidina **10**. Un análisis del espectro de flúor indicaba la existencia de dos tipos de agrupaciones fluoradas: un grupo $-\text{CF}_2-$ siendo los dos átomos átomos de flúor diferentes ($\delta = -98.9$ ppm y -101.9 ppm) y una agrupación $-\text{CF}-$ ($\delta = -137.4$ ppm). Los acoplamiento del átomo de flúor con el carbono nos permitieron asignar el grupo $-\text{CF}_2-$ en posición vecinal a un carbonilo y el grupo $-\text{CF}-$ en posición vinílica. Adicionalmente, el espectro de protón mostró señales diferenciadas para dos sistemas bencílicos ($\delta = 5.0$ y 4.3 ppm y $\delta = 4.6$ y 4.5 ppm) hecho que sugería la incorporación de dos unidades de amida pero con una reorganización estructural diferente. Además, se observaron señales características correspondientes a un protón de hemiaminal ($\delta = 5.49$ ppm, ddd, $J_{\text{HF}} = 6.8$ Hz, $J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2$ Hz) y a un protón de un sistema diénico ($\delta = 7.08$, dd, $J_{\text{HF}} = 3.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.9$ Hz) con los desdoblamiento característicos resultantes del acoplamiento con los flúor próximos a éstos. También, el espectro de ^{13}C permitió confirmar estas evidencias con señales propias de un carbono terciario de hemiaminal ($\delta = 78.0$ ppm) y de los cuaternarios y terciarios del sistema diénico. (Figura 1.6).

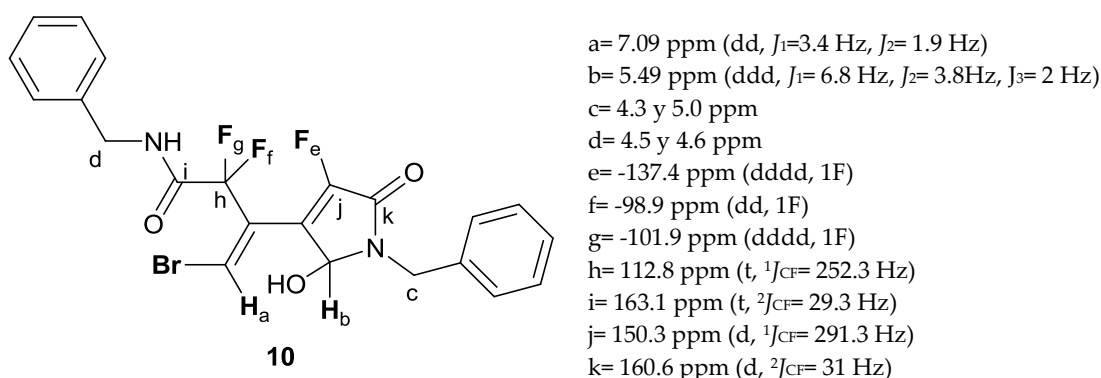
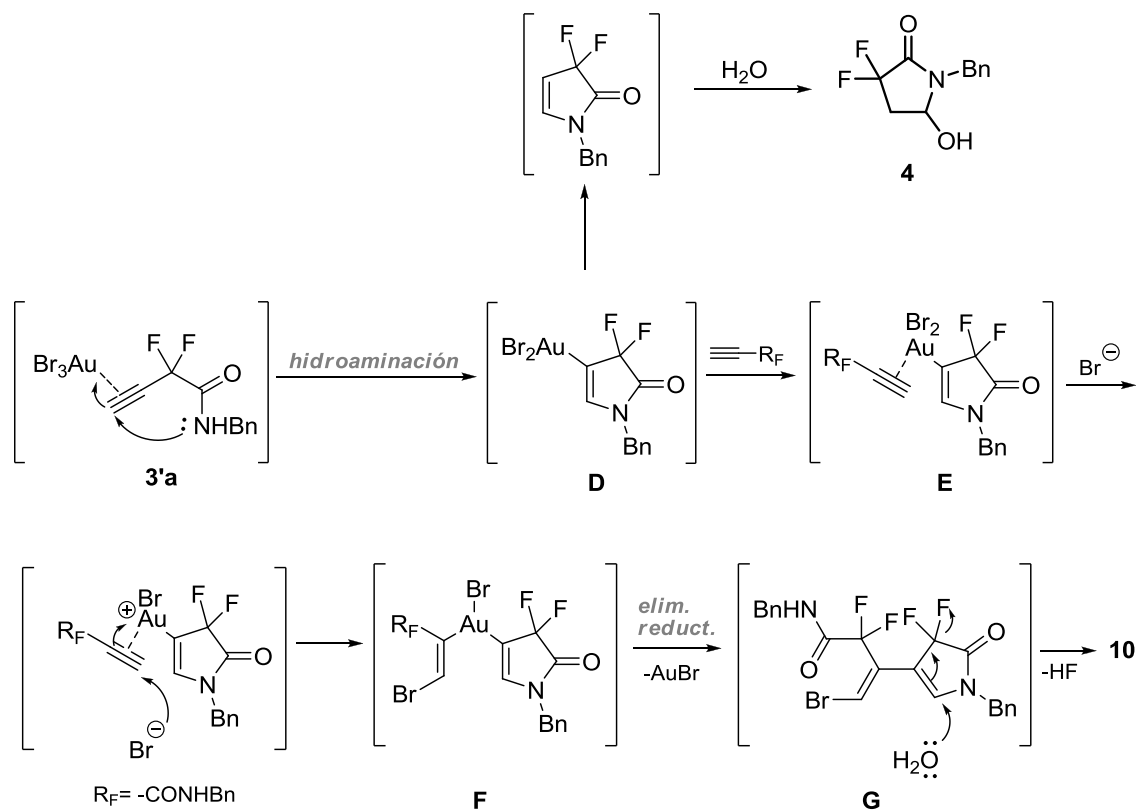


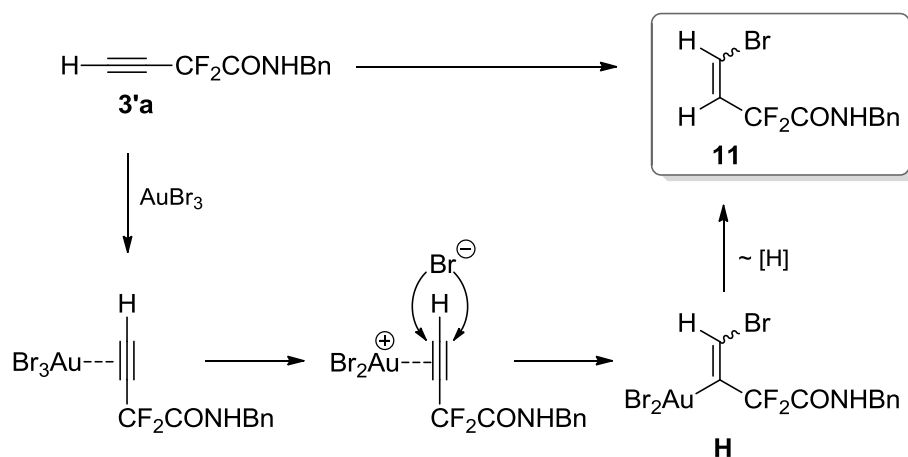
Figura 1.6

Finalmente, los experimentos de EMAR permitieron confirmar la incorporación de un solo átomo de bromo en la estructura del compuesto debido a la característica apariencia de la región del ión molecular correspondiente al esperado para una molécula con un átomo de bromo, ya que se observan tanto M^+ como M^{+2} .

La formación de los compuestos **4** y **10** puede explicarse por un mecanismo alternativo común a ambos. Tras la coordinación del complejo de oro a la función alquino, se produce un ataque intramolecular del nitrógeno amídico a la misma (hidroaminación) en lugar del ataque nucleofílico intermolecular del átomo de bromo propuesto para la formación del dieno **7b**, generándose así el intermedio **D**. La protodesmetalación seguida de una hidratación del doble enlace durante la hidrólisis del proceso explicaría la formación del hemiaminal **4**. Por otro lado, la especie de viniloro **D** podría coordinarse a una segunda molécula de alquino (intermedio **E**) activándola frente al ataque nucleofílico de un átomo de halógeno procedente de la esfera de coordinación del metal (intermedio **F**). Finalmente, se produciría la eliminación reductora de AuBr generando una nueva estructura diénica (intermedio **G**) que por hidratación y pérdida de HF durante la hidrólisis conduciría al producto **10** en el medio de reacción (Esquema 1.32).



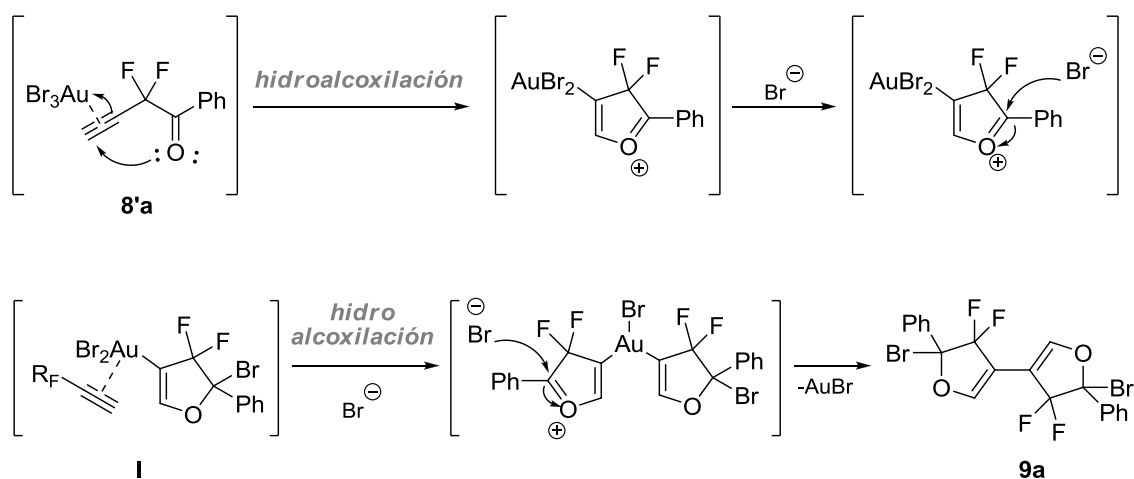
El haloalqueno **11** se obtendría por protodeauración del intermedio **H** resultante de la primera adición nucleofílica a la amida **3'a** (Esquema 1.33).



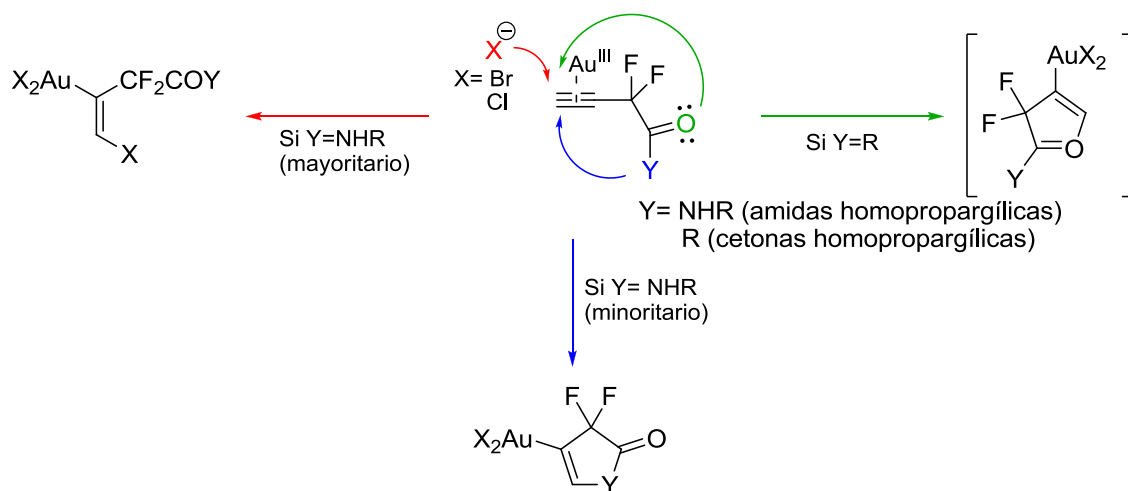
Aunque en pequeña proporción, esta reacción compite con la coordinación de una segunda molécula de alquino al complejo de Au. Se obtienen ambos isómeros, *cis* y *trans*, aunque el rendimiento con el que se obtiene el último no se ha podido

determinar dado que no ha sido posible separarlo todavía de otro producto secundario muy minoritario no identificado.

Por su parte, la formación del bis-dihidrofurano **9a** a partir de la cetona **8'a** (ver Esquema 1.28) podría explicarse a través de un proceso de hidroxialcoxilación del triple enlace activado por la coordinación a la sal de oro seguida del posterior ataque de un bromuro procedente de la esfera de coordinación del metal sobre el carbonilo activado generando la especie intermedia **I**. Ésta a su vez, es capaz de coordinarse a un segundo equivalente de cetona promoviendo sobre éste de nuevo el mismo proceso de hidroxialcoxilación-ataque nucleofílico. Finalmente, la eliminación reductora de AuBr, generaría el producto observado **9a** (Esquema 1.34).

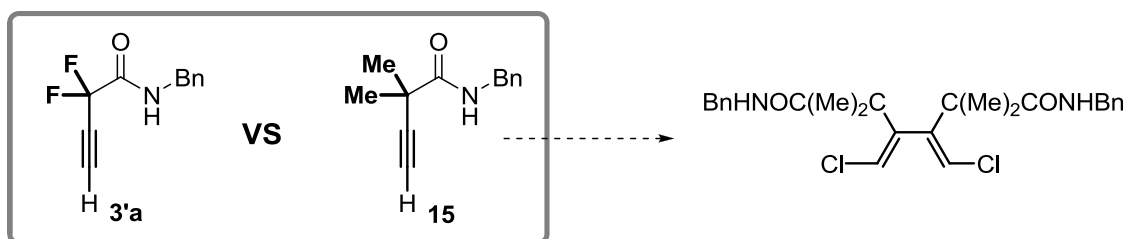


Este distinto comportamiento que presentan las amidas frente a las cetonas es difícil de explicar. El nitrógeno amídico es más nucleófilo que el oxígeno carbonílico, por lo que cabría esperar una evolución similar en ambos compuestos, con formación mayoritaria del producto que procede de un ataque inicial del nitrógeno nucleófilo (Esquema 1.35). En cambio, con las amidas tiene lugar inicialmente el ataque del halógeno procedente de la esfera de coordinación del metal. Hasta la fecha no hemos encontrado una explicación razonable para esta diferencia de reactividad.



Esquema 1.35

Con el fin de estudiar la influencia de la agrupación fluorada en el proceso y paralelamente a este estudio, se sintetizó una amida **15** análoga a **3'a** pero con una agrupación *gem*-dimetilo en la posición del grupo *gem*-difluoro (Esquema 1.36).

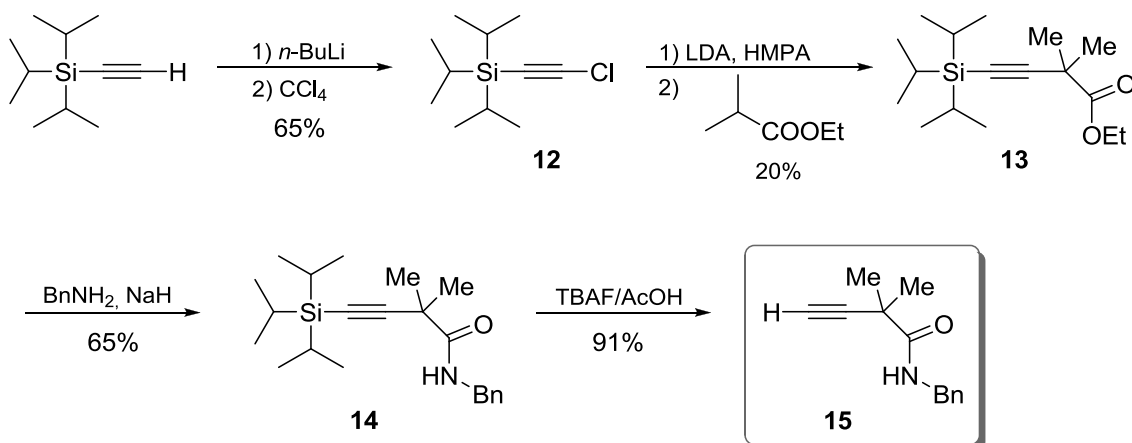


Esquema 1.36

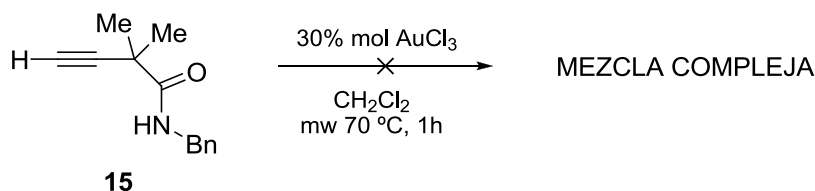
La amida **15** se sintetizó a partir del cloroacetileno **12** obtenido bajo las condiciones descritas por *Martins y col.*⁹⁹ La condensación de **12** con el enolato litiado de isobutirato de etilo¹⁰⁰ condujo al éster **13** el cual, por reacción con bencilamina en presencia de NaH como base dio lugar a la amida **14**. La desprotección de ésta última empleando TBAF condujo a la formación de la amida **15** (Esquema 1.37).

⁹⁹ Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zannatta, N.; Bonacorso, H.G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.

¹⁰⁰ Kende, A. S.; Fludzinski, P.; Hill, J. H.; Swenson, W.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1984.


Esquema 1.37

La amida **15** así obtenida se sometió a la catálisis de Au(III) bajo las mismas condiciones que su análogo fluorado, obteniéndose en este caso una mezcla compleja que no ha podido ser caracterizada pero en la que no se encuentra el producto de dimerización. Este hecho pone de manifiesto el papel fundamental que juega la agrupación *gem*-difluoro en el proceso, probablemente desactivando el alquino frente al ataque nucleofílico del halógeno comportándose de ese modo como un sistema α,β -insaturado (Esquema 1.38).


Esquema 1.38

En resumen, la formación de estos dímeros **7** altamente funcionalizados es un proceso poco habitual en catálisis de oro, ya que no es frecuente la eliminación reductora de este metal y además, la incorporación de los átomos de halógeno procedentes de la sal es sorprendente.¹⁰¹

Desde un punto de vista del interés sintético, los dímeros **7** contienen un esqueleto 1,3-butadiénico y dos agrupaciones halogenadas susceptibles de

¹⁰¹ Bajo nuestro conocimiento, se ha descrito la incorporación de cloro en una reacción de propiolato de etilo catalizado por complejos de Au(I) cuando en el medio hay $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485.

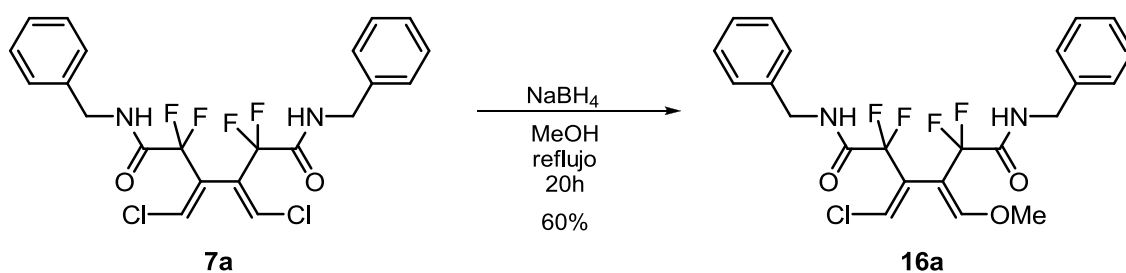
funcionalización. Este hecho, los convierte en interesantes *building blocks* en la preparación de sistemas conjugados¹⁰² como vamos a ver a continuación.

1.2.6. Reactividad de los sistemas diénicos 7.

Una vez optimizada la preparación de los sistemas diénicos, el objetivo siguiente que nos planteamos fue iniciar el estudio de la reactividad de los mismos en reacciones de reducción e hidrogenación de los dobles enlaces, acoplamiento de Ullman y reacciones de Diels Alder.

1.2.6.1. Reacciones de reducción.

El primer intento de reducción del sistema diénico **7a** se llevó a cabo con NaBH_4 en MeOH anhidro (Esquema 1.39). Tras 20 horas a reflujo, el producto que se obtuvo no fue el esperado sino que se produjo una sustitución de uno de los átomos de Cl por un grupo metóxido (producto **16a**). El proceso global supone un ataque nucleófilo de un anión metóxido sobre el sistema diénico con eliminación de uno solo de los átomos de cloro, lo que conduce a una desimetrización de la molécula.



Esquema 1.39

La estructura del compuesto **16a** se estableció mediante estudios de RMN de ^1H , ^{19}F , ^{13}C y EMAR. El desdoblamiento de las señales de ^1H correspondientes a los nitrógenos amídicos y a los protones olefínicos respecto a su precursor **7a** (Figura 1.7), junto con masa exacta y la desaparición de uno de los átomos de cloro corroborado por

¹⁰² Xi, Z.; Zhang, W.-X. *Synlett* **2008**, 2557.

el aspecto característico de la región del ión molecular en el espectro de masas (Figura 1.8) nos hicieron confirmar la estructura planteada como la resultante.

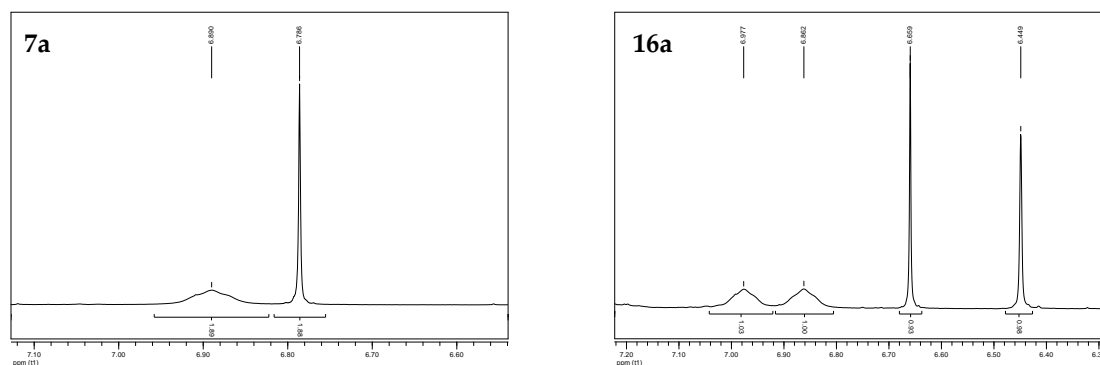


Figura 1.7

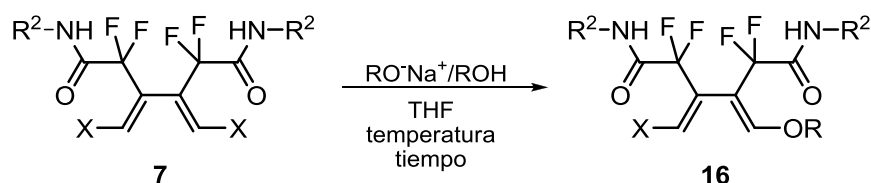


Figura 1.8

Decidimos entonces estudiar la reactividad tan singular que presentaba esta estructura frente a aniones tipo alcóxido. Después de una cuidadosa optimización de las condiciones del proceso (en lo que se refiere a temperatura, disolvente y equivalentes de alcóxido) encontramos que la reacción de los dienos **7** con una disolución de MeO⁻Na⁺/MeOH (2,5 equiv) en THF a 0 °C proporcionaba con muy buenos rendimientos los correspondientes productos desimetrizados **16** (Tabla 1.5,

entradas 1 a 4). En alguno de los casos fue necesario mantener unas horas la reacción a temperatura ambiente para lograr una conversión completa. La adición de una disolución de EtO⁻Na⁺/EtOH (5 equivalentes) en las condiciones antes mencionadas también conduce a los productos esperados aunque con rendimientos más moderados debido probablemente a factores estéricos (Tabla 1.5, entradas 6 y 7).

Tabla 1.5. Desimetrización de los dienos.

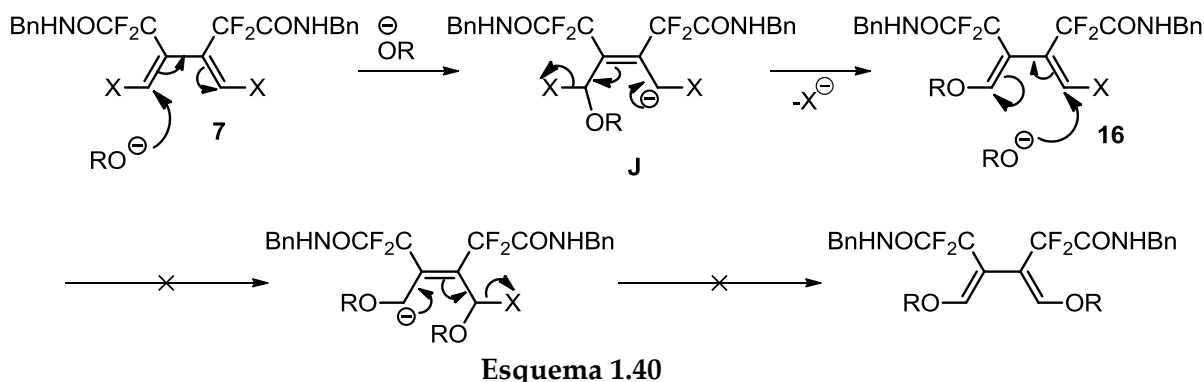


Entrada	Precursor	X	Condiciones	OR	Producto	Rto. 16 (%) ^a
1	7a	Cl	5 h a 0 °C y 4 h a T ^a amb.	OMe	16a	94
2	7b	Br	3 h a 0 °C y 6 h a T ^a amb.	OMe	16b	85
3	7d	Br	6 h 0 °C	OMe	16c	88
4	7g	Cl	5 h a 0 °C y 3 h a T ^a amb.	OMe	16d	60 ^b
5	7h	Br	5 h a 0 °C y 4 h a T ^a amb.	OMe	16e	65
6	7a	Cl	10 horas a T ^a amb.	OEt	16f	55 ^c
7	7b	Br	10 horas a T ^a amb.	OEt	16g	50 ^c

^a Rendimiento de producto purificado. ^b 63% de conversión. ^c Fue necesaria la adición de 2.5 equivalentes más de alcóxido para que la reacción terminase.

La formación de estos productos puede explicarse por adición conjugada del anión alcóxido sobre el sistema diénico, que conduce a un anión alílico J que evoluciona regenerando la función dieno con eliminación del átomo de halógeno. La razón por la cual la adición del segundo alcóxido no tiene lugar no tiene fácil explicación. Probablemente la razón se encuentre en el hecho de que la sustitución de uno de los halógenos en el dieno hace que los requerimientos electrónicos del mismo se

vean afectados y la incorporación de un segundo equivalente de alcóxido no esté tan favorecida como la anterior (Esquema 1.40).

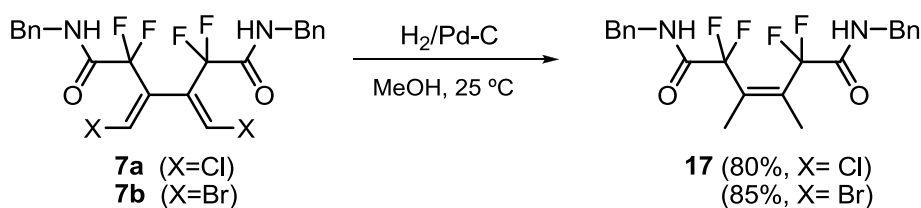


Esto sería debido a que en el intermediario J la carga negativa intermedia generada tiene en posición alfa un halógeno que puede estabilizarla por efecto inductivo. En cambio, en la segunda adición, la carga negativa estaría situada al lado del grupo alcóxido, que la desestabilizaría por efecto resonante del par de electrones del oxígeno.

1.2.6.2. Reacciones de hidrogenación.

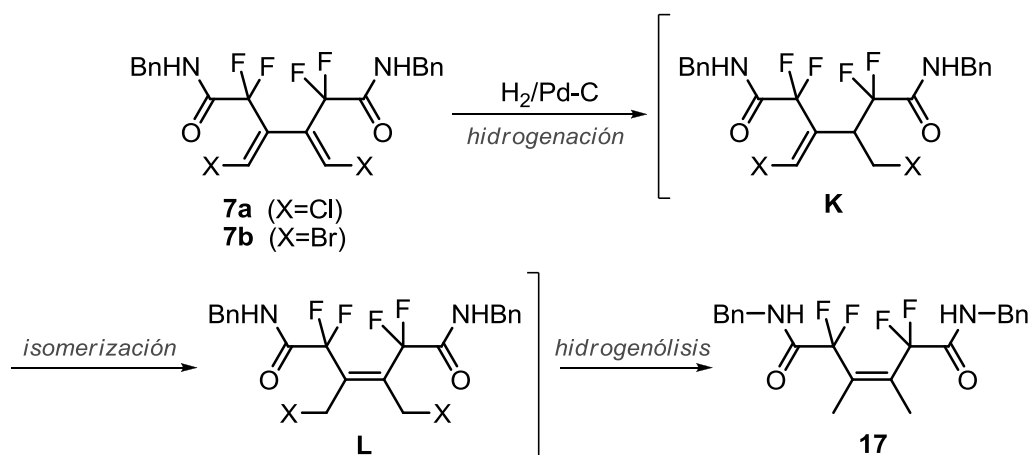
El segundo tipo de transformaciones que hemos ensayado sobre estos dienos fueron reacciones de hidrogenación catalítica. De esta forma, la hidrogenación catalítica a 10 bares de hidrógeno de **7a** empleando Pd(C) como catalizador condujo a la inesperada formación de la olefina tetrasustituida **17**, mostrando de nuevo la reactividad tan singular que presentan estos sistemas (Esquema 1.41).

De este modo, no fue sorprendente observar que al llevar a cabo la reacción sobre el dieno **7b** se obtuvo el mismo producto **17**.



Esquema 1.41

El mecanismo que se propone para esta reacción supone la hidrogenación de uno de los dobles enlaces que conduciría a la formación del intermedio **K** que rápidamente evolucionaría a la especie dialílica **L** a través de una isomerización del doble enlace. Posteriormente, la hidrogenólisis de los dos halogenuros de alilo presentes en la especie conduciría a la formación del producto **13** observado (Esquema 1.42).



Esquema 1.42

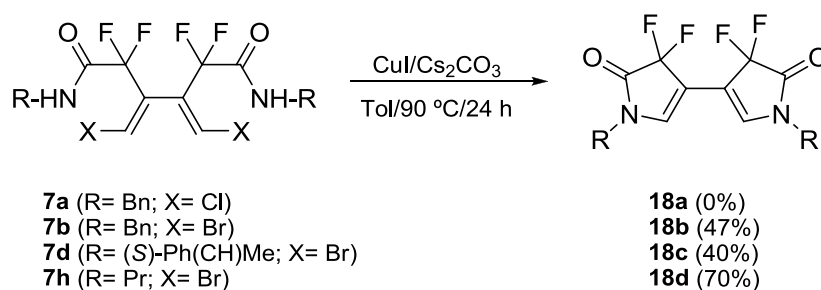
1.2.6.3. Reacciones de acoplamiento tipo Ullman.

La sustitución nucleofílica aromática ha sido uno de los métodos de elección para la funcionalización de anillos aromáticos. Sin embargo, esta metodología está muy limitada ya que normalmente requiere que el anillo aromático esté fuertemente activado así como que los nucleófilos sean potentes. Durante las últimas décadas ha habido grandes avances en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales para la formación de enlaces arilo-C o arilo-heteroátomo. Si bien los avances más significativos han girado en torno a la química del paladio, los más clásicos acoplamientos tipo Ullman catalizados por cobre constituyen una herramienta complementaria muy útil en este área ya que el cobre es un metal altamente estable y económico, interesante a la hora de llevar a cabo el escalado de los procesos.

El acoplamiento de tipo Ullman entre haluros de arilo y nucleófilos nitrogenados ha sido extendido, recientemente, a la formación de enlaces C-N

vinílicos.¹⁰³ La versión intramolecular de esta reacción es particularmente interesante porque permite la formación de heterociclos y se ha empleado con éxito en la síntesis de productos naturales.¹⁰⁴

Por este motivo, y dado que nuestros sistemas 1,4-dihalo 1,3-butadiénicos **7** presentan haluros vinílicos, decidimos llevar a cabo sobre éstos un acoplamiento de tipo Ullman con el fin de obtener bis-2-pirrolidonas. Puesto que los bromuros vinílicos suelen funcionar mejor que los cloruros en las reacciones de acoplamiento, se trató al dieno **7b** con CuI empleando 3 equivalentes de Cs₂CO₃ como base en tolueno a reflujo, obteniéndose la correspondiente pirrolidona con rendimientos aceptables (Esquema 1.43).¹⁰⁵ Cuando se emplearon las mismas condiciones de reacción sobre el dieno **7a**, la reacción no tuvo lugar. Tiempos mayores de reacción, así como el aumento de la temperatura no condujeron a mejores resultados. Los dienos **7d** y **7h** ciclaron bajo las mismas condiciones de reacción obteniéndose los correspondientes biciclos simétricos **18** con rendimientos de moderados a buenos.



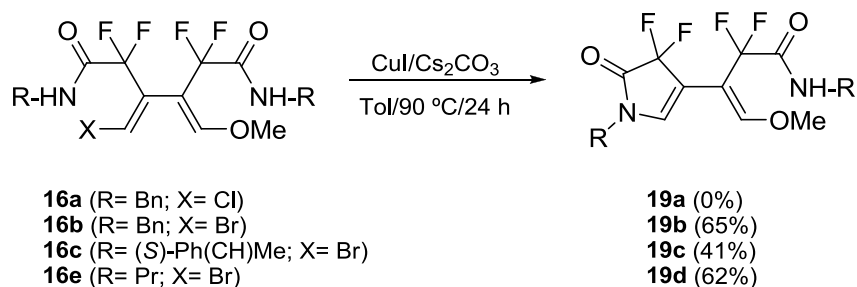
Esquema 1.43

Igualmente, se llevó a cabo la ciclación de los dienos bromados asimétricos **16a**, **b**, **c** y **e** obteniéndose las pirrolidonas monocíclicas con buenos rendimientos y de nuevo, con los derivados clorados la reacción no tuvo lugar (Esquema 1.44).

¹⁰³ Zhao, Q.; Li, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4037 y referencias citadas en él.

¹⁰⁴ (a) Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 572. (b) Jiang, B.; Tian, H.; Huang, Z.-G.; Xu, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2737.

¹⁰⁵ Martin, R.; Cuenca, A. B.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *26*, 5521.

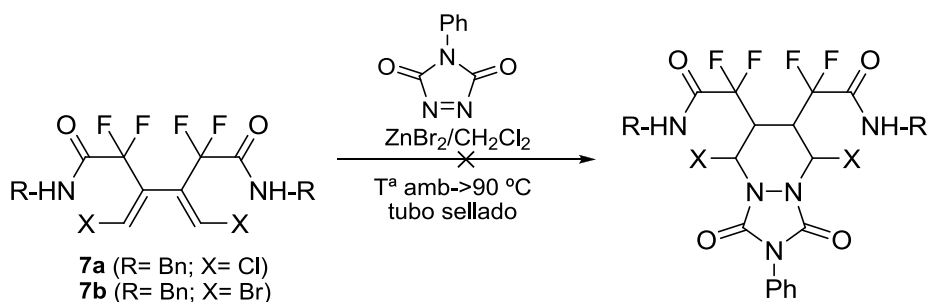


Esquema 1.44

1.2.6.4. Reacciones de Diels-Alder.

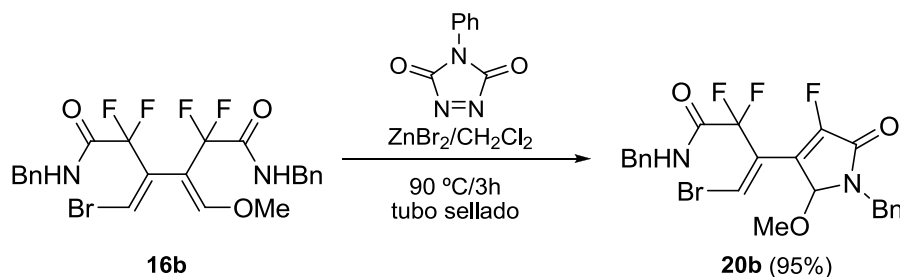
Los 1,3-dienos obtenidos también pueden participar en posteriores transformaciones como reacciones de cicloadición. Entre éstas, las reacciones de Diels-Alder resultan atractivas dado que permiten obtener de manera sencilla compuestos cíclicos con agrupaciones fluoradas en su estructura.

En un primer ensayo, se llevó a cabo la reacción del dieno **7a** con 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona recuperándose el sustrato de partida incluso tras la adición de un ácido de Lewis (ZnBr_2) (Esquema 1.45). Un aumento en la temperatura del medio de reacción también resultó infructuoso. Lo mismo ocurrió para el dieno **7b**.



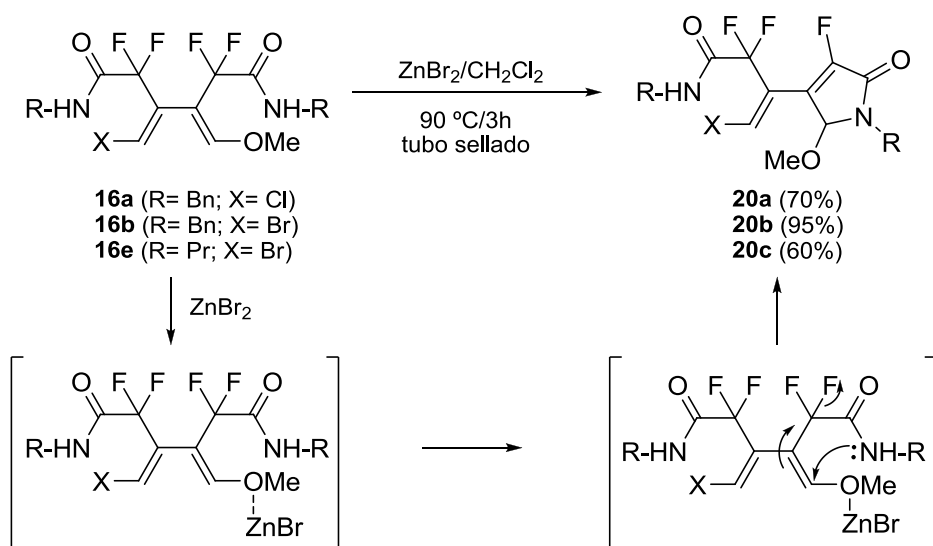
Esquema 1.45

Sin embargo, al adicionar el ácido de Lewis en la reacción de Diels-Alder del dieno **16b** con 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona en diclorometano a 90 °C se observó la formación de un nuevo producto cuya estructura no coincidía con la del aducto de Diels-Alder. Un profundo análisis de los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y DEPT nos permitieron identificar al producto como la pirrolidona **20b** (Esquema 1.46).



Esquema 1.46

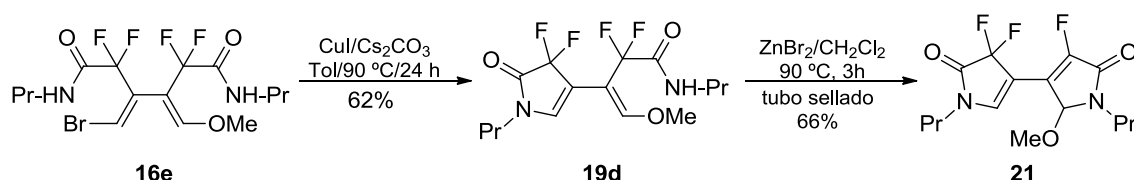
Ello nos hizo pensar que el ZnBr_2 jugaba un papel fundamental en la reacción, lo cual se puso de manifiesto cuando la reacción de **16b** se llevó a cabo en presencia únicamente de ZnBr_2 obteniéndose igualmente la pirrolidona **20b** con excelentes rendimientos. Bajo las mismas condiciones, los dienos **16a** y **16e** dieron lugar a las correspondientes pirrolidonas con buenos rendimientos (Esquema 1.47). Presumiblemente, el ácido de Lewis forma un quelato con el grupo metóxido del dieno, activando la posición α a éste frente al ataque nucleofílico del nitrógeno amídico. Además, la ciclación se ve favorecida por la pérdida de ácido fluorhídrico, dando lugar a la formación de las pirrolidonas conjugadas **20** con buen rendimiento.



Esquema 1.47

De esta forma, combinando las dos últimas estrategias comentadas (acoplamiento de Ullman y reacción con un ácido de Lewis), nos fue posible obtener el derivado bicíclico asimétrico **21** a partir del dieno asimétrico **16e**. El dieno **16e** se trató

con yoduro de cobre en cantidades catalíticas y una vez confirmada por cromatografía en capa fina la formación del ciclo por el lado halogenado del dieno, se aisló del medio de reacción y se llevó a cabo la reacción con ZnBr₂ sin previa purificación del producto obteniéndose en pocas horas la bis-pirrolidona asimétrica **21** con un buen rendimiento global (Esquema 1.48).



Esquema 1.48

Como **conclusiones** a este capítulo, podemos establecer que:

- Se ha llevado a cabo la síntesis eficaz de una familia de compuestos homopropargílicos *gem*-difluorados.
- La peculiar reactividad de estos compuestos queda puesta de manifiesto por la formación de 1,3-dienos tetrasustituídos en procesos catalizados por sales de Au(III).
- Se ha propuesto un mecanismo razonable para la formación de los productos mayoritarios y subproductos de la reacción de dimerización catalizada por Au(III).
- Se ha comprobado la especial reactividad que presentan los dienos **7** frente a reacciones de reducción e hidrogenación.
- Se ha sintetizado una familia de mono- y bispirrolidonas mediante reacciones catalizadas por CuI y/o ZnBr₂ de los dienos **7** y **16**.

1.3. PARTE EXPERIMENTAL.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C se obtuvieron con los espectrómetros Bruker 300, Bruker 400 y Bruker 500 utilizando deuterocloroformo (CDCl_3) o acetona deuterada (CD_3COCD_3) como disolventes. Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia la señal del cloroformo (7,26 ppm) o de la acetona (2,05 ppm) para los espectros de protón, triclorofluorometano (0,00 ppm) para los espectros de flúor y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77,0 ppm) o la central del septuplete de la acetona deuterada (30,83 ppm) para los espectros de carbono. Las constantes de acoplamiento se dan en Hertzios (Hz).

Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) se realizaron en un espectrofotómetro de masas Agilent 5973N con cromatógrafo de gases (Agilent 6890N). La columna utilizada fue una columna apolar HP-5MS de composición 95% dimetilpolisiloxano -5% difenilpolisiloxano y tamaño 30m x 0,25mm.

Los espectros de masas han sido realizados en un espectrómetro VG AUTOESPEC (micromass) mediante las técnicas de impacto electrónico (EI), de ionización química (CI) fueron realizados a 70 eV o mediante la técnica de bombardeo rápido de átomos (FAB), indicándose en cada caso. Los valores listados para cada uno de los compuestos se expresan en unidades de m/z .

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Cambridge Instruments".

Los valores de actividad óptica se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241.

Para la cromatografía de capa fina analítica se utilizaron cromatofolios de gel de sílice Merck 5554 revelándose con luz UV de 254 nm de longitud de onda, y revelando con una mezcla de Ce(VI), H₂SO₄ y heptamolibdato amónico tetrahidratado¹⁰⁶ o con una disolución básica de KMnO₄.¹⁰⁷

Las cromatografías de columna *flash* se llevaron a cabo utilizando gel de sílice 60 (0,040-0,063 mm). En algunos casos en que fue necesario desactivarla, ello se realizó mediante un tratamiento previo con una disolución al 2% de trietilamina (Et₃N) en *n*-hexano.

1.3.1. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones fueron secados bajo atmósfera inerte, con los agentes desecantes que se indican y destilados previamente a su uso.¹⁰⁸

El CH₂Cl₂ se secó sobre CaH₂, almacenándose, a continuación, bajo atmósfera de argón.

El THF y el tolueno se secaron sobre sodio hilado almacenándolos, posteriormente, en atmósfera de argón.

El resto de disolventes utilizados se destilaron antes de su uso siguiendo procedimientos estándar.

Los reactivos utilizados en las reacciones proceden de fuentes comerciales (Aldrich o Fluka) del mejor grado posible y no se sometieron a una purificación previa,

¹⁰⁶ El reactivo indicado se preparó como sigue: A 500 mL de agua se añaden 21g de (NH₄)₆Mo₇O₂₄· 4H₂O (Aldrich Co.), 1g de Ce(SO₄)₂ y 31 mL de H₂SO₄ (96%). La mezcla se agita durante 30 minutos hasta la obtención de una solución amarilla clara. La CCF se introduce en la solución y después se quema en una placa calefactora hasta la aparición de la mancha color azul intenso, debido a la oxidación del producto con el reactivo de cerio.

¹⁰⁷ El reactivo indicado se preparó como sigue: se disuelven 10 g de permanganato potásico en una disolución de 20 mL de NaOH 1N y 980 mL de agua obteniéndose una mezcla violeta. La mezcla se agita durante 1 hora. La CCF se introduce en la solución y después se quema en una placa calefactora hasta la aparición de una mancha ocre, debido a la oxidación del producto con el reactivo de permanganato.

¹⁰⁸ "Purification of Laboratory Chemicals" 2ª Edición; Perrin, D. D.; Ed. Pergamon Press; England, 1988.

excepto en los casos en los que se menciona. Los reactivos sensibles al aire y/o humedad se manejaron con ayuda de jeringas, siempre bajo una ligera presión de atmósfera inerte. Los distintos catalizadores empleados proceden de Strem Chemicals o Aldrich, fueron almacenados y utilizados bajo condiciones inertes.

Los compuestos **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **3a**, **3e**, **3f**, **4**, **5**, **8a**, **8'a** han sido previamente sintetizados por nuestro grupo de investigación en colaboración con el prof. *Hammond*.^{11,14,35}

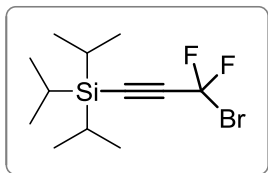
1.3.2. Síntesis de las propargilamidas fluoradas 3.

1.3.2.1. Síntesis de los bromodifluoroacetilenos 1.¹¹

Procedimiento general

A una disolución del acetileno (27 mmol), en THF seco (30 mL) y bajo atmósfera inerte, se adicionó una disolución 2,5 M de *n*-BuLi (27 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a esta temperatura durante 30 min. Sobre esta disolución, enfriada a -100 °C, se adicionaron, gota a gota, vía cánula, 3.1 mL (33 mmol) de dibromodifluorometano (CF₂Br₂) previamente enfriado a -78 °C. Mientras se llevaba a cabo la adición, la temperatura interna de la disolución se mantuvo por debajo de -90 °C. Cuando hubo concluido la adición, la mezcla se dejó agitando mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se procesó adicionando una disolución saturada de NH₄Cl (50 mL) extrayendo a continuación con hexano (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con H₂O (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Después de eliminar disolventes a vacío, el crudo oleoso obtenido se purificó por destilación a presión reducida (≈55 °C, 0,1 mm Hg).

1-Bromo-3-(triisopropilsilil)-1,1-difluoro-2-propino (**1a**).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₂₁ F ₂ BrSi
Masa molecular (g/mol):	310,0564
Rendimiento:	92

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.04 (s, 21H).

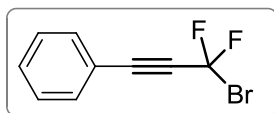
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 11.3, 18.0, 95.1 (t, ³J_{CF}= 4.7 Hz), 97.2 (t, ²J_{CF}= 36.5 Hz), 100.6 (t, ¹J_{CF}= 290.0 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -32.8 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₂H₂₁F₂BrSi, (M⁺): 310.0563; encontrada: 310.0579.

- Comentarios:**
- El tiempo necesario para completar la reacción fue de 16 horas a temperatura ambiente.
 - La purificación del producto se llevó a cabo mediante destilación a vacío, 51-52 °C, 0,1 mm de Hg.
 - Partiendo de 4 g de triisopropilacetileno, se obtuvieron 6,3 g de **1a** como aceite incoloro.

1-Bromo-3-fenil-1,1-difluoro-2-propino (**1b**).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₉ H ₅ F ₂ Br
Masa molecular (g/mol):	229,9543
Rendimiento:	86

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.28-7.50 (m, 5H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 80.9 (t, ²J_{CF}= 38.1 Hz), 89.9 (t, ³J_{CF}= 5.8 Hz), 102.0 (t, ¹J_{CF}= 287.4 Hz), 128.6, 130.8, 131.9, 132.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -31.7 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para C₉H₅F₂Br, (M⁺): 229.9542; encontrada: 229.9546.

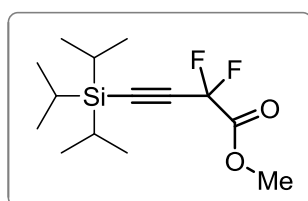
- Comentarios:**
- El tiempo necesario para completar la reacción fue de 16 horas a temperatura ambiente.
 - La purificación del producto se llevó a cabo mediante destilación a vacío, 50 °C, 0,1 mm de Hg.
 - Partiendo de 4 g de fenilacetileno, se obtuvieron 7,8 g de **1b** como aceite incoloro.

1.3.2.2. Síntesis de los 2,2-difluoroalquinil ésteres **2**.³⁵

Procedimiento general

Bajo atmósfera de N₂ se preparó una suspensión de Mg (27 mmol) y I₂ (0,27 mmol) en 50 mL de THF anhidro y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación la mezcla se enfrió a 0 °C y sobre ella se adicionó lentamente, desde un embudo de adición acoplado al matraz, una disolución del acetileno **1** (11 mmol) y cloroformiato de metilo (55 mmol) en 50 mL THF anhidro y se dejó agitar durante 5 horas a 0 °C siguiéndose mediante CCF [*n*-hexano:AcOEt (5:1)] la desaparición del sustrato de partida. Cuando la reacción concluyó, la reacción se procesó adicionando 50 mL de una disolución acuosa al 10% de HCl, extrayendo a continuación con AcOEt (3 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H₂O (2 x 25 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de evaporar los disolventes a vacío, el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna *flash* utilizando [*n*-hexano] como eluyente.

2,2-Difluoro-4-(triisopropilsilil)-3-butinoato de metilo (2a).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₂₄ F ₂ O ₂ Si
Masa molecular (g/mol):	290,1514
Rendimiento (%):	80

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.02 (s, 21H), 3.85 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 11.2, 18.4, 54.3, 95.4 (t, ³J_{CF}= 5.7 Hz), 95.5 (t, ²J_{CF}= 36 Hz), 103.8 (t, ¹J_{CF}= 240.5 Hz), 162.3 (t, ²J_{CF}= 34.3 Hz).

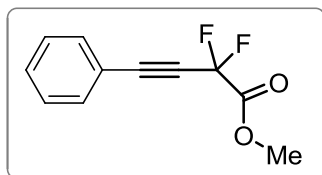
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -90.6 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₄H₂₄F₂O₂Si, (M⁺): 290.1513; encontrada, 290.1511.

Comentarios:

- Purificación por cromatografía *flash* [*n*-hexano] en sílica gel.
- Se obtuvieron 1,5 g del éster **2a** en forma de líquido incoloro partiendo de 2 g de **1a**.

4-Fenil-2,2-difluoro-3-butinoato de metilo (2b).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₈ F ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	211,0492
Rendimiento (%):	75

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.88 (s, 3H), 7.26-7.51 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 53.1, 77.1 (t, ²J_{CF}= 38.2 Hz), 88.7 (t, ³J_{CF}= 6.3 Hz), 103.8 (t, ¹J_{CF}= 240.5 Hz), 127.5, 129.5, 131.3 (t, ⁴J_{CF}= 2.3 Hz), 131.9, 161.0 (t, ²J_{CF}= 34.8 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -90.1 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₁H₈F₂O₂, (M⁺): 211.0570; encontrada, 211.0541.

Comentarios:

- Purificación por cromatografía *flash* [*n*-hexano] en sílica gel.
- Se obtuvieron 1,4 g del éster **2b** en forma de líquido incoloro partiendo de 2 g de **1b**.

1.3.2.3. Síntesis del 2,2-dimetilalquiléster 13.¹⁰⁰

Procedimiento general

La disolución de LDA se preparó por adición de diisopropilamina recién destilada (1,8 mmol) a 20 mL de THF anhidro a -78 °C. La mezcla se dejó agitando durante 10 min y a continuación, sobre ella, se adicionó gota a gota una disolución 1.5 M de *n*-BuLi (1,8 mmol), dejando agitar la mezcla durante 30 min.

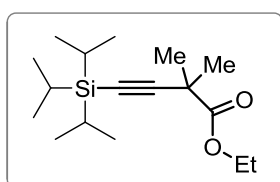
Transcurrido este tiempo, sobre la disolución de LDA anteriormente preparada se adicionó el isobutirato de etilo (1,8 mmol) y HMPA (0,32 mol), manteniendo la mezcla de reacción en agitación durante 30 min a -78 °C.

Una vez formado el anión, se adicionó lentamente el acetileno **1c** (1,8 mmol) disuelto en 20 mL de THF anhidro y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se mantuvo agitando durante toda una noche.

La hidrólisis se llevó a cabo con H₂O (20 mL) y la mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con H₂O (4 x 10 mL) y NaCl (1 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y los disolventes se eliminaron a vacío.

El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice empleando una mezcla [*n*-Hexano:AcOEt] como eluyente.

4-(Triisopropilsilil)-2,2-dimetil-3-butinoato de etilo (13).



Estado físico:	líquido marrón
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₃₂ O ₂ Si
Masa molecular (g/mol):	296,2172
Rendimiento (%):	20

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.02-1.07 (m, 21H), 1.27 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 4.16 (c, J= 7.1 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 11.2, 14.0, 18.6, 27.3, 38.9, 61.3, 81.5, 110.5, 173.8.

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₇H₃₂O₂Si, (M⁺): 296.2172; encontrada, 296.2204.

Comentarios:

- Purificación por cromatografía *flash* [*n*-hexano:AcOEt] (20:1).
- Se obtuvieron 104 mg de éster homopropargílico **13** partiendo de 380 mg de cloroacetileno **12**.

1.3.2.4. Síntesis de las amidas 2,2-difluoropropargílicas 3 y 14.

Método A

Procedimiento general

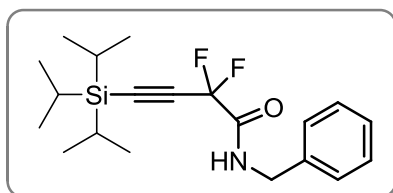
Bajo atmósfera inerte se preparó una suspensión de 0,3 g (11,4 mmol) de NaH seco y la amina correspondiente (14,2 mmol) en 50 mL de THF anhidro. Dicha suspensión se dejó agitando durante 45 min a 0°C; a continuación la mezcla de reacción se enfrió a -50 °C y sobre ella se adicionó gota a gota una disolución del éster **2** (9,5 mmol) en 50 mL THF anhidro y se dejó con agitación continua a dicha temperatura durante 3 horas controlándose la evolución mediante CCF (Hex:AcOEt 10:1). Cuando

la reacción hubo concluido, se adicionaron 50 mL de una disolución acuosa al 10% de HCl para hidrolizar la reacción y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL) y las fases orgánicas obtenidas se lavaron con NaCl (2 x 25 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración y evaporación de disolventes, el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna *flash* empleando [*n*-hexano: AcOEt] como eluyente.

Método B

Procedimiento general

Bajo atmósfera de N₂ se preparó una disolución de 11 mL de AlMe₃ (disolución 2,0 M en hexano) en 20 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C. Sobre esta disolución se adicionó, gota a gota, la amina correspondiente (23,3 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitando durante 20 minutos a temperatura ambiente tras lo cual, se adicionó lentamente la disolución del éster (9,3 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro dejando reaccionar a 0 °C durante 3 horas. Después de comprobar por CCF (Hex:AcOEt 10:1) la total desaparición del sustrato de partida, la mezcla se trató con 50 mL de una disolución acuosa al 10% de HCl y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Con posterioridad a la hidrólisis la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas obtenidas se lavaron con NaCl (2 x 25 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El crudo obtenido después de filtrar y eliminar los disolventes se purificó mediante cromatografía de columna *flash* empleando como eluyente una mezcla [*n*-hexano: AcOEt].

N-Bencil-2,2-difluoro-4-(triisopropilsilil)-3-butinamida (3a).


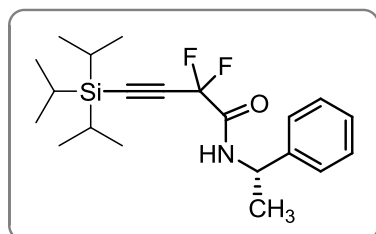
Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₂₉ F ₂ NOSi
Masa molecular (g/mol):	365,1986
Rendimiento (%):	80 (<i>método A</i>)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	1.05-1.09 (m, 21H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 6.49 (sa, 1H), 7.19-7.26 (m, 5H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	10.7, 18.3, 43.7, 94.9 (t, ³ <i>J</i> _{CF} = 5.7 Hz), 95.5 (t, ² <i>J</i> _{CF} = 37.1 Hz), 105.2 (t, ¹ <i>J</i> _{CF} = 243.1 Hz), 127.7, 127.9, 128.8, 136.5, 161.3 (t, ² <i>J</i> _{CF} = 31.0 Hz).
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):	-91.1 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para C₂₀H₂₉F₂NOSi, (M⁺+1): 366.2064; encontrada, 366.2065.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano: AcOEt] (40:1).
- Se obtuvo 1 g de amida **3a** como líquido incoloro partiendo de 1 g de éster **2a**.

(S)-N-(1-Feniletil)-2,2-difluoro-4-(triisopropilsilil)-3-butinamida(3b).


Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₃₁ F ₂ NOSi
Masa molecular (g/mol):	379,2143
Rendimiento (%):	80 (<i>método A</i>)
Rotación específica [α]_D²⁵	-54.01 (c 0.1; CHCl ₃)

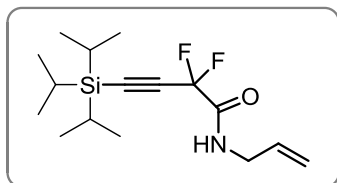
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	0.97-1.07 (m, 21H), 1.5 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 5.08 (dc, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (sa, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	10.8, 18.3, 21.0, 40.4, 95.0 (t, ³ <i>J</i> _{CF} = 5.2 Hz), 95.7 (t, ² <i>J</i> _{CF} = 37 Hz), 105.2 (t, ¹ <i>J</i> _{CF} = 243.3 Hz), 126.0, 127.8, 128.8, 141.4, 160.4 (t, ² <i>J</i> _{CF} = 30.7 Hz).
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):	-91.9 (d, <i>J</i> _{FF} = 284.1 Hz, 1F), -90.8 (d, <i>J</i> _{FF} = 284.1 Hz, 1F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₁H₃₁F₂NOSi: 379.2143, encontrada: 379.2147.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano: AcOEt] (40:1).
- Se obtuvieron 210 mg de amida **3b** como líquido incoloro partiendo de 200 mg de éster **2a**.

N-Alil-2,2-difluoro-4-(triisopropilsilil)-3-butinamida (3c).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₂₇ F ₂ NOSi
Masa molecular (g/mol):	315,1830
Rendimiento (%):	66 (método A)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.04-1.14 (m, 21H), 3.96 (dd, *J*₁= *J*₂= 5.7 Hz, 2H), 5.2 (ddt, *J*₁= 10.1 Hz, *J*₂= 1.3 Hz, *J*₃= 1.3 Hz, 1H), 5.24 (ddt, *J*₁= 17.1 Hz, *J*₂= 1.3 Hz, *J*₃= 1.3 Hz, 1H), 5.84 (ddt, *J*₁= 17.1 Hz, *J*₂= 10.2 Hz, *J*₃= 5.7 Hz, 1H), 6.38 (sa, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.8, 18.4, 42.0, 95.0 (t, ³*J*_{CF}= 5.4 Hz), 95.6 (t, ²*J*_{CF}= 36.7 Hz), 105.2 (t, ¹*J*_{CF}= 243.2 Hz), 117.5, 132.4, 161.3 (t, ²*J*_{CF}= 22.8 Hz).

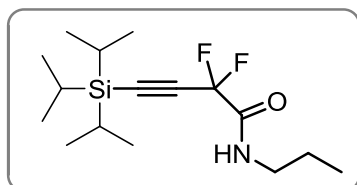
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -90.9 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₆H₂₇F₂NOSi: 315.1830, encontrada: 315.1820.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano: AcOEt] (40:1).
- Se obtuvieron 143 mg de amida **3c** como líquido incoloro partiendo de 200 mg de éster **2a**.

2,2-Difluoro-N-propil-4-(triisopropilsilil)-3-butinamida (3d).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₂₉ F ₂ NOSi
Masa molecular (g/mol):	317,1986
Rendimiento (%):	56 (método A)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.92 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H), 1.03-1.07 (m, 21H), 1.51-1.63 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 6.42 (sa, 1H).

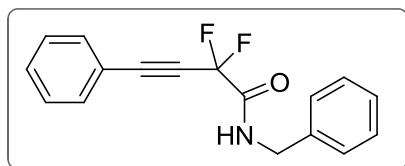
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.8, 11.0, 18.3, 22.3, 41.5, 94.6 (t, ³*J*_{CF}= 5.3 Hz), 95.8 (t, ²*J*_{CF}= 36.9 Hz), 105.2 (t, ¹*J*_{CF}= 241.6 Hz), 161.4 (t, ²*J*_{CF}= 30.1 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -91.1 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₆H₂₉F₂NOSi: 317.1986, encontrada: 317.1982.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano: AcOEt] (40:1).
- Se obtuvieron 123 mg de amida **3d** como líquido incoloro partiendo de 200 mg de éster **2a**.

N-Bencil-4-fenil-2,2-difluoro-3-butinamida (3e).


Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₁₃ F ₂ NO
Masa molecular (g/mol):	285,0965
Rendimiento (%):	75 (Método A)
Punto de fusión (°C):	77-79

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.78 (sa, 1H), 7.30-7.54 (m, 10H).

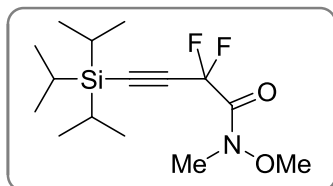
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.8, 78.5 (t, ²*J*_{CF} = 40.5 Hz), 89.9 (t, ³*J*_{CF} = 6.4 Hz), 106.6 (t, ¹*J*_{CF} = 242.4 Hz), 119.2 (t, ³*J*_{CF} = 3 Hz), 127.8, 127.9, 128.4, 128.8, 130.4, 132.3, 136.5, 161.5 (t, ²*J*_{CF} = 30.4 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -90.5 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₇H₁₃F₂NO, (M⁺): 285.0965; encontrada: 285.0960.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano: AcOEt] (10:1).
- Se obtuvieron 1 g de amida **3e** como sólido blanco partiendo de 1 g de éster **2b**.

2,2-Difluoro-N-metoxi-N-metil-4-(triisopropilsilil)-3-butinamida (3f).


Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₂₇ F ₂ NO ₂ Si
Masa molecular (g/mol):	319,1779
Rendimiento (%):	88 (método B)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.06-1.14 (s, 21H), 3.23 (sa, 3H), 3.76 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.7, 18.6, 33.0, 61.5, 93.4, 95.7 (t, ²*J*_{CF} = 35.2 Hz), 104.5 (t, ¹*J*_{CF} = 240.9 Hz), 161.0 (t, ²*J*_{CF} = 29.8 Hz).

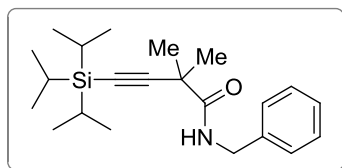
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -88.8 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₂₇F₂NO₂Si: 319.1779, encontrada: 319.1781.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano: AcOEt] (40:1).
- Se obtuvieron 242 mg de amida **3f** partiendo de 250 mg de éster **2a**.

N-Bencil-4-(triisopropilsilil)-2,2-dimetil-3-butinamida (14).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₃₅ NOSi
Masa molecular (g/mol):	357,2488
Rendimiento (%):	65 (Método B)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.95 (s, 21H), 1.47 (s, 6H), 4.39 (d, J= 5.4 Hz), 7.11 (sa, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.9, 18.4, 27.6, 39.8, 44.1, 85.4, 111.7, 127.5, 127.6, 128.6, 137.7, 173.2.

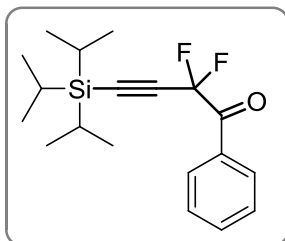
EMAR (FAB): Calculada para C₂₂H₃₅NOSi, (M⁺): 358.2566; encontrada: 358.2561.

Comentarios:

- La reacción no se completó a temperatura ambiente por lo que fue necesario mantenerla a reflujo durante 24 horas.
- Eluyente para la purificación [*n*-hexano: AcOEt] (40:1).
- Se obtuvieron 72 mg de amida **14** como líquido incoloro partiendo de 90 mg de éster **13**.

1.3.2.5. Síntesis de las cetonas homopropargílicas *gem*-difluoradas **8a y **8b**.³⁵**

Sobre una disolución de la amida **3f** (4,7 mmol) en THF anhidro (0,1M) se adiciona gota a gota a 0 °C una disolución 2M en THF de cloruro de ciclohexilmagnesio o bromuro de fenilmagnesio (9,4 mmol). La mezcla se mantiene en agitación a 0 °C durante 2 horas y una vez confirmada la formación del producto mediante cromatografía en capa fina, se hidroliza con una disolución de HCl 10% (30 mL) en hielo y se extrae con éter dietílico (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución de salmuera y los restos de agua se eliminan con Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar por completo los disolventes a vacío, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna *flash* empleando una mezcla *n*-hexano:AcOEt (15:1).

1-Fenil-2,2-difluoro-*N*-propil-4-(trisiopropilsilil)-3-butinona (8a).


Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₂₆ F ₂ OSi
Masa molecular (g/mol):	336,1721
Rendimiento (%):	86

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.02-1.04 (sa, 21H), 7.50 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H).

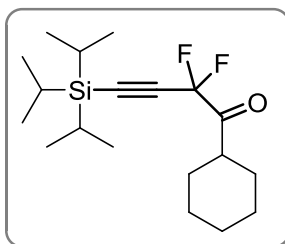
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.8, 18.3, 96.3 (t, ²*J*_{CF}= 36.9 Hz), 98.5 (t, ³*J*_{CF}= 5.3 Hz), 106.7 (t, ¹*J*_{CF}= 244.2 Hz), 128.5, 130.4, 130.8, 134.5, 184.5 (t, ²*J*_{CF}= 29.7 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -88.9 (s, 2F).

EMAR (FAB): Calculada para (M⁺) C₁₉H₂₆F₂OSi: 336.1721, encontrada: 337.1800 (M+H⁺).

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-Hexano:AcOEt] (20:1).
- Se obtuvieron 1,3 g de cetona **8a** como líquido incoloro partiendo de 1,5 g de la amida **3f**.

1-Ciclohexil-2,2-difluoro-*N*-propil-4-(trisiopropilsilil)-3-butinona (8b).


Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₃₂ F ₂ OSi
Masa molecular (g/mol):	342,2190
Rendimiento (%):	86

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.10 (s, 21H), 1.20-1.94 (m, 11H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.8, 18.3, 25.3, 25.5, 28.9, 44.9, 95.5 (t, ²*J*_{CF}= 36.9 Hz), 96.1 (t, ³*J*_{CF}= 5.6 Hz), 106.5 (t, ¹*J*_{CF}= 245.3 Hz), 198.5 (t, ²*J*_{CF}= 29.0 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -94.8 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺+NH₄⁺) C₁₉H₃₆F₂NOSi: 360.2529, encontrada: 360.2522.

Comentarios:

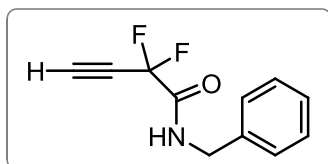
- Eluyente para la purificación [*n*-Hexano:AcOEt] (20:1).
- Se obtuvieron 1,4 g de cetona **8b** como líquido incoloro partiendo de 1,5 g de la amida **3j**.

1.3.2.6. Reacción de desprotección del grupo TIPS. Obtención de las amidas fluoradas homopropargílicas 3' y 15 y las cetonas 8'a y 8'b.

Procedimiento general

Bajo atmósfera inerte, se preparó una disolución de 6,4 mL (6,2 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio 1M (TBAF) y 0,5 mL (7,9 mmol) de ácido acético glacial en 20 mL de THF anhidro y se dejó agitando durante 15 min. Transcurrido este tiempo, se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente las amidas protegidas 3 o la cetonas 8 (2,8 mmol) disueltas en 10 mL de THF anhidro controlando la evolución de la reacción mediante CCF hasta la total desaparición del sustrato de partida. Seguidamente se procedió a la hidrólisis de la reacción con H₂O destilada y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (1 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se eliminaron a vacío. El crudo así obtenido se purificó mediante columna *flash* en sílica gel [*n*-hexano: AcOEt].

N-Bencil-2,2-difluoro-3-butenamida (3'a).



Estado físico:	sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₉ F ₂ NO
Masa molecular (g/mol):	209,0652
Rendimiento (%):	98
Punto de fusión (°C):	67-69

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.96 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 6.60 (sa, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H).

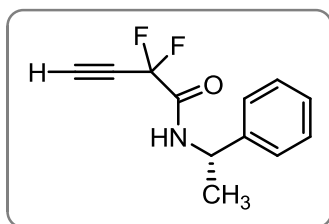
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.9, 73.4 (t, ²J_{CF}= 38.2 Hz), 78.6 (t, ³J_{CF}= 7.1 Hz), 105.6 (t, ¹J_{CF}= 243.3 Hz), 127.9, 128.1, 128.9, 136.3, 160.9 (t, ²J_{CF}= 30.0 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -92.4 (d, J_{FH}= 4.3 Hz, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₁H₉F₂NO, (M⁺): 209.0640; encontrada: 209.0652.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).
- Se obtuvieron 560 mg de amida 3'a como líquido incoloro partiendo de 1 g de amida protegida 3a.

(S)-N-(1-Feniletíl)-2,2-difluoro-3-butinamida (3'b).


Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₁₁ F ₂ NO
Masa molecular (g/mol):	223,0809
Rendimiento (%):	95
Rotación específica [α]_D²⁵:	-113.61 (c 1.0; CHCl ₃).
Punto de fusión:	33-35 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.49 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 2.87 (t, *J*_{HF} = 5.4 Hz, 1H), 5.06 (dc, *J*₁ = *J*₂ = 7 Hz, 1H), 6.55 (sa, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H).

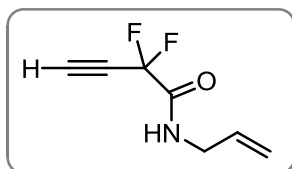
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 21.1, 49.6, 73.4 (t, ²*J*_{CF} = 38.3 Hz), 78.6 (t, ³*J*_{CF} = 6.5 Hz), 105.3 (t, ¹*J*_{CF} = 243.4 Hz), 126.0, 127.9, 128.9, 141.3, 159.9 (t, ²*J*_{CF} = 29.6 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -92.4 (d, *J*_{FH} = 5.4 Hz, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₂H₁₁F₂NO: 223.0809, encontrada: 223.0831.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).
- Se obtuvieron 300 mg de amida **3'b** como líquido incoloro partiendo de 538 mg de amida protegida **3b**.

N-Alil-2,2-difluoro-3-butinamida (3'c).


Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₇ H ₇ F ₂ NO
Masa molecular (g/mol):	159,0496
Rendimiento (%):	65

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.97 (t, *J*_{HF} = 5.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 5.7 Hz, 2H), 5.21 (ddt, *J*₁ = 10.2 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 1.3 Hz, 1H), 5.24 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 1.3 Hz, 1H), 5.84 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz, *J*₂ = 10.2 Hz, *J*₃ = 5.7 Hz, 1H), 6.5 (sa, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 42.1, 73.4 (t, ²*J*_{CF} = 38.6 Hz), 78.6 (t, ³*J*_{CF} = 6.6 Hz), 105.5 (t, ¹*J*_{CF} = 244.7 Hz), 117.7, 132.2, 160.8 (t, ²*J*_{CF} = 29.7 Hz).

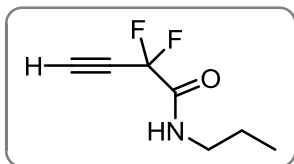
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -92.5 (d, *J*_{FH} = 5 Hz, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₇H₇F₂NO: 159.0496, encontrada: 159.0490.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).
- Se obtuvieron 107 mg de amida **3'c** como líquido incoloro partiendo de 326 mg de amida protegida **3c**.

2,2-Difluoro-*N*-propil-3-butinamida (3'd).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₇ H ₉ F ₂ NO
Masa molecular (g/mol):	161,0652
Rendimiento (%):	75

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.59 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 6.47 (sa, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 11.1, 22.3, 41.6, 73.5 (t, ²*J*_{CF} = 38.4 Hz), 78.4 (t, ¹*J*_{CF} = 6.5 Hz), 105.5 (t, ¹*J*_{CF} = 243.1 Hz), 160.9 (t, ²*J*_{CF} = 29.4 Hz).

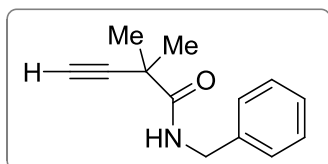
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -92.5 (d, *J*_{FH} = 5.0 Hz, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₇H₉F₂NO: 161.0652, encontrada: 161.0654.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).
- Se obtuvieron 178 mg de amida 3'd como líquido incoloro partiendo de 472 mg de amida protegida 3d.

***N*-Bencil-2,2-dimetil-3-butinamida (15).**



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₅ NO
Masa molecular (g/mol):	201,1154
Rendimiento (%):	91

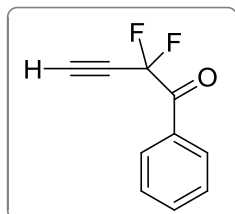
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.47 (s, 6H), 2.41 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.0 Hz), 6.99 (sa, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 27.4, 38.7 43.7, 73.2, 87.4, 127.4, 128.7, 138.1, 173.0.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₃H₁₅NO: 201.1154, encontrada: 201.1144.

Comentarios:

- Para que la reacción se completase fue necesario triplicar los mmoles de TBAF.
- Eluyente para la purificación [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).
- Se obtuvieron 36 mg de amida 3l a partir de 70 mg de amida protegida 3k.

2,2-Difluoro-1-fenil-3-butin-1-ona (8'a).


Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₆ F ₂ O
Masa molecular (g/mol):	180,0387
Rendimiento (%):	71

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.11 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

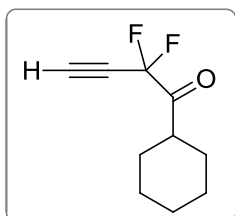
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 74.1 (t, ²*J*_{CF} = 38.1 Hz), 81.1 (t, ³*J*_{CF} = 6.7 Hz), 107.2 (t, ¹*J*_{CF} = 245.5 Hz), 128.7, 130.4, 130.5, 134.9, 184.0 (t, ²*J*_{CF} = 29.5 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -89.3 (s, 2F)

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₀H₆F₂O: 180.0387, encontrada: 180.0395.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano:éter etílico] (20:1).
- Se obtuvieron 190 mg de cetona **8'a** a partir de 500 mg de cetona protegida **8a**.

2,2-Difluoro-1-ciclohexil-3-butin-1-ona (8'b).


Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₁₂ F ₂ O
Masa molecular (g/mol):	186,0856
Rendimiento (%):	87

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.05-1.09 (m, 3H), 1.21-1.52 (m, 4H), 1.66-1.94 (m, 4H), 2.96 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 25.3, 25.4, 28.7, 44.7, 73.5 (t, ²*J*_{CF} = 38.4 Hz), 79.5 (t, ³*J*_{CF} = 6.9 Hz), 106.9 (t, ¹*J*_{CF} = 246.2 Hz), 198.2 (t, ²*J*_{CF} = 29.1 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -105.3 (d, *J*_{FH} = 5.4 Hz, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₀H₁₂F₂O: 186.0849, encontrada: 180.0855.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano:éter etílico] (20:1).
- Se obtuvieron 212 mg de cetona **8'b** a partir de 450 mg de cetona protegida **8b**.

1.3.3. Química de oro.

1.3.3.1. Complejos de Au(I).

a. AuCl : Obtención del hemiaminal 4.

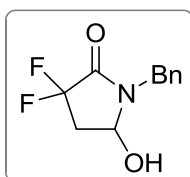
Procedimiento general.

En un bulbo sellado bajo atmósfera inerte se disolvió la amida **3'a** (0,3 mmol) en 3 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 0,02 mL de ácido acético. Sobre la mezcla se adicionó AuCl (10 mol %) y la mezcla se dejó en agitación durante 6h. Posteriormente, se eliminaron los disolventes a vacío y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía *flash* en columna empleando una mezcla [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).

b. Au(PPh₃)Cl/AgOTf.

Procedimiento general.

Bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una disolución de Au(PPh₃)Cl (0.0025 mmol) y Ag(OTf) (0.0025 mmol) en 1.25 mL de THF anhidro sobre la cual se adicionó la amida **3'a** (0.5 mmol) disuelta también en 1.25 mL de THF anhidro. La reacción se mantuvo en agitación durante 1 h tras lo cual se eliminó el disolvente a vacío. El crudo oleoso así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna *flash* empleando una mezcla [*n*-hexano:AcOEt] (10:1) como eluyente.

1-Bencil-3,3-difluoro-5-hidroxi-pirrolidin-2-ona (4).


Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₁ F ₂ NO ₂
Masa molecular (g/mol):	228,0758
Rendimiento (%):	30 (AuCl) 50 (conv. 50%, Au(PPh ₃)OTf)
Punto de Fusión:	105-106 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.27-2.42 (m, 1H), 2.59-2.77 (m, 1H), 4.06 (da, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 1.5, 14.7 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.03 (da, *J* = 5.03 Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 38.2 (t, ²*J*_{CF} = 22.1 Hz), 42.8, 75.8 (dd, ³*J*_{CF} = 2.8, 5.7 Hz), 116.3 (t, ¹*J*_{CF} = 248.6 Hz), 127.2, 127.5, 128.0, 133.4, 162.4 (t, ²*J*_{CF} = 30.5 Hz).

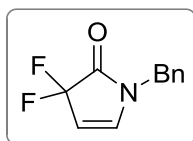
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -102.0 (ddd, *J*_{FF} = 272.9 Hz, *J*_{FH} = 11.2, 17.2 Hz, 1F), -106.0 (dddd, *J*_{FF} = 265.1 Hz, *J*_{FH} = 2.6, 5.2, 12.0, 17.2 Hz, 1F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₁H₁₁F₂NO₂: 228.0828; encontrada: 228.0830.

Comentarios:

- Se obtuvieron 21 mg del hemiaminal **4** a partir de 63 mg de la amida desprotegida **3'a** empleando AuCl como catalizador.
- Se obtuvieron 12,5 mg del hemiaminal **4** a partir de 50 mg de la amida desprotegida **3'a** empleando Au(PPh₃)OTf como catalizador. Se observó únicamente un 50% de conversión.
- Eluyente para la columna [*n*-hexano:AcOEt] 20:1.

***N*-Bencil-3,3-difluoro-1*H*-pirrol-2(3*H*)-ona (5).**



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₉ F ₂ NO ₂
Masa molecular (g/mol):	209,0652
Rendimiento (%):	5 (Au(PPh ₃)OTf)
Punto de Fusión:	95-96 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.52 (s, 1H), 5.36 (dt, *J* = 1.0, 4.0 Hz, 1H), 6.58 (dt, *J* = 1.0, 4.2 Hz 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 45.0, 101.6 (t, ²*J*_{CF} = 45.7 Hz), 112.0 (t, ¹*J*_{CF} = 247.4 Hz), 126.8, 127.3, 128.1, 133.5, 140.0 (t, ³*J*_{CF} = 10.4 Hz), 160.5 (t, ²*J*_{CF} = 30.2 Hz).

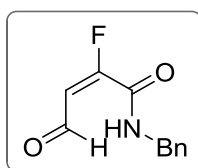
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -114.8 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₁H₉F₂NO: 209.0652; encontrada: 209.0651.

Comentarios:

- Este producto únicamente se obtuvo como producto secundario cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo de THF.
- Se obtuvieron 2 mg de la lactama **5** a partir de 50 mg de la amida desprotegida **3'a**.
- Eluyente para la columna [*n*-hexano:AcOEt] 20:1.

***(E)*-N-Bencil-2-fluoro-4-oxo-2-butenamida (6).**



Estado físico:	aceite transparente
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₀ FNO ₂
Masa molecular (g/mol):	207
Rendimiento (%):	10 (Au(PPh ₃)OTf)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.58 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 6.49 (dd, *J*¹_{HF} = 33 Hz, *J*²_{HH} = 7.5 Hz, 1H), 6.68-6.86 (sa, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H), 10.11 ppm (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

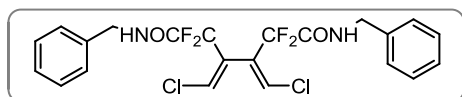
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -120.3 ppm (dd, *J*²_{HF} = 33 Hz, *J*²_{HH} = 3 Hz, 1F).

1.3.3.2. Complejos de Au(III): Obtención de los dímeros 7 y 9a.

Procedimiento general

Sobre una disolución de la amida **3'** o la cetona **8'a** (0,5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (0,2 M) se adicionaron 0,3 equivalentes de AuX₃. La suspensión se agitó en un tubo sellado a 70 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Seguidamente, la reacción se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del crudo obtenido se llevó a cabo mediante columna *flash* [*n*-hexano: dietil éter] (7:3).

(3Z,4Z)-N¹,N⁶-Dibencil-3,4-bis(clorometilen)-2,2,5,5-tetrafluorohexanodiamida (7a).



Estado físico:	sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ F ₄ N ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	488,0681
Rendimiento (%):	43
Punto de fusión:	108-110 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.52 (d, *J*= 5.7 Hz, 4H), 6.78 (s, 2H), 6.89 (sa, 2H), 7.28-7.39 (m, 10H).

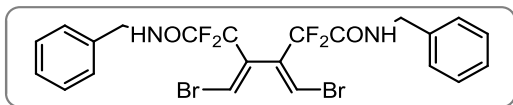
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.7, 112.0 (t, ¹*J*_{CF}= 256.0 Hz), 127.9, 128.0, 129.7 (t, ³*J*_{CF}= 3.5 Hz), 131.4 (t, ²*J*_{CF}= 29.3 Hz), 136.4, 162.4 (t, ²*J*_{CF}= 29.9 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -101.3 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₂H₁₈Cl₂F₄N₂O₂: 488.0681, encontrada: 488.0687.

Comentarios: - Se obtuvieron 15 mg de dieno **7a** a partir de 30 mg de amida **3'a**.

(3Z,4Z)-N¹,N⁶-Dibencil-3,4-bis(bromometilen)-2,2,5,5-tetrafluorohexanodiamida (7b).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₁₈ Br ₂ F ₄ N ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	575,9671
Rendimiento (%):	46

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.52 (d, J= 6 Hz, 4H), 6.89 (sa, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 10H).

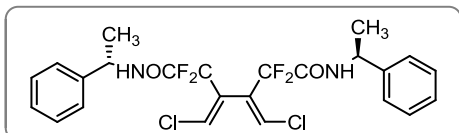
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.8, 112.3 (t, ¹J_{CF}= 256.7 Hz), 118.3 (t, ³J_{CF}= 3.5 Hz), 127.9, 128.0, 128.8, 135.1 (t, ²J_{CF}= 29 Hz), 136.3, 162.2 (t, ²J_{CF}= 29.7 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -100.7 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₂H₁₈Br₂F₄N₂O₂: 575.9671, encontrada: 575.9677.

Comentarios: - Se obtuvieron 127 mg de dieno **7b** a partir de 200 mg de amida **3'a**.

(3Z,4Z)-3,4-Bis(clorometilen)-N¹,N⁶-bis[(S)-1-feniletil]-2,2,5,5-tetrafluorohexanodiamida (7c).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ F ₄ N ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	516,0994
Rendimiento (%):	50
Rotación específica [α]_D²⁵:	-125.9 (c 1.0; CHCl ₃).

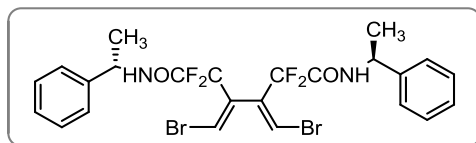
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.57 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 5.11 (dc, J₁= 7.5 Hz, J₂= 6.9 Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.82 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.38 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 21.1, 49.5, 112.0 (t, ¹J_{CF}= 256.5 Hz), 126.2, 127.8, 128.8, 129.7 (t, ³J_{CF}= 3.3 Hz), 131.3 (t, ²J_{CF}= 28.6 Hz), 141.4, 161.5 (t, ²J_{CF}= 30 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -101.3 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₄H₂₂Cl₂F₄N₂O₂: 516.0994, encontrada: 516.0999.

Comentarios: - Se obtuvieron 62 mg de dieno **7c** a partir de 100 mg de amida **3' b**.

(3Z,4Z)-3,4-Bis(bromometilen)-N¹,N⁶-bis[(S)-1-feniletíl]-2,2,5,5-tetrafluorohexanodiamida (7d).


Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₂₂ Br ₂ F ₄ N ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	603,9984
Rendimiento (%):	47
Punto de fusión:	135-137 °C
Rotación específica [α]_D²⁵:	-105.6 (c 1.0; CHCl ₃).

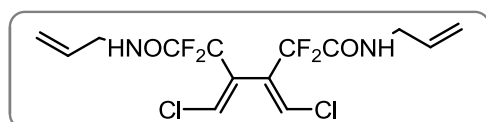
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 5.13 (dc, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.27-7.39 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 21.0, 49.6, 112.3 (t, ¹*J*_{CF} = 257 Hz), 118.5 (t, ³*J*_{CF} = 3.6 Hz), 126.3, 127.8, 128.8, 135.0 (t, ²*J*_{CF} = 29 Hz), 141.3, 161.3 (t, ²*J*_{CF} = 29.7 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -100.7 (s, 4F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₄H₂₂Br₂F₄N₂O₂: 603.9984, encontrada: 604.0012.

Comentarios: - Se obtuvieron 68 mg de dieno **7d** a partir de 100 mg de amida **3'b**.

(3Z,4Z)- N¹,N⁶-Dialil-3,4-bis(clorometilen)-2,2,5,5-tetrafluorohexanodiamida (7e).


Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ F ₄ N ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	388,0368
Rendimiento (%):	48

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.98 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 5.8 Hz, 4H), 5.22 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz, *J*₃ = 1.3 Hz, 2H), 5.27 (ddt, *J*₁ = 10.3 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz, *J*₃ = 1.3 Hz, 2H), 5.85 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz, *J*₂ = 10.3 Hz, *J*₃ = 5.8 Hz, 2H), 6.72 (sa, 2H), 6.77 (s, 2H).

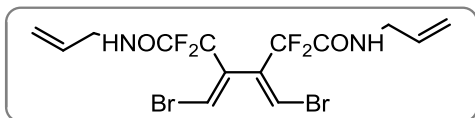
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 42.0, 112.0 (t, ¹*J*_{CF} = 256.3 Hz), 117.7, 129.7 (t, ³*J*_{CF} = 3.2 Hz), 131.3 (t, ²*J*_{CF} = 29.7 Hz), 132.3, 162.3 (t, ²*J*_{CF} = 30.1 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -101.3 (s, 4F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₄Cl₂F₄N₂O₂: 388.0368, encontrada: 388.0368.

Comentarios: - Se obtuvieron 12 mg de dieno **7e** a partir de 21 mg de amida **3'c**.

(3Z,4Z)-N¹,N⁶-Dialil-3,4-bis(bromometileno)-2,2,5,5-tetrafluorohexanodiamida (7f).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₄ Br ₂ F ₄ N ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	475,9384
Rendimiento (%):	40

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.96 (dd, $J_1 = J_2 = 5.7$ Hz, 4H), 5.20 (ddt, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, $J_3 = 1.3$ Hz, 2H), 5.27 (ddt, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, $J_3 = 1.3$ Hz, 2H), 5.84 (ddt, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 5.7$ Hz, 2H), 6.76 (sa, 2H), 7.03 (s, 2H).

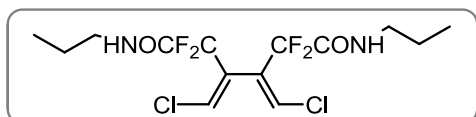
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 42.0, 112.3 (t, $^1J_{CF} = 256.7$ Hz), 117.8, 118.2 (t, $^3J_{CF} = 3.5$ Hz), 132.3, 135.0 (t, $^2J_{CF} = 29.3$ Hz), 162.4 (t, $^2J_{CF} = 29.9$ Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -100.8 (s, 4F).

EMAR (FAB): Calculada para (M+1) C₁₄H₁₄Br₂F₄N₂O₂: 476.9436, encontrada: 476.9428.

Comentarios: - Se obtuvieron 60 mg de dieno **7f** a partir de 100 mg de amida **3'c**.

(3Z,4Z)-3,4-Bis(clorometileno)-2,2,5,5-tetrafluoro-N¹,N⁶-dipropilhexanodiamida (7g).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ F ₄ N ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	392,0681
Rendimiento (%):	41

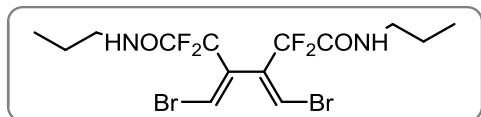
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.94 (t, $J = 7$ Hz, 6H), 1.59 (tc, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 4H), 3.30 (dt, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 4H), 6.68 (sa, 2H), 6.75 (s, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 11.2, 22.3, 41.4, 112.0 (t, $^1J_{CF} = 256.2$ Hz), 129.5 (t, $^3J_{CF} = 3.2$ Hz), 131.4 (t, $^2J_{CF} = 29.5$ Hz), 162.5 (t, $^3J_{CF} = 29.5$ Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -101.3 (s, 4F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₈Cl₂F₄N₂O₂: 392.0681, encontrada: 392.0675.

Comentarios: - Se obtuvieron 14 mg de dieno **7g** a partir de 27 mg de amida **3'd**.

(3Z,4Z)-3,4-Bis(bromometileno)-2,2,5,5-tetrafluoro-N¹,N⁶-dipropilhexanodiamida (7h).


Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₈ Br ₂ F ₄ N ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	479,9671
Rendimiento (%):	40

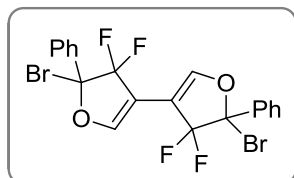
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.96 (t, J = 7 Hz, 6H), 1.61 (tc, J₁ = J₂ = 7 Hz, 4H), 3.31 (dt, J₁ = J₂ = 7 Hz, 4H), 6.67 (sa, 4H), 7.01 (s, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 11.3, 22.3, 41.5, 112.3 (t, ¹J_{CF} = 256.6 Hz), 117.9 (t, ³J_{CF} = 3.6 Hz), 135.2 (t, ²J_{CF} = 28.9 Hz), 162.3 (t, ³J_{CF} = 29.5 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -100.8 (s, 4F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₈Br₂F₄N₂O₂: 479.9671, encontrada: 479.9802.

Comentarios: - Se obtuvieron 60 mg de dieno **7h** a partir de 100 mg de amida **3'd**.

5,5'-Dibromo-4,4,4',4'-tetrafluoro-5,5'-difenil-4,4',5,5'-tetrahidro-3,3'-bifurano (9)


Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₁₂ Br ₂ F ₄ O ₂
Masa molecular (g/mol):	517,9140
Rendimiento (%):	43
Punto de Fusión:	97-99 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.12 (sa, 2H), 7.43-7.48 (m, 6H), 7.62-7.67 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 103.2 (ddd, ¹J_{CF} = 301.6 Hz; ²J_{CF} = 28.9 Hz; ²J_{CF} = 24.5 Hz), 104.0 (dd, ²J_{CF} = 22.0 Hz; ²J_{CF} = 11.9 Hz), 104.4 (dd, ²J_{CF} = 22.2 Hz; ²J_{CF} = 12.0 Hz), 126.3, 126.4, 128.3, 128.5, 130.2, 130.3, 133.6 (dd, ³J_{CF} = ³J_{CF} = 2.6 Hz), 146.5-146.7 (m), 153.1 (dd, ²J_{CF} = ²J_{CF} = 10.8 Hz).

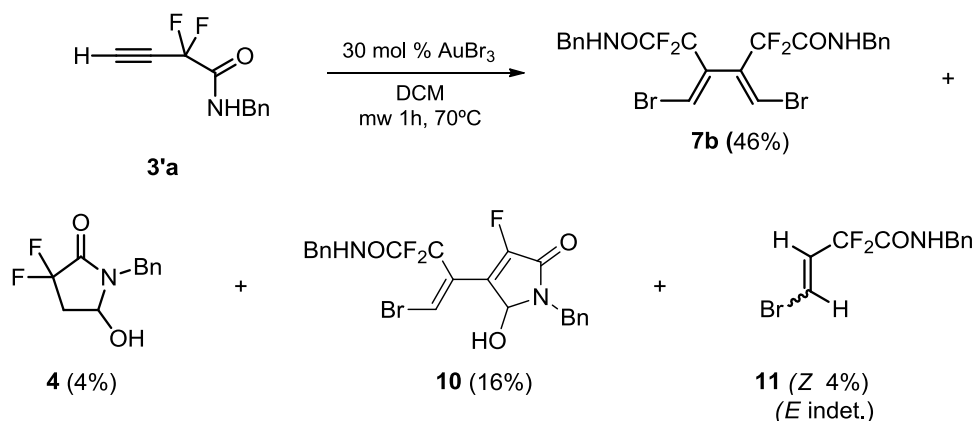
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -90.9 (d, J_{FF} = 234.7 Hz, 2F), -99.4 (d, J_{FF} = 234.7 Hz, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₀H₁₂Br₂F₄O₂: 517.9138, encontrada: 517.9140.

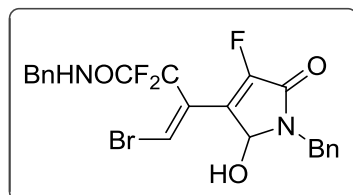
Comentarios: - Se obtuvieron 15 mg de producto **9a** como sólido blanco a partir de 25 mg de cetona **8'a** de partida.

Caracterización de los productos secundarios en la reacción de **3'a** catalizada por sales de Au(III).

Con el fin de elaborar una propuesta mecanística coherente a la formación de los dímeros **7**, se llevó a cabo un experimento sobre la amida **3'a** (1,43 mmol) para poder identificar los productos secundarios minoritarios. Además de obtenerse 192 mg de dieno **7b** (46%), se obtuvieron 112 mg de **10** (16%), 14 mg de **4** (4%) y 17 mg de **5** (4%).



(Z)-N-Bencil-3-(1-bencil-4-fluoro-2-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-bromo-2,2-difluoro-3-butenamida (10).

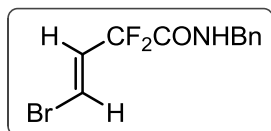


Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₁₈ BrF ₃ N ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	494,0453
Rendimiento (%):	16

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	4.33 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J ₁ = 14.5 Hz, J ₂ = 15.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, J ₁ = 14.5 Hz, J ₂ = 5.8 Hz, 1H) 4.98 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J ₁ = 6.8 Hz, J ₂ = 3.8 Hz, J ₃ = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (sa, 1H), 7.08 (dd, J ₁ = 3.4 Hz, J ₂ = 1.9 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 10H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	43.4, 44.1, 78.0 (dd, ³ J _{CF} = 8.4 Hz, ⁴ J _{CF} = 5.2 Hz), 112.8 (dd, ¹ J _{CF} = 252.3 Hz, ¹ J _{CF} = 262.0 Hz), 119.4 (m), 125.2, 127.8, 128.0, 128.4, 128.8, 129.0, 135.5, 136.1, 150.3 8 (d, ¹ J _{CF} = 291.3 Hz), 160.6 (d, ² J _{CF} = 31 Hz), 163.1 (t, ² J _{CF} = 29.3 Hz).
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):	-98.9 (d, ¹ J _{FF} = 272.1 Hz, 1F), -101.9 (dddd, ¹ J _{FF} = 272.1 Hz, ⁵ J _{FF} = 4.6 Hz, J _{FH} = 3.4 Hz, J _{FH} = 2.0 Hz, 1F), -137.4 (dddd, ⁵ J _{FF} = 4.6 Hz, ⁵ J _{FF} = 2 Hz, J _{FH} = 6.8 Hz, J _{FH} = 1.8 Hz, 1F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₂H₁₈BrF₃N₂O₃: 494.0453, encontrada: 494.0462.

Comentarios: - Eluyente para la purificación [n-hexano:dietil éter] (7:3).

(Z)-N-Bencil-4-bromo-2,2-difluoro-3-butenamida (11).

Estado físico: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₁₁H₁₀BrF₂NO

Masa molecular (g/mol): 288,9914

Rendimiento (%): 4

Punto de fusión: 65-67 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.54 (d, *J*= 5.7 Hz, 2H), 6.66 (dt, *J*₁= 11.6 Hz, *J*₂= 8.4 Hz, 1H), 6.74 (sa, 1H), 6.78 (dt, *J*₁= 8.4 Hz, *J*₂= 1.5 Hz), 7.30-7.40 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.7, 113.1 (t, ¹*J*_{CF}= 248.6 Hz), 115.5 (t, ³*J*_{CF}= 9.9 Hz), 127.4 (t, ²*J*_{CF}= 28.0 Hz), 127.9, 128.0, 128.9, 136.4, 162.6 (t, ²*J*_{CF}= 30.0 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -100.8 (d, *J*_{FH}= 11.6 Hz, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₁H₁₀BrF₂NO: 288.9914, encontrada: 288.9919.

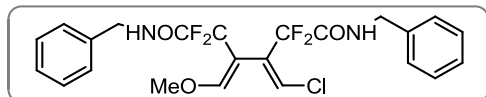
Comentarios: - Eluyente para la purificación [*n*-hexano:dietil éter] (7:3).

1.3.4. Reactividad de los dienos 7.
1.3.4.1. Desimetrización de los dienos 7: Obtención de los alcoxiderivados 16.
Procedimiento general

A una disolución de dieno **7** (40 mmol) en THF anhidro (0,1 M) a 0 °C se adicionó gota a gota una disolución 0,5 M de MeO-Na⁺/MeOH (100 mmol) (*Vía A*) o EtO-Na⁺/EtOH 21% p/v (200 mmol) (*Vía B*) y se dejó agitando a dicha temperatura (*Vía A*) o a temperatura ambiente (*Vía B*) durante las horas especificadas en la Tabla 1.5 del apartado de Discusión para cada dieno. En algún caso de los metoxiderivados, para que la reacción concluyese, fue necesario dejar calentar hasta temperatura ambiente durante algunas horas (ver Tabla 1.5).

Transcurrido ese tiempo, la reacción se hidrolizó con 50 mL de H₂O desionizada y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente a la filtración y eliminación de todos los disolventes a vacío, el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía *flash* en columna empleando una mezcla [*n*-hexano:AcOEt] (3:1) como eluyente.

(3Z,4Z)-N¹,N⁶-dibencil-3-(clorometilen)-2,2,5,5-tetrafluoro-4-(metoximetilen)hexanodiamida (16a).



Estado físico: aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₃H₂₁ClF₄N₂O₃

Masa molecular (g/mol): 484,1177

Rendimiento (%): 94

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.61 (s, 3H), 4.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.86 (sa, 1H), 6.98 (sa, 1H), 7.29-7.38 (m, 10H).

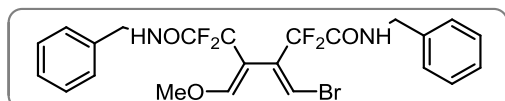
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.5, 43.7, 61.7, 106.8 (t, ²*J*_{CF} = 27.6 Hz), 112.6 (t, ¹*J*_{CF} = 255.8 Hz), 113.0 (t, ¹*J*_{CF} = 252.9 Hz), 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.5 (t, ³*J*_{CF} = 5.2 Hz), 136.6, 137.2, 155.4 (t, ³*J*_{CF} = 6.3 Hz), 162.9 (t, ²*J*_{CF} = 29.8 Hz), 163.9 (t, ²*J*_{CF} = 31.0 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -109.99 (s, 2F), -111.13 (s, 2F).

EMAR (FAB): Calculada para (M+1) C₂₃H₂₁ClF₄N₂O₃: 485.1255, encontrada: 485.1254.

Comentarios: - Se obtuvieron 28 mg de dieno desimetrizado **16a** a partir de 30 mg de dieno de partida **7a**.

(3Z,4Z)-N¹,N⁶-Dibencil-3-(bromometilen)-2,2,5,5-tetrafluoro-4-(metoximetilen)hexanodiamida (16b).



Estado físico: aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₃H₂₁BrF₄N₂O₃

Masa molecular (g/mol): 528,0672

Rendimiento (%): 85

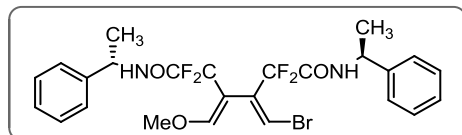
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.6 (s, 3H), 4.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (sa, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (sa, 1H), 7.28-7.38 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.5, 43.7, 61.7, 108.1 (t, ²*J*_{CF} = 28.2 Hz), 112.8 (t, ¹*J*_{CF} = 252.3 Hz), 113.0 (t, ¹*J*_{CF} = 255.2 Hz), 117.2 (t, ²*J*_{CF} = 5.7 Hz), 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.7, 128.8, 132.6, (t, ²*J*_{CF} = 27.6 Hz), 136.6, 137.2, 155.1 (t, ³*J*_{CF} = 6.3 Hz), 162.7 (t, ²*J*_{CF} = 29.9 Hz), 163.9 (t, ³*J*_{CF} = 30.4 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -120.6 (s, 2F), -121.2 (s, 2F).

EMAR (FAB): Calculada para (M+1) C₂₃H₂₁BrF₄N₂O₃: 529.0749, encontrada: 529.0758.

Comentarios: - Se obtuvieron 22 mg de dieno desimetrizado **16b** a partir de 30 mg de dieno de partida **7b**.

(3Z,4Z)-N¹,N⁶-Bis[(S)-feniletil]-3-(bromometilen)-2,2,5,5-tetrafluoro-4-(metoximetilen)hexanodiamida (16c).


Estado físico: aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₅H₂₅BrF₄N₂O₃

Masa molecular (g/mol): 556,0985

Rendimiento (%): 88

Rotación específica [α]_D²⁵: -95.7 (c 1.0, CHCl₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 3.53 (s, 3H), 6.12 (dc, J₁ = J₂ = 7.3 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.78 (da, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.89 (da, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 10H).

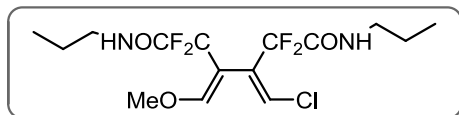
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 21.2, 21.3, 49.0, 49.5, 61.5, 108.1 (t, ²J_{CF} = 29.6 Hz), 112.7 (t, ¹J_{CF} = 251.4 Hz), 112.9 (t, ¹J_{CF} = 255.8 Hz), 117.1 (t, ³J_{CF} = 5.5 Hz), 126.2, 126.3, 127.6, 127.8, 128.6, 128.7, 132.5 (t, ²J_{CF} = 28.0 Hz), 141.6, 142.1, 155.0 (t, ³J_{CF} = 6.6 Hz), 161.8 (t, ²J_{CF} = 29.1 Hz), 162.9 (t, ²J_{CF} = 30.2 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -99.4 (d, J_{FF} = 269.4 Hz, 1F), -100.5 (d, J_{FF} = 269.4 Hz, 1F), -100.4 (d, J_{FF} = 270.0 Hz, 1F), -101.2 (d, J_{FF} = 270.0 Hz, 1F).

EMAR (FAB): Calculada para (M+1) C₂₅H₂₆BrF₄N₂O₃: 557.1062, encontrada: 557.1069.

Comentarios: - Se obtuvieron 24 mg de dieno desimetrizado **16c** a partir de 30 mg de dieno de partida **7c**.

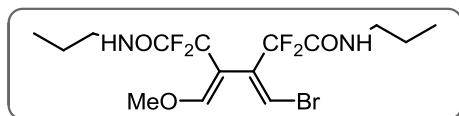
(3Z,4Z)-3-(Clorometilen)-2,2,5,5-tetrafluoro-4-(metoximetilen)- N¹,N⁶-dipropilhexanodiamida (16d).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₂₁ ClF ₄ N ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	388,1177
Rendimiento (%):	60

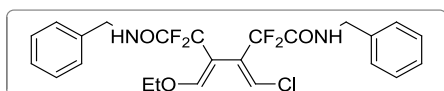
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (ppm):	0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.58 (tc, J ₁ = J ₂ = 7.2 Hz, 4H), 3.29 (dt, J ₁ = 6.6 Hz, J ₂ = 13.2 Hz, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.57 (sa, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.72 (sa, 1H),
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75.5 MHz) δ (ppm):	11.1, 11.2, 22.3, 22.4, 41.3, 41.4, 61.7, 106.8 (t, ² J _{CF} = 28.7 Hz), 112.5 (t, ¹ J _{CF} = 254.6 Hz), 112.9 (t, ¹ J _{CF} = 251.7 Hz), 128.3 (t, ³ J _{CF} = 6.3 Hz), 130.2 (t, ² J _{CF} = 28.7 Hz), 155.3 (t, ³ J _{CF} = 6.3 Hz), 163.0 (t, ² J _{CF} = 29.9 Hz), 164.0 (t, ² J _{CF} = 29.9 Hz).
¹⁹ F-RMN (CDCl ₃ , 282.4 MHz) δ (ppm):	-110.05 (s, 2F), -111.15 (s, 2F).
EMAR (FAB):	Calculada para (M+1) C ₁₅ H ₂₂ ClF ₄ N ₂ O ₃ : 389.1255, encontrada: 389.1253.
Comentarios:	- Se obtuvieron 20 mg de dieno desimetrizado 16d a partir de 35 mg de dieno de partida 7g .

(3Z,4Z)-3-(Bromometilen)-2,2,5,5-tetrafluoro-4-(metoximetilen)- N¹,N⁶-dipropilhexanodiamida (16e).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₂₁ BrF ₄ N ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	432,0672
Rendimiento (%):	65

¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (ppm):	0.94 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.59 (m, 4H), 3.28 (dd, J ₁ = 13.5 Hz; J ₂ = 6.6 Hz, 2H), 3.30 (dd, J ₁ = 13.2 Hz; J ₂ = 6.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.57 (sa, 1H), 6.73 (sa, 1H), 3.75 (s, 1H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75.5 MHz) δ (ppm):	11.1, 11.2, 22.2, 22.3, 41.2, 41.3, 61.6, 108.1 (t, ² J _{CF} = 27.8Hz), 112.7 (t, ¹ J _{CF} = 251.6 Hz), 112.9 (t, ¹ J _{CF} = 254.8 Hz), 116.8 (t, ³ J _{CF} = 5.4 Hz), 138.8 (t, ² J _{CF} = 28Hz), 155.0 (t, ³ J _{CF} = 6.1Hz), 162.7 (t, ² J _{CF} = 29.3 Hz), 163.9 (t, ² J _{CF} = 30.2 Hz).
¹⁹ F-RMN (CDCl ₃ , 282.4 MHz) δ (ppm):	-109.9 (s, 2F), -110.6 (s, 2F).
EMAR (EI ⁺):	Calculada para (M+1) C ₁₅ H ₂₂ BrF ₄ N ₂ O ₃ : 433.0750, encontrada: 433.0755.
Comentarios:	- Se obtuvieron 30 mg de dieno desimetrizado 16e a partir de 35 mg de dieno de partida 7h .

(3Z,4Z)-N¹,N⁶-Dibencil-3-(clorometilen)-2,2,5,5-tetrafluoro-4-(etoximetilen)hexanodiamida (16f).

Estado físico: aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₄H₂₃ClF₄N₂O₃
Masa molecular (g/mol): 498,1333

Rendimiento (%): 55

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.88 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.84 (sa, 1H), 6.96 (sa, 1H).

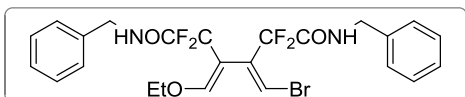
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):

 15.0, 43.6, 43.7, 70.6, 106.5 (t, ²*J*_{CF} = 28.7 Hz), 112.6 (t, ¹*J*_{CF} = 254.3 Hz), 113.1 (t, ¹*J*_{CF} = 251.5 Hz), 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 128.4 (t, ³*J*_{CF} = 4.97 Hz), 128.7, 128.8, 130.2 (t, ²*J*_{CF} = 27.6 Hz), 136.6, 137.0, 154.2 (t, ³*J*_{CF} = 7.2 Hz), 163.0 (t, ²*J*_{CF} = 29.8 Hz), 164.0 (t, ²*J*_{CF} = 30.4 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -100.9 (s, 2F), -102.1 (s, 2F).

EMAR (FAB): Calculada para (M+1) C₂₄H₂₄ClF₄N₂O₃: 499.1411 encontrada: 499.1432.

Comentarios: - Se obtuvieron 11 mg de dieno desimetrizado **16f** a partir de 20 mg de dieno de partida **7a**.

(3Z,4Z)-N¹,N⁶-Dibencil-3-(bromometilen)-2,2,5,5-tetrafluoro-4-(etoximetilen)hexanodiamida (16g).

Estado físico: aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₄H₂₃BrF₄N₂O₃
Masa molecular (g/mol): 542,0828

Rendimiento (%): 50

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

 1.15 (t, *J* = 7.15 Hz, 3H), 3.87 (c, *J* = 7.15 Hz, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.85 (sa, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98 (sa, 1H), 7.27-7.37 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

 15.0, 43.6, 43.7, 70.6, 112.9 (t, ¹*J*_{CF} = 244.2 Hz), 113.0 (t, ¹*J*_{CF} = 240.8 Hz), 117.1 (t, ³*J*_{CF} = 5.2 Hz), 127.8, 127.8, 127.9, 128.7, 128.8, 136.6, 137.0, 153.9 (t, ³*J*_{CF} = 6.3 Hz), 162.8 (t, ²*J*_{CF} = 30.0 Hz), 164.0 (t, ²*J*_{CF} = 31.0 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -98.2 (s, 2F), -98.5 (s, 2F).

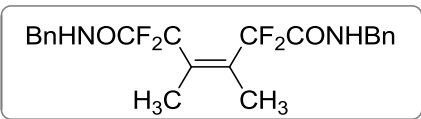
EMAR (FAB): Calculada para (M+1) C₂₄H₂₄BrF₄N₂O₃: 543.0906, encontrada: 543.0911.

Comentarios: - Se obtuvieron 9,5 mg de dieno desimetrizado **16g** a partir de 20 mg de dieno de partida **7b**.

1.3.4.2. Reacciones de hidrogenación de los dienos 7a y b.*Procedimiento general.*

En un reactor a presión se preparó una disolución de dieno 7 (0,1 mmol) en 5 mL MeOH anhidro y sobre ella se añadió el catalizador de Pd(C) (0,01 mmol, 10 mol %). A continuación, esta mezcla se sometió a una presión de H₂ de 15 atm. Y se dejó reaccionar durante 20 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se filtró a vacío para eliminar los restos de catalizador y el disolvente se evaporó a baja presión. No fue necesaria la posterior purificación del crudo de reacción.

(Z)-N¹,N⁶-Dibencil-2,2,5,5-tetrafluoro-3,4-dimetil-3-hexenodiamida (17).

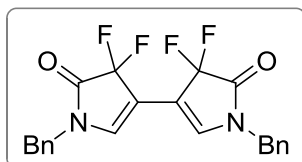
	Estado físico:	aceite incoloro
	Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₂
	Masa molecular (g/mol):	422,1617
	Rendimiento (%):	80-85
¹H-RMN (CD₃COCD₃, 300 MHz) δ (ppm):	1.92 (t, J= 2.2 Hz, 6H), 4.49 (d, J= 6.2 Hz, 4H), 7.22-7.37 (m, 10H).	
¹³C-RMN (CD₃COCD₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	16.4 (t, ³ J _{CF} = 4.4 Hz), 44.6, 117.3 (t, ¹ J _{CF} = 253.6 Hz), 135.3 (t, ² J _{CF} = 23 Hz), 129.0, 129.4, 130.3, 140.1, 164.9 (t, ² J _{CF} = 31.3 Hz).	
¹⁹F-RMN (CD₃COCD₃, 282.4 MHz) δ (ppm):	-122.247 (s, 4F).	
EMAR (EI⁺):	Calculada para (M ⁺) C ₂₂ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₂ : 422.1617, encontrada: 422.1606.	
Comentarios:	<ul style="list-style-type: none">- Eluyente para la purificación [<i>n</i>-hexano:AcOEt] (10:1).- Se obtuvieron 55,4 mg de la olefina 17 a partir de 80 mg de dieno de partida 7a.- Se obtuvieron 12,5 mg de la olefina 17 a partir de 20 mg de dieno de partida 7b.	

1.3.4.3 Reacciones catalizadas por CuI. Acoplamiento de Ullman.

Procedimiento general.

Una disolución de CuI (0,02 mmol, 20 mol %), Cs₂CO₃ (0,3 mmol) y los correspondientes 1,3-dienos **7** o **16** (0,1 mmol) en tolueno anhidro (0,09 M) se calienta en un tubo sellado a 80 °C durante 15 horas. Una vez confirmada la formación del producto por CCF, se procedió a la hidrólisis con agua destilada (5 mL) y extracción con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de sal común (5 mL) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Tras la completa evaporación de los disolventes a vacío, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna *flash* empleando una mezcla [*n*-hexano:AcOEt] (5:1) como eluyente.

1,1'-Dibencil-4,4,4',4'-tetrafluoro-1*H*,1*H'*-3,3'-bipirrol-5,5'(4*H*,4*H'*)-diona (**18b**).



Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₁₆ F ₄ N ₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	416,1148
Rendimiento (%):	47
Punto de fusión:	198-200 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4.63 (s, 4H), 6.68 (t, *J*_{HF}= 1.3 Hz, 2H), 7.21-7.41 (m, 10H).

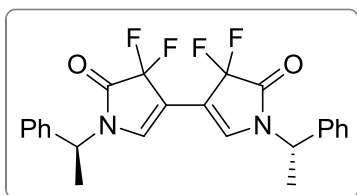
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 46.4, 106.1 (t, ²*J*_{CF}= 20.9 Hz), 111.9 (t, ¹*J*_{CF}= 251.7 Hz), 127.8, 128.6, 129.3, 132.5 (t, ³*J*_{CF}= 8.2 Hz), 134.1, 164.6 (t, ²*J*_{CF}= 28.7 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -115.8 (t, *J*_{HF}= 1.3 Hz, 4F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₂H₁₆F₄N₂O₂: 416.1148, encontrada: 416.1146.

Comentarios: - Se obtuvieron 17 mg de producto bispirrolidona **18b** a partir de 50 mg de dieno de partida **7b**.

4,4,4',4'-Tetrafluoro-1,1'-bis[(S)-1-feniletil]-1H,1H'-3,3'-bispirrol-5,5'(4H,4H')-diona (18c).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₄H₂₀F₄N₂O₂

Masa molecular (g/mol): 444,1461

Rendimiento (%): 40

Rotación específica [α]^{25D}: -10.6 (c 1.0, CHCl₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.66 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 5.37 (c, J= 7.2 Hz, 1H), 6.66 (t, J= 1.5 Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H).

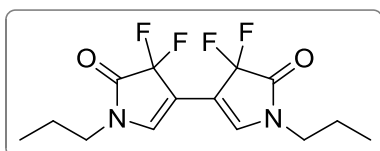
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 18.1, 50.8, 106.3 (t, ²J_{CF}= 27.8 Hz), 112.4 (t, ¹J_{CF}= 252.9 Hz), 126.5, 128.5, 129.1, 30.2 (t, ³J_{CF}= 8.5 Hz), 138.3, 164.3 (t, ²J_{CF}= 29.4 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -115.9 (t, J_{HF}= 1.4 Hz, 4F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₄H₂₀F₄N₂O₂: 444.1461, encontrada: 444.1457.

Comentarios: - Se obtuvieron 14,6 mg de producto bispirrolidona **18c** a partir de 50 mg de dieno de partida **7d**.

4,4,4',4'-Tetrafluoro-1,1'-dipropil-1H,1H'-3,3'-bispirrol-5,5'(4H,4H')-diona (18d).



Estado físico: Sólido amarillo

Fórmula empírica: C₁₄H₁₆F₄N₂O₂

Masa molecular (g/mol): 320,1148

Rendimiento (%): 70

Punto de fusión: 133-135 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 6H), 1.66 (m, 4H), 3.44 (t, J= 7.2 Hz, 4H), 6.76 (t, J= 1.5 Hz, 2H).

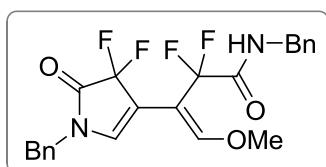
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.9, 21.6, 44.5, 105.8 (t, ²J_{CF}= 21.4 Hz), 112.0 (t, ¹J_{CF}= 252.5 Hz), 132.8 (t, ³J_{CF}= 8.7 Hz), 64.9 (t, ²J_{CF}= 29.4 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -116.1 (t, J_{HF}= 1.7 Hz, 4F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₆F₄N₂O₂: 320.1148, encontrada: 320.1150.

Comentarios: - Se obtuvieron 28,6 mg de producto bispirrolidona **18d** a partir de 50 mg de dieno de partida **7h**.

(Z)-N-Bencil-3-(1-bencil-4,4-difluoro-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2,2-difluoro-4-metoxi-3-enamida (19b).



Estado físico: aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₃H₂₀F₄N₂O₃

Masa molecular (g/mol): 448,1410

Rendimiento (%): 65

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.61 (s, 3H), 4.49 (d, J= 6 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.66 (sa, 1H), 6.73 (t, J_{HF}= 2.1 Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 10H).

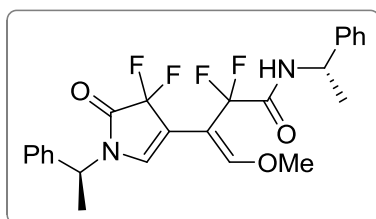
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 43.6, 46.3, 61.8, 103.6 (t, ²J_{CF}= 25.3 Hz), 108.7 (t, ²J_{CF}= 21.8 Hz), 112.7 (t, ¹J_{CF}= 251.6 Hz), 114.3 (t, ¹J_{CF}= 251.6 Hz), 127.8, 127.9, 127.9, 128.4, 128.8, 129.1, 133.6 (t, ³J_{CF}= 7.8 Hz), 134.5, 137.1, 151.6 (t, ³J_{CF}= 6.4 Hz), 163.6 (t, ²J_{CF}= 29.6 Hz), 164.6 (t, ²J_{CF}= 29.6 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -100.9 (s, 2F), -113.7 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₃H₂₀F₄N₂O₃: 448.1410, encontrada: 448.1415.

Comentarios: - Se obtuvieron 11 mg de pirrolidona **19b** a partir de 20 mg de dieno de partida **16b**.

(Z)-3-(4,4-Difluoro-5-oxo-1-[(S)-1-feniletil]-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2,2-difluoro-4-metoxi-N-[(S)-1-feniletil]-3-butenamida (19c).



Estado físico: aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₅H₂₄F₄N₂O₃

Masa molecular (g/mol): 476,1723

Rendimiento (%): 41 (conv. 75%)

Rotación específica [α]²⁵_D: -94.02 (c 1.0, CHCl₃)

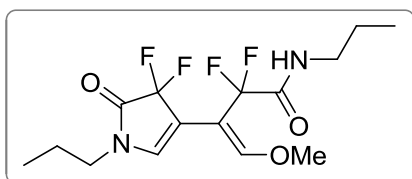
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.54 (d, J= 5.4 Hz, 3H), 1.63 (d, J= 5.4 Hz, 3H), 3.54 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 5.34 (c, J= 5.4 Hz, 1H), 6.56 (da, J= 6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.72 (t, J=1.2 Hz, 1H), 7.25-7.38 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 18.1, 21.3, 49.0, 50.6, 61.6, 103.6 (t, ²J_{CF}= 25.3 Hz), 108.7 (t, ²J_{CF}= 19.7 Hz), 113.1 (t, ¹J_{CF}= 251 Hz), 114.3 (t, ¹J_{CF}= 250.8 Hz), 126.2, 126.6, 127.7, 128.3, 128.8, 129.0, 131.5 (t, ³J_{CF}= 7.3 Hz), 138.7, 141.9, 151.5 (t, ³J_{CF}= 6.4 Hz), 162.7 (t, ²J_{CF}=29.1 Hz), 164.5 (t, ²J_{CF}= 29.6 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -109.9 (d, J_{FF}= 267.4 Hz), -111.15(d, J_{FF}= 67.7 Hz), -123.8 (d, J_{HF}= 9.6 Hz).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₅H₂₄F₄N₂O₃: 476.1723, encontrada: 476.1727.

Comentarios: - Se obtuvieron 13,7 mg de pirrolidona **19c** a partir de 20 mg de dieno de partida **16c**.

(Z)-3-(4,4-Difluoro-5-oxo-1-propil-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2,2-difluoro-4-metoxi-N-propil-3-butenamida (19d).


Estado físico:	aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	352,1410
Rendimiento (%):	60

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	0.92 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.60 (m, 4H), 3.30 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 6.6 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.40 (sa, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.80 (m, 1H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):	10.9, 11.2, 21.6, 22.4, 41.3, 44.3, 61.9, 103.8 (t, ² <i>J</i> _{CF} = 24.8 Hz), 108.4 (t, ² <i>J</i> _{CF} = 20.4 Hz), 112.7 (t, ¹ <i>J</i> _{CF} = 251.0 Hz), 114.3 (t, ¹ <i>J</i> _{CF} = 251.6 Hz), 134.4 (t, ³ <i>J</i> _{CF} = 5.7 Hz), 151.2 (t, ³ <i>J</i> _{CF} = 4.5 Hz), 163.7 (t, ² <i>J</i> _{CF} = 22.2 Hz), 165.0 (t, ² <i>J</i> _{CF} = 22.3 Hz).
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):	-101.13 (s), -114.02 (s).
EMAR (EI⁺):	Calculada para (M ⁺) C ₁₅ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₃ : 352.1410, encontrada: 352.1415.
Comentarios:	- Se obtuvieron 12,6 mg de pirrolidona 19d a partir de 25 mg de dieno de partida 16e .

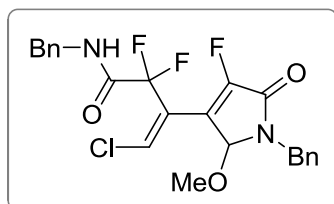
1.3.4.4. Preparación de los compuestos 20 y 21. Reacción con ZnBr₂.
Procedimiento general.

Se prepara una disolución del correspondiente 1,3-dieno (0,10 mmol) en diclorometano anhidro (0,1 M) en un tubo sellado y se le adiciona el ZnBr₂. A continuación, la mezcla se calienta a 90 °C en un baño de aceite durante 2 horas. Una vez comprobada la formación del producto mediante CCF, se hidroliza con agua destilada (5 mL) y se extrae con diclorometano (3 x 5mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (5 mL) y se secan con Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a vacío, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash de sílicagel empleando [*n*-hexano:AcOEt] (5:1) como eluyente.

En el caso de la preparación del compuesto **21**, se llevó a cabo en primer lugar el procedimiento descrito para la reacción de Ullman sobre la amida **16e** (hidrólisis y

extracción incluida) y, posteriormente, el crudo de reacción se redisolvió en diclorometano anhidro para llevar a cabo el procedimiento descrito para las reacciones con ZnBr₂.

(Z)-N-Bencil-3-(1-bencil-4-fluoro-2-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-cloro-2,2-difluoro-3-butenamida (20a).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	464,1115
Rendimiento (%):	70

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.04 (s, 3H), 4.13 (d, J= 14.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 4.96 (d, J= 14.5 Hz, 1H), 5.4 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 6.74 (sa, 1H), 6.92 (s, 1H).

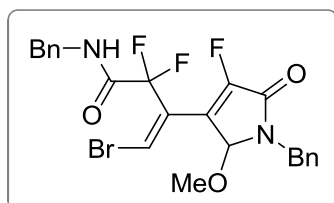
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.8, 43.7, 49.8, 83.3 (dt, ³J_{CF}= 5.9 Hz, ⁴J_{CF}= 2 Hz), 112.9 (t, ¹J_{CF}= 257.7 Hz), 119.0 (td, ³J_{CF}= 1.8 Hz, ⁴J_{CF}= 0.6 Hz), 125.9 (td, ²J_{CF}= 26.4 Hz, ³J_{CF}= 4.9 Hz), 127.9, 128.0, 128.1, 128.6, 128.8, 128.9, 130.4 (dt, ²J_{CF}= 6.4 Hz, ³J_{CF}= 5.2 Hz), 135.6, 136.3, 149.5 (d, ¹J_{CF}= 293.7 Hz), 161.0 (d, ²J_{CF}= 31.6 Hz), 161.7 (t, ²J_{CF}= 29 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -99.1 (dd, J_{FF}= 279.3 Hz, J_{FF}= 17.2 Hz, 1F), -100.8 (dd, J_{FF}= 279.3 Hz, J_{FF}= 17.2 Hz, 1F), -128.1 (ddd, J¹_{FF}= J²_{FF}= 17.2 Hz Hz, J_{FFH}= 6.2 Hz).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₃H₂₀ClF₃N₂O₃: 464.1140, encontrada: 464.1108.

Comentarios: - Se obtuvieron 34 mg de pirrolidona **20a** a partir de 50 mg de dieno de partida **7a**.

(Z)-N-Bencil-3-(1-bencil-4-fluoro-2-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-bromo-2,2-difluoro-3-butenamida (20b).



Estado físico:	aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₂₀ BrF ₃ N ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	508,0609
Rendimiento (%):	92

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.03 (s, 3H), 4.14 (d, J= 15.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 4.94 (d, J= 15.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J_{HF}= 6.0 Hz, 1H), 6.79 (sa, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 10H).

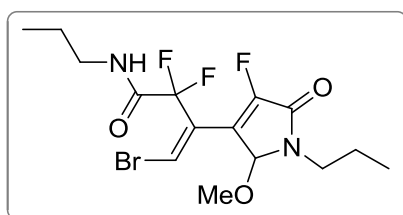
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.7, 43.9, 49.8, 83.3 (d, ³J_{CF}= 5.8 Hz), 113.4 (t, ¹J_{CF}= 258.5 Hz), 119.3 (td, ³J_{CF}=⁴J_{CF}=6.5 Hz), 120.1, 128.0, 128.1, 128.6, 128.9, 135.6, 136.3, 150.0 (d, ¹J_{CF}= 294.0 Hz), 160.8 (d, ²J_{CF}= 31.7 Hz), 161.5 (t, ²J_{CF}= 28.8 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -98.7 (dd, J_{FF}= 278.7 Hz, J_{FF}= 16.7 Hz, 1F), -100.3 (dd, J_{FF}= 278.7 Hz, J_{FF}= 16.7 Hz, 1F), -128.2 (ddd, J¹_{FF}= J²_{FF}= 16.7 Hz, J_{FH}= 6 Hz, 1F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₃H₂₀BrF₃N₂O₃: 508.0609, encontrada: 508.0608.

Comentarios: - Se obtuvieron 44 mg de pirrolidona **20b** a partir de 50 mg de dieno de partida **7b**.

(Z)-4-Bromo-2,2-difluoro-3-(4-fluoro-2-metoxi-5-oxo-1-propil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-N-propil-3-butenamida (20c).



Estado físico: sólido amarillo

Fórmula empírica: C₁₅H₂₀BrF₃N₂O₃

Masa molecular (g/mol): 412,0609

Rendimiento (%): 60

Punto de fusión: 87-89 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.95 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.99 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.65 (m, 4H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.33 (dt, J₁= J₂= 5.1 Hz, 2H), 3.57 (ddd, J₁= 11.7 Hz; J₂= 6.6 Hz; J₃= 5.4 Hz, 1H), 5.57 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 6.53 (sa, 1H), 7.20 (s, 1H).

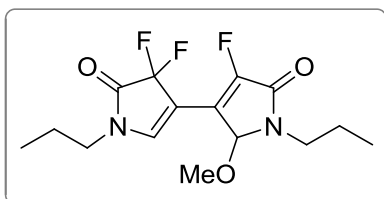
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 11.2, 11.3, 21.3, 22.3, 41.6, 41.8, 49.8, 83.9 (d, ³J_{CF}= 6 Hz), 113.4 (t, ¹J_{CF}= 256.6 Hz), 118.6 (dt, ²J_{CF}= 6.1 Hz; ³J_{CF}= 5.4 Hz), 119.9, 128.5 (td, ²J_{CF}= 26 Hz; ³J_{CF}= 4.6 Hz), 150.0 (d, ¹J_{CF}= 291.7 Hz), 160.9 (d, ²J_{CF}= 31.2 Hz), 161.7 (t, ²J_{CF}= 28.5 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -98.9 (dd, J¹_{FF}= 276.5 Hz, J²_{FF}= 14.9 Hz, 1F), -100.5 (dd, J¹_{FF}= 276.2 Hz, J²_{FF}= 14.9 Hz, 1F), -128.9 (ddd, J¹_{FF}= J²_{FF}= 14.9 Hz, J_{FH}= 6.2 Hz, 1F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₂₀BrF₃N₂O₃: 412.0609, encontrada: 412.0608.

Comentarios: - Se obtuvieron 44 mg de pirrolidona **20c** a partir de 50 mg de dieno de partida **7h**.

4-(4,4-Difluoro-5-oxo-1-propil-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)3-fluoro-5-metoxi-1-propil-1H-pirrol-2(5H)-ona (21).



Estado físico: aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₅H₁₉F₃N₂O₃

Masa molecular (g/mol): 332,1348

Rendimiento (%): 66

Punto de fusión: 87-89 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.94 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.96 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H), 1.67 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.11 (ddd, *J*₁= 14 Hz; *J*₂= 8.4 Hz; *J*₃= 6 Hz, 1H), 3.47 (ddd, *J*₁= 21 Hz; *J*₂= 14 Hz; *J*₃= 7.1 Hz, 1H), 3.49 (ddd, *J*₁= 21 Hz; *J*₂= 14 Hz; *J*₃= 7.2 Hz, 1H), 3.57 (ddd, *J*₁= 15.8 Hz; *J*₂= 8.4 Hz; *J*₃= 7.1 Hz, 1H), 5.51 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 10.9, 11.3, 21.4, 21.8, 41.6, 44.7, 48.5, 82.6 (d, ³*J*_{CF} = 6.9 Hz), 105.7 (td, ²*J*_{CF}=22.4 Hz; ³*J*_{CF}=6.8 Hz), 110.7 (t, ¹*J*_{CF}=252.2 Hz), 114.2, 139.7 (td, ³*J*_{CF} = 8.5 Hz; ⁴*J*_{CF} = 8.5 Hz), 147.0(d, ¹*J*_{CF}=290.2 Hz), 161.8 (d, ²*J*_{CF}=29.7 Hz), 165.3 (t, ²*J*_{CF}= 29.7 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -115.4 (ddd, *J*_{FF}= 13 Hz; *J*_{FH}¹=*J*_{FH}²= 2.1 Hz, 2F), -133.4 (tdd, *J*_{FF}= 13 Hz; *J*_{FH}¹= 5.6 Hz; *J*_{FH}²= 1.3 Hz, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₉F₃N₂O₃: 332.1348, encontrada: 332.1345.

Comentarios: - Se obtuvieron 8 mg de bispirrolidona **21** a partir de 15 mg de dieno de partida **16e**.

Reacciones tándem de metátesis
cruzada de eninos - Diels Alder

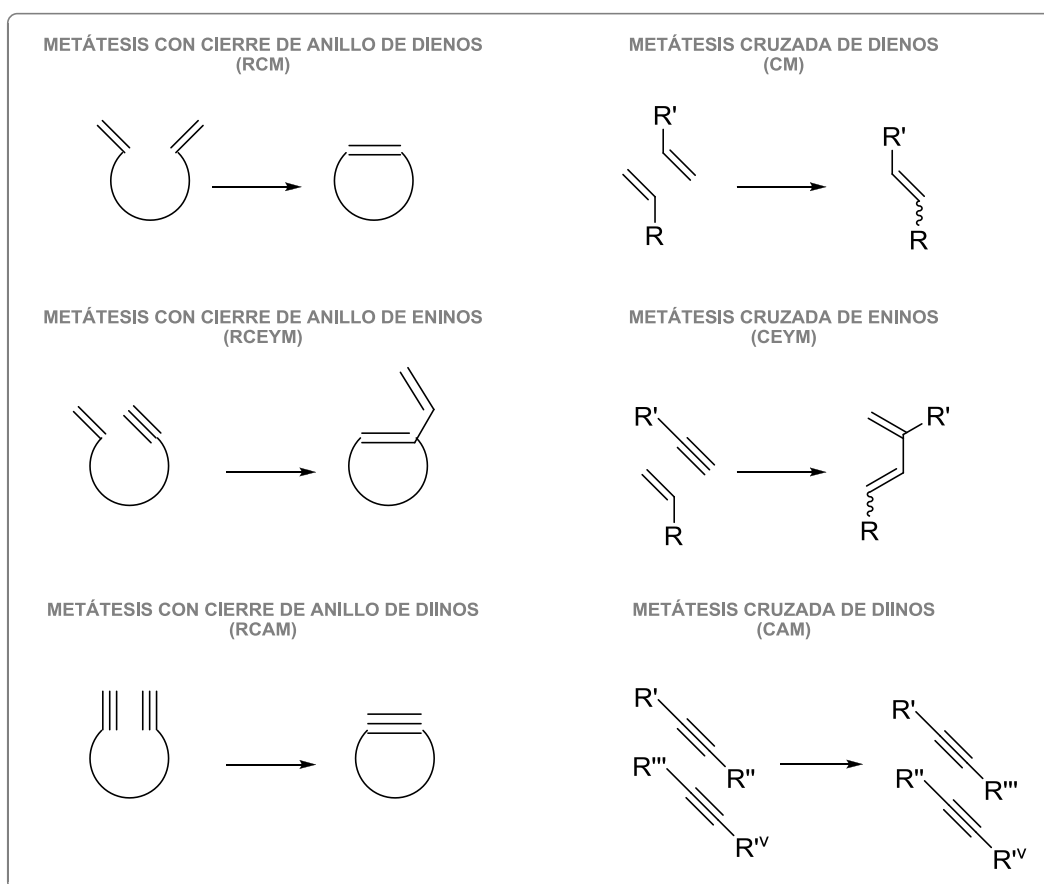
2.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

El arte de la síntesis orgánica ha acompañado al hombre desde sus orígenes. Su reconocimiento como ciencia es, sin embargo, mucho más reciente y coincide con la primera síntesis racional de la urea llevada a cabo por *Wöhler* y sus colaboradores en 1828, siguiendo con la síntesis del ácido acético (*Kolbe*, 1845) o de la glucosa (*Fisher*, 1890). Desde entonces, los enormes progresos que han tenido lugar en este campo se han basado en la capacidad de los químicos orgánicos para desarrollar nuevos métodos de construcción de enlaces carbono-carbono. Descubrimientos como los reactivos de Grignard en 1900, la cicloadición de Diels Alder (1928) o la reacción de Wittig en los años 50, han contribuido a definir la síntesis orgánica tal y como la conocemos hoy. Sólo dos procesos de formación de enlaces C-C han rivalizado en importancia en el último cuarto de siglo con los tres anteriormente mencionados: las reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio y la reacción de metátesis en todas sus variantes. Prueba de la relevancia de esta última ha sido la concesión *ex-aequo* del premio Nobel de química en 2005 a tres de sus más destacados investigadores: *Yves Chauvin*, *Robert H. Grubbs* y *Richard R. Schrock*.

La historia de la metátesis comenzó hace ahora más de cincuenta años y desde entonces ha conseguido elevarse como una de las herramientas más poderosas en síntesis orgánica. Esto es debido, principalmente, a la gran compatibilidad que posee con numerosos grupos funcionales y a la gran variedad de transformaciones que permite llevar a cabo.

La palabra metátesis describe el intercambio de enlaces covalentes entre dos moléculas. En la química de olefinas, este intercambio se refiere a la redistribución de dobles enlaces entre dos alquenos. La metátesis de olefinas ha sido utilizada en la química de polímeros desde hace 40 años aproximadamente. Sin embargo, esta reacción permaneció durante muchos años limitada a olefinas muy sencillas. No fue hasta principios de los 90 cuando unos nuevos catalizadores desarrollados por *Schrock* y *Grubbs* revolucionaron la química orgánica.

La metátesis mediada por carbenos metálicos puede tener lugar bien entre dos alquenos (metátesis de dienos), bien entre un alqueno y un alquino (metátesis de eninos) o bien entre dos alquinos (metátesis de diinos) (Esquema 2.1). Además, esta reacción puede tener lugar de manera intermolecular (metátesis cruzada) o intramolecular (metátesis con cierre de anillo).



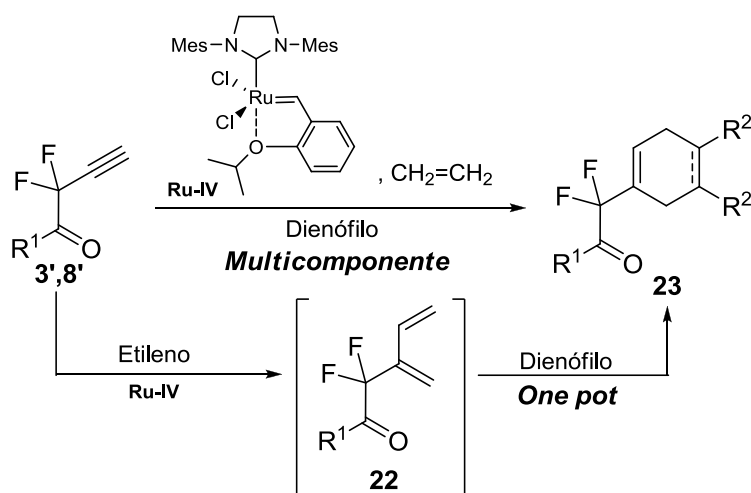
Esquema 2.1

La metátesis de eninos, que implica la reacción entre un alqueno y un alquino para dar lugar a un 1,3-dieno, fue descubierta por *Katz* en 1985 empleando carbenos tipo Fischer de Wolframio.¹⁰⁹ A diferencia de las metátesis de olefinas, promovida por fenómenos entrópicos, la de eninos está gobernada por factores entálpicos ya que durante el proceso no se libera ningún subproducto olefínico, convirtiéndose así en una transformación átomo-económica.

¹⁰⁹ (a) Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2159. (b) Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 737.

Además, la metátesis de eninos ha sido empleada en combinación con otras transformaciones dado que este proceso genera 1,3-dienos que, una vez formados, se convierten en intermedios muy versátiles susceptibles de participar como sustratos de partida en reacciones de cicloadición, ciclopropanación o hidrovinilación.

En este sentido, el presente capítulo tiene como objetivo la evaluación de los compuestos homopropargílicos fluorados previamente obtenidos como sustratos de partida en reacciones de metátesis de eninos. Además, los 1,3-dienos generados serán sometidos a reacciones de Diels Alder frente a diferentes dienófilos y se estudiará la viabilidad de llevar a cabo este proceso tanto “one pot” como *multicomponente* (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

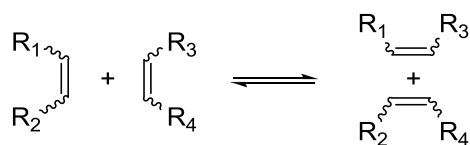
2.2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

2.2.1. La reacción de metátesis de eninos.

Los **1,n-eninos** son versátiles intermedios sintéticos, que juegan un papel muy importante en la síntesis de moléculas complejas, ya que pueden participar en procesos de transposición catalizados por metales dando lugar a productos cíclicos altamente funcionalizados.¹¹⁰ Así, por ejemplo, estos compuestos son los sustratos de partida en la reacción de Pauson-Khand¹¹¹ y se han utilizado en reacciones de transposición electrofílica promovidas por Au y Pt¹¹² originando numerosos derivados bicíclicos. Sin embargo, una de las principales utilidades de estos sustratos es su conversión selectiva en alquencilcicloalquenos conjugados a través de una reacción de metátesis, una de las principales reacciones que permiten crear enlaces carbono-carbono.¹¹³

Como ya se ha comentado con anterioridad, en química, se denomina con el nombre de metátesis a todos aquellos procesos en los que dos entidades moleculares intercambian una parte de sus estructuras.

De un modo más concreto, se denomina metátesis de olefinas o dienos a aquellos procesos en los que dos olefinas intercambian sus fragmentos alquilideno (Esquema 2.3).



Esquema 2.3

¹¹⁰ Ver, por ejemplo: Debleds, O.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1562.

¹¹¹ Lee, H. -W.; Kwong, F. -Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 789.

¹¹² (a) Nieto-Oberhuber, C.; Paz Muñoz, M.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402. (b) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654. (c) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271.

¹¹³ Diver, S. T.; Geissert, A. *J. Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.

El proceso anterior no ocurre espontáneamente y requiere de un catalizador adecuado. Cuando tal catalizador está presente, el proceso puede llegar a ocurrir a velocidades apreciables, incluso a temperaturas próximas a la ambiente.

Además de la metátesis de olefinas, existen otras variantes dependiendo de la naturaleza de los componentes que participan. Así, se denomina metátesis de eninos cuando participan un alqueno y un alquino y metátesis de diinos cuando participan dos alquinos. También, todos estos procesos pueden tener lugar de forma intra- o intermolecular.

En la metátesis de dienos se produce la liberación de etileno, lo cual no ocurre en la metátesis de eninos; la metátesis de eninos es un proceso que transcurre con una gran economía de átomos y en ocasiones, se le relaciona con una migración de grupos alquilideno ya que la parte alquilideno migra desde los carbonos del alqueno a los del alquino.

La metátesis de alquenos ha sido revisada en numerosas ocasiones mientras que la primera revisión de metátesis de eninos no se publicó hasta 1998,¹¹⁴ quizá debido a que la regio- y estereoselectividad de esta última es menos predecible que la de la metátesis de olefinas.¹¹⁵ Sin embargo, se ha producido un creciente interés por este tipo de procesos en los últimos años debido a que los productos de esta reacción, los 1,3-dienos, son candidatos ideales para transformaciones posteriores. Estas reacciones han encontrado numerosas aplicaciones en la preparación de compuestos policíclicos y heterocíclicos,¹¹⁶ así como la síntesis de importantes moléculas con actividad biológica y productos naturales.¹¹⁷

Sin ninguna duda, el desarrollo de los carbenos de Ru bien definidos ha contribuido enormemente a la mejora en la selectividad y al amplio desarrollo de la

¹¹⁴ Mori, M. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 133.

¹¹⁵ Hansen, E. C.; Lee, D. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 509.

¹¹⁶ (a) Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, H.; Rahaman, H.; Roy, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3919. (b) Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55. (c) Donohoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Procopiou, P. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5716.

¹¹⁷ (a) Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 121. (b) Prunet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3634.

reacción RCEYM en los últimos años.¹¹⁸ Entre ellos, los más utilizados son los complejos de *Grubbs*, en sus tres generaciones, y de *Hoveyda* y *Blechert* (Figura 2.1).

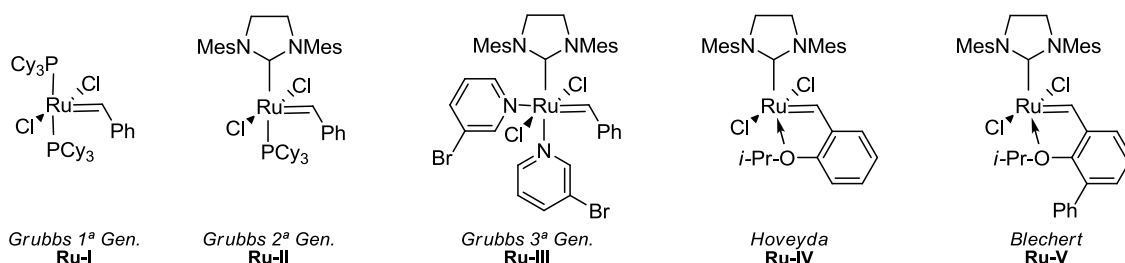
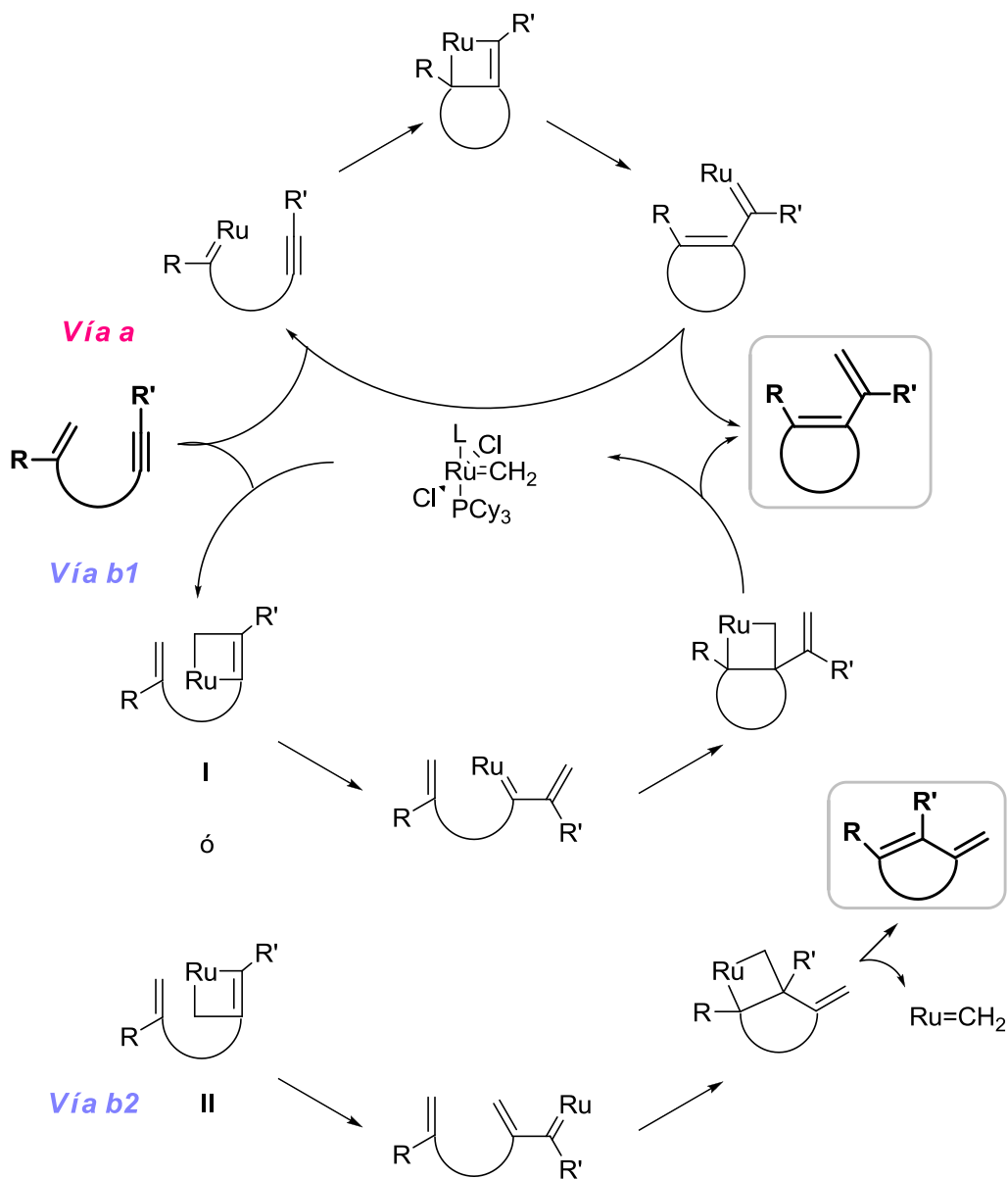


Figura 2.1

El mecanismo por el cual transcurren las reacciones de metátesis de eninos no está todavía demasiado claro, principalmente debido a que no se sabe con certeza si el carbeno metálico se une en primer lugar al alqueno o al alquino. Hasta ahora, dos son los mecanismos más aceptados: en el primero de ellos (**Vía a**) la especie catalítica activa se une al alqueno y a partir de ahí se produce una secuencia de cicloadiciones [2+2]-ciclorreversiones que conducen a la formación del 1,3-dieno observado (Esquema 2.4). En el segundo caso (**Vía b**), hay dos posibles especies intermedias regioisómeras entre sí, dependiendo de si el metal se une al carbono interno (**Vía b1**) o externo del alquino (**Vía b2**). Igualmente, a partir de la formación del intermedio **I** ó **II** se producen una serie de cicloadiciones-ciclorreversiones que conducen al producto de metátesis (Esquema 2.4).

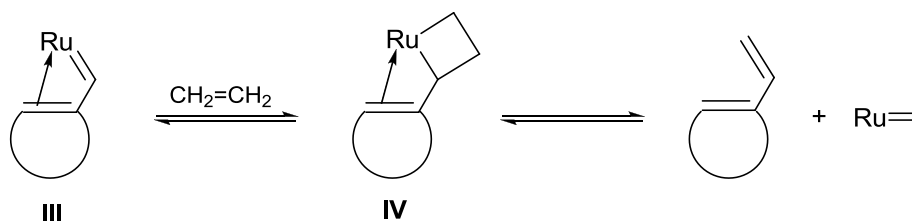
¹¹⁸ Ver revisión: Storm Poulsen, C.; Madsen, R. *Synthesis* 2003, 1.



Esquema 2.4

En muchos casos, la reacción de metátesis de eninos es un proceso lento. La metátesis de eninos no es favorable entrópicamente, al contrario de su análoga para dienos, en que se desprende una molécula de etileno. En este caso, la única fuerza que dirige el proceso es entálpica, ya que se forma un 1,3-dieno. Por estos motivos, en ocasiones resulta difícil generar anillos de tamaño medio, especialmente los de siete miembros, que requieren mayores tiempos de reacción y más cantidad de catalizador; o los de ocho y nueve miembros, en los que la competencia entre la formación de dímeros por CM, se inclina por este último proceso. Mori y colaboradores, demostraron que llevar a cabo la reacción en atmósfera de etileno puede, en algunos casos acelerar el

proceso.¹¹⁹ No está del todo claro cuáles son los efectos beneficiosos que aporta el etileno al proceso de metátesis.¹²⁰ Probablemente se debe a que facilita la formación de la especie activa de rutenio. El paso clave estaría en la formación del intermedio **III**, el cual, dependiendo del alquino con el que se trabaje, es bastante estable debido a una coordinación adicional entre la olefina endocíclica y el carbeno metálico que ralentizan el proceso de regeneración del catalizador, aumentando así el tiempo del ciclo catalítico. Cuando la reacción se lleva a cabo en atmósfera de etileno, hay un exceso de olefina que facilita el proceso de regeneración de la especie catalítica a través del intermedio de tipo ciclobutano **IV** (Esquema 2.5).

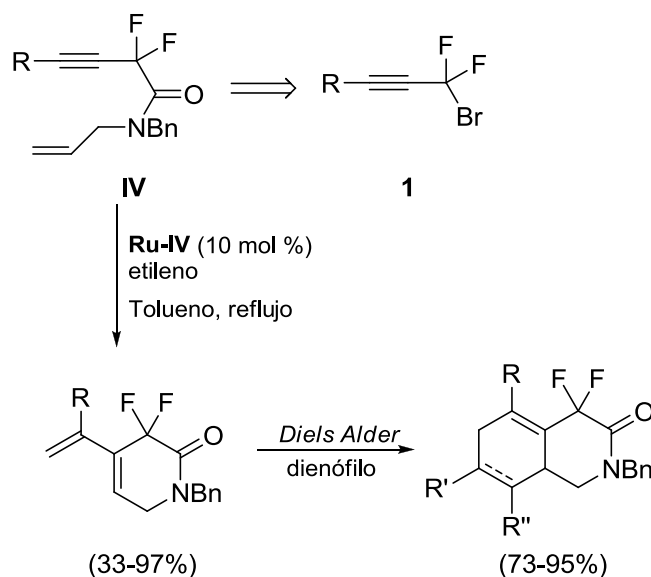


Esquema 2.5

Recientemente, en nuestro grupo de investigación y como trabajo previo a esta Tesis Doctoral, se evaluó la importancia de la atmósfera de etileno en la reacción de metátesis de eninos con cierre de anillo de los 1,7 eninos **IV** sintetizados también a partir de los sintones fluorados **1**.³⁵ La reacción resultó ser muy sensible a las condiciones de catalizador, disolvente y temperatura, siendo esencial la presencia de etileno en el transcurso de la reacción (el rendimiento de la reacción pasó de un 25% a un 70%). Las lactamas 1,3-diénicas así generadas fueron posteriormente sometidas a procesos de cicloadición con diferentes dienófilos, mostrándose como sustratos de partida muy adecuados para este fin (Esquema 2.6).

¹¹⁹ Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082.

¹²⁰ Para un estudio mecanístico de la influencia del etileno en la metátesis de eninos, ver: Lloyd-Jones, G. C.; Margue, R. G.; de Vries, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7442.



Esquema 2.6

Si bien son numerosos los ejemplos existentes de metátesis con cierre de anillo de eninos^{116c, 121} (RCEYM=ring closing enyne metathesis) no lo son tanto los relacionados con metátesis cruzada de éstos (CEYM=cross enyne metathesis). En el caso de la metátesis cruzada de eninos, tres transformaciones son posibles en el medio de reacción: la metátesis cruzada de dienos, la metátesis cruzada de eninos y la metátesis cruzada de diinos. Sin embargo, empleando un exceso del alqueno, se puede dirigir la reacción hacia la formación del 1,3-dieno (CEYM) deseado. El etileno es el más sencillo de los alquenos y es simétrico, lo cual evita el problema de la metátesis de dieno en el medio de reacción, por lo que ha sido uno de los más empleados en este tipo de reacciones.

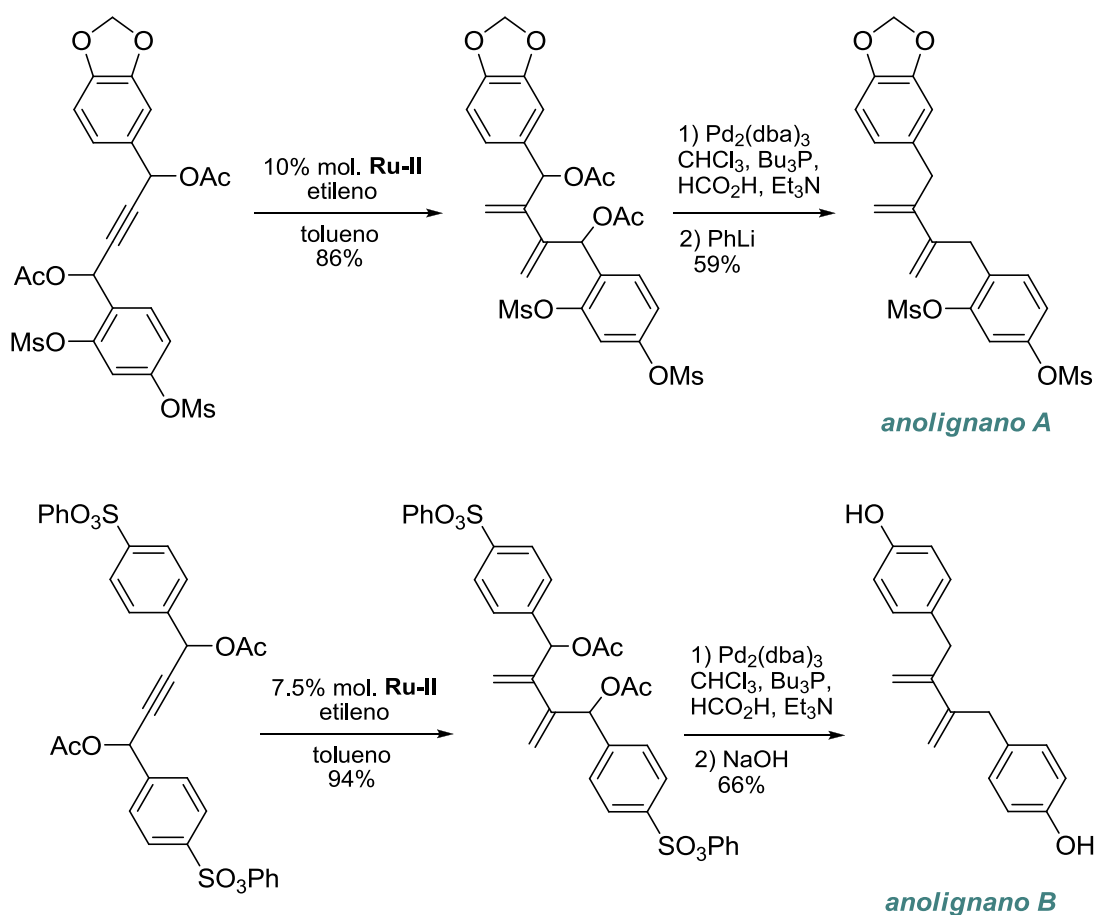
La primera publicación en este sentido data de 1997. *Mori* y colaboradores¹²² llevaron a cabo la reacción de metátesis de un alquino con etileno en presencia del catalizador de *Grubbs* de primera generación (**Ru-I**). Esta metodología presentaba una limitación en lo relativo a grupos funcionales puesto que era necesaria la presencia de un grupo sulfonamida o éster en posición propargílica, en caso contrario, los

¹²¹ Maifeld, S. V.; Lee, D. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6118.

¹²² Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388.

rendimientos disminuían drásticamente.¹²³ Este problema fue solventado más adelante empleando el catalizador de *Grubbs* de segunda generación (**Ru-II**) y mayor presión de etileno.¹²⁴

Posteriormente, esta reacción ha sido empleada por numerosos autores con fines sintéticos, y específicamente para la síntesis de algunos productos naturales. Un ejemplo lo constituye la síntesis de *anolignano A* y *B* (inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH-1) llevada a cabo por *Mori* y colaboradores,¹²⁵ que implicaba como paso clave de la ruta sintética una reacción de metátesis cruzada de alquino-etileno (Esquema 2.7).



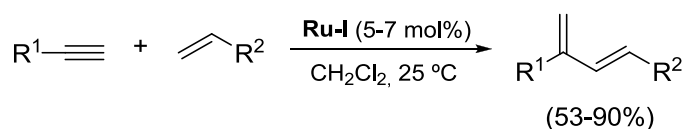
Esquema 2.7

¹²³ Revisión: (a) Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8155. (b) Smulik, J. A.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1788.

¹²⁴ Revisión: (a) Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2271. (b) Smulik, J. A.; Giessert, A. J.; Diver, S. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 209. (c) Tonogaki, K.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2235.

¹²⁵ Mori, M.; Tonogaki, K.; Nishiguchi, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 224.

La primera reacción de metátesis cruzada de eninos con alquenos diferentes al etileno fue llevada a cabo por *Blechert* y colaboradores.¹²⁶ Los autores emplearon alquenos monosustituídos y alquinos mono- y disustituídos obteniéndose los productos de metátesis cruzada con buenos rendimientos en todos los casos y muy buena regioselectividad para los alquinos monosustituídos (Esquema 2.8).



Esquema 2.8

Por otro lado, una de las principales atracciones de la metátesis de eninos es la posibilidad de que los 1,3-dienos formados puedan participar en procesos **tándem**, permitiendo la formación de compuestos mucho más complejos. Algunas de estas transformaciones se basan en reacciones de *cicloadición* u otras *metátesis de dienos* (metátesis cruzada y apertura de anillos).

2.2.2. Reacciones tándem, dominó o en cascada.

El crecimiento de la Química Orgánica está basado en un continuo desarrollo de nuevos métodos de síntesis capaces de producir moléculas orgánicas de forma más eficiente, de modo que se incremente de forma gradual la complejidad estructural. Una síntesis es tanto más eficiente cuanto menor es el número de pasos, puesto que implica un menor tiempo invertido en aislamiento y purificación, consumo de disolventes, y una menor pérdida de material, implícita en cada manipulación.

De este concepto, surgen los denominados **procesos tándem** (secuenciales), o **dominó** (cascada),¹²⁷ que cobran una importancia vital a escala industrial. La utilización de una u otra denominación ha sido, en ocasiones, motivo de controversia y, dependiendo del autor, se han aplicado indistintamente para la descripción de más de una reacción química en un mismo matraz y realizando una única etapa de

¹²⁶ Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2518.

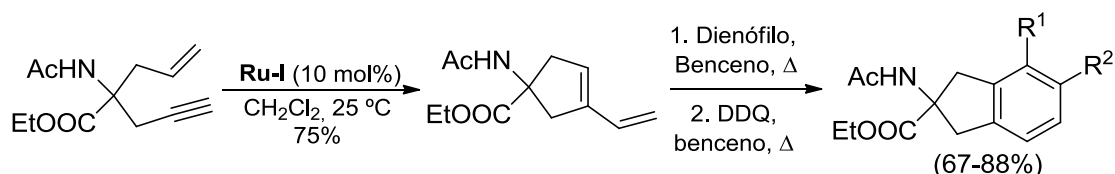
¹²⁷ Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.

aislamiento y purificación. También han sido denominadas como reacciones “one pot” (modificación de un compuesto orgánico mediante dos o más transformaciones independientes, con adición de un segundo reactivo una vez ha finalizado la primera transformación).

Dentro de las reacciones en cascada, la reacción tándem metátesis de eninos/Diels-Alder (DA) es particularmente atractiva puesto que se generan compuestos bicíclicos con una estereoquímica definida.¹²⁸

Como ya se ha comentado, los 1,3-dienos generados en las reacciones de metátesis de eninos son intermedios muy versátiles que pueden ser sometidos a posteriores transformaciones como por ejemplo reacciones de Diels-Alder, ciclopropanación o hidroviniación.¹²⁹

Dentro de éstas, y dado que se trata del caso que en este capítulo nos compete, las reacciones tándem metátesis de eninos-Diels Alder constituyen una herramienta muy atractiva para numerosos autores ya que permite obtener de manera sencilla compuestos policíclicos interesantes aunque si bien es cierto, en ocasiones se requieren temperaturas altas e incluso la adición un ácido de Lewis para acelerar el proceso de cicloadición.¹³⁰ Los trabajos pioneros más relevantes en este campo fueron llevados a cabo por Kotha¹³¹ (Esquema 2.9) y Dixneuf (Esquema 2.10).¹³²



Esquema 2.9

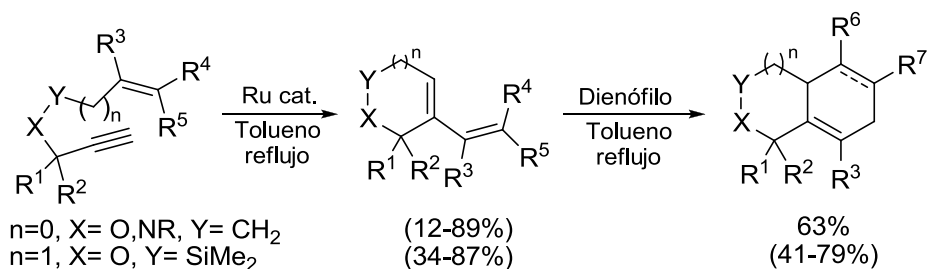
¹²⁸ (a) Schurer, S. C.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1877. (b) Schurer, S. C.; Blechert, S. *Chem. Comm.* **1999**, 1203.

¹²⁹ Para una revisión muy reciente de metátesis cruzada de eninos en procesos tándem, ver: Li, J.; Lee, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4269.

¹³⁰ Revisión: Kotha, S.; Meshram, M.; Tiwari, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2065.

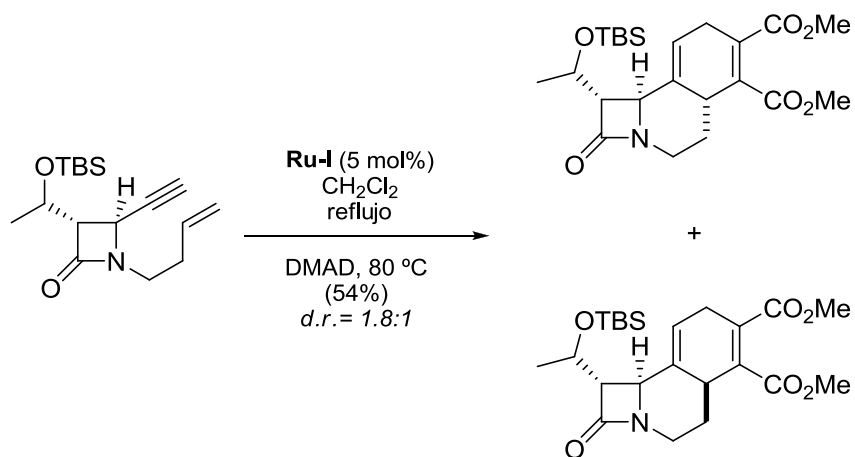
¹³¹ (a) Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2805.; (b) Kotha, S.; Sreenivasachary, N. *Chem. Commun.* **2000**, 503.

¹³² (a) Sémeril, D.; Cléran, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 184. (b) L. Ackermann, L.; Bruneau, C.; Dixneuf, P.H. *Synlett* **2001**, *3*, 397.



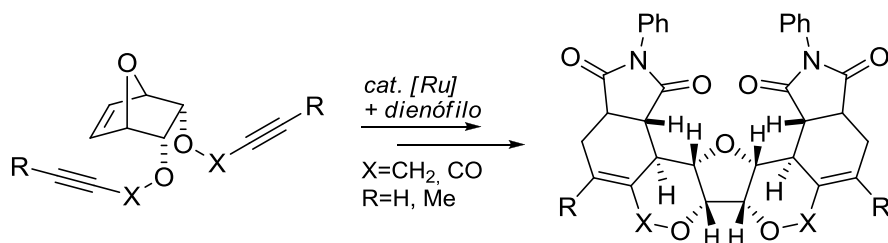
Esquema 2.10

Posteriormente, en 2004, *Savignac* y *Gênêt* describieron la síntesis de β -lactamas policíclicas basándose en un proceso tándem RCEYM/DA con un rendimiento global del 54% (Esquema 2.11).¹³³



Esquema 2.11

Recientemente, *Plumet* y colaboradores han llevado a cabo una estrategia tándem de ROM (metátesis con apertura de anillo)/RCEYM/DA para transformar derivados del norborneno en heteropoliciclos (Esquema 2.12).¹³⁴

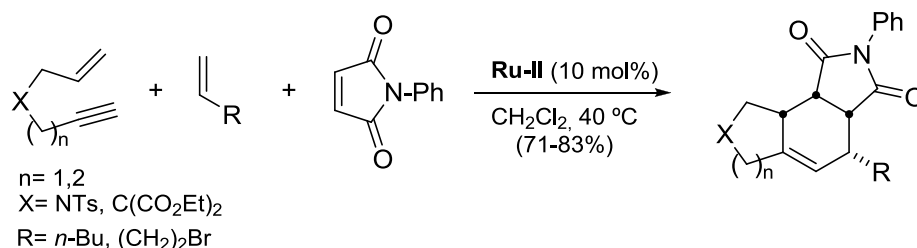


Esquema 2.12

¹³³ Desroy, N.; Robert-Peillard, F.; Toueg, J.; Hénaut, C.; Duboc, R.; Rager, M.-N.; Savignac, M.; Gênêt, J. -P. *Synthesis* **2004**, 2665.

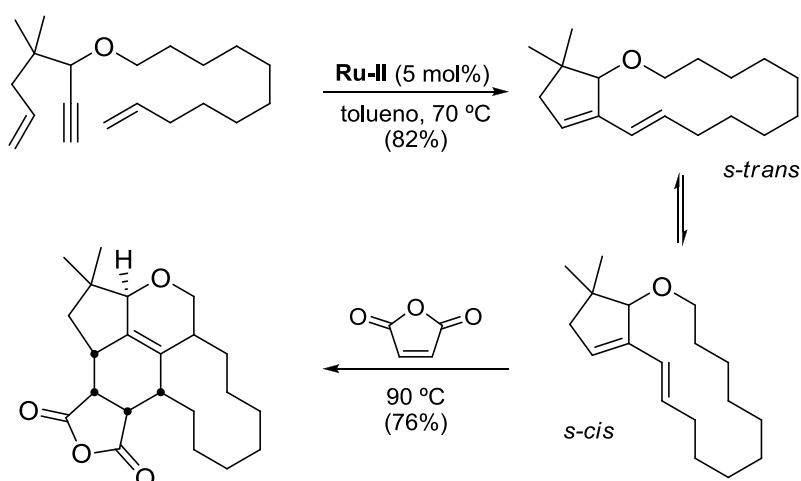
¹³⁴ Aljarilla, A.; Murcia, A. C.; Csáký, A. G.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 822.

Lee y colaboradores desarrollaron una metodología para llevar a cabo reacciones tandem "one pot" de tres componentes RCEYM/CM/DA. En la secuencia diseñada, emplean 1,6- y 1,7-dienos y alquenos terminales en un proceso tándem metátesis con cierre de anillo de eninos-metátesis cruzada de dienos en presencia del complejo Grubbs 2^a gen. A continuación, se adiciona a la mezcla de reacción *N*-fenilmaleimida como dienófilo para formar los correspondientes aductos de Diels-Alder como únicos isómeros con buenos rendimientos (Esquema 2.13).¹³⁵



Esquema 2.13

En 2010, Choi y colaboradores describieron una reacción tándem de metátesis intramolecular de un dienino asimétrico para generar un 1,3-dieno macrocíclico que participa en una reacción de Diels-Alder posterior. Al formar parte de un macrociclo, el 1,3-dieno generado puede adoptar una configuración *S-cis*, que permite que la reacción de Diels Alder con anhídrido maleico (Esquema 2.14).¹³⁶

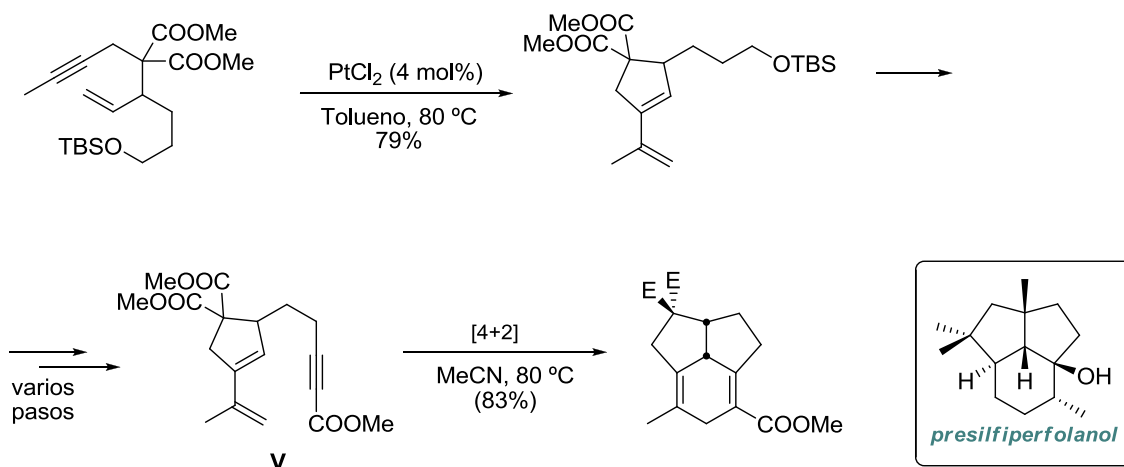


Esquema 2.14

¹³⁵ Lee, H. -Y.; Kim, H. -Y.; Tae, H.; Kim, B. G.; Lee, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3439–3442.

¹³⁶ Park, H.; Hong, Y. -L.; Kim, Y. -B.; Choi, T. -L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3442.

Además, son numerosos los autores que han empleado la secuencia sintética metátesis de eninos-Diels Alder en la construcción de numerosos productos naturales policíclicos con puente. Así, *Nay* y colaboradores, han desarrollado una estrategia sintética que persigue la obtención de los esqueletos *cup-shaped* 5/5/6 tricíclicos presentes en numerosos productos naturales, especialmente los de naturaleza terpenoide como por ejemplo el *presilfiperfolanol*.¹³⁷ Para ello han sintetizado el intermedio **V** que es el precursor sintético del esqueleto. La formación de este intermedio implica dos etapas claves: (a) una metátesis de enino intramolecular para introducir la parte diénica presente en el intermedio **V** y (b) una reacción de Diels Alder intramolecular para generar la estructura tricíclica (Esquema 2.15).

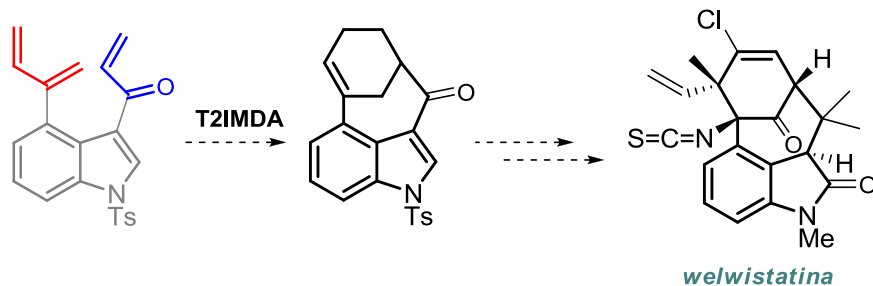


Esquema 2.15

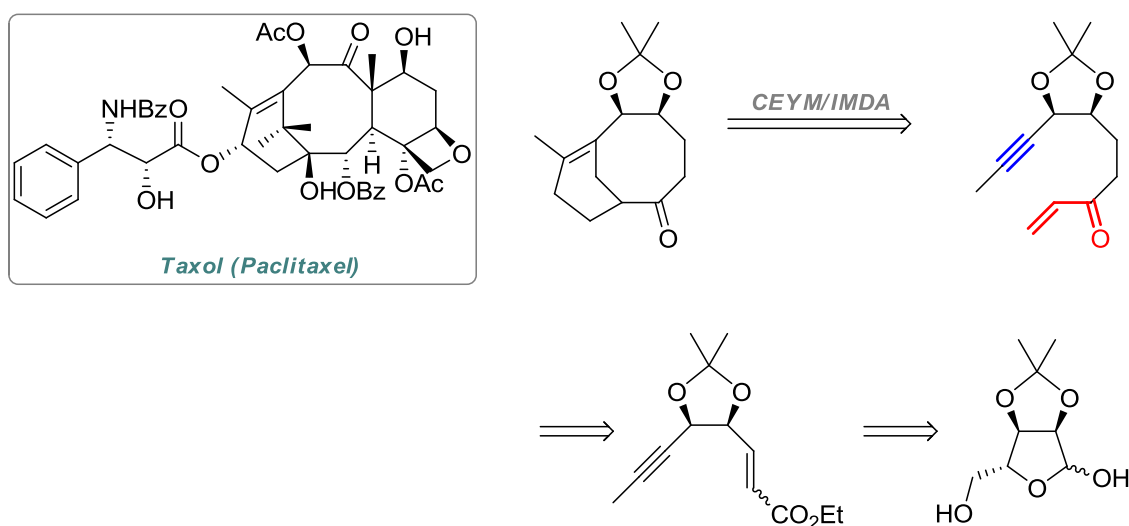
También *Shea* y *Lauchli* han empleado esta estrategia para la síntesis de un posible precursor de la *welwistatina*, alcaloide con potente actividad anticancerígena aislada de algunas especies de algas marinas.¹³⁸ Este alcaloide posee una complicada estructura que incluye: cuatro estereocentros, 3 carbonos cuaternarios, 2 de ellos vecinos, un cloruro de vinilo y un esqueleto de tipo biciclo[4.3.1]decano. Para la síntesis de este esqueleto, estos autores han empleado la estrategia CEYM/IMDA. Para ello, han utilizado un anillo de tipo indol para conectar ambos precursores de la reacción de Diels Alder: dieno y dienófilo (enona no sustituida) (Esquema 2.16).

¹³⁷ Evanno, L.; Deville, A.; Bodo, B.; Nay, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4331.

¹³⁸ Lauchli, R.; Shea, J. *Org. Lett.* **2006**, *23*, 5287.


Esquema 2.16

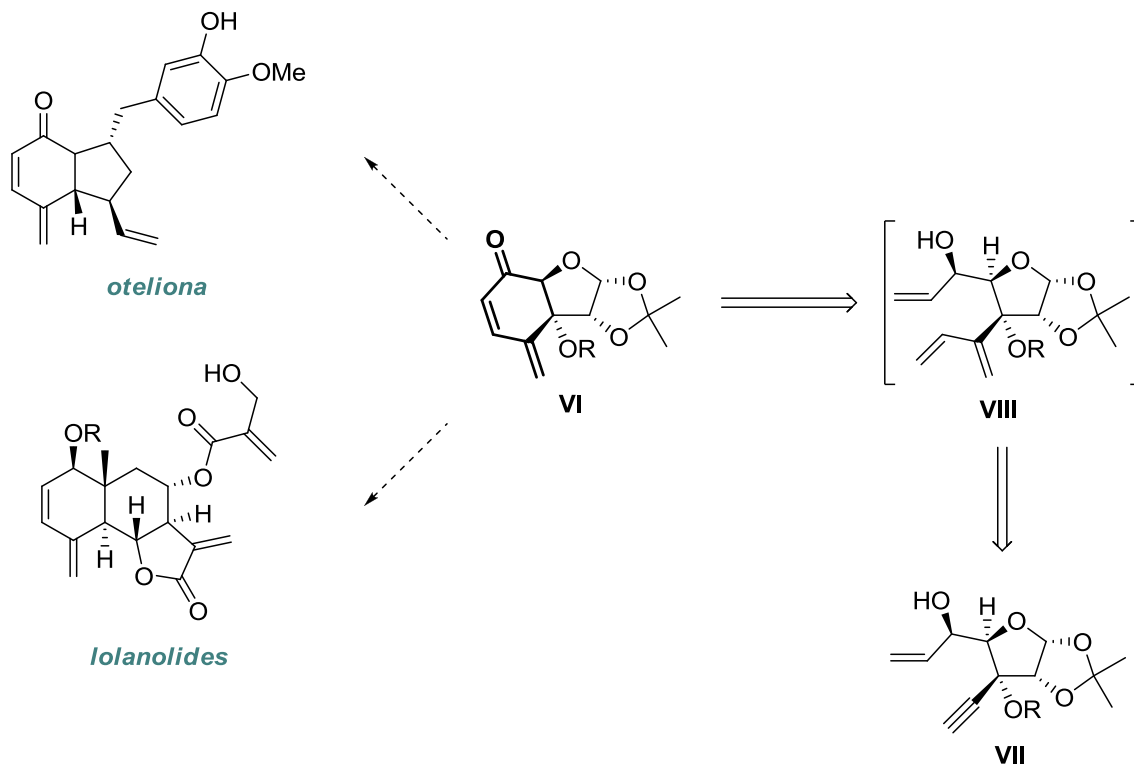
Una estrategia similar han empleado *Kaliappan* y colaboradores para sintetizar estructuras de tipo biciclo-[5.3.1]undeceno, presentes en productos naturales como el *Taxol* (Paclitaxel), potente anticancerígeno (Esquema 2.17).¹³⁹


Esquema 2.17

En un trabajo muy original, *Kaliappan* y colaboradores han diseñado la síntesis de un esqueleto de tipo 4-metilen-2-ciclohexenona derivado de diversos azúcares **VI** como *building block* para la construcción de *otelionas* y *lolanolides*, compuestos con un perfil de potente actividad biológica de la cual este esqueleto parece ser responsable.¹⁴⁰ Este esqueleto es sintetizado a partir del enino **VII** a través de un proceso tándem de metátesis cruzada con etileno y una metátesis con cierre de anillo del trieno **VIII** (Esquema 2.18).

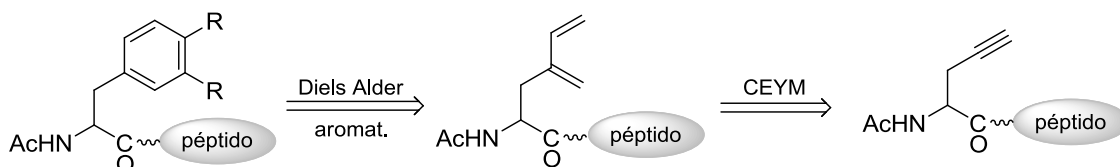
¹³⁹ Kaliappan, K.; Ravikumar, V. Pujari, S. A. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 981.

¹⁴⁰ Betkekar, V. V.; Panda, S.; Kaliappan, K. P. *Org. Lett.* **2012**, 1843.



Esquema 2.18

Muy recientemente, *Kotha* y colaboradores han sintetizado diversos péptidos derivados de fenilalanina modificados empleando como herramientas básicas una metátesis cruzada de eninos-Diels Alder (Esquema 2.19).¹⁴¹

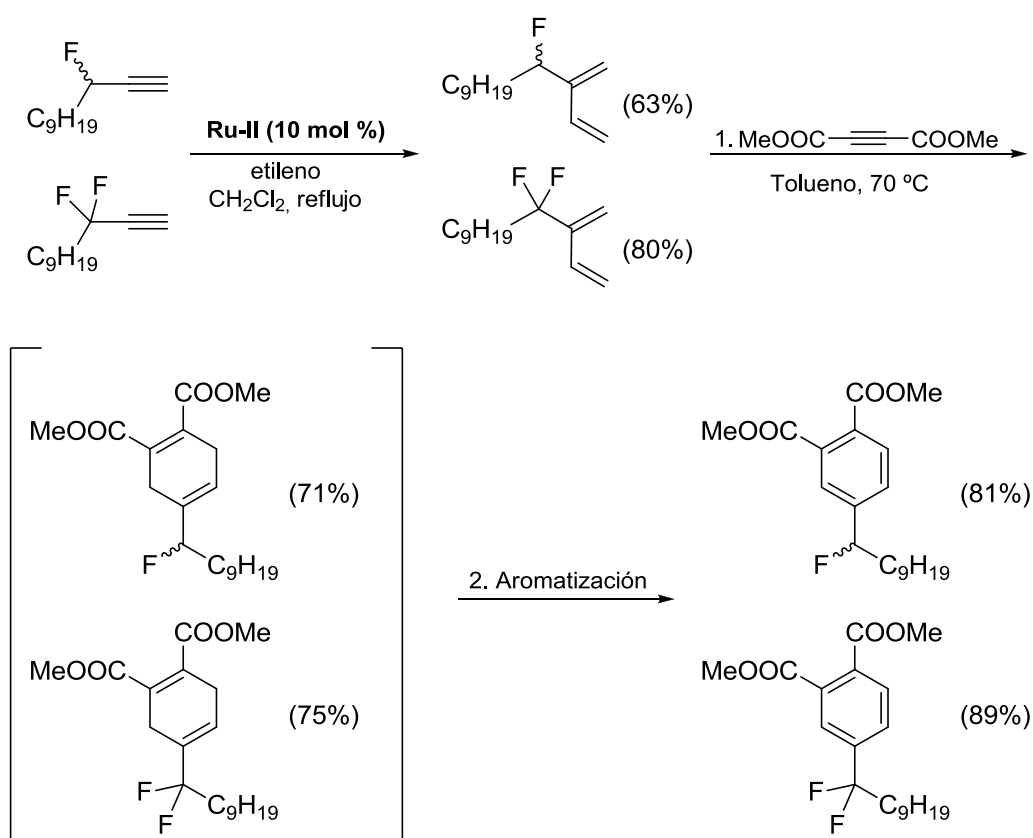


Esquema 2.19

Si bien es cierto que la metátesis cruzada de eninos es una poderosa herramienta para la preparación de 1,3-dienos, que posteriormente pueden participar en procesos de cicloadición (p. ej. Diels Alder), este protocolo ha pasado prácticamente inadvertido en la química de los compuestos organofluorados. De hecho, hasta donde nuestro conocimiento llega, sólo existe un ejemplo hasta la fecha donde utilizan

¹⁴¹ Kotha, S.; Goyal, D.; Thota, N.; Srinivas, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 198.

fluoruros propargílicos como sustratos de partida en este tipo de reacciones.¹⁴² En él, Grée y colaboradores han diseñado un protocolo muy sencillo para introducir átomos de flúor (mono y *gem*-difluor) en posición bencílica a partir de propargilos fluorados fácilmente accesibles mediante fluoración de los alcoholes precursores. Estos propargilos de partida se someten a una reacción de metátesis cruzada con etileno y el 1,3-dieno obtenido es a su vez sustrato de partida para una reacción de Diels Alder. El aducto así obtenido es aromatizado obteniéndose el correspondiente compuesto aromático fluorado (Esquema 2.20).



Esquema 2.20

¹⁴² Pujari, S. A.; Kaliappan, K.; Valleix, A.; Grée, D.; Grée, R. *Synlett* **2008**, *16*, 2503.

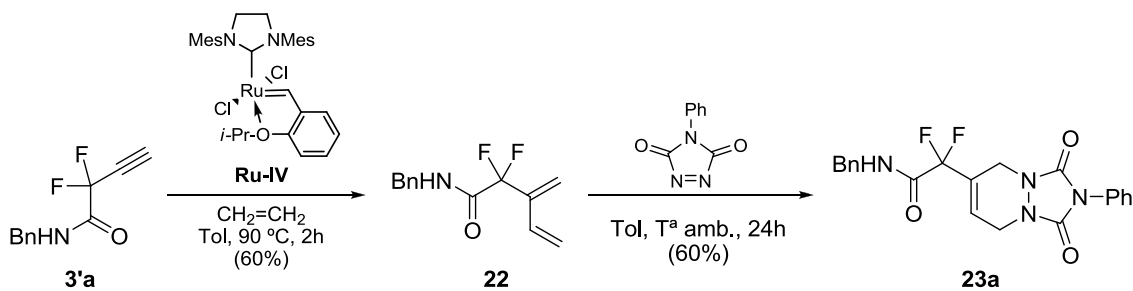
2.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

2.3.1. Proceso *one pot* de metátesis cruzada de eninos-Diels Alder.

Como ya se indicó en la introducción, en este capítulo se va a evaluar la aptitud de nuestros sistemas propargílicos fluorados comentados en el capítulo 1 como potenciales materiales de partida en reacciones de metátesis cruzada de eninos. Ya son numerosos los ejemplos de reacciones *tándem* metátesis cruzada de eninos-Diels Alder, pero hasta la fecha, solamente existe un ejemplo en la bibliografía en el que en estas reacciones están implicados sistemas propargílicos fluorados.¹⁴²

Los bromuros de propargilo difluorados son excelentes *building blocks* que mediante sucesivas transformaciones permiten introducir agrupaciones fluoradas en compuestos estructuralmente más complejos en los cuales resulta complicado introducir el flúor de forma directa. Así, contemplamos la posibilidad de que fueran empleados en reacciones de metátesis-Diels Alder para generar derivados carbo- y heterocíclicos.

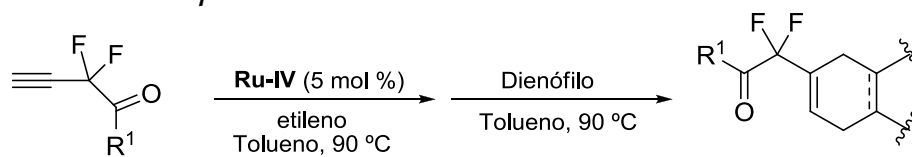
Con el fin de comprobar qué efecto ejercía el etileno sobre la metátesis de nuestros sustratos fluorados, se burbujeó dicho gas sobre una disolución de la amida **3'a** en tolueno en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs (**Ru-IV**). Tras dos horas de reacción a 90 °C en tubo sellado, se observó por cromatografía en capa fina, la formación inequívoca de un nuevo compuesto que tras ser purificado confirmó ser el producto de metátesis cruzada con el etileno **22**. A continuación, el butadieno obtenido se hizo reaccionar con el dienófilo derivado del triazol (4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona), obteniéndose de esta forma el correspondiente aducto de Diels Alder **23a** con un 60 % de rendimiento (Esquema 2.21).



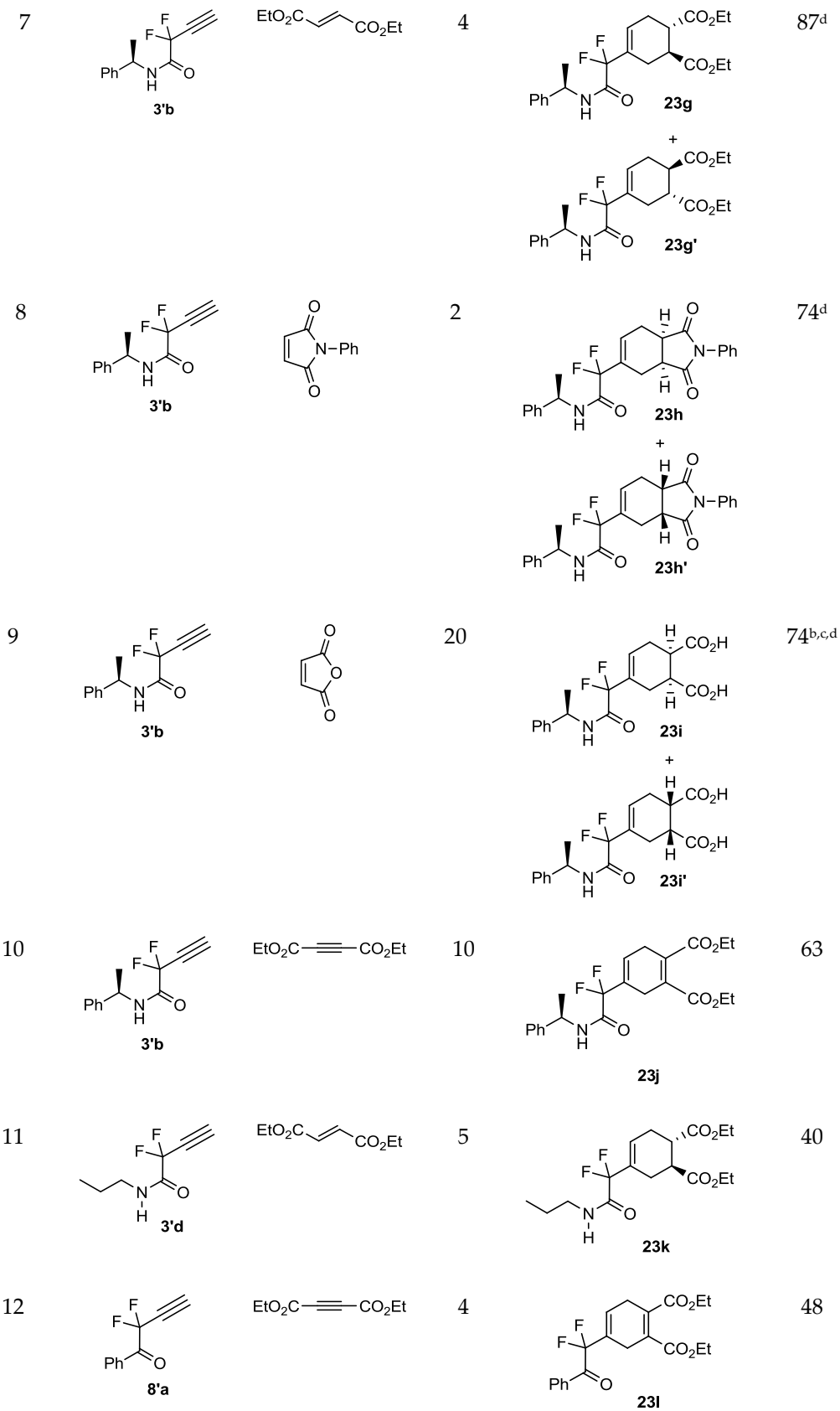
Dispuestos a mejorar el rendimiento global del proceso (36%), nos propusimos llevar a cabo la reacción *one pot*. De este modo, calentamos la amida **3'a** a reflujo de tolueno en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs y una vez confirmada la formación del dieno intermedio **22** por cromatografía en capa fina (2 horas aproximadamente), se adicionó el dienófilo al medio de reacción. Tras veinticuatro horas más de reacción a temperatura ambiente, se confirmó la formación del aducto de Diels Alder. Tras purificar el producto comprobamos que el rendimiento del proceso *tándem* (60%) mejoraba considerablemente con respecto al procedimiento por pasos (36%).

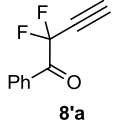
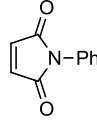
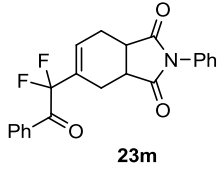
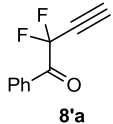
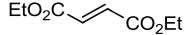
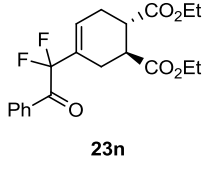
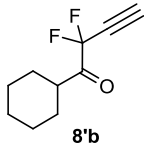
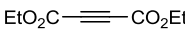
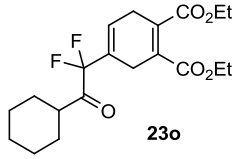
Esta metodología se extendió a otros sustratos de partida fluorados y varios dienófilos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.1.

Tabla 2.1. Proceso *one pot* metátesis cruzada de eninos-Diels Alder.



Entrada	Sustrato	Dienófilo	t(h) ^a	Producto	Aducto 23 (%)
1			24		60
2			8		55
3			6		51
4			4		50
5			24		47
6			120		85 ^{b,c}



13			8		28
14			12		58
15			12		54

^a La formación del correspondiente dieno con etileno se completó tras 2h de reacción a 90 °C en todos los casos. ^b Cuando se emplean el anhídrido maleico o el derivado de triazol como dienófilo, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. ^c Los productos fueron aislados como el correspondiente diácido. ^d En todos los casos, los aductos de Diels Alder se obtuvieron como una mezcla inseparable 1:1 de diastereoisómeros.

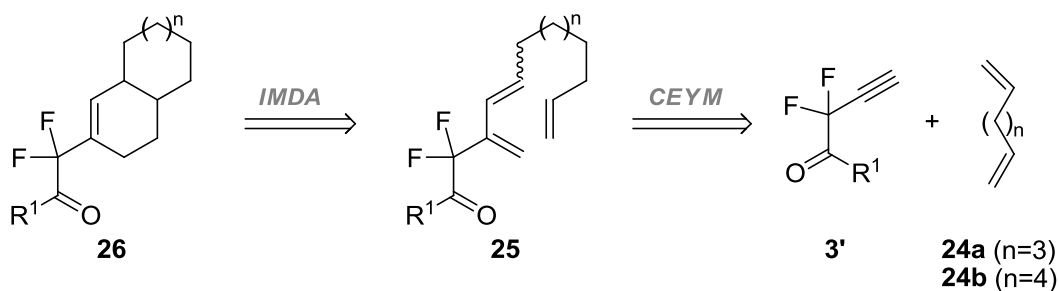
Como se puede observar en la tabla, una gran variedad de dienófilos han sido utilizados en la reacción de Diels-Alder y todos ellos son compatibles con el proceso *one pot* (Tabla 2.1, entradas 1-6). Si bien es cierto, cuando se emplean el anhídrido maleico o el derivado de triazol como dienófilos, la reacción de Diels Alder debe llevarse a cabo a temperatura ambiente, lo cual hace que aumenten considerablemente los tiempos de reacción (entradas 1 y 6). Además, cuando se emplea el anhídrido maléico como dienófilo, no es posible aislar el aducto como tal sino que tras hidrolizar la reacción y purificarla en cromatografía *flash*, se observa el diácido **23f** como producto mayoritario (entrada 6). También cabe destacar que cuando se emplea el acetilendicarboxilato de etilo como dienófilo, no se observa aromatización del aducto de Diels Alder (Tabla 2.1, entrada 3).

Cuando se utiliza un sustrato de partida quiral, los resultados son comparables e incluso ligeramente mejores que los iniciales, aunque en todos los casos los productos se obtienen como una mezcla diastereoisomérica 1:1, lo cual indica que la fuente de quiralidad está demasiado alejada del centro reactivo como para inducir asimetría en la reacción (Tabla 2.1, entradas 7-10).

Finalmente, para demostrar que el proceso es compatible con otros grupos funcionales, se probó la reacción con las cetonas fluoradas **8'a** y **8'b** obteniéndose de nuevo resultados comparables a los anteriores aunque con rendimientos ligeramente más bajos (Tabla 2.1, entradas 12-15).

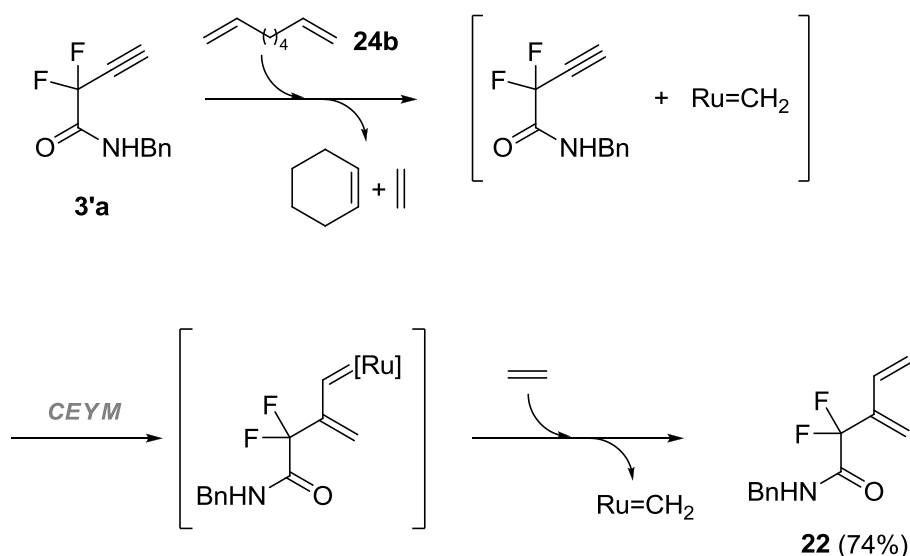
2.3.2. Proceso *multicomponente* de metátesis cruzada de eninos-Diels Alder.

A la vista de los resultados obtenidos, el siguiente objetivo que nos planteamos fue evaluar la versión intramolecular del proceso. Es decir, la sustitución del etileno por un 1,6- o un 1-7-dieno (**23a,b**) conduciría, después del paso inicial de CEYM, a un sistema triénico **25** susceptible de sufrir una reacción Diels-Alder intramolecular, generando sistemas bicíclicos fluorados **26** en un solo paso de reacción (Esquema 2.22).



Esquema 2.22

De este modo, se llevó a cabo la reacción de metátesis entre la amida **3'a** y 1,7-octadieno en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs. Sin embargo, el producto de reacción no resultó ser el esperado (**25**, en esquema 2.22). En su lugar se obtuvo de nuevo el 1,3-dieno **22** con buen rendimiento (Esquema 2.23). Este proceso sugiere que el proceso que tiene lugar inicialmente es la metátesis con cierre de anillo del 1,7-octadieno, proceso en el cual se genera el carbeno de rutenio activo y etileno que participan en la reacción de metátesis cruzada con la amida **3'a**.

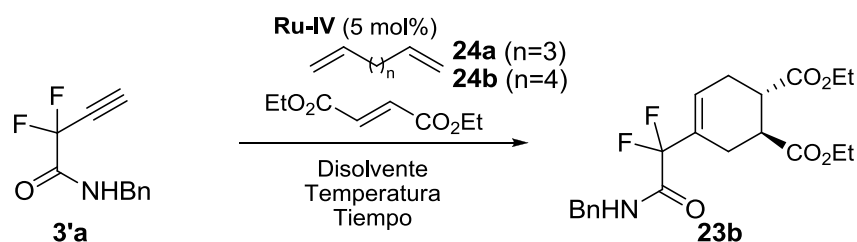


Esquema 2.23

De estos resultados se deduce que el 1,7-octadieno puede actuar como una fuente interna de etileno, generado *in situ* a través de la reacción de RCM. Este etileno se combina con la amida **3'a** en un proceso de metátesis cruzada para dar lugar al 1,3-dieno **22**, el cual sería susceptible de reaccionar con un dienófilo presente en el medio.¹⁴³ De esta forma, la adición de un dienófilo al medio de reacción permitiría llevar a cabo la reacción CEYM-Diels Alder en un proceso *multicomponente*. Esto evitaría el uso de etileno, y supondría una alternativa adecuada a las condiciones descritas por Mori en procesos de metátesis cruzada de eninos.^{120,122,123a}

Con el fin de encontrar las condiciones más adecuadas para el proceso *multicomponente*, se llevó a cabo la optimización de una reacción modelo con fumarato de etilo como dienófilo. Se estudió la influencia de algunos parámetros en la evolución del proceso como son el disolvente empleado, el tiempo de reacción, el sistema diénico y la carga de dienófilo. Los resultados obtenidos se encuentran reflejados en la tabla 2.2.

¹⁴³ En este contexto, se ha descrito recientemente el efecto beneficioso del empleo de olefinas como aditivos en procesos de metátesis con cierre de anillo de eninos: Lloyd-Jones, G.-C.; Robinson, A. J.; Lefort, L.; de Vries, J. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9449.

Tabla 2.2. Optimización del proceso *multicomponente* CEYM-DA.

Entrada	Sistema Diénico ^a	Disolvente	Fumarato (equiv.)	T (°C)	t (h)	Aducto 23b (%)
1	24a	Tolueno	1,5	90	20	50
2	24b	Tolueno	1,5	90	20	50
3	CH ₂ =CH ₂	Tolueno	1,5	90	20	-- ^b
4	24b	CH ₂ Cl ₂	1,5	60	20	50
5	24b	Tolueno	1,5	90	6	55
6	24b	Tolueno	3	90	20	70
7	24b	Tolueno	3	90	20	51 ^c

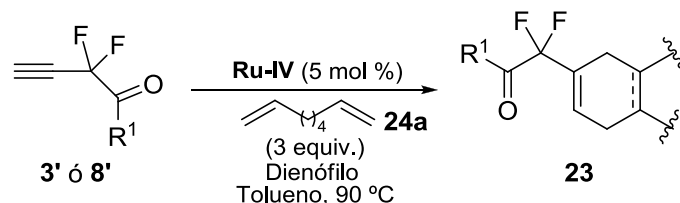
^a Se emplearon 4 equivalentes de sistema diénico en todos los casos. ^b Se recupera el sustrato de partida. ^c La reacción se llevó a cabo en presencia del catalizador **Ru-II** en vez de **Ru-IV**.

En primer lugar se calentó durante 20 horas la amida **3'a** a reflujo de tolueno en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs (5 molar %), 4 equivalentes de 1,6-heptadieno y 1,5 equivalentes de fumarato de dietilo. Como resultado se obtuvo el aducto de Diels Alder con un rendimiento del 50% (Tabla 2.2, entrada 1). Los resultados obtenidos empleando 1,7-octadieno (**24b**) como sistema diénico, mucho más económico que el 1,6-heptadieno (**24a**), fueron comparables a éste (Tabla 2.2, entrada 2) lo cual no ocurrió cuando se ensayó el proceso multicomponente empleando directamente etileno, ya que en este caso, la reacción no tuvo lugar (Tabla 2.2, entrada 3). El empleo de otro disolvente de menor punto de ebullición, como el diclorometano (Tabla 2.2, entrada 4), o la disminución del tiempo de reacción (Tabla 2.2, entrada 5) condujo, de nuevo, a resultados comparables a los anteriores. Finalmente, al aumentar

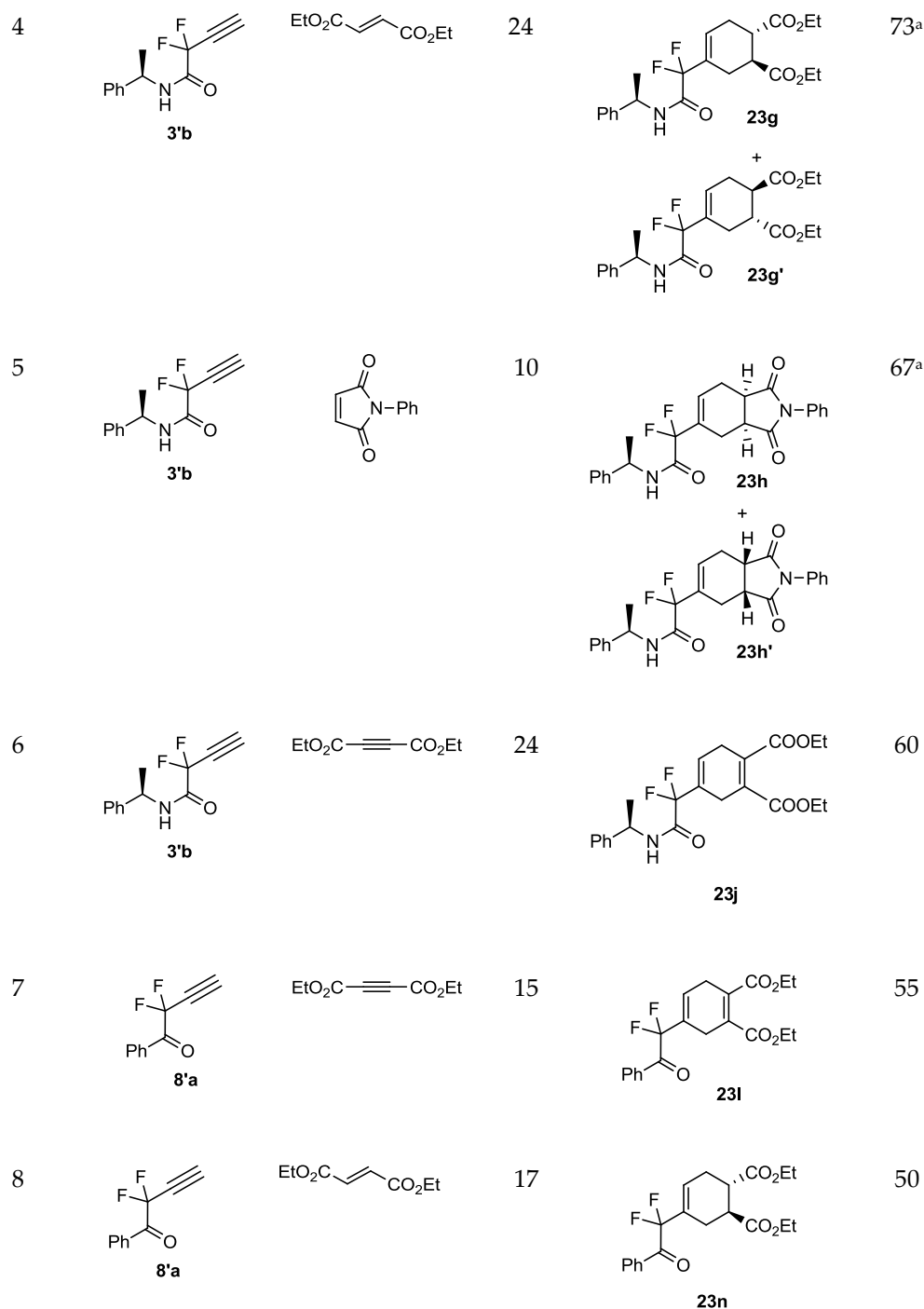
al doble los equivalentes de fumarato, el rendimiento de la reacción aumentó considerablemente (Tabla 2.2, entrada 6). Por lo que estas últimas condiciones las hemos establecido como las más óptimas para llevar a cabo las reacciones multicomponente puesto que estas mismas condiciones ensayadas empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación, resultaron en peores rendimientos (Tabla 2.2, Entrada 7).

Las condiciones óptimas se aplicaron a los diferentes alquinos **3'** y **8'** y los dienófilos que se muestran en la tabla 2.3.

Tabla 2.3. Proceso multicomponente metátesis cruzada de eninos-Diels Alder.



Entrada	Sustrato	Dienófilo	t (h)	Producto	Aducto 23 (%)
1			20		70
2			6		55
3			24		30



^a En todos los casos, los productos se obtuvieron como una mezcla (1:1) inseparable de diastereoisómeros.

Como se puede observar en la Tabla 2.3, los rendimientos de la reacción *multicomponente* son comparables a los obtenidos en las reacciones *one pot* tanto para las amidas homopropargílicas como para las cetonas. De nuevo, cuando se emplea el DEAD como dienófilo no se observa aromatización en el producto final (Tabla 2.3, entradas 2, 6 y 7). También, cuando se emplea el sustrato de partida quiral **3'b**, el

producto se sigue obteniendo como mezcla inseparable (1:1) de diastereoisómeros (Tabla 2.3, entradas 4 y 5).

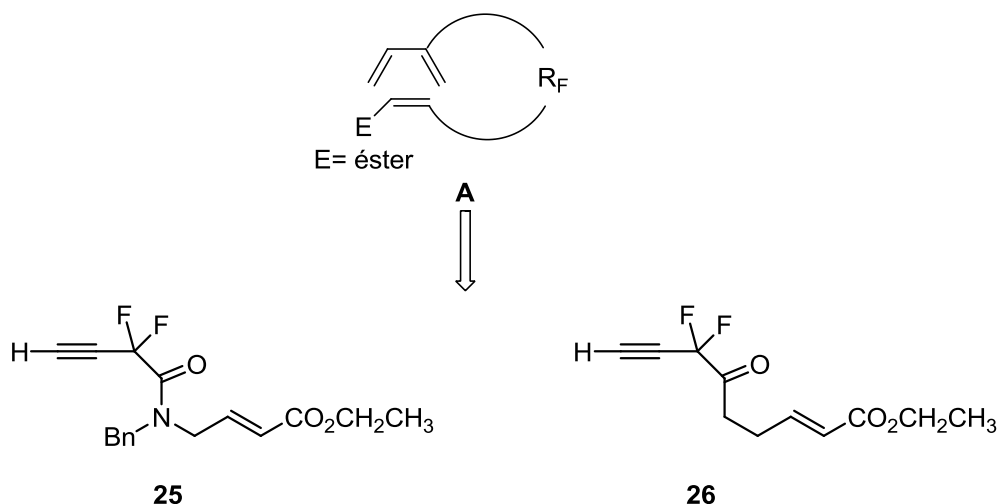
En la actualidad, en nuestro laboratorio se está llevando a cabo una extensión de este trabajo empleando alquinos no fluorados como sustrato de partida con notable éxito.¹⁴⁴

En resumen, con esta metodología se ha diseñado una alternativa muy útil a las condiciones *Mori* de metátesis de enino mediante el empleo de 1,n-dienos como fuente de etileno *in situ* que nos ha permitido sintetizar una pequeña familia de carbo- y heterociclos fluorados mediante un proceso tándem multicomponente, que permite la generación de complejidad molecular de forma eficaz.

2.3.3. Intentos de Diels Alder intramolecular.

Como hemos indicado anteriormente, el intento de llevar a cabo el proceso CEYM-DA de forma intramolecular por generación del dienófilo mediante un proceso de metátesis cruzada condujo al desarrollo del proceso multicomponente. Nos planteamos entonces incorporar el dienófilo en el sustrato de partida. De esta forma, el proceso inicial de metátesis cruzada de eninos con etileno conduciría a estructuras de tipo **A** que contienen ahora un sistema α,β -insaturado que puede actuar como dienófilo en una reacción Diels-Alder intramolecular con demanda electrónica normal (Esquema 2.24). En este contexto, dos fueron los acetilenos fluorados de partida propuestos **25** y **26**.

¹⁴⁴ Javier Miró Arenas. Tesis doctoral en curso.

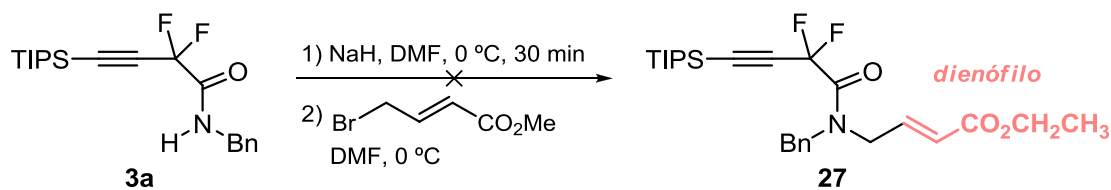


Esquema 2.24

Es preciso indicar en este punto que existen algunos ejemplos descritos en la bibliografía en los que se emplean 1,3-butadienos 2-sustituídos que contienen una agrupación que puede actuar como dienófilo en su estructura sobre los que se han llevado a cabo reacciones de Diels-Alder intramoleculares, algunos de los cuales ya han sido comentados en la introducción del presente capítulo.^{137,138,139}

2.3.3a. Síntesis de la amida de partida 25:

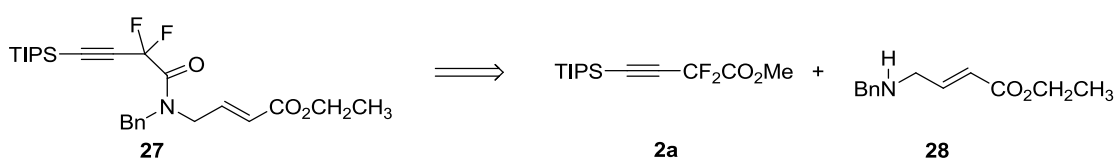
Para sintetizar la amida de partida **25** nos planteamos inicialmente la alquilación de la amida **3a** con la función acetileno terminal protegida, ya que *a priori* parecía la forma más directa para acceder a este sustrato. Para ello, se trató a la amida **3a** con *trans*-4-butenato de metilo en presencia de 1,2 equivalentes de hidruro sódico como base. El resultado fue una mezcla compleja de reacción siendo imposible separar e identificar los diferentes componentes de la misma (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

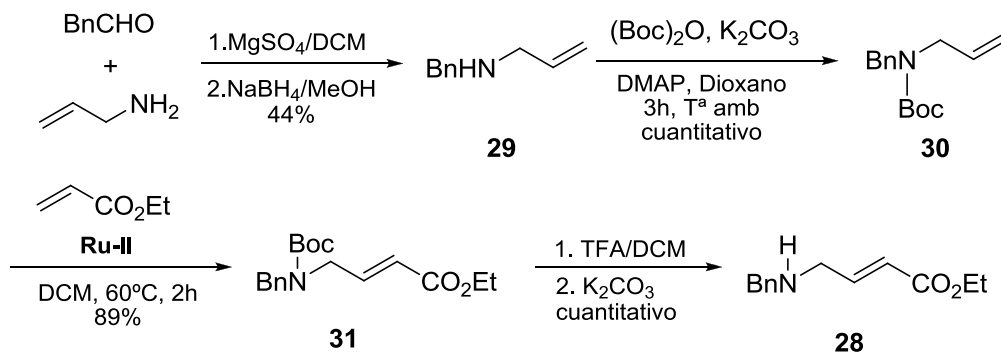
El empleo de otras bases en el proceso, como hexametildisilazuro de litio, sólo condujo en el mejor de los casos a la recuperación del sustrato de partida.

A la vista de los resultados obtenidos, modificamos nuestra estrategia sintética, y nos planteamos llevar a cabo la amidación del éster **2a** con una amina que ya contuviera una función insaturada remota en su estructura. De esta forma, se procedió a sintetizar el derivado de bencilamina **28** que posteriormente se hizo reaccionar con el éster homopropargílico fluorado **2a** (Esquema 2.26).



Esquema 2.26

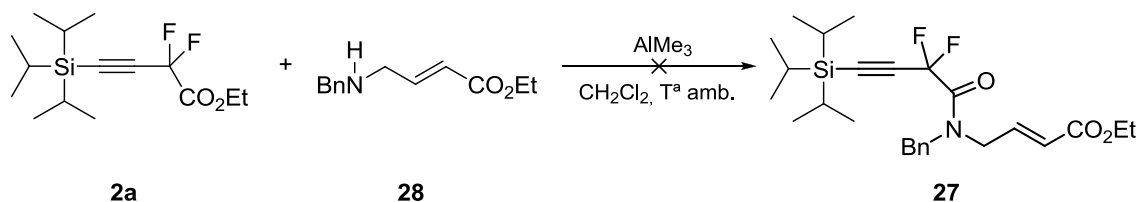
Para la preparación del derivado **28**, se sintetizó la alilbencilamina mediante aminación reductiva de benzaldehído con alilamina (Esquema 2.27). A continuación se procedió a proteger el nitrógeno amínico como carbamato para posteriormente llevar a cabo de forma efectiva la metátesis cruzada con acrilato de etilo. Finalmente, la eliminación del grupo protector por tratamiento con ácido trifluoroacético y carbonato potásico condujo a la amina deseada **28** con buen rendimiento.



Esquema 2.27

La reacción de la sal con el éster homopropargílico *gem*-difluorado TIPS-protegido **2a** en las condiciones descritas en el capítulo anterior para la formación de

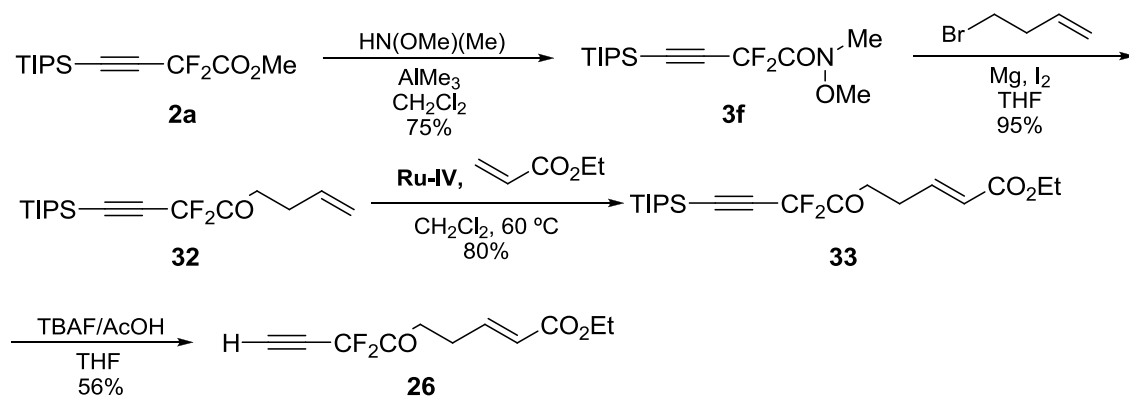
amidas propargílicas, empleando AlMe_3 como base,¹⁴ no condujo al producto deseado. Ni siquiera con la sal desprotonada o cambiando la base por NaH se consiguió llevar a cabo la reacción (Esquema 2.28). Ante estos resultados abandonamos la preparación del sustrato **25** y centramos nuestros esfuerzos en la preparación de la cetona **26**.



Esquema 2.28

2.3.3b. Síntesis de la cetona **26**:

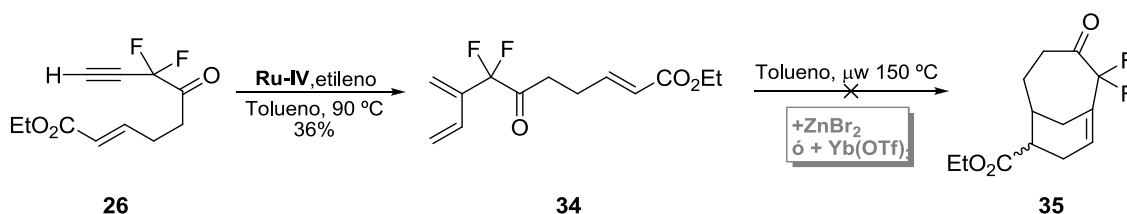
La cetona **26** se sintetizó a partir de la amida de Weinreb **3f**. El tratamiento de esta con bromuro de homoalilmagnesio y posterior reacción de metátesis cruzada con acrilato de etilo condujo a la cetona protegida **33**. El grupo protector de nuevo se eliminó por tratamiento con TBAF/ácido acético generando la cetona de partida deseada **26** (Esquema 2.29).



Esquema 2.29

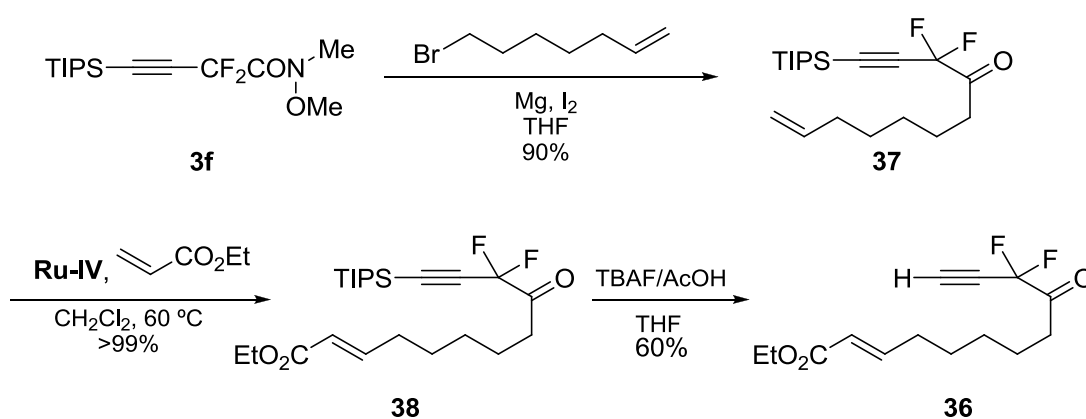
A continuación, se llevó a cabo la reacción de metátesis cruzada de la cetona **26** con etileno calentando a reflujo de tolueno en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs. Tras confirmar mediante análisis del espectro de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{19}F que el producto formado es el dieno esperado **34** (Esquema 2.30), se redisolvió el producto en

tolueno y se calentó a 150 °C bajo irradiación de microondas para llevar a cabo la cicloadición. En estas condiciones se recuperaba el sustrato de partida, incluso tras adicionar un ácido de Lewis como el ZnBr₂ y el Yb(OTf)₃.



Esquema 2.30

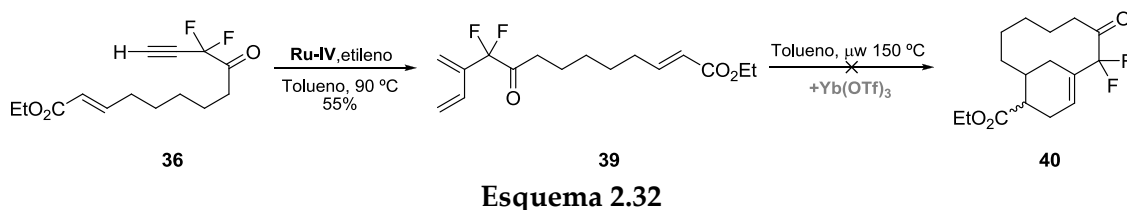
Ante la imposibilidad de llevar a cabo la reacción Diels-Alder intramolecular, nos planteamos sintetizar una cetona de mayor longitud de cadena, para disminuir la rigidez conformacional con el aumento del tamaño de ciclo, y determinar si ese era el motivo por el cual la formación del sistema bicíclico **35** no tenía lugar. La cetona **36** se sintetizó siguiendo la metodología previamente descrita para la cetona **26** pero empleando en este caso 7-bromo-1-hepteno en la alquilación de la amida de Weinreb, como se indica en el esquema siguiente (Esquema 2.31).



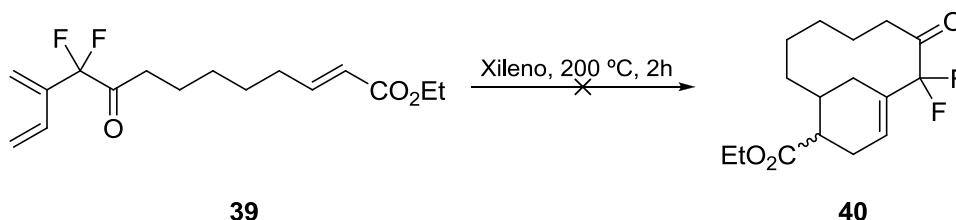
Esquema 2.31

Sobre la cetona **36**, se llevó a cabo la metátesis cruzada con etileno en tolueno a 90 °C. Una vez confirmada la formación del dieno, se subió la temperatura hasta 150 °C y tras 3 horas a dicha temperatura se adicionó Yb(OTf)₃ puesto que no se formaba el

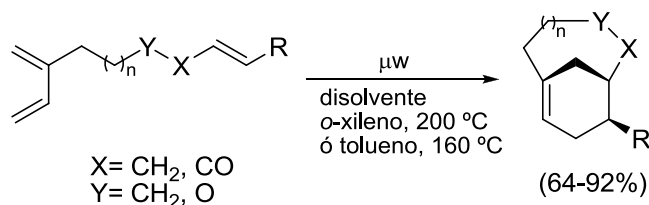
aducto de Diels Alder. Aun así, la reacción no avanzó más allá del intermedio diénico (Esquema 2.32).



Según algunos ejemplos descritos en la literatura,^{138,145} el xileno también es un disolvente bastante empleado en este tipo de ciclaciones. Tampoco resultó efectivo sobre nuestros sustratos de partida, ni calentando hasta 200 °C (Esquema 2.33).



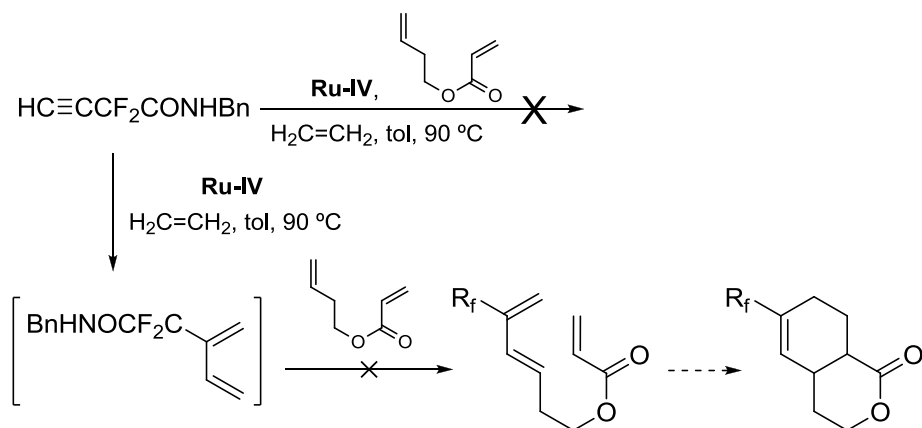
Muy recientemente, *Shea* y colaboradores han publicado la preparación de cicloalquenos con puente mediante un proceso de cicloadición intramolecular de 1,3-butadieno 2-sustituídos asistida por microondas muy similares a los descritos por nosotros pero sin agrupaciones fluoradas implicadas (Esquema 2.34).^{145b}



También en este contexto, sobre los dienos 2-sustituídos previamente obtenidos se intentó llevar a cabo una metátesis cruzada con el acrilato de homoalilo con el fin de

¹⁴⁵ a) Gwaltney II, S. L.; Sakata, S. T.; Shea, K. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7438. (b) Cleary, L.; Yoo, H.; Shea, K.J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1781.

comprobar si se producía la reacción tándem metátesis cruzada del enino-Diels Alder. También en este caso recuperamos el sustrato de partida inalterado, ya que probablemente, la metátesis con cierre de anillo del acrilato de homoalilo está mucho más favorecida que el proceso de metátesis cruzada (Esquema 2.35).



Esquema 2.35

Finalmente, dados los problemas encontrados en el proceso intramolecular hemos decidido centrar nuestros esfuerzos en el proceso intermolecular, para generalizar el proceso encontrado a otros sustratos de partida y otro tipo de procesos.¹⁴⁴

Como **conclusiones** a este capítulo podemos establecer que:

- Se ha desarrollado una metodología para llevar a cabo un proceso tándem *one pot* de metátesis cruzada de eninos-Diels Alder que nos ha permitido sintetizar una familia de derivados carbo- y heterocíclicos fluorados con rendimientos entre moderados y buenos.
- Se ha demostrado que la metátesis intramolecular del 1,7-octadieno es más rápida que la metátesis cruzada del mismo con sustratos homopropargílicos *gem*-difluorados. De este modo, el 1,7-octadieno puede ser empleado en reacciones de metátesis cruzada de eninos como fuente de etileno generado *in situ*. El proceso constituye una alternativa a las condiciones *Mori* de metátesis de eninos.

- Este hecho nos ha permitido establecer una metodología para generar etileno *in situ* en el medio de reacción y poder llevar a cabo así la variante tándem *multicomponente* de las reacciones de metátesis cruzada de eninos-Diels Alder. Los rendimientos así obtenidos son comparables a los encontrados vía *one pot*.
- Se ha sintetizado un sustrato de partida alternativo para llevar a cabo una reacción de metátesis cruzada de eninos-Diels Alder intramolecular pero todas las metodologías evaluadas hasta el momento han resultado infructuosas. El 1,3-dieno intermedio formado nunca condujo al producto de Diels Alder intramolecular.

2.4. PARTE EXPERIMENTAL

2.4.1. Generalidades.

2.4.1.1. Técnicas analíticas.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C se obtuvieron con los espectrómetros Bruker 300, Bruker 400 y Bruker 500 utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente en la mayoría de los casos.

El resto de técnicas analíticas se han expuesto en el Capítulo 1, apartado 1.3.1.1.

2.4.1.2. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones fueron secados bajo atmósfera inerte, con los agentes desecantes que se indican y destilados previamente a su uso.¹⁴⁶

El CH_2Cl_2 se secó sobre CaH_2 , almacenándose, a continuación, bajo atmósfera de argón.

El THF y el tolueno se secaron sobre sodio hilado almacenándolos, posteriormente, en atmósfera de argón.

El resto de disolventes utilizados se destilaron antes de su uso siguiendo procedimientos estándar.

Los reactivos utilizados en las reacciones proceden de fuentes comerciales (*Aldrich* o *Fluka*) del mejor grado posible y no se sometieron a una purificación previa. Los reactivos sensibles al aire y/o humedad se manejaron con ayuda de jeringas,

¹⁴⁶ "Purification of Laboratory Chemicals" 2ª Edición; Perrin, D. D.; Ed. Pergamon Press; England, 1988.

siempre bajo una ligera presión de atmósfera inerte. Los distintos catalizadores empleados proceden de *Strem Chemicals* o *Aldrich*, fueron almacenados y utilizados bajo condiciones inertes.

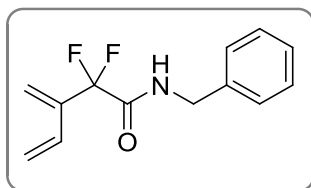
2.4.2. Reacciones de metátesis cruzada de eninos- Diels Alder.

Método A (one pot).

Sobre una disolución del catalizador de Hoveyda-Grubbs (5 mol %) en tolueno seco (2,4 mL) en un tubo sellado se burbujea etileno durante 3 minutos. A continuación, se adiciona la amida **3'** o la cetona **8'** (0,12 mmol) y se calienta a 90 °C en baño de aceite durante dos horas. Una vez comprobada la formación del dieno intermedio mediante cromatografía en capa fina, se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y se adiciona el correspondiente dienófilo. La mezcla de reacción se mantiene a la temperatura y durante los tiempos que se indican en la Tabla 2.1 del apartado de Discusión de Resultados. Finalmente, una vez consumido el dieno intermedio por completo, se eliminan los disolventes a vacío y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía *flash* en gel de sílice empleando una mezcla [*n*-hexano:Acetato de etilo] (3:1).

Método B (multicomponente)

Bajo condiciones inertes se calienta a 90 °C en baño de aceite una disolución del catalizador de Hoveyda Grubbs (5 mol %), 1,7-octadieno (0,48 mmol), la amida **3'** o cetona **8'** (0,12 mmol) y el correspondiente dienófilo dispuestos en un tubo sellado. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a dicha temperatura hasta que se confirma el total consumo del material de partida (los tiempos de reacción se muestran en la tabla 2.3). Finalmente, se eliminan los disolventes a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía *flash* en gel de sílice empleando una mezcla [*n*-hexano:Acetato de etilo] (3:1).

N-Bencil-2,2-difluoro-3-metileno-4-pentenamida (22).


Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₃ F ₂ NO
Masa molecular (g/mol):	237,0965
Rendimiento (%):	70 (<i>Método A</i>)

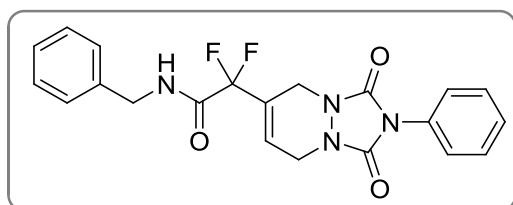
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 6.32 (dd, *J*₁ = 11.3 Hz, *J*₂ = 17.7 Hz, 1H), 6.65 (sa, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 43.6, 114.4 (t, ¹*J*_{CF} = 253.2 Hz), 118.2, 119.3 (t, ³*J*_{CF} = 8.6 Hz), 127.8, 127.9, 128.8, 131.0 (t, ³*J*_{CF} = 2.3 Hz), 136.8, 138.8 (t, ²*J*_{CF} = 22.3 Hz), 163.2 (t, ²*J*_{CF} = 29.9 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -105.6 (s, 2F)

EMAR (ES⁺): Calculada para (M⁺+1) C₁₃H₁₄F₂NO: 238.1038, encontrada: 238.1042.

Comentarios: - Se obtuvieron 41 mg de dieno **22** a partir de 52 mg de amida **3'a**.

N-Bencil-2-(1,3-dioxo-2-fenil-2,3,5,8-tetrahidro-1H-[1,2,4]triazolo[1,2-a]piridazin-6-il)-2,2-difluoroacetamida (23a).


Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₃
Masa molecular (g/mol):	412,1347
Rendimiento (%):	60 (<i>Método A</i>)
Punto de Fusión:	148-150 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.26-4.29 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.5 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.46-6.47 (m, 1H), 6.86 (sa, 1H), 7.16-7.53 (m, 10H).

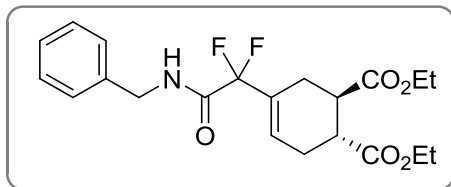
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 41.8 (t, ³*J*_{CF} = 4.0 Hz), 43.1, 43.8, 113.3 (t, ¹*J*_{CF} = 253.8 Hz), 123.7 (t, ³*J*_{CF} = 8.7 Hz), 125.4, 126.8 (t, ²*J*_{CF} = 25.2 Hz), 127.9, 128.2, 128.4, 129.0, 129.2, 130.8, 136.3, 152.3, 152.4, 162.2 (t, ²*J*_{CF} = 29.9 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -106.9 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₁H₁₈F₂N₄O₃: 412.1347, encontrada: 412.1344.

Comentarios: - Se obtuvieron 61 mg de aducto **23a** a partir de 52 mg de amida **3'a**.

***trans*-4-[2-(Bencilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil]-4-ciclohexen-1,2-dicarboxilato de dietilo (23b).**



Estado físico: Sólido blanco

Fórmula empírica: C₂₁H₂₅F₂NO₅

Masa molecular (g/mol): 409,1701

Rendimiento (%): 55 (*Método A*)
70 (*Método B*)

Punto de fusión: 61- 63 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.24 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 2.23-2.38 (m, 2H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 2H), 4.14 (c, J= 7.11 Hz, 4H), 4.50 (d, J= 5.8 Hz, 2H), 6.22 (sa, 1H), 6.70 (sa, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 25.0, 27.3, 40.3, 40.6, 43.6, 60.9, 60.9, 114.7 (t, ¹J_{CF}= 251.4 Hz), 127.5, 127.8, 128.0, 128.9, 128.9 (t, ²J_{CF}= 24.2 Hz), 136.7, 163.2 (t, ²J_{CF}= 30.9 Hz), 173.7, 173.9.

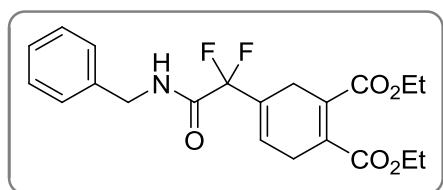
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -136.4 (d, J_{FF}= 258.2 Hz, 1F), -137.5 (d, J_{FF}= 258.2 Hz, 1F).

EMAR (ES⁺): Calculada para (M⁺+1) C₂₁H₂₆F₂NO₅: 410.1774, encontrada: 410.1776.

Comentarios:

- Por el *método A* se obtuvieron 30 mg de aducto **23b** a partir de 25 mg de amida **3'a**.
- Por el *método B* se obtuvieron 34 mg de aducto **23b** a partir de 25 mg de amida **3'a**.

4-[2-(Bencilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil]-1,4-ciclohexadien-1,2-dicarboxilato de dietilo (23c).



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₂₁H₂₃F₂NO₅

Masa molecular (g/mol): 407,1544

Rendimiento (%): 51 (*método A*)
55 (*método B*)

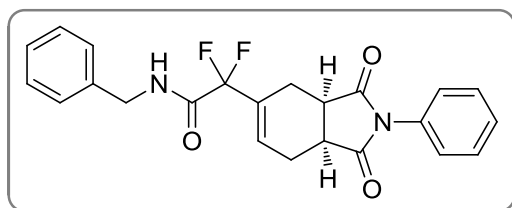
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.29 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.10 (s, 4H), 4.23 (q, J= 7.2 Hz, 4H), 4.50 (d, J= 6Hz, 2H), 6.22 (sa, 1H), 6.70 (sa, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.9, 14.0, 25.3 (t, ³J_{CF}= 3.0 Hz), 28.1, 43.6, 61.3, 61.4, 114.5 (t, ¹J_{CF}= 251.8 Hz), 125.1 (t, ³J_{CF}= 8.7 Hz), 126.9 (t, ²J_{CF}= 24.0 Hz), 127.8, 128.0, 128.9, 131.1, 131.3, 136.6, 162.6 (t, ²J_{CF}= 30.4 Hz), 167.0, 167.3.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -108.6 (s, 2F).

- EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₂₁H₂₃F₂NO₅: 407.1544; found: 407.1546.
- Comentarios:**
- Por el *método A* se obtuvieron 52 mg de **23c** partiendo de 52 mg de amida **3'a**.
 - Por el *método B* se obtuvieron 56 mg de **23c** partiendo de 52 mg de amida **3'a**.

N-Bencil-2-(1,3-dioxo-2-fenil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-5-il)-2,2-difluoroacetamida (23d).

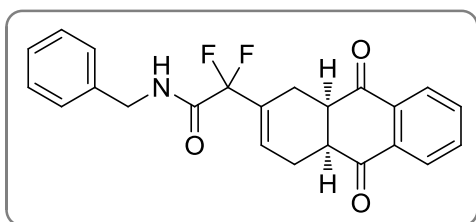


Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	410,1442
Rendimiento (%):	50 (<i>método A</i>)

- ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 2.32-2.47 (m, 2H), 2.82-2.93 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 2H), 4.46 (d, *J*= 5.7 Hz, 2H), 6.49-6.55 (m, 1H), 6.68 (sa, 1H), 7.27-7.47 (m, 10H).
- ¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):** 22.8, 23.9, 38.7, 39.1, 43.7, 114.2 (t, ¹*J*_{CF}= 251.0 Hz), 126.5, 127.9, 128.0, 128.7, 128.9, 129.1, 129.9 (t, ³*J*_{CF}= 8.9 Hz), 131.8, 131.9 (t, ²*J*_{CF}= 24.4 Hz), 136.6, 162.8 (t, ²*J*_{CF}= 30.1 Hz), 177.7, 178.1.
- ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):** -106.5 (d, *J*_{FF}= 258.1 Hz, 1F), -108.7 (d, *J*_{FF}= 258.4 Hz, 1F).

- EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₂₃H₂₀F₂N₂O₃: 410.1442; encontrada: 410.1445.
- Comentarios:**
- Se obtuvieron 25 mg de aducto **23d** partiendo de 26 mg de amida **3'a**.

N-Bencil-2-(9,10-dioxo-1,4,4a,9,9a,10-hexahidroantracén-2-il)-2,2-difluoroacetamida (23e).



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₁₉ F ₂ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	395,1333
Rendimiento (%):	47 (método A)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.35-2.45 (m, 2H), 2.57-2.70 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.23-6.28 (m, 1H), 6.80 (sa, 1H), 7.27-7.38 (m, 5H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.99-8.07 (m, 2H).

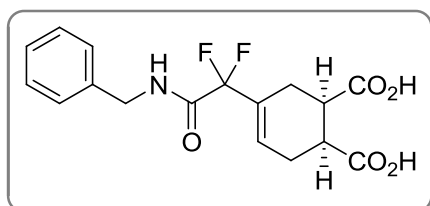
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 22.0, 24.3, 43.6, 45.6, 45.8, 114.6 (t, ¹J_{CF} = 250.9 Hz), 126.9, 127.0, 127.4 (t, ³J_{CF} = 8.6 Hz), 127.8, 127.9, 128.6 (t, ²J_{CF} = 29.2 Hz), 128.8, 133.6, 133.7, 134.6, 136.1, 163.1 (t, ²J_{CF} = 30.6 Hz), 197.0, 197.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -107.5 (s, 2F).

EMAR (ES⁺): Calculada para (M⁺+1) C₂₃H₂₀F₂NO₃: 396.1406; encontrada: 396.1404.

Comentarios: - Se obtuvieron 24 mg de aducto **23e** partiendo de 26 mg de amida **3'a**.

Ácido *cis*-4-[2-(Bencilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil]-4-ciclohexen-1,2-dicarboxílico (23f).



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₁₇ F ₂ NO ₅
Masa molecular (g/mol):	353,1075
Rendimiento (%):	85 (método A)

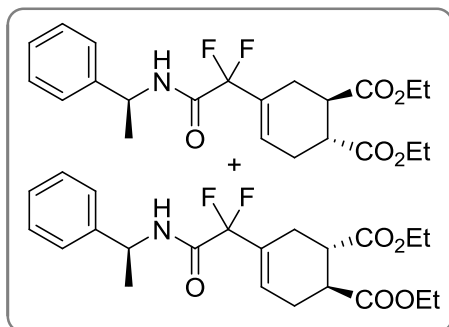
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.46-2.52 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.80-6.84 (m, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.77 (sa, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 23.1, 25.0, 38.5, 38.9, 43.6, 114.8 (t, ¹J_{CF} = 251.1 Hz), 127.8, 127.9, 128.8, 136.6, 163.6 (t, ²J_{CF} = 30.6 Hz), 178.3, 178.5.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -117.0 (d, J_{FF} = 258.9 Hz, 1F), -118.0 (d, J_{FF} = 258.7 Hz, 1F).

EMAR (ES⁺): Calculada para (M⁺+Na⁺) C₁₇H₁₇F₂N₅: 376.0972; encontrada: 376.0969.

Comentarios: - Se obtuvieron 71 mg de aducto **23f** partiendo de 52 mg de amida **3'a**.

4-(1,1-Difluoro-2-oxo-2-[(S)-1-feniletilamino]etil)-4-ciclohexen-1,2-dicarboxilato de dietilo (23g+23g').

Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₂₂H₂₇F₂NO₅
Masa molecular (g/mol): 423,1857

Rendimiento (%): 87 (*método A*)
 73 (*método B*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.23 (t, *J*= 7.2 Hz, 6H), 1.54 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.52- 2.58 (m, 2H), 2.79-2.92 (m, 2H), 4.13 (c, *J*= 7.2 Hz, 4H), 5.08-5.18 (m, 1H), 6.17 (sa, 1H), 6.64 (d, *J*= 6.64 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 21.3, 24.9, 27.2, 40.3, 40.6, 49.2, 60.8, 60.9, 114.6 (t, ¹*J*_{CF}= 251.7 Hz), 126.1, 127.8, 127.8 (t, ³*J*_{CF}= 8.7 Hz), 128.8, 128.9 (t, ²*J*_{CF}= 24.0 Hz), 141.7, 162.3 (t, ²*J*_{CF}= 30.5 Hz), 173.7, 173.8.

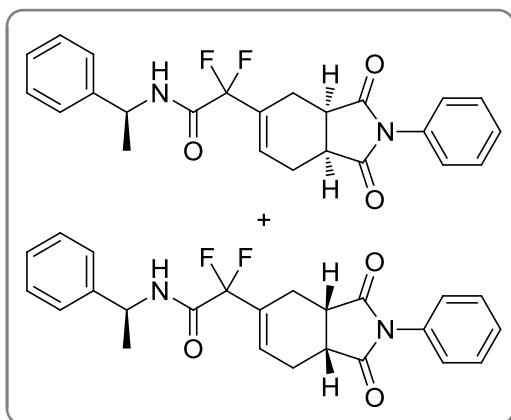
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -106.7 (d, *J*_{FF}= 258.7 Hz, 1F), -106.8 (d, *J*_{FF}= 258.1 Hz, 1F), -107.9 (d, *J*_{FF} = 258.9 Hz, 1F), -107.9 (d, *J*_{FF}= 258.7 Hz, 1F).

EMAR (ES⁺): Calculada para (M⁺+1) C₂₂H₂₈F₂NO₅: 424.1936; encontrada: 424.1940.

Comentarios:

- Por el *método A* se obtuvieron 41 mg de aducto **23g+23g'** partiendo de 25 mg de amida **3'b**.
- Por el *método B*, se obtuvieron 34,5 mg de aducto **23g+23g'** partiendo de 25 mg de amida **3'b**.

2-(1,3-Dioxo-2-fenil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-5-il)-2,2-difluoro-N-[(S)-1-feniletil]acetamida (23h+23h').



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	424,1598
Rendimiento (%):	74 (<i>método A</i>) 67 (<i>método B</i>)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.53 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.76-2.91 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 2H), 5.04-5.16 (m, 1H), 6.45-6.51 (m, 1H), 6.65 (sa, 1H), 7.22-7.48 (m, 10H).

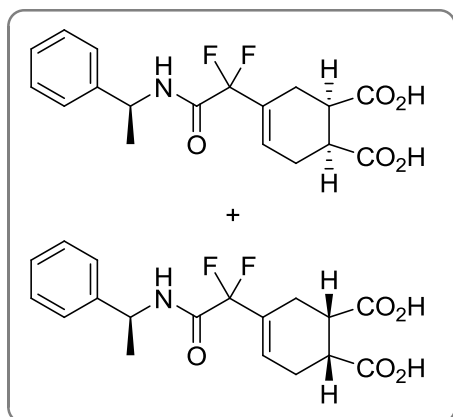
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 21.1, 21.3, 22.7, 23.8, 38.7, 39.0, 49.2, 49.3, 114.0 (t, ¹J_{CF}= 251.6 Hz), 114.1, (t, ¹J_{CF}= 252 Hz), 126.1, 126.2, 126.4, 126.5, 127.7, 127.8, 128.6, 128.7, 128.8, 129.1, 129.8 (t, ³J_{CF}= 8.7 Hz), 129.8 (t, ³J_{CF}= 8.8 Hz), 131.7, 131.8, 131.8 (t, ²J_{CF}= 24.6 Hz), 131.9 (t, ²J_{CF}= 24.6 Hz), 161.9 (t, ²J_{CF}= 30 Hz), 177.7, 177.8, 178.1, 178.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -105.9 (d, J_{FF}=259.7 Hz, 1F), -106.4 (d, J_{FF}=257.6 Hz, 1F), -108.6 (d, J_{FF}=259.7 Hz, 1F), -108.8 (d, J_{FF}=257.6 Hz, 1F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₄H₂₂F₂N₂O₃: 424.1598; encontrada: 424.1599.

Comentarios:

- Por el *método A* se obtuvieron 34 mg de aducto **23h+23h'** partiendo de 25 mg de amida **3'b**.
- Por el *método B*, se obtuvieron 32 mg de aducto **23h+23h'** partiendo de 25 mg de amida **3'b**.

Ácido 4-(1,1-Difluoro-2-oxo-2-[[*(S)*-1-feniletilamino)etil]-4-ciclohexen-1,2-dicarboxílico (23i+23i')


Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₁₈H₁₉F₂NO₅

Masa molecular (g/mol): 367,1231

Rendimiento (%): 74 (*método A*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.53 (dd, *J*₁= 6.9 Hz, *J*₂= 4.8 Hz, 3H), 2.46-2.51 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.15-3.17 (m, 1H), 5.08-5.17 (m, 1H), 6.17 (d, *J*= 13.5 Hz, 1H), 6.63-6.68 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H).

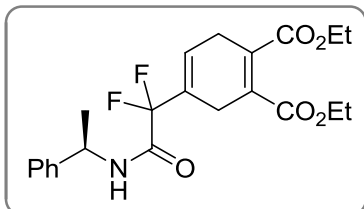
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 21.2, 23.4, 25.2, 49.2, 114.7 (t, ¹*J*_{CF}= 255.0 Hz), 126.1, 127.7, 128.7, 141.7, 162.5 (t, ²*J*_{CF}= 30.7 Hz), 177.6, 177.9.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -106.6 (d, *J*_{FF}= 258.9 Hz, 1F), -106.8 (d, *J*_{FF}= 256.4 Hz, 1F), -107.8 (d, *J*_{FF}= 255.6 Hz, 1F), -107.9 (d, *J*_{FF}= 257.5 Hz, 1F).

EMAR (ES⁺): Calculada para (M⁺+Na⁺) C₁₈H₁₉F₂NO₅Na: 390.1129; encontrada: 390.1133.

Comentarios: - Se obtuvieron 24,3 mg de aducto **23i+23i'** partiendo de 25 mg de amida **3'b**.

(R)-4-(1,1-Difluoro-2-oxo-2-[(1-feniletilamino)etil]-1,4-ciclohexadien-1,2-dicarboxilato de dietilo (23j).



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₂₂H₂₅F₂NO₅

Masa molecular (g/mol): 421,1701

Rendimiento (%): 63 (*método A*)
60 (*método B*)

Rotación específica [α]_D²⁵: -88.9 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.12 (s, 4H), 4.23 (c, J = 7.2 Hz, 4H), 5.14 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.17-6.19 (m, 1H), 6.58 (sa, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 14.41, 14.43, 21.8, 25.7 (t, ⁴J_{CF} = 2.6 Hz), 28.5, 49.7, 61.8, 62.4, 114.9 (t, ¹J_{CF} = 251.6 Hz), 125.6 (t, ³J_{CF} = 8.7 Hz), 126.6, 127.3 (t, ²J_{CF} = 24.2 Hz), 128.3, 129.3, 131.6, 131.8, 142.1, 162.6 (t, ²J_{CF} = 30.4 Hz), 167.5, 167.8.

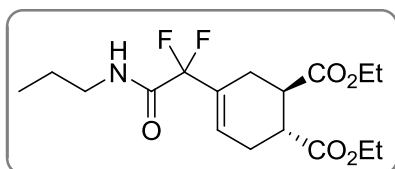
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -106.8 (d, J_{FF} = 258.7 Hz, 1F), -106.9 (d, J_{FF} = 258.6 Hz, 1F), -107.9 (d, J_{FF} = 258.6 Hz, 1F), -108.0 (d, J_{FF} = 258.7 Hz, 1F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺+1) C₂₂H₂₆F₂NO₅: 422.1774; encontrada: 422.1753.

Comentarios:

- Por el *método A* se obtuvieron 59,5 mg de aducto **23j** partiendo de 50 mg de amida **3'b**.
- Por el *método B*, se obtuvieron 56 mg de aducto **23j** partiendo de 50 mg de amida **3'b**.

***trans*-4-[1,1-Difluoro-2-oxo-2-(propilamino)etil]-4-ciclohexen-1,2-dicarboxilato de dietilo (23k).**



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₁₇H₂₅F₂NO₅

Masa molecular (g/mol): 361,1701

Rendimiento (%): 40 (*método A*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.51-1.63 (m, 2H), 2.22-2.37 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.80-2.93 (m, 2H), 3.27 (c, J = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (c, J = 6.9 Hz, 4H), 6.18-6.20 (m, 1H), 6.45 (sa, 1H).

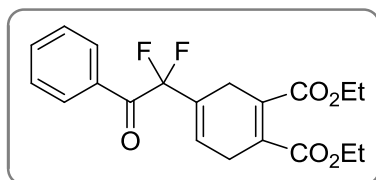
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 11.2, 14.0, 22.4, 25.0 (t, ³J_{CF}= 2.3 Hz), 27.3, 40.4, 40.6, 41.2, 60.8, 60.9, 114.7 (t, ¹J_{CF}= 250.9 Hz), 127.6 (t, ³J_{CF}= 8.6 Hz), 129.0 (t, ²J_{CF}= 24.1 Hz), 163.2 (t, ²J_{CF}= 30.2 Hz), 173.7, 173.9.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -106.8 (d, J_{FF}= 257.8 Hz, 1F), -107.9 (d, J_{FF}= 258.4 Hz, 1F).

EMAR (ES⁺): Calculada para (M⁺+1) C₁₇H₂₆F₂NO₅: 362.1774; encontrada: 362.1779.

Comentarios: - Se obtuvieron 27 mg de aducto **23k** partiendo de 30 mg de amida **3'd**.

4-(1,1-Difluoro-2-oxo-2-feniletíl)-1,4-ciclohexadien-1,2-dicarboxilato de dietilo (**23l**).



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₂₀H₂₀F₂O₅

Masa molecular (g/mol): 378,1279

Rendimiento (%): 48 (*método A*)
55 (*método B*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.23 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.24 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.16 (s, 4H), 4.17 (c, J= 7.2 Hz, 2H), 4.17 (c, J= 7.2 Hz, 2H), 6.19-6.20 (m, 1H), 7.47 (dd, J₁=J₂= 6 Hz, 2H), 7.63 (tt, J₁= 7.2 Hz, J₂= 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 7.2 Hz, 2H).

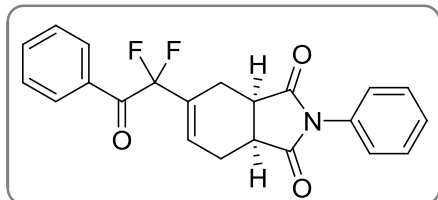
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.9, 14.0, 25.3 (t, ³J_{CF}= 2.8 Hz), 28.1, 61.4, 61.5, 116.3 (t, ¹J_{CF}= 251.9 Hz), 125.7 (t, ³J_{CF}= 8.6 Hz), 128.0 (t, ²J_{CF}= 23.8 Hz), 128.7, 130.2 (t, ⁴J_{CF}= 2.9 Hz), 131.2, 131.3, 132.0, 134.5, 167.0, 167.3, 188.5 (t, ²J_{CF}= 30.6 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -103.2 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₀H₂₀F₂O₅: 378.1269; encontrada: 378.1279.

Comentarios: - Por el *método A* se obtuvieron 20 mg de aducto **23l** partiendo de 20 mg de cetona **8'a**.
- Por el *método B*, se obtuvieron 23 mg de aducto **23l** partiendo de 20 mg de cetona **8'a**.

5-(1,1-Difluoro-2-oxo-2-feniletíl)-2-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (23m).



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₂₂H₁₇F₂NO₃

Masa molecular (g/mol): 381,1176

Rendimiento (%): 28 (*método A*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.26-2.41 (m, 2H), 2.73-2.84 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 6.33-6.38 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.49 (tt, *J*₁= 7.5 Hz; *J*₂=1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*= 7.5 Hz 2H).

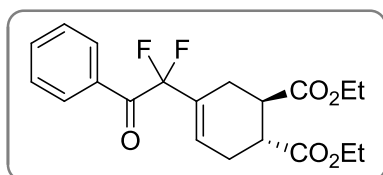
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 23.2 (t, ³*J*_{CF}= 2.6 Hz), 23.8, 38.8, 39.0, 116.2 (t, ¹*J*_{CF}= 253.0 Hz), 126.4, 128.6, 128.7, 129.1, 129.7 (t, ³*J*_{CF}= 8.9 Hz), 130.2 (t, ⁴*J*_{CF}= 3.0 Hz), 131.8 133.2 (t, ²*J*_{CF}= 23.9 Hz), 134.4, 177.7, 178.2, 188.3 (t, ²*J*_{CF}= 32.1 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -112.4 (d, *J*_{FF}= 284.6 Hz, 1F), -111.2 (d, *J*_{FF}= 284.4 Hz, 1F).

EMAR (ES⁺): Calculada para (M⁺+1) C₂₂H₁₈F₂NO₃: 382.1255; encontrada: 382.1258.

Comentarios: - Se obtuvieron 15 mg de aducto **23m** partiendo de 25 mg de cetona **8'a**.

***trans*-4-[1,1-Difluoro-2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4-ciclohexen-1,2-dicarboxilato de dietilo (23n).**



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₀H₂₂F₂O₅

Masa molecular (g/mol): 380,1435

Rendimiento (%): 58 (*método A*)
50 (*método B*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.24 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 2.23-2.41 (m, 2H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 2H), 4.14 (c, *J*= 7.2 Hz, 4H), 6.17-6.22 (m, 1H), 7.48 (dd, *J*₁=*J*₂= 7.8 Hz, 2H), 7.63 (tt, *J*₁= 7.2 Hz, *J*₂= 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 25.0, 27.3, 40.4, 40.6, 60.9, 61.0, 116.4 (t, ¹*J*_{CF}= 251.4 Hz), 128.3 (t, ³*J*_{CF}= 8.3 Hz), 128.7, 130.1 (t, ²*J*_{CF}=

24.2 Hz), 130.1 (t, $^4J_{CF}$ = 2.3 Hz), 132.2, 134.4, 173.7, 173.9, 188.8 (t, $^2J_{CF}$ =31.0 Hz).

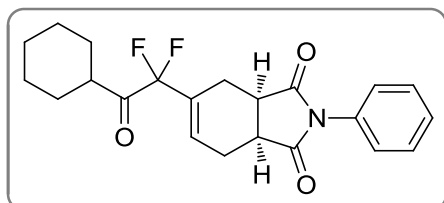
^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm): -111.7 (d, J_{FF} =272.2 Hz, 1F), -112.8 (d, J_{FF} =272.2 Hz, 1F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M^{+1}) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{O}_5$: 381.1508; encontrada: 381.1514.

Comentarios:

- Por el *método A* se obtuvieron 24.5 mg de aducto **23n** partiendo de 20 mg de cetona **8'a**.
- Por el *método B*, se obtuvieron 21 mg de aducto **23n** partiendo de 20 mg de cetona **8'a**.

5-(2-Ciclohexil-1,1-difluoro-2-oxoetil)-2-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (23o).



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_3$

Masa molecular (g/mol): 387,1646

Rendimiento (%): 54 (*método A*)

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.11-1.41 (m, 5H), 1.63-1.84 (m, 5H), 2.30-2.46 (m, 5H), 2.71-2.92 (m, 3H), 3.26-3.36 (m, 2H), 6.37-6.41 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.35-7.49 (m, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm): 30.0 (t, $^4J_{CF}$ = 2.7 Hz), 23.8, 25.3, 25.4, 28.3, 38.7, 45.1, 115.1 (t, $^1J_{CF}$ = 253.7 Hz), 126.4, 128.6, 129.1, 129.5 (t, $^3J_{CF}$ = 9.1 Hz), 132.2 (t, $^2J_{CF}$ = 24.2 Hz), 177.7, 178.2, 202.7 (t, $^2J_{CF}$ = 31.7 Hz).

^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm): -109.9 (d, J_{FF} = 276.7 Hz, 1F), -106.0 (d, J_{FF} = 276.7 Hz, 1F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_3$: 387.1646; encontrada: 387.1656.

Comentarios: - Se obtuvieron 28 mg de aducto **23o** partiendo de 25 mg de cetona **8'b**.

2.4.3. Síntesis de la amida 25.

2.4.3.1. Aminación reductiva de benzaldehído con alilamina. Obtención de la bencilalilamina 29.

En un matraz en condiciones inertes se prepara una disolución de benzaldehído (43 mmol) y alilamina (47 mmol) en diclorometano seco (45 mL). A continuación, se adiciona MgSO_4 (5.55 gr) y la mezcla reactiva se deja en agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se filtra la reacción y se evaporan disolventes a vacío.

El crudo así obtenido, se redissuelve en metanol anhidro (150 mL) y a 0 °C se adiciona poco a poco NaBH_4 (210 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 4 horas más a temperatura ambiente.

Finalmente, se hidroliza la reacción con una disolución saturada de NH_4Cl (100 mL), se acidifica con una disolución de HCl 6M hasta pH=1 y se extrae con diclorometano (3 x 50 mL). Posteriormente, la fase acuosa se basicifica con una disolución de NaOH 5M y se vuelve a extraer con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (1 x 50 mL) y se secan con Na_2SO_4 anhidro y se eliminan los disolventes a vacío. El crudo no precisa de purificación posterior.

Nota: Los datos espectroscópicos del compuesto 29 se encuentran descritos por Cossy y colaboradores.¹⁴⁷

2.4.3.2. Protección del nitrógeno amínico como carbamato. Preparación del compuesto 30.

En un matraz en condiciones inertes se disuelve la bencilalilamina 29 (2 mmol) en dioxano seco (12 mL) y de manera sucesiva, se añadió, a temperatura ambiente

¹⁴⁷ Guérin, C.; Bellosta, V.; Guillamont, G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3534.

K_2CO_3 (6 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (0.2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en constante agitación hasta la total desaparición del sustrato de partida, tras lo cual, se hidrolizó con salmuera y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna de gel de sílice empleando [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).

Nota: Los datos espectroscópicos del compuesto **30** se encuentran descritos por Pace y colaboradores.¹⁴⁸

2.4.3.3. Metátesis cruzada de la *N*-Boc-bencilalilamina **30** con acrilato de etilo. Preparación de **31**.

En un tubo sellado en condiciones inertes se disuelve la *N*-Boc-bencilalilamina **30** (84 mmol) en diclorometano (17,5 mL) y se adiciona el catalizador de Hoveyda-Grubbs (42 μ moles) y acrilato de etilo (4,2 mmol). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 60 °C durante una hora. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se filtra a través de celite eluyendo con metanol. Finalmente, se eliminan disolventes a vacío y el crudo se purifica mediante cromatografía *flash* en columna de gel de sílice empleando [*n*-hexano:AcOEt] (7:1).

Nota: Los datos espectroscópicos del compuesto **31** se encuentran descritos por Knochel y colaboradores.¹⁴⁹

2.4.3.4. Eliminación del grupo protector. Preparación de la amina **28**.

A una disolución de ácido trifluoroacético al 15% en diclorometano seco (21,6 mL) a 0 °C se le adiciona el compuesto **31** (0,6 mmol). La reacción se mantiene en agitación durante 3 horas a dicha temperatura y después se concentran los disolventes a presión reducida obteniéndose así la sal de trifluoroacetato. Esta sal se redisolvió en 6

¹⁴⁸ Kabalka, G. W.; Li, N. -S.; Pace, R. D. *Synth.. Commun.* **1995**, *14*, 2135.

¹⁴⁹ Lutz, Ch.; Lutz, V.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6385.

ml de diclorometano y se le adicionó K_2CO_3 (1,8 mmol). Se dejó en agitación durante 20 minutos y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Tras secar las fases orgánicas combinadas con Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía *flash* en columna de gel de sílice empleando [*n*-hexano:AcOEt] (20:1).

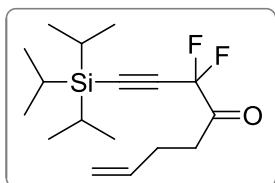
Nota: Los datos espectroscópicos del compuesto **28** se encuentran descritos por Youn y colaboradores.¹⁵⁰

2.4.4. Síntesis de las cetonas **26** y **36**.

2.4.4.1. Síntesis de los intermedios **32** y **37**.

En un matraz en condiciones inertes se disuelve 7-bromo-1-hepteno o 4-bromo-1-buteno (1,9 mmol) en THF anhidro (3 mL). A continuación se adicionan virutas de magnesio (1,9 mmol) y cantidades catalíticas de yodo (0,02 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante una hora. Transcurrido este tiempo, a 0 °C se procede a adicionar gota a gota la amida **3f** (0,6 mmol) disuelta en THF anhidro (3,3 mL) y se agita durante una hora más. Finalmente, se hidroliza la reacción con HCl 10% (20 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución de salmuera y los restos de agua se eliminan con Na_2SO_4 anhidro. Tras evaporar por completo los disolventes a vacío, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna *flash* empleando una mezcla *n*-hexano:éter dietílico (15:1).

¹⁵⁰ Park, J. O.; Youn, S. W. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2258.

3,3-Difluoro-1-(triisopropilsilil)7-octen-1-in-4-ona (32).


Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₈ F ₂ Osi
Masa molecular (g/mol):	314,1877
Rendimiento (%):	95

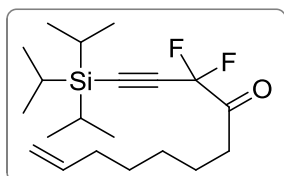
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.05-1.12 (m, 21H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.01 (ddt, *J*₁ = 10.2 Hz; *J*₂ = *J*₃ = 1.5 Hz, 1H), 5.07 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz; *J*₂ = *J*₃ = 1.5 Hz, 1H), 5.80 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz; *J*₂ = 10.2 Hz; *J*₃ = 6.6 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.8, 18.3, 26.8, 34.9, 95.1 (t, ²*J*_{CF} = 36.8 Hz), 96.6 (t, ³*J*_{CF} = 5.6 Hz), 106.5 (t, ¹*J*_{CF} = 244.7 Hz), 115.9, 135.8, 194.8 (t, ²*J*_{CF} = 30.6 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -94.9 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺+1) C₁₇H₂₉F₂Osi: 315.1950, encontrada: 315.1951.

Comentarios: - Se obtuvieron 187 mg de cetona **32** como líquido incoloro partiendo de 200 mg de la amida **3f**.

3,3-Difluoro-1-(triisopropilsilil)10-undecen-1-in-4-ona (37).


Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₃₄ F ₂ Osi
Masa molecular (g/mol):	356
Rendimiento (%):	90

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.03-1.18 (m, 21H), 1.30-1.47 (m, 4H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.99-2.11 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.90-5.04 (m, 2H), 5.72-5.87 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.8, 18.3, 22.8, 28.4, 28.5, 33.5, 35.6, 95.1 (t, ²*J*_{CF} = 37.0 Hz), 96.3 (t, ³*J*_{CF} = 5.6 Hz), 106.5 (t, ¹*J*_{CF} = 244.8 Hz), 114.5, 138.6, 195.6 (t, ²*J*_{CF} = 30.1 Hz).

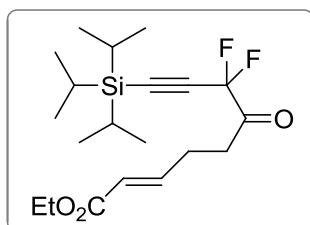
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -95.0 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺+1) C₂₀H₃₅F₂Osi: 357.2352, encontrada: 357.2358.

Comentarios: - Se obtuvieron 200 mg de cetona **37** como líquido incoloro partiendo de 200 mg de la amida **3f**.

2.4.4.2. Metátesis cruzada de las cetonas **32** y **37** con acrilato de etilo.Preparación de los compuestos **33** y **38**.

En un tubo sellado en condiciones inertes cargado con catalizador de Hoveyda-Grubbs (0,025 mmol) se disuelven la cetona **32** ó **37** (0,5 mmol) en diclorometano seco (10 mL) y a continuación se adiciona el acrilato de etilo (2,5 mmol). La mezcla reactiva se mantiene en agitación a reflujo durante 2 horas. Posteriormente, se eliminan disolventes a vacío y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna *flash* empleando una mezcla *n*-hexano:éter dietílico (10:1).

(E)-7,7-Difluoro-6-oxo-9-(triisopropilsilil)2-nonen-8-inoato de etilo (33).

Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₃₂ F ₂ O ₃ Si
Masa molecular (g/mol):	386,2089
Rendimiento (%):	80

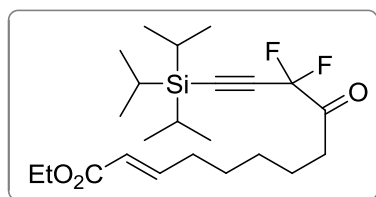
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.05-1.12 (m, 21H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.01 (ddt, *J*₁ = 10.2 Hz; *J*₂ = *J*₃ = 1.5 Hz, 1H), 5.07 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz; *J*₂ = *J*₃ = 1.5 Hz, 1H), 5.80 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz; *J*₂ = 10.2 Hz; *J*₃ = 6.6 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.8, 18.3, 26.8, 34.9, 95.1 (t, ²*J*_{CF} = 36.8 Hz), 96.6 (t, ³*J*_{CF} = 5.6 Hz), 106.5 (t, ¹*J*_{CF} = 244.7 Hz), 115.9, 135.8, 194.8 (t, ²*J*_{CF} = 30.6 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -94.9 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺+1) C₂₀H₃₃F₂O₃Si: 387.2162, encontrada: 387.2167.

Comentarios: - Se obtuvieron 184 mg de cetona **33** como líquido incoloro partiendo de 190 mg de la cetona **32**.

(E)-10,10-Difluoro-9-oxo-12-(triisopropilsilil)2-dodecen-11-inoato de etilo (38).


Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₃₈ F ₂ O ₃ Si
Masa molecular (g/mol):	428,2558
Rendimiento (%):	>99

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.02-1.14 (m, 21H), 1.27 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H), 1.43-1.52 (m, 4H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.73 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 4.17 (c, *J*= 6.9 Hz, 2H), 5.76-5.84 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 18.3, 22.7, 27.7, 28.4, 31.8, 35.5, 60.1, 95.1 (t, ²*J*_{CF}= 35.3 Hz), 96.4 (t, ³*J*_{CF}= 5.7 Hz), 106.5 (t, ¹*J*_{CF}= 244.8 Hz), 121.5, 148.6, 195.5 (t, ²*J*_{CF}= 30.4 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -94.9

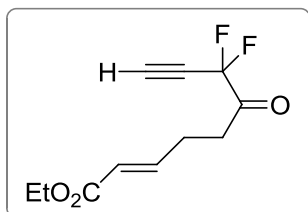
EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺+1) C₂₃H₃₉F₂O₃Si: 429.2631, encontrada: 429.2640.

Comentarios: - Se obtuvieron 245 mg de cetona **38** como líquido incoloro partiendo de 200 mg de la cetona **37**.

2.4.4.3. Desprotección de las cetonas **33** y **38**. Obtención de los alquinos terminales **26** y **36**.

La desprotección se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita en la parte experimental del capítulo 1, apartado 1.3.2.6. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía *flash* en columna de gel de sílice empleando una mezcla *n*-hexano:éter dietílico] (10:1) como eluyente.

(E)-7,7-Difluoro-6-oxo-2-nonen-8-inoato de etilo (26).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₂ F ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	230,0755
Rendimiento (%):	56

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.56 (ddd, *J*₁ = 13.8 Hz; *J*₂ = 6.9 Hz; *J*₃ = 1.5 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.17 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.86 (dt, *J*₁ = 15.9 Hz; *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 6.90 (dt, *J*₁ = 15.9 Hz; *J*₂ = 6.6 Hz, 1H).

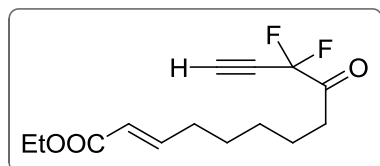
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 14.2, 25.0, 31.6, 60.4, 72.7 (t, ²*J*_{CF} = 38.4 Hz), 80.2, (t, ³*J*_{CF} = 6.8 Hz), 106.5 (t, ¹*J*_{CF} = 245.7 Hz), 122.8, 145.3, 166.1, 193.7 (t, ²*J*_{CF} = 30.8 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -95.6 (d, *J*_{FH} = 5.7 Hz, 2F).

EMAR (EI⁺) Calculada para (M⁺+1) C₁₁H₁₃F₂O₃: 231.0827, encontrada: 238.0832.

Comentarios: - Se obtuvieron 50 mg de cetona **26** como líquido incoloro partiendo de 150 mg de la cetona **33**.

(E)-10,10-Difluoro-9-oxo-2-dodecen-11-inoato de etilo (36).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₈ F ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	272,1224
Rendimiento (%):	60

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.39-1.53 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H), 2.20 (ddd, *J*₁ = 14.1 Hz; *J*₂ = 6.9 Hz; *J*₃ = 1.2 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.17 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.80 (dt, *J*₁ = 15.6 Hz; *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dt, *J*₁ = 15.6 Hz; *J*₂ = 6.9 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 22.5, 27.6, 28.2, 31.8, 35.3, 60.2, 73.0 (t, ²*J*_{CF} = 38.5 Hz), 79.8 (t, ³*J*_{CF} = 6.7 Hz), 106.7 (t, ¹*J*_{CF} = 245.5 Hz), 121.5, 148.7, 166.6, 195.5 (t, ²*J*_{CF} = 30.3 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -95.8 (d, *J*_{FH} = 5.4 Hz, 2F).

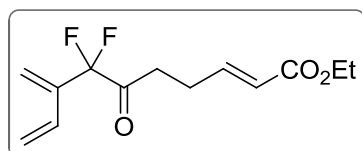
EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺+1) C₁₄H₁₈F₂O₃: 273.1297, encontrada: 273.1301.

Comentarios: - Se obtuvieron 60 mg de cetona **36** como líquido incoloro partiendo de 250 mg de la cetona **38**.

2.4.5. Metátesis cruzada de las cetonas **26** y **36** con etileno.

En un tubo sellado en condiciones inertes se disuelven 0,02 mmol de catalizador de Hoveyda-Grubbs en tolueno (2 mL) y se burbujea etileno durante 3 minutos. A continuación se adiciona la cetona **26** o **36** (0,2 mmol) y la disolución resultante se calienta a reflujo durante 10 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminan disolventes a vacío y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía *flash* en columna de gel de sílice empleando una mezcla [*n*-hexano:éter dietílico] 10:1.

(*E*)-7,7-Difluoro-8-metilen-6-oxo-2,9-decadienoato de etilo (**34**).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₆ F ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	258,1068
Rendimiento (%):	36

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.51(ddd, *J*₁ = 14.5 Hz; *J*₂ = 7.0 Hz; *J*₃ = 1.5 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.63 (/s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.83 (dt, *J*₁ = 15.5 Hz; *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J*₁ = 18.0 Hz; *J*₂ = 11.5 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J*₁ = 15.5 Hz; *J*₂ = 7.0 Hz, 1H).

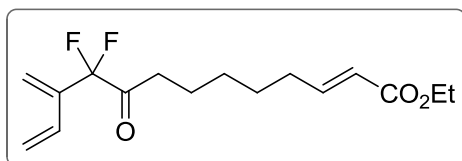
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 14.2, 25.1, 31.6, 60.3 114.9 (t, ¹*J*_{CF} = 252.7 Hz), 118.9, 119.7 (t, ³*J*_{CF} = 8.7 Hz), 122.7, 130.9 (t, ³*J*_{CF} = 2.5 Hz), 138.4 (t, ²*J*_{CF} = 22.0 Hz), 145.7, 166.2, 197.7 (t, ²*J*_{CF} = 30.6 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -108.8 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺+1) C₁₃H₁₇F₂O₃: 259.1140, encontrada: 259.1134.

Comentarios: - Se obtuvieron 20 mg de dieno **34** como líquido incoloro partiendo de 50 mg de la cetona **26**.

(E)-10,10-Difluoro-11-metilen-9-oxo-2,12-tridecadienoato de etilo (39).



Estado físico:	líquido incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₂₂ F ₂ O ₃
Masa molecular (g/mol):	300,1537
Rendimiento (%):	55

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.18 (ddd, *J*₁ = 14.1 Hz; *J*₂ = 6.9 Hz; *J*₃ = 1.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.17 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.23 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.79 (dt, *J*₁ = 15.6 Hz; *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J*₁ = 18.0 Hz; *J*₂ = 11.4 Hz, 1H), 6.92 (dt, *J*₁ = 15.6 Hz; *J*₂ = 6.9 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 14.2, 22.6, 27.6, 28.3, 31.8, 35.8, 60.1, 115.0 (t, ¹*J*_{CF} = 254.3 Hz), 118.7, 119.5 (t, ³*J*_{CF} = 8.7 Hz), 121.5, 131.0 (t, ³*J*_{CF} = 2.3 Hz), 138.6 (t, ²*J*_{CF} = 22.2 Hz), 148.8, 166.6, 199.2 (t, ²*J*_{CF} = 34.5 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -108.8 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺⁺+1) C₁₆H₂₃F₂O₃: 301.1615, encontrada: 301.1558.

Comentarios: - Se obtuvieron 36 mg de dieno **39** como líquido incoloro partiendo de 60 mg de la cetona **36**.

Síntesis de α -aminoésteres propargílicos fluorados

Reacciones en cascada
mediadas por sales de Au(I)

3.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

3.1.1. Estructura y reactividad de iminoésteres.

Los α -iminoésteres han sido empleados de forma sistemática como precursores de derivados de α -aminoácidos. El efecto electrón atrayente de la función éster en posición adyacente a la imina hace que ésta vea aumentada notoriamente su electrofilia, incrementando su reactividad frente a nucleófilos en comparación con otros tipos de iminas. Adicionalmente, la presencia de agrupaciones fluoradas próximas al carbono imínico contribuye positivamente a incrementar la reactividad de éste. La importancia de los α -iminoésteres fluorados como intermedios sintéticos ha sido apreciada por diversos grupos de investigación, que los han empleado para preparar gran variedad de derivados fluorados. De esta forma, partiendo de α -iminoésteres fluorados han sido sintetizados numerosos análogos de aminoácidos naturales, tales como trifluoroalaninatos¹⁵¹ o ácidos trifluorometilaspárticos¹⁵² entre otros. Además, han sido utilizados como sustratos de partida en la preparación de otros derivados fluorados nitrogenados no naturales, tales como α -aminoácidos cuaternarios cíclicos^{153,154,155} y acíclicos¹⁵⁶ y aziridinas difluorometiladas.¹⁵⁷

Los α -iminoésteres poseen tres puntos fundamentales de reactividad: el carbono imínico, el carbono carbonílico del éster y el nitrógeno imínico. Basándose en cálculos numéricos de carga llevados a cabo sobre el iminoéster I (Figura 3.1), el

¹⁵¹ (a) Sakai, T.; Yan, F.; Uneyama, K. *Synlett* **1995**, 753. (b) Abe, H.; Amii, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 313. (c) Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Frigerio, M.; Malpezzi, L.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 573.

¹⁵² Lazzaro, F.; Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Malpezzi, L.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, 15, 889.

¹⁵³ Suzuki, A.; Mae, M.; Amii, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5132.

¹⁵⁴ (a) Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Kolomiets, A. F.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 2053. (b) Osipov, S. N.; Artyushin, O. I.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Dixneuf, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3981. (c) Semeril, D.; Le Nôte, J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Kolomiets, A. F.; Osipov, S. N. *New J. Chem.* **2001**, 25, 16.

¹⁵⁵ Fustero, S.; Flores, S.; Cuñat, A. C.; Jiménez, D.; del Pozo, C.; Bueno, J.; Sanz-Cervera, J. F. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1248.

¹⁵⁶ Bravo, P.; Capelli, S.; Kukhar, V. P.; Meille, S. V.; Soloshonok, V. A.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 2009.

¹⁵⁷ Mae, M.; Matsuura, M.; Amii, H.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2069.

carbono imínico posee una carga parcial positiva de +0.21, mientras que el nitrógeno imínico posee una carga parcial negativa de -0.58.¹⁵⁸

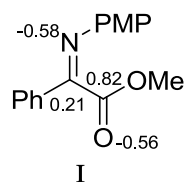


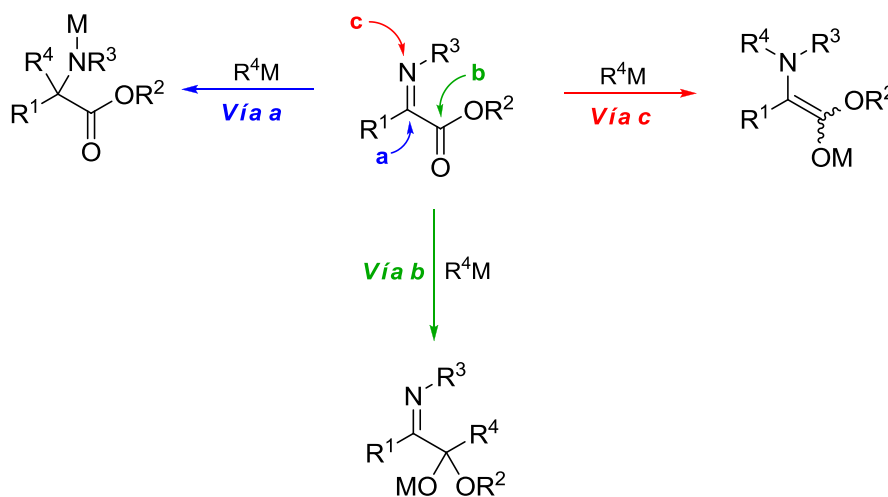
Figura 3.1

Como resultado de esta polarización del enlace C=N, la adición nucleofílica al carbono imínico es un proceso más que viable sobre este tipo de compuestos (Vía a, Esquema 3.1). De hecho, este tipo de reacciones están bien documentadas en la literatura científica.¹⁵⁹ Han sido descritos tanto la adición de nucleófilos suaves como potentes a iminas electrónicamente ricas y pobres. La adición nucleofílica sobre el carbonilo de la función éster (Vía b, Esquema 3.1) también es viable y compite con la anterior, pero los ejemplos descritos son mucho más escasos.¹⁶⁰ Finalmente, y aunque mucho menos desarrollada, puede producirse la adición al doble enlace imínico, en la que el átomo de nitrógeno actúa como electrófilo, para lo cual se requiere una inversión de la polaridad del enlace C=N (Vía c, Esquema 3.1). El resultado final suele ser la alquilación del átomo de nitrógeno.¹⁵⁸

¹⁵⁸ Revisión: Dickstein, J. S.; Kozlowski, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1166.

¹⁵⁹ Para ver ejemplos recientes: (a) Wipf, P.; Stephenson, R. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2449. (b) Saaby, S.; Nakama, M. A.; Lie, R.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 6145. (c) Basra, S.; Fennie, M. W.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2659.

¹⁶⁰ (a) Fiaud, J. C.; Kagan, H. B.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1019. (b) Courtois, G.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 376, 235. (c) Fustero, S.; Albert, L.; Mateu, N.; Chiva, G.; Miró, J.; González, J.; Aceña, J. L. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3753.



Esquema 3.1

3.1.2. Reacciones de C-adición a iminoésteres.

La incorporación de α -aminoácidos conformacionalmente restringidos en cadenas peptídicas permite generar peptidomiméticos con conformaciones más estables y definidas que sus análogos naturales, estrategia que ha sido ampliamente utilizada en química médica. Dentro de éstos, la introducción de α -aminoácidos cíclicos de tamaño medio (5-7 miembros) en posiciones estratégicas impone una mayor rigidez conformacional sobre los peptidomiméticos que los contienen, lo que suele conducir a una gran mejora de los parámetros farmacológicos cuando estas modificaciones se llevan a cabo sobre compuestos biológicamente activos. Por otra parte, es bien conocido que la introducción de agrupaciones fluoradas en péptidos activos retrasa la degradación proteolítica, induce el plegamiento en estructuras secundarias y aumenta la lipofilia,¹⁶¹ incrementando de esta forma la absorción a través de las membranas celulares.

A su vez, los α -aminoácidos con cadenas alquílicas insaturadas se han convertido en importantes objetivos sintéticos debido a la riqueza de reactividad que la insaturación les confiere permitiendo introducir de forma sencilla numerosos grupos funcionales y aumentando a la vez la diversidad de moléculas potencialmente activas.

¹⁶¹ (a) Yoder, N. C.; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 335. (b) Jaeckel, C.; Salwiczek, M.; Koksh, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4198.

Entre las posibles transformaciones que estas cadenas insaturadas pueden experimentar, las funcionalizaciones catalizadas por metales de transición constituyen una de las más recurrentes y a su vez importantes; entre ellas destacan los acoplamientos cruzados y las reacciones de metátesis. Además, con la aparición de la *click chemistry*,¹⁶² el interés en los aminoácidos que poseen triples enlaces en su estructura ha crecido sustancialmente.

Por todos estos motivos, el diseño y síntesis de nuevos α -aminoácidos $C\alpha,\alpha$ -disustituídos que contienen un centro cuaternario es un área de creciente interés dentro de la química orgánica. Su incorporación en cadenas peptídicas ha permitido modificar la estructura de los péptidos, lo que se ha empleado en la generación de potentes inhibidores de distintas enzimas.

La forma más directa de acceder a este tipo de sistemas consiste en una C-adición quimioselectiva sobre el doble enlace imínico de un iminoéster. En este contexto, son numerosos los ejemplos de alilación y propargilación de α -iminoésteres que permiten obtener α -aminoácidos cuaternarios con una olefina o un alquino en posición remota. Debido al caso que a nosotros nos ocupa, en el siguiente apartado vamos a focalizar nuestra atención en metodologías de *propargilación de α -iminoésteres*.

3.1.3. Reacciones de propargilación de iminoésteres.

La reacción de propargilación es una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica. La propargilación de compuestos carbonílicos para generar alcoholes homopropargílicos es conocida y está muy desarrollada. La primera referencia relacionada con la propargilación de carbonilos empleando compuestos organometálicos data de 1950.¹⁶³ Desde entonces, se han desarrollado numerosos reactivos organometálicos para llevar a cabo la reacción de propargilación entre los que

¹⁶² (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L.G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

¹⁶³ Wotiz, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1639.

se encuentran reactivos derivados de litio,¹⁶⁴ magnesio,¹⁶⁵ aluminio,¹⁶⁶ zinc,¹⁶⁷ titanio,¹⁶⁸ selenio,¹⁶⁹ silicio¹⁷⁰ o boro.¹⁷¹ Estas reacciones suelen tener problemas de selectividad debido a que los compuestos organometálicos propargílicos pueden reagruparse fácilmente al correspondiente *aleno* análogo lo cual suele conducir a mezclas de ambos reactivos que reaccionan con el compuesto carbonílico dando lugar a mezclas de producto β -acetilénico y α -alénico.

La adición propargílica a carbonos imínicos ha recibido, sin embargo, mucha menos atención a pesar de ser el método más directo para obtener precursores de α -aminoácidos cuando estas iminas son iminoésteres. Esto es debido probablemente a la menor reactividad de la función imina como electrófilo en comparación con el grupo carbonilo, y a que son fácilmente hidrolizables. Además, en el caso de las cetiminas *N*-sustituidas, estas pueden adoptar las dos posibles conformaciones, *E* y *Z*, y por tanto el control estereoquímico de la reacción es más complicado.

En 1984, *Yamamoto* y colaboradores describieron la reacción de aldiminas con compuestos alénicos organometálicos derivados de boro, aluminio y titanio conduciendo a la formación del isómero *treo* como producto mayoritario (Esquema 3.2).¹⁷² Los mejores resultados se obtuvieron cuando $M=TiCl(OiPr)_3$ siendo el método extrapolable para una gran variedad de iminas, observándose que cuanto más voluminosas son éstas, se obtienen peores rendimientos pero mejores estereoselectividades mientras que cuando se emplean iminas aromáticas, disminuye

¹⁶⁴ (a) Corey, E. J.; Rücker, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 719. (b) Bour, C.; Suffert, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1390.

¹⁶⁵ Lambert, C.; von Ragué Schleyer, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1129.

¹⁶⁶ (a) Guillerm-Dron, D.; Capmau, M. L.; Chodkiewicz, W. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 37. (b) Pearson, N. R.; Hahn, G.; Zweifel, G. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3364.

¹⁶⁷ (a) Zweifel, G.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4565. (b) Poisson, J.-F.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6553. (c) Chemla, F.; Ferreira, F.; Hebbe, V.; Stercklen, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1385. (d) Chemla, F.; Ferreira, F. *Synlett* **2006**, 2613.

¹⁶⁸ Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2225.

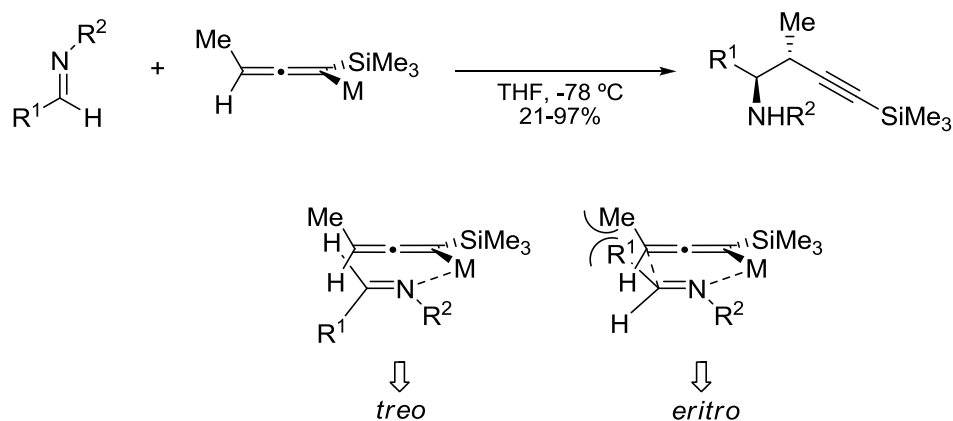
¹⁶⁹ (a) Lequan, M.; Guillerm, G. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 54, 153. (b) Mukaiyama, T.; Harada, T. *Chem. Lett.* **1981**, 621. (c) McCluskey, A.; Muderawan, I. W.; Muntari; Young, D. J. *Synlett* **1998**, 909. (d) Banerjee, M.; Roy, S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2137.

¹⁷⁰ Danheiser, R. L.; Carini, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3925.

¹⁷¹ (a) Farve, E.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 76, 297. (c) Brown, H. C.; Khire, U. R.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8130.

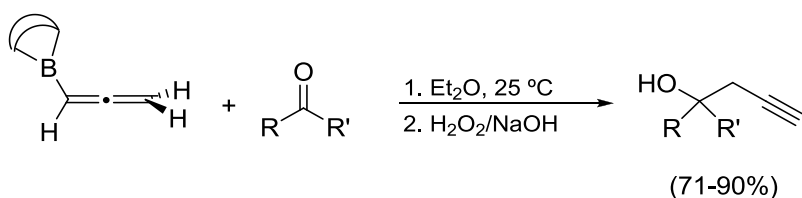
¹⁷² Yamamoto, Y.; Ito, W.; Maruyama, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1004.

la estereoselectividad. El metal del complejo organometálico puede coordinarse de igual manera al par de electrones solitario de las iminas en ambos estados de transición. La estereoselectividad viene pues determinada por interacciones estéricas entre los sustituyentes R' de las aldminas y el grupo -Me del complejo.



Esquema 3.2

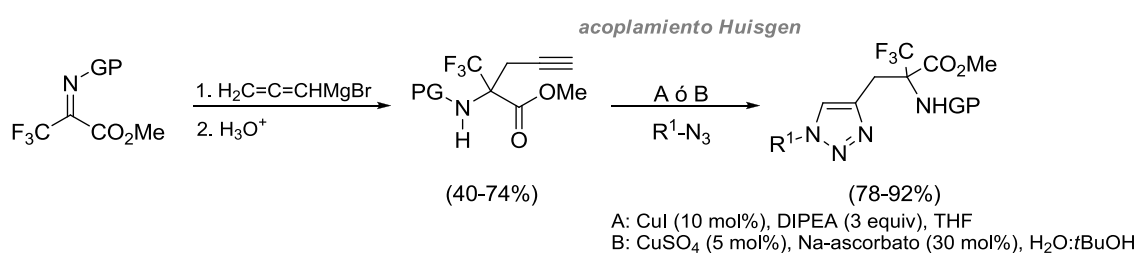
En 1995, *Racherla* y colaboradores, diseñaron un reactivo de boro, el *B*-alenil-9-BBN para llevar a cabo la propargilación de compuestos carbonílicos.¹⁷³ Este reactivo mostró ciertas ventajas con respecto a los demás reactivos disponibles en el momento para llevar a cabo la propargilación ya que es fácil de sintetizar, manipular y almacenar, altamente reactivo y el procesado de las reacciones es muy sencillo. Además proporciona el producto directamente con muy buenos rendimientos y excelentes regio- y quimioselectividades y la reacción de propargilación con este reactivo puede llevarse a cabo sobre distintos compuestos carbonílicos, como ésteres, cloruros de ácido e iminas (Esquema 3.3).



Esquema 3.3

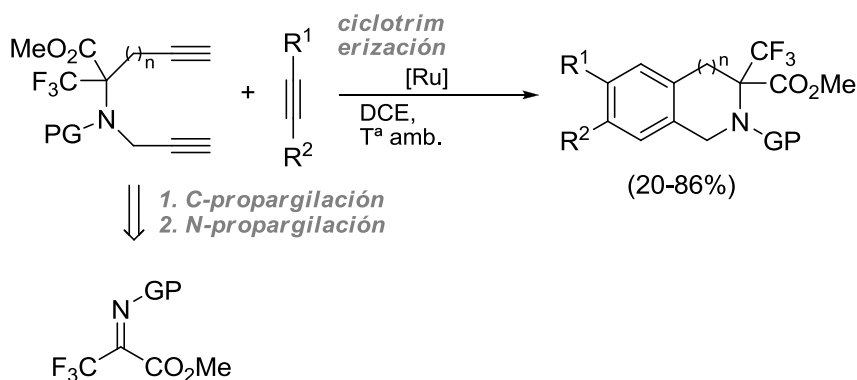
¹⁷³ Brown, H.; Khire, U. R.; Narla, G.; Racherla, U. S. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 544.

El grupo de investigación de *Osipov* ha trabajado de manera continuada en el diseño y síntesis de derivados de aminoácidos, principalmente fluorados y en algunas ocasiones ha empleado pasos intermedios de propargilación de enlaces C=N. En 2007, describieron la síntesis de análogos de azahistidina α -CF₃-sustituídos¹⁷⁴ a través de un acoplamiento alquino-azida de tipo Huisgen, la más clásica de las reacciones en *click chemistry* (Esquema 3.4). Como alquinos de partida utilizaron α -CF₃- α -propargil-aminoácidos obtenidos mediante adición de bromuro de alenilmagnesio a iminoésteres fluorados.



Esquema 3.4

Estos α -CF₃- α -propargil-aminoácidos fueron posteriormente empleados por el mismo grupo en la preparación de diinos mediante un proceso de *N*-alquilación (propargilación) para posteriormente llevar a cabo una ciclotrimerización de éstos catalizada por rutenio (Esquema 3.5).¹⁷⁵ Mediante esta metodología, han obtenido una pequeña familia de α -aminoácidos bicíclicos con rendimientos entre moderados y buenos.

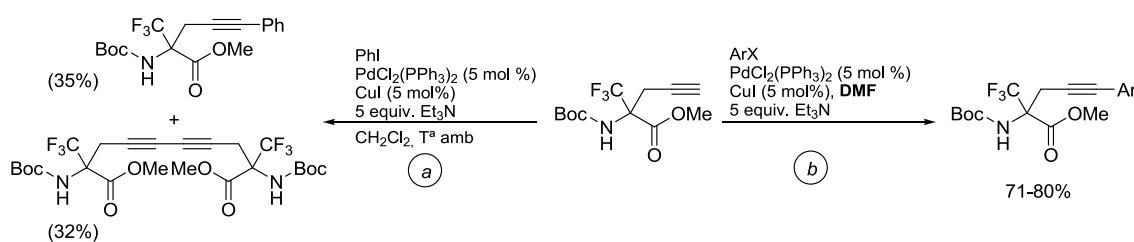


Esquema 3.5

¹⁷⁴ Shchetnikov, G. T.; Peregodov, A. S.; Osipov, S. N. *Synlett* **2007**, 1, 136.

¹⁷⁵ Shchetnikov, G. T.; Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2008**, 4, 578.

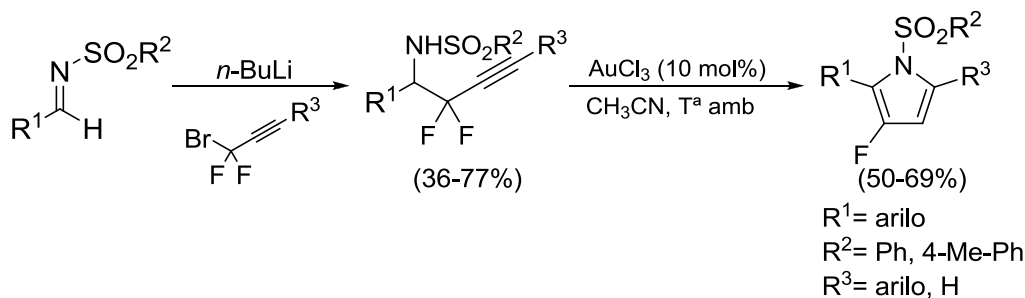
Finalmente, en 2010, aplicaron la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira a la obtención de nuevos α -CF₃- α -propargil-aminoácidos portadores de un anillo aromático como sustituyente del alquino.¹⁷⁶ Las condiciones de reacción empleadas normalmente para llevar a cabo este tipo de acoplamientos no resultaron las más adecuadas para estos sustratos ya que se obtenía el producto con bajos rendimientos, observándose como producto secundario de la reacción el producto de dimerización del sustrato de partida (Esquema 3.6, a). Sin embargo, en el mismo manuscrito, ensayos posteriores le permitieron anular el proceso de dimerización adicionando el α -CF₃- α -propargil-aminoácido disuelto en DMF con bomba de adición lenta sobre una disolución del catalizador (Esquema 3.6, b). La reacción es especialmente eficaz con yoduros de arilo α -sustituídos. Posteriormente, la hidrogenación del triple enlace proporciona α -aminoácidos homólogos a la α -CF₃-fenilalanina con excelentes rendimientos.



Esquema 3.6

De *Kimpe* y colaboradores han descrito por primera vez el intercambio Li-Br de bromuros *gem*-difluoropropargílicos para posteriormente hacerlos reaccionar con *N*-tosiliminas.⁷⁷ De esta forma sintetizan una familia de homopropargilaminas *gem*-difluoradas que emplean a su vez como sustratos de partida en reacciones de hidroaminación catalizadas por Au^{III} (Esquema 3.7). La pérdida irreversible de ácido fluorhídrico de las difluoropirrolinas intermedias, proporciona 3-fluoropirroles, importantes unidades estructurales en química médica y agroquímica y para los cuales existen pocas vías eficientes de síntesis.

¹⁷⁶ Shchetnikov, G. T.; Zotova, M. A.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H., Osipov, S. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1587.


Esquema 3.7

La búsqueda de metodologías de propargilación que proporcionen los productos de forma enantioméricamente pura también ha sido objeto de estudio. De hecho existen algunos ejemplos en la literatura de **propargilación asimétrica** de iminas.

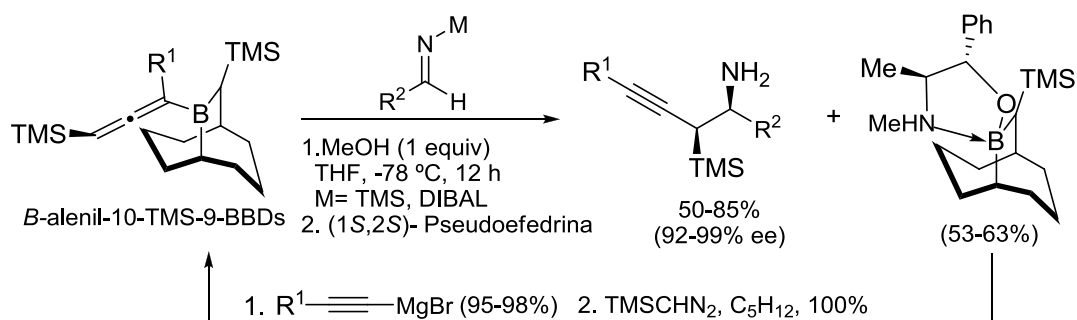
En este sentido, *Soderquist* y colaboradores han desarrollado **complejos organometálicos de boro quirales** derivados del 10-trimetilsilil-9-borabicyclo[3.3.2]-decano para llevar a cabo adiciones de forma enantioselectiva. Aldiminas y aldehídos han demostrado ser buenos sustratos de partida en reacciones de alilación catalizadas por estos complejos.¹⁷⁷ La correspondiente reacción de propargilación de aldehídos mediada por el alenil complejo de boro quiral *B*-alenil-9-BBD proporcionó los correspondientes alcoholes homopropargílicos con muy buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos.¹⁷⁸ Sin embargo, el empleo de aldiminas como sustratos de partida en estas reacciones no obtuvo los excesos enantioméricos esperados probablemente debido a la diferencia de tamaño entre los átomos coordinados al metal: C_{sp^2} del aleno y NH imínico (en vez de O). Para solventar este problema, diseñaron unos complejos análogos al anterior pero aumentando el tamaño de la agrupación aleno (*B*-alenil-10-TMS-9-BBDs).¹⁷⁹ Con este complejo, el proceso de propargilación de *N*-TMS y *N*-DIBAL aldiminas transcurrió con buenos rendimientos y excelentes estereoselectividades incluso cuando los sustituyentes del aleno son de

¹⁷⁷ (a) Burgos, C.; Canales, E.; Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8044. (b) Hernández, E.; Canales, E.; Gonzalez, E.; Soderquist, J. A. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1389.

¹⁷⁸ Lai, Ch.; Soderquist, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 799.

¹⁷⁹ Canales, E.; González, E.; Soderquist, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 397.

menor tamaño (>99% *syn*, 92-99% ee) y además, permitió regenerar el complejo de boro para ser reutilizado (Esquema 3.8).¹⁸⁰



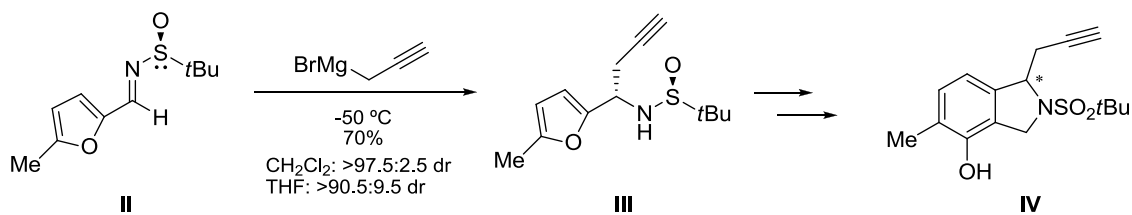
Esquema 3.8

También, con la finalidad de obtener aminas homopropargílicas enantiopuras, se han empleado **iminas quirales** como sustratos de partida en reacciones de propargilación, y dentro de éstas, las sulfinilimas enantioméricamente puras son las más empleadas con diferencia.¹⁸¹ *Hashmi* y colaboradores han llevado a cabo la adición de reactivos de Grignard a *N-t*-butilsulfinilimas quirales.¹⁸² Concretamente, la adición de bromuro de propargilmagnesio a la *N-t*-butilsulfinilimina de *Ellman II*, portadora de un anillo de furano proporcionó la amina homopropargílica **III** con buen rendimiento y diastereoselectividad (Esquema 3.9). La diastereoselectividad del proceso está influenciada por el disolvente de la reacción, obteniéndose los mejores resultados en diclorometano, disolvente no coordinante que favorece el estado de transición cíclico de 6 miembros necesario para obtener la amina con la selectividad observada. Las homopropargilaminas obtenidas selectivamente mediante este proceso son intermedios en la síntesis de los sustratos de partida de reacciones catalizadas por oro que el mismo *Hashmi* aplica para la obtención de las isoindolinas **IV**, estructuras presentes en algunos compuestos bioactivos.

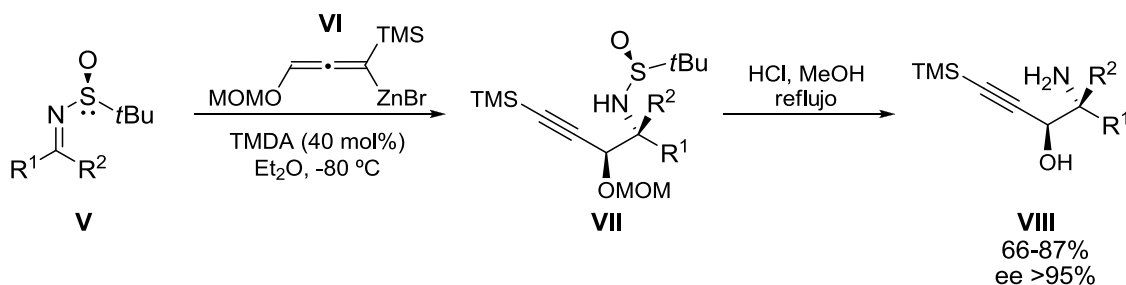
¹⁸⁰ Gonzalez, A. Z.; Soderquist, J. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1081.

¹⁸¹ Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

¹⁸² Hashmi, A. S. K.; Schäfer, S.; Bats, J. W.; Frey, W.; Rominger, F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4891.


Esquema 3.9

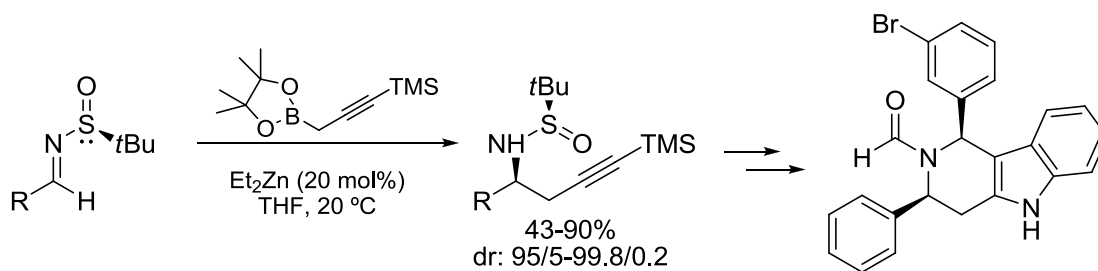
Chemla y Ferreira también han llevado a cabo la propargilación asimétrica de *N*-*t*-butilsulfinilimas **V** con las especies de alenilzinc **VI** (Esquema 3.10).¹⁸³ Este protocolo permite obtener de forma muy eficiente 1,2-aminoalcoholes acetilénicos funcionalizados (**VIII**), importantes *building blocks* en la síntesis de numerosos compuestos bioactivos como la (-)- α -conhidrina y (-)-1-hidroxiquinolidicina.


Esquema 3.10

Finalmente, Fandrick y colaboradores han empleado este tipo de sustratos en reacciones de propargilación catalizadas por zinc (Esquema 3.11).¹⁸⁴ Tanto las aminas alifáticas como las aromáticas fueron obtenidas con diastereoselectividades excelentes. La utilidad de estas aminas fue puesta de manifiesto a través de una ciclación de tipo Pictet-Sprengler (previa funcionalización del triple enlace mediante un acoplamiento de Sonogashira y desprotección del grupo sulfinilo) en la obtención de piridoindoles *cis*-sustituídos.

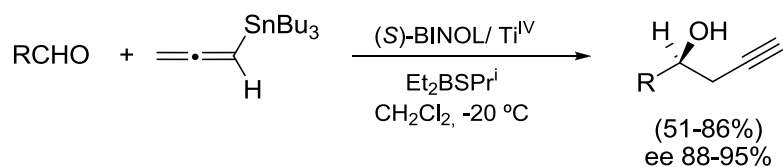
¹⁸³ Chemla, F.; Ferreira, F. *Synlett* **2006**, 2613.

¹⁸⁴ Fandrick, D. R.; Johnson, C. S.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Lee, H.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 748.



Esquema 3.11

Entre las variantes desarrolladas de propargilación asimétrica, la **propargilación asimétrica catalítica** ha quedado relegada a un segundo plano. Sin embargo esta situación está cambiando en los últimos años y se han hecho algunos progresos en esta área. La primera reacción catalítica documentada de propargilación de carbonilos fue desarrollada por *Keck* y colaboradores en 1994.¹⁸⁵ En ella, estos autores demuestran que el ácido de Lewis preparado a partir de (*R*)-BINOL y Ti(*i*-PrO)₄ es capaz de catalizar la adición de aleniltri-*n*-butilestaño a aldehídos obteniéndose los correspondientes alcoholes propargílicos con un exceso enantiomérico entre 82 y >99%. Sin embargo, esta reacción presenta algunos inconvenientes como es el empleo de elevadas cargas de catalizador (50-100%) y elevados tiempos de reacción (72-100 horas). *Yu* y colaboradores solventaron estos problemas adicionando un complejo bifuncional, Et₂BSi-Pr, que trabaja de forma sinérgica con el catalizador mostrándose éste clave en la disociación del producto del complejo reactivo así como en la regeneración de la especie catalítica (Esquema 3.12).¹⁸⁶ Desde entonces, numerosos autores han trabajado en la propargilación catalítica de aldehídos, sustratos carbonílicos de elección para estas reacciones.

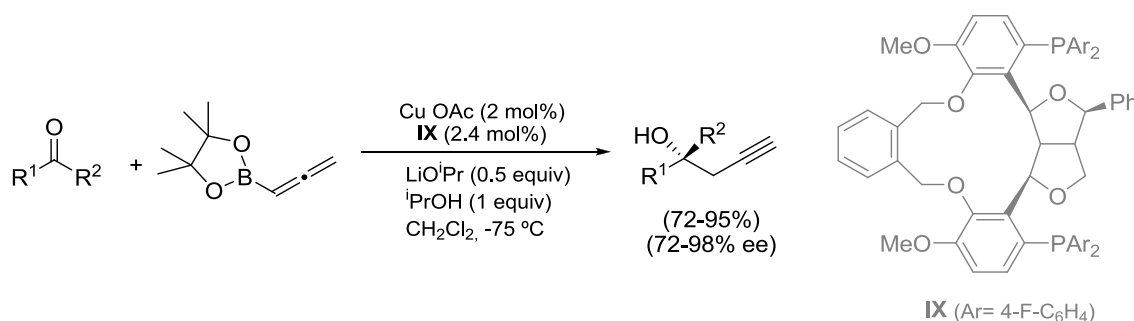


Esquema 3.12

¹⁸⁵ Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Chen, X. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8323.

¹⁸⁶ Yu, C. -M.; Choi, H. -S.; Yung, W. -H.; Lee, S. -S. *Chem. Commun.* **1997**, 763.

Las reacciones catalíticas con cetonas han supuesto un gran reto en este sentido debido a la dificultad para diferenciar los dos sustituyentes de la cetona. El trabajo más relevante llevado a cabo sobre cetonas ha sido desarrollado por *Kanai, Shibashi* y colaboradores. En él, demuestran la eficacia del complejo CuOAc-difosfina **IX** en la propargilación enantioselectiva de una gran variedad de cetonas tanto alifáticas como aromáticas con el éster alenilpinacolborónico (Esquema 3.13).¹⁸⁷ Las selectividades observadas oscilan entre el 42 y el 98%. Es importante mencionar que la regioselectividad de la reacción es absoluta y únicamente se obtienen los productos de adición γ , no detectándose en ningún caso el alcohol alénico isómero.

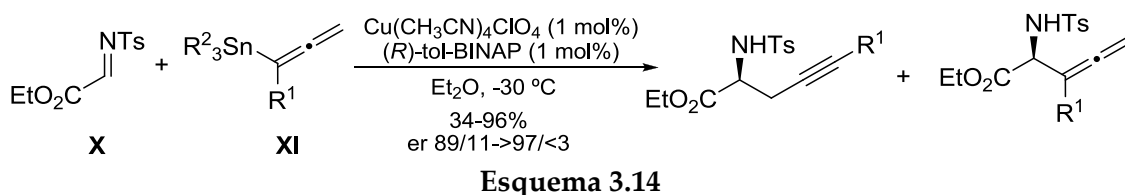


Esquema 3.13

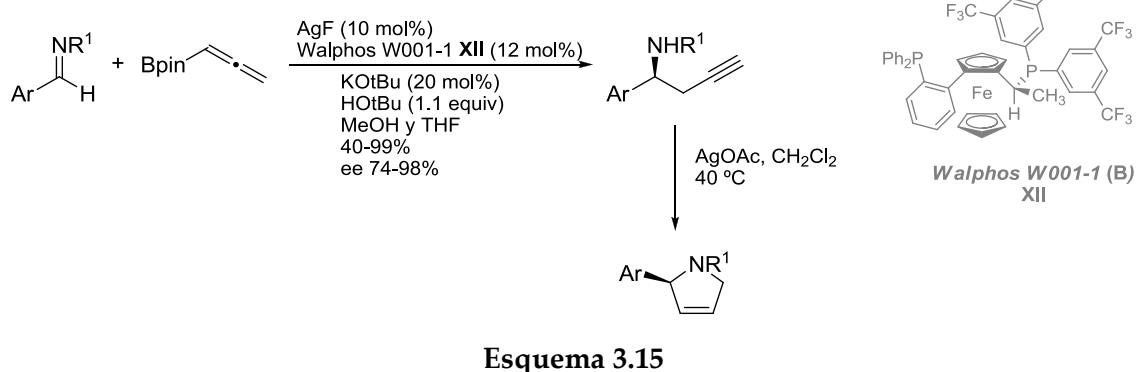
Las reacciones de propargilación catalítica enantioselectivas sobre iminas son muy escasas. De hecho, según nuestro conocimiento, hasta la fecha sólo existen dos ejemplos descritos. El primero de ellos fue desarrollado por el grupo de *Akiyama*.¹⁸⁸ La reacción del α -iminoéster **X** con los alenilstannanos **XI** se llevó a cabo en presencia de un catalizador derivado de Cu(CH₃CN)₄ClO₄ y (*R*)-tol-BINAP (Esquema 3.14). La naturaleza de los sustituyentes en el complejo de estaño parece desempeñar un papel importante en el rendimiento y regioselectividad observados. Sin embargo, estos resultados sólo están descritos para el α -iminoéster **X**.

¹⁸⁷ Shi, S. -L.; Xu, L. -W.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6638.

¹⁸⁸ Kagoshima, H.; Uzawa, T.; Akiyama, T. *Chem. Lett.* **2002**, 298.



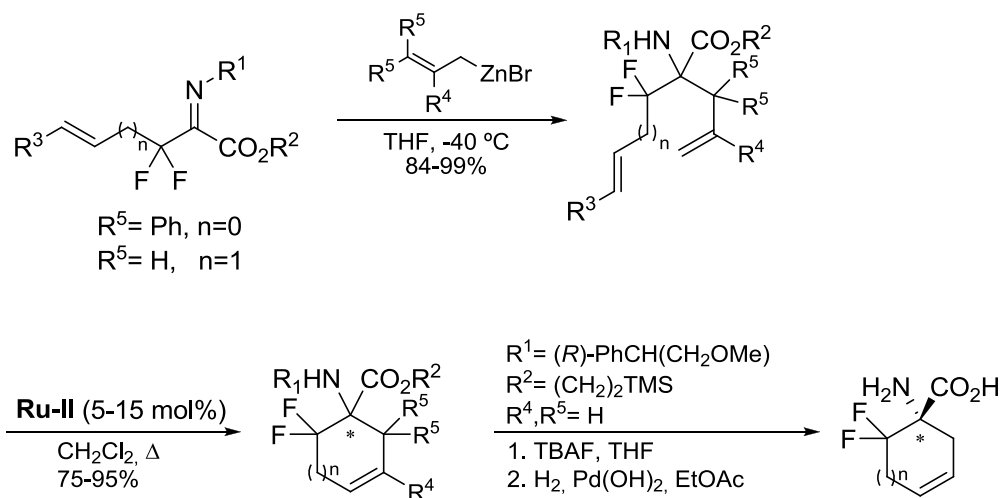
Muy recientemente, el grupo de *Jarvo* ha desarrollado una metodología para llevar a cabo la propargilación enantioselectiva de aldiminas.¹⁸⁹ El empleo de ligandos de fosfina bidentados **XII** en combinación con fluoruro de plata, les ha permitido llevar a cabo la propargilación asimétrica de una gran variedad de aldiminas con excelentes regioselectividades y excesos enantioméricos (Esquema 3.15). El entorno electrónico de los ligandos empleados tiene una fuerte influencia sobre la estereoselectividad del proceso, siendo las fosfinas electrónicamente deficientes las que proporcionaron los mejores resultados. Además, este proceso es tolerante con diversos sustituyentes sobre el anillo aromático de las aldiminas de partida, mostrándose así como una metodología de elevado alcance. Además, *Jarvo* emplea las aminas homopropargílicas obtenidas para la construcción de 2-pirrolinas enantioenriquecidas a través de un proceso de hidroaminación intramolecular catalizado por sales de plata. Las 2-pirrolinas constituyen una importante familia de *building blocks* de gran utilidad en la síntesis de alcaloides y pirrolidinas.



En nuestro grupo de investigación, como antecedentes directos a este trabajo, se ha descrito la alilación quimioselectiva de iminoésteres fluorados tanto racémica como

¹⁸⁹ Wisniewska, H. M.; Jarvo, E. R. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 807.

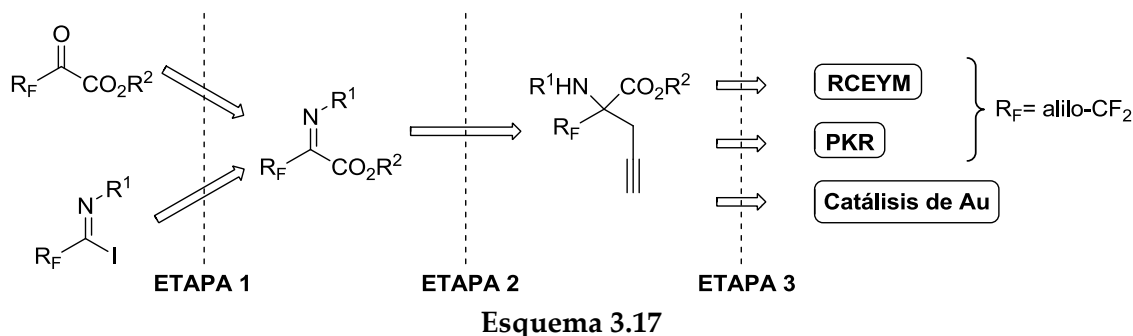
asimétrica, para posteriormente mediante un proceso de metátesis con cierre de anillo obtener derivados de ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos (Esquema 3.16).¹⁹⁰



Esquema 3.16

El objetivo de este tercer capítulo constituye una extensión de este trabajo, sustituyendo la alilación por el empleo de metodologías de propargilación. Estos procesos han sido menos estudiados sobre iminoésteres fluorados, así como la reactividad de los propargiliminoésteres obtenidos.

Con este objetivo, en el tercer capítulo se va a dividir en tres etapas claramente diferenciadas (Esquema 3.17):



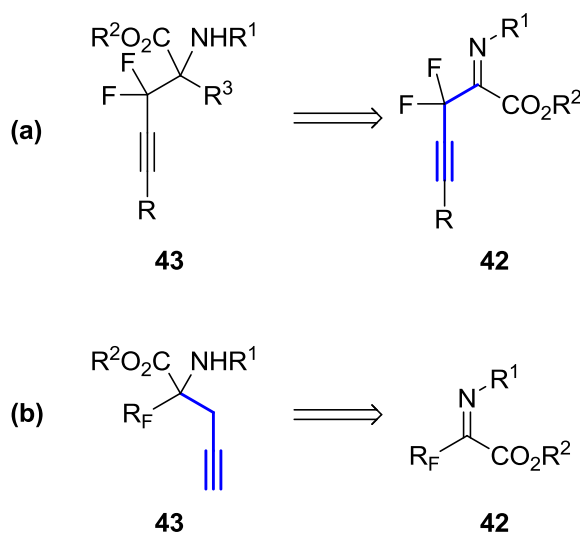
¹⁹⁰ (a) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F.; Piera, J.; Sánchez-Roselló, M.; Chiva, G.; Simón-Fuentes, A. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 621. (b) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Rodrigo, V.; del Pozo, C.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4129. (c) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Rodrigo, V.; Sanz-Cervera, J. F.; Piera, J.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7019.

- **Etapa 1:** Síntesis de una pequeña quimioteca de iminoésteres fluorados empleando dos metodologías distintas: condensación de α -cetoésteres fluorados con fosfacenos (aza-Wittig) o alcoxicarbonilación de yoduros de imidoílo.
- **Etapa 2:** Evaluación de tres metodologías de propargilación con el fin de obtener una pequeña familia de homopropargilaminoésteres fluorados.
- **Etapa 3:** Estudio preliminar de la reactividad de los homopropargilaminoésteres fluorados mediante el empleo de procesos catalizados por metales de transición.

3.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Como ya se ha comentado con anterioridad, el objetivo de este último capítulo es sintetizar una familia de α -aminoésteres propargílicos fluorados, para posteriormente estudiar la influencia que ejercen las agrupaciones fluoradas sobre la reactividad de estos compuestos. Particularmente, el estudio del comportamiento de estos sustratos en reacciones catalizadas por metales de transición como Zn, Pd, Co, Au... tiene especial interés.

Las estrategias planteadas para obtener los **α -aminoésteres propargílicos fluorados** son dos: (a) por *adición de diferentes nucleófilos sobre iminoésteres fluorados portadores de una agrupación propargílica* (Esquema 3.18, a) o bien (b) por *adición de nucleófilos propargílicos sobre iminoésteres fluorados* (Esquema 3.18, b).

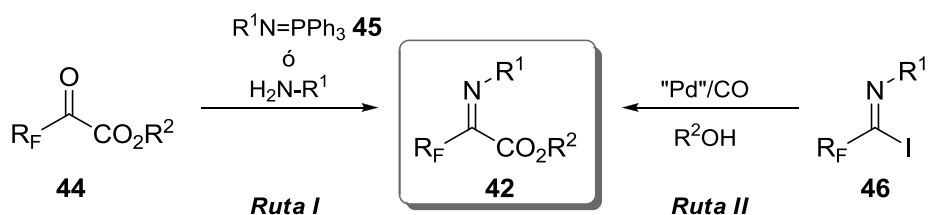


Esquema 3.18

En cualquiera de los dos casos, se hace por tanto necesario sintetizar en primer lugar los α -iminoésteres fluorados de partida, para posteriormente llevar a cabo una adición quimioselectiva sobre la función imina de los iminoésteres así generados.

3.2.1. Síntesis de los α -iminoésteres de partida 42a-k.

En el esquema 3.19 se representa el esquema sintético que da acceso a los α -iminoésteres fluorados de partida. Estas estrategias pueden clasificarse en dos rutas representadas como I y II en el esquema 3.19.



Esquema 3.19

La primera de ellas (Esquema 3.19, Ruta I) consiste en la condensación de α -cetoésteres, generalmente trifluoropiruvatos, con aminas, carbamatos o fosfacenos (reacción *Aza-Wittig*).¹⁹¹ A pesar de ser esta metodología la más empleada, posee una limitación importante, ya que sólo los trifluoropiruvatos de metilo y de etilo son comerciales. La metodología alternativa (Esquema 3.19, Ruta II) consiste en la alcoxilación de yoduros de imidoilo fluorados catalizada por complejos de paladio.¹⁹²

En la figura 3.2 se muestran los iminoésteres 42 que se van sintetizar, algunos de ellos ya descritos en la literatura.^{192,193}

¹⁹¹ (a) Osipov, S. N.; Golubev, A. S.; Sewald, N.; Michel, T.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V.; Burger, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7521. (b) Chaume, G.; Van Severen, M. C.; Marinkovic, S.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6123. (c) Abid, M.; Teixeira, L.; Török, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 933.

¹⁹² (a) Watanabe, H.; Hashizume, Y.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4333. (b) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Kageyama, K.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3404.

¹⁹³ (a) Sakai, T.; Yan, F.; Kashino, F.; Uneyama, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 233. (b) Fustero, S.; Flores, F.; Cuñat, A. C.; Jiménez, D.; del Pozo, C.; Bueno, J.; Sanz, J. F. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1248.

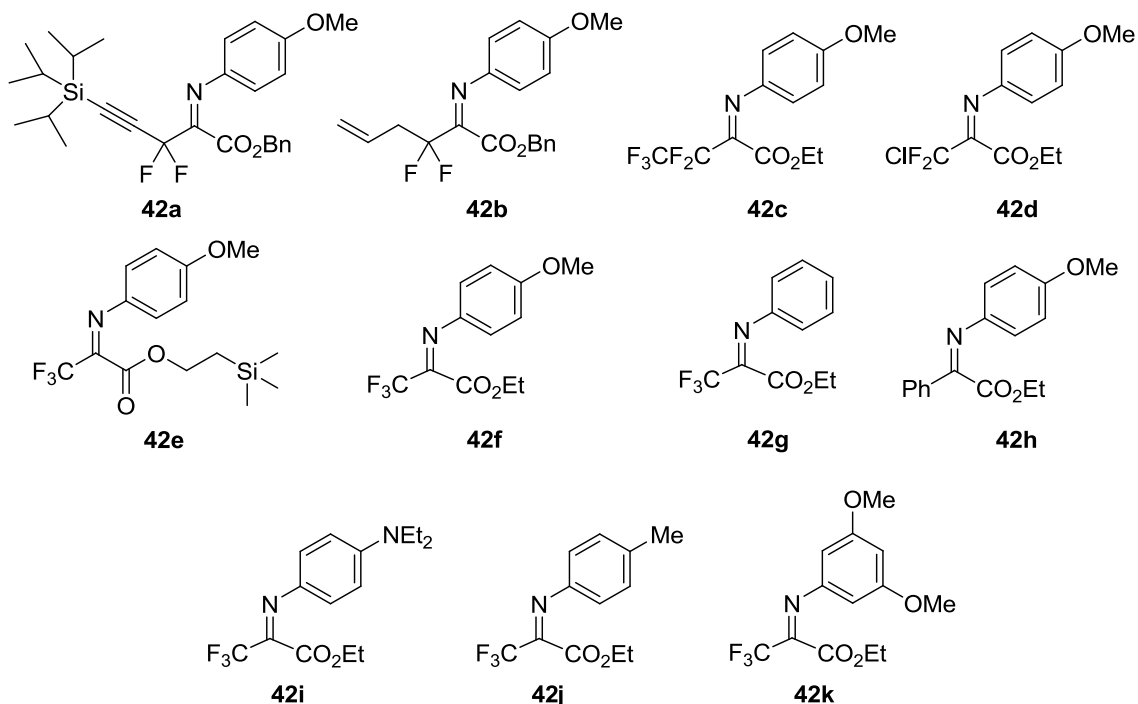
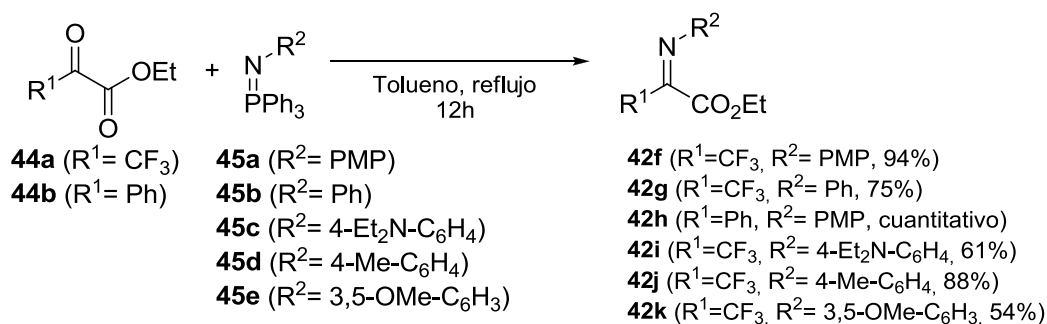


Figura 3.2

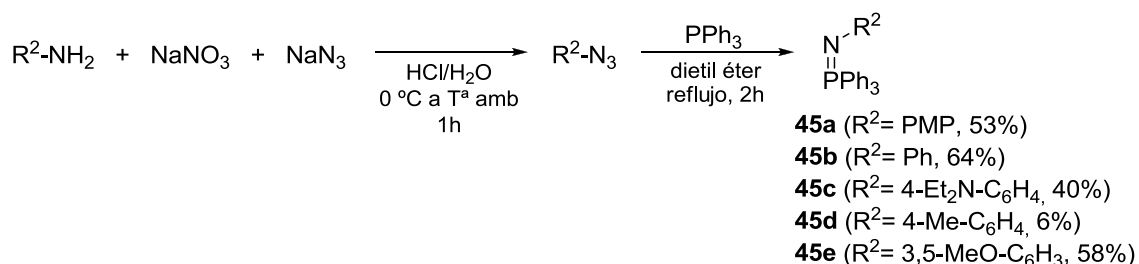
Los α -iminoésteres fluorados **42f**, **g**, **h**, **i**, **j** y **k** se sintetizaron con buenos rendimientos mediante una reacción de *Aza-Wittig* entre los cetoésteres **44** y fosfacenos **45** adecuados (Esquema 3.20).



Esquema 3.20

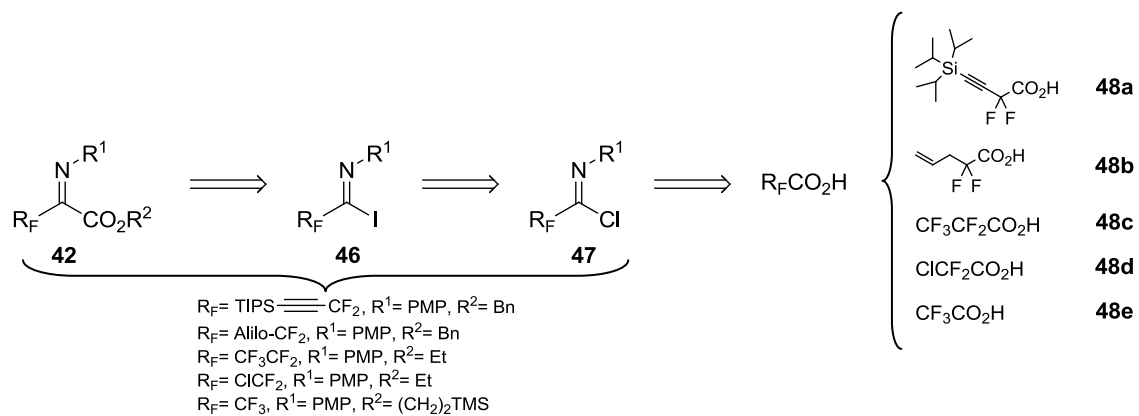
Esta estrategia sólo se empleó cuando los cetoésteres de partida **44** son comerciales (trifluoropiruvato de etilo, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$ (**44a**) y 2-oxo-2-fenilacetato de etilo, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, (**44b**)). Los fosfacenos se prepararon en una secuencia de dos pasos (preparación de la azida y formación del fosfaceno por reacción de ésta con trifenilfosfina) a partir de aminas comerciales (*p*-anisidina, anilina, N^1, N^1 -dietil-1,4-benzodiamina, *p*-toluidina y

3,5-dimetoxi-bencenamina) y se purificaron por cristalización en dietil éter (Esquema 3.21).¹⁹⁴



Esquema 3.21

El resto de α -iminoésteres **42** fueron preparados siguiendo la metodología descrita por *Uneyama* y colaboradores mediante alcoxicarbonilación catalizada por paladio de yoduros de imidoílo.¹⁹² Como se muestra en el Esquema 3.22, estos yoduros de imidoílo se obtienen por transformación de los correspondientes cloruros de imidoílo, los cuales se obtienen, a su vez, a través de un proceso *one pot* a partir de los ácidos carboxílicos fluorados correspondientes, como indicaremos a continuación.¹⁹⁵



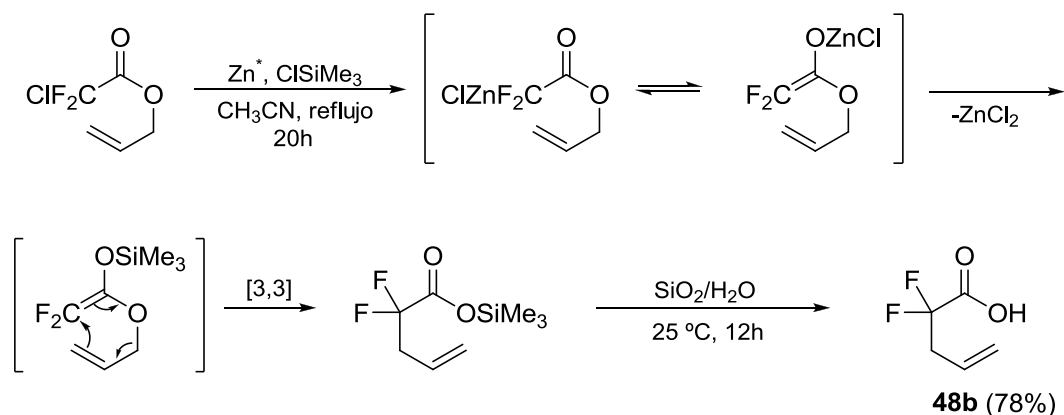
Esquema 3.22

Los ácidos pentafluoropropanoico **48c**, clorodifluoroacético **48d**, y trifluoroacético **48e** necesarios para sintetizar los α -iminoésteres **42c-e** son comerciales pero los ácidos 2,2-difluoro-4-triisopropilsilil-3-butinoico **48a** y 2,2-difluoro-4-pentenoico **48b** necesarios para preparar los α -iminoésteres **42a** y **42b** fueron preparados en el laboratorio. La síntesis del ácido **48b** fue descrita por *Lang* y

¹⁹⁴ Stauffer, S. R.; Sun, Y.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1293.

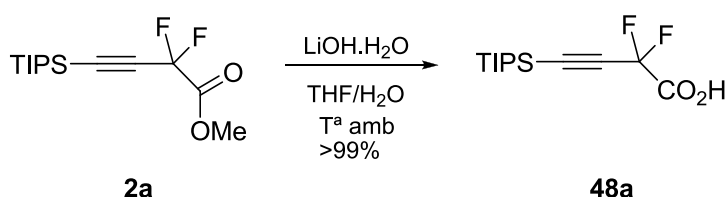
¹⁹⁵ Appel, R.; Warning, K.; Ziehn, K. D. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2093.

colaboradores a partir de 2-cloro-2-difluoroacetato de alilo y transcurre a través de un proceso que implica una transposición de tipo *Reformatski-Claisen* (Esquema 3.23).¹⁹⁶



Esquema 3.23

Por su parte, el ácido **48a** fue sintetizado por hidrólisis básica del éster *gem*-difluoropropargílico **2a**, descrito en el capítulo 1 (Esquema 3.24).



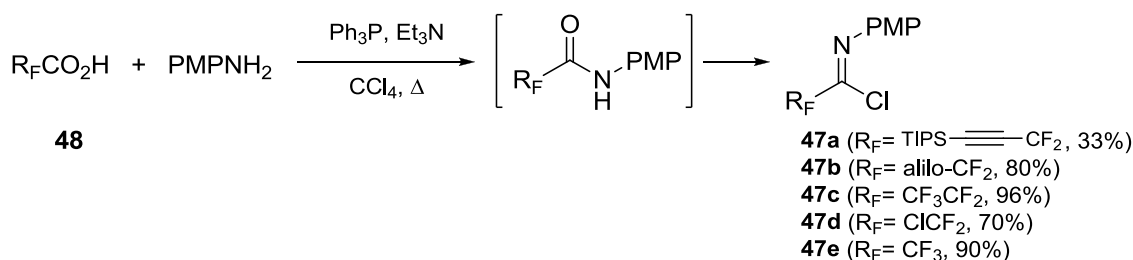
Esquema 3.24

Posteriormente, estos ácidos **48** fueron transformados en los correspondientes cloruros de imidoílo **47** empleando la metodología desarrollada por *Appel*¹⁹⁷ y modificada posteriormente por *Uneyama*.¹⁹⁸ Se trata de un proceso *one pot* en el que se hacen reaccionar el ácido carboxílico fluorado con la amina correspondiente en presencia de trietilamina y trifenilfosfina a reflujo de tetracloruro de carbono (Esquema 3.25). En el caso de los iminoésteres que nos ocupan, la *p*-anisidina fue la amina de elección.

¹⁹⁶ Lang, R. W.; Greuter, H.; Romann, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3291.

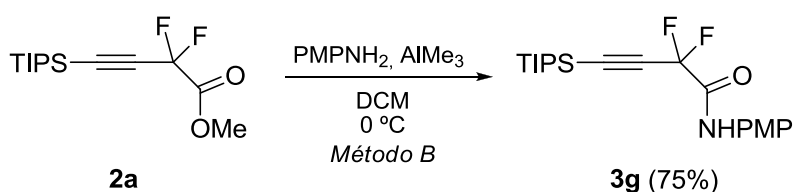
¹⁹⁷ Appel, R.; Warning, K.; Ziehn, K. D. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 2093.

¹⁹⁸ Uneyama, K.; Tamura, K.; Mizukami, H.; Maeda, K.; Watanabe, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 32.



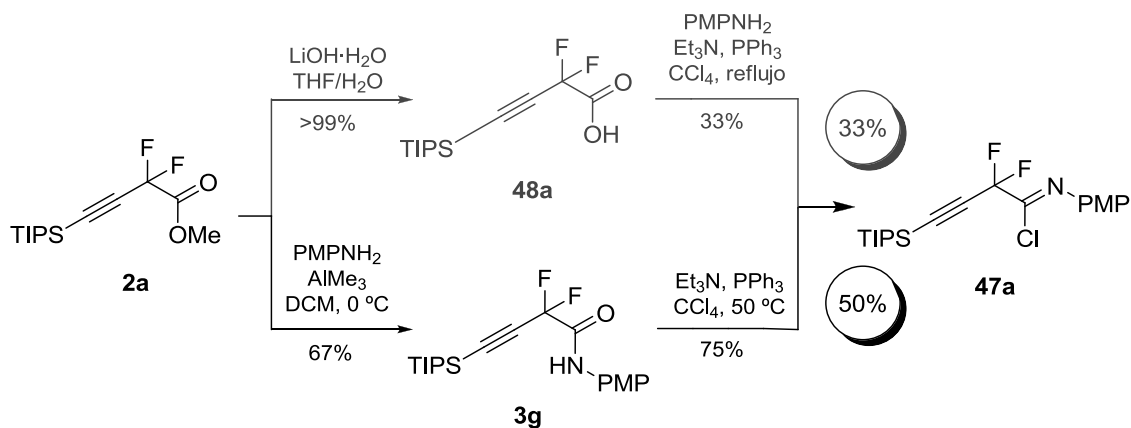
Esquema 3.25

El bajo rendimiento obtenido en la preparación del cloruro de imidoílo **47a** nos llevó a valorar la síntesis del mismo a partir de la amida homopropargílica *gem*-difluorada intermedia **3g**, análoga a las preparadas en el capítulo 1. De esta forma, sintetizamos la amida **3g** mediante aminación catalizada por trimetilaluminio del éster **2a**, obteniéndose ésta con buenos rendimientos (Esquema 3.26).



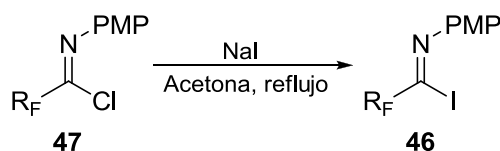
Esquema 3.26

Una vez obtenida la amida **3g**, ésta se sometió a reflujo de tetracloruro de carbono en presencia de trietilamina y trifetilfosfina obteniéndose el correspondiente cloruro de imidoílo con un rendimiento global superior al obtenido a través del ácido **48a** (Esquema 3.27).



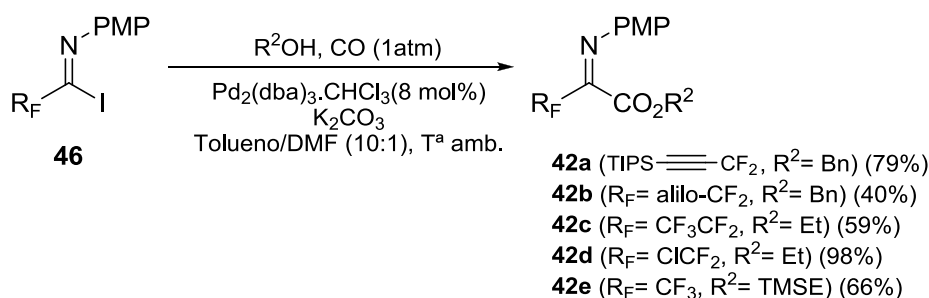
Esquema 3.27

Seguidamente, los cloruros de imidoílo **47** así obtenidos, se transformaron en los correspondientes yoduros de imidoílo **46** (necesarios para efectuar la alcoxicarbonilación porque sobre los cloruros no se produce la inserción de CO) haciéndolos reaccionar con 3 equivalentes de yoduro de sodio en disolución de acetona seca y en atmósfera inerte, manteniendo la mezcla reactiva protegida de la luz y a reflujo hasta detectar la completa desaparición del sustrato de partida mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-MS) (Esquema 3.28). Tras hidrolizar la reacción, el crudo resultante se sometió directamente a las condiciones de alcoxicarbonilación, debido a la inestabilidad que presenta este tipo de compuestos.



Esquema 3.28

De esta forma, siguiendo la metodología de *Uneyama*,¹⁹² se procedió a la alcoxicarbonilación de los yoduros de imidoílo **46** (Esquema 3.29). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y a presión atmosférica bajo atmósfera de monóxido de carbono en presencia del complejo Pd(dba)₂.CHCl₃ (dba=dibenzalacetona) como catalizador (0,08 equivalentes), 2 equivalentes de K₂CO₃ y 1,2 equivalentes del alcohol correspondiente, en una disolución de tolueno:DMF (10:1). Siguiendo este procedimiento se obtuvieron los α-iminoésteres **42a-e** con buenos rendimientos (Esquema 3.29).



Esquema 3.29

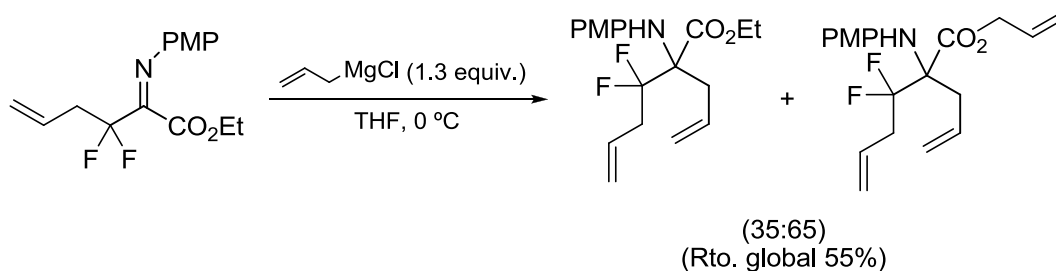
De acuerdo con los dos procedimientos citados se han sintetizado los α -iminoésteres **42a-k** con rendimientos de moderados a muy buenos. La síntesis de los iminoésteres **42a, c, d, h, i, j** y **k** se describe por primera vez en esta memoria y sus estructuras han sido confirmadas mediante estudios de RMN de ^1H , ^{19}F , ^{13}C y por EMAR.

3.2.2. Adición de un compuesto organometálico propargílico o alílico a los α -iminoésteres fluorados 42a-k. Obtención de los α -aminoésteres propargilados de partida 43a-k.

La adición de compuestos organometálicos alílicos o propargílicos a compuestos carbonílicos e imínicos constituye la ruta más directa para la introducción de cadenas alquénicas y propargílicas. Esta transformación, es especialmente importante cuando se lleva a cabo sobre α -iminoésteres ya que conduce a la formación de aminoácidos modificados. En nuestro caso, la adición nucleofílica a los α -iminoésteres **42a-k** debe conducir a la obtención de sistemas enínicos o propargílicos, ambos excelentes sustratos de partida para numerosas transformaciones debido a la riqueza de reactividad de la que dota la presencia de agrupaciones insaturadas en las moléculas orgánicas. No obstante, en los derivados imínicos **42a-k** existen dos carbonos electrofílicos susceptibles de ser atacados por estos reactivos: el de la agrupación imina y el del grupo éster, como ya se comentó en la introducción del presente capítulo.

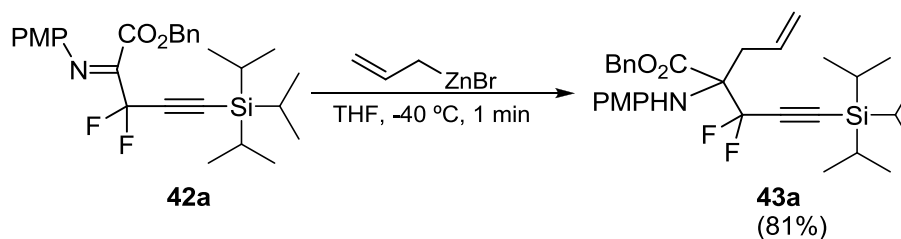
Resultados previos de nuestro grupo de investigación indicaron que la adición de organomagnesianos a este tipo de compuestos transcurre con baja quimioselectividad, obteniéndose mezclas del producto de adición al carbono imínico y el de doble adición al carbono imínico y al carbonilo del éster (Esquema 3.30).¹⁹⁹

¹⁹⁹ Tesis Doctoral Ana Bartolomé. 2002


Esquema 3.30

Sin embargo, el empleo de reactivos organocínicos ha permitido solventar estos inconvenientes, ya que éstos reaccionan de forma quimioselectiva sobre el carbono imínico.²⁰⁰ De esta forma, mediante el empleo de bromuros de alilzinc se ha logrado llevar a cabo la alilación de los iminoésteres fluorados antes mencionados con excelentes rendimientos.¹⁹⁰ Con estos antecedentes nos planteamos llevar a cabo la alilación y propargilación de iminoésteres fluorados **42** empleando reactivos organocínicos.

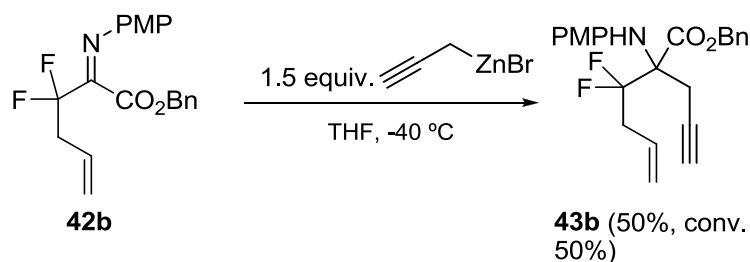
Inicialmente, sobre el iminoéster **42a** se adicionó bromuro de alilzinc preparado *in situ* por calentamiento de una disolución en THF de bromuro de alilo con zinc activado. La adición se produjo instantáneamente y el enino **42a** se aisló con muy buen rendimiento (Esquema 3.31).


Esquema 3.31

Posteriormente se procedió a preparar el bromuro de propargilzinc, reactivo de propargilación, por calentamiento de una disolución de bromuro de propargilo con zinc activado en THF durante 40 minutos. Seguidamente, éste se adicionó, en un

²⁰⁰ Ejemplos: (a) Hannesian, S.; Yang, R. -Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8997. (b) Knochel, P.; Almena, J. J.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 8275. (c) Fustero, S.; Sanz, J. F.; Piera, J.; Sánchez-Roselló, M.; Chiva, G.; Simón, A. J. *Fluorine Chem.* **2004**, 126, 621. (d) Esquivias, J.; Gómez, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9257.

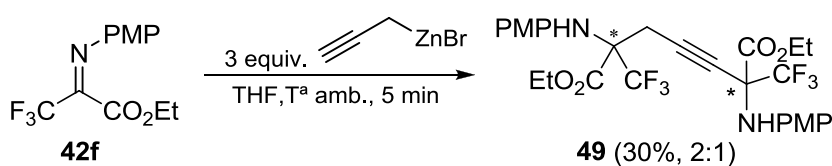
primer experimento de propargilación, sobre el α -iminoéster fluorado de partida **42b** a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 3.32).



Esquema 3.32

A diferencia de la adición de especies de alilzinc, la propargilación transcurre muy lentamente y con una tasa de conversión baja. Intentos por optimizar el proceso como aumentar la temperatura de la adición hasta la temperatura ambiente o aumentar los equivalentes adicionados de organocíncico (3 equiv) no condujo en ningún caso a mejorar la obtención del producto esperado.

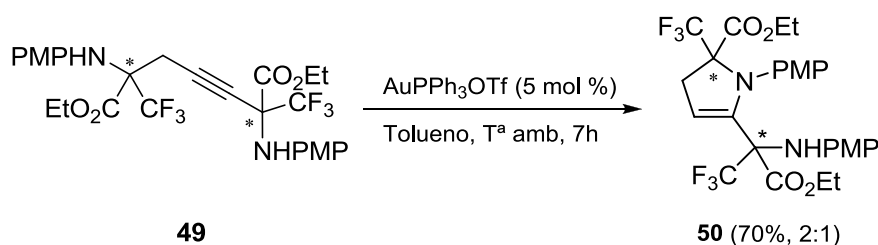
La adición del bromuro de propargilzinc sobre el iminoéster de partida **42f** condujo a la formación exclusiva e inesperada del dímero **49** con un rendimiento de producto aislado moderado y como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en proporción 2:1 en el centro indicado (Esquema 3.33).



Esquema 3.33

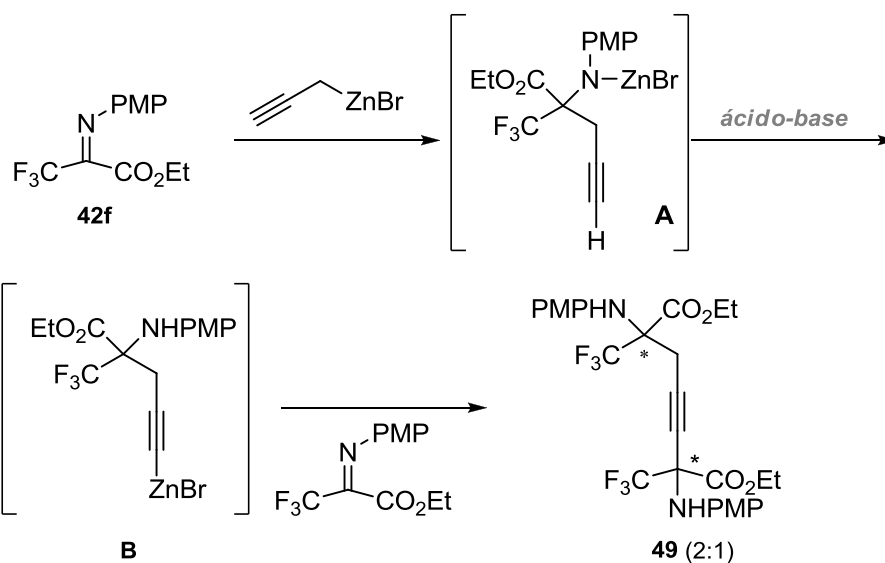
La estructura del dímero asimétrico **49** fue establecida mediante estudios de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{19}F , ^{13}C y EMAR. El espectro de ^1H es muy sencillo y de él podemos deducir varios aspectos: por un lado, no se observa la señal característica del protón terminal del alquino que aparecería en caso de haber obtenido el producto de propargilación y además, la señal correspondiente a los protones del grupo OMe del *p*-metoxifenilo está duplicada. Por otro lado, el espectro de ^{19}F nos

permitió determinar que habían dos agrupaciones fluoradas diferentes dentro de la misma molécula y dos diastereoisómeros en una proporción 2:1. Además, el espectro de ^{13}C nos permitió confirmar la presencia de una agrupación alquino interna ya que se pueden observar señales correspondientes a carbonos cuaternarios de triple enlace. También, las señales de carbono carbonílicas y olefínicas están duplicadas. Ello nos hizo pensar en una posible dimerización del producto ya propargilado pero ésta debía de ser asimétrica puesto que únicamente aparecen señales de protón para una única agrupación metilénica. Disponiendo de estos datos y con la premisa de que en el medio de reacción únicamente hay iminoéster de partida **42f** y bromuro de propargilzinc se propuso el dímero **49** como producto y un análisis de EMAR nos confirmó que el ión molecular poseía una masa idéntica a la del compuesto propuesto. Finalmente, el análisis inequívoco de los espectros de resonancia y EMAR de la enamina cíclica **50**, producto de la hidroaminación intramolecular mediada por $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{OTf}$ del dímero **49**, nos permitió confirmar la estructura final del mismo como la propuesta inicialmente (Esquema 3.34).



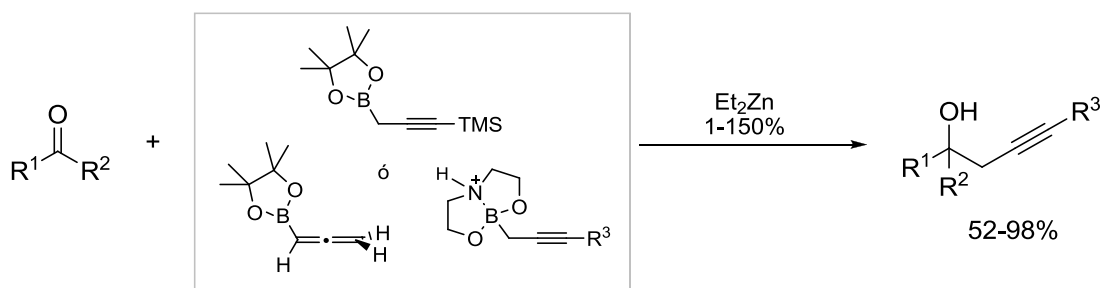
Esquema 3.34

La formación del dímero **49** podría explicarse en base a la especie intermedia **A**, formada por adición de la primera molécula de propargilzinc al iminoéster **42f**. Sobre este intermedio tiene lugar una reacción ácido-base debida a la acidez del alquino terminal, que intercambia el metal con el amiduro conduciendo a la especie **B**. Esta especie nucleófila reacciona con un segundo equivalente de iminoéster, lo que conduce al producto final. Adicionalmente, la especie nucleófila **B** posee un centro estereogénico, y la adición sobre el carbono imínico transcurre con poca selectividad, generando una mezcla de diastereoisómeros 2:1 (Esquema 3.35).



A la vista de los resultados poco prometedores obtenidos en la propargilación de α -iminoésteres empleando esta metodología, decidimos investigar otros procedimientos.

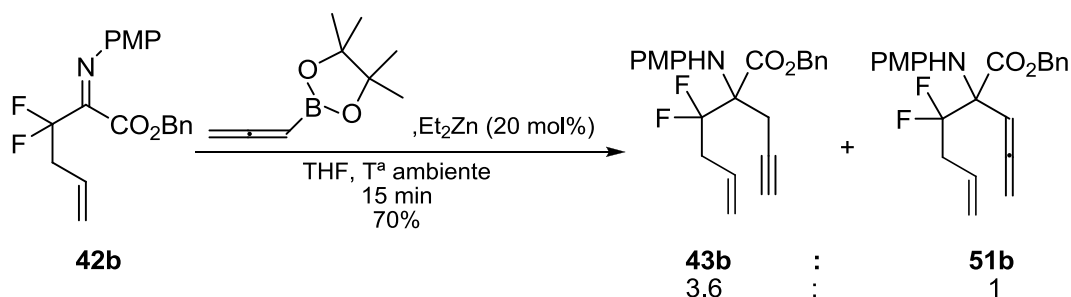
El intercambio B/Zn también ha sido empleado por algunos autores como vía de acceso a especies organozínicas.²⁰¹ Recientemente, *Fandrick* y colaboradores han descrito reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos empleando ésteres pinacolborónicos propargílicos o alénicos mediados y catalizadas por Zinc (Esquema 3.36).²⁰²



²⁰¹ Knochel, P. *Handbook of Functionalized Organometallics* (Ed. Wiley-VCH, Weinheim 2005); págs. 251-346.

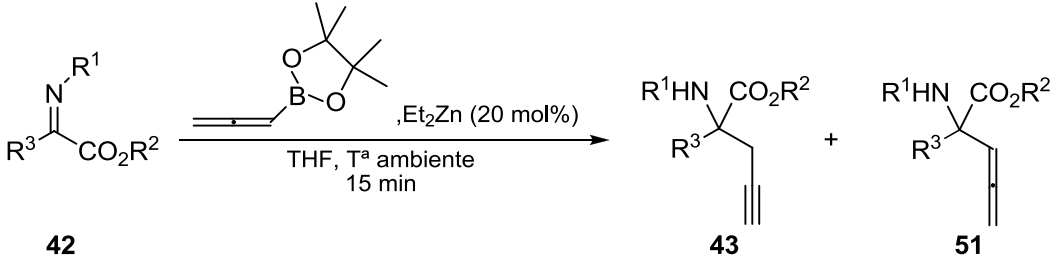
²⁰² Fandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Johnson, C.S.; Lee, H.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88.

Siguiendo la metodología descrita por estos autores, ensayamos la propargilación del α -iminoéster fluorado **42b**. A los 15 minutos de agitación a temperatura ambiente de una disolución del iminoéster **42b** con éster alenilpinacolborónico (1,5 equivalentes) y Et_2Zn (20 molar %), el sustrato de partida desaparecía por completo. Tras hidrolizar la reacción, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 básica, obteniéndose el producto como una mezcla inseparable de los dos isómeros de función [alqueno (**43b**):aleno (**51b**)] con un rendimiento del 70% (Esquema 3.37). El análisis de los espectro de RMN de ^1H y ^{19}F , nos permitieron determinar la selectividad del proceso como 3.6:1 (alquino:aleno).



Esquema 3.37

A pesar de la baja selectividad obtenida para el iminoéster **42b**, los rendimientos eran prometedores y decidimos llevar a cabo la propargilación en las condiciones descritas sobre el resto de iminoésteres. En todos los casos, la reacción es muy rápida (15 minutos) y los productos se obtienen con buenos rendimientos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1. Reacción de propargilación de los iminoésteres 42 con éster alenil pinacolborónico catalizada por Et₂Zn.


Entrada	42	R ¹	R ²	R ³	Rdto 43+51 (%)	Proporción (43:51) ^a
1	42b	PMP	Bn	AliloCF ₂	70	3.6:1
2	42c	PMP	Et	CF ₃ CF ₂	78	1:0
3	42d	PMP	Et	CF ₂ Cl	40	9:1
4	42e	PMP	TMSE	CF ₃	54	4:1
5	42f	PMP	Et	CF ₃	25	2:1
6	42g	Ph	Et	CF ₃	72	1.4:1
7	42h	PMP	Et	Ph	60	3:1
8	42i	4-Et ₂ N- C ₆ H ₄	Et	CF ₃	65	4:1
9	42j	4-MeO- C ₆ H ₄	Et	CF ₃	73	1.4:1
10	42k	3,5- MeO- C ₆ H ₃	Et	CF ₃	70	1:1

^a La proporción alquino:aleno se determinó mediante ¹H-RMN.

Como se puede observar los rendimientos de producto aislado son bastante aceptables en la mayoría de los casos. Sin embargo, las selectividades, salvo en el caso los iminoésteres **42c** y **42d** son muy pobres y variables. De esta forma, salvo para el iminoéster **42c**, todos los productos se obtuvieron como aceites, mezclas inseparable de los dos isómeros, y fueron identificados mediante sus datos espectroscópicos de RMN

de ^1H , ^{19}F , ^{13}C y HRMS. En todos los casos, la presencia de señales de absorción de los hidrógenos y carbonos de la agrupación propargílica y alénica confirman las estructuras de los productos **43f** y **51f**. A modo representativo, en la Figura 3.3 se resumen algunos de los datos más característicos de los compuestos **43f** y **51f**.

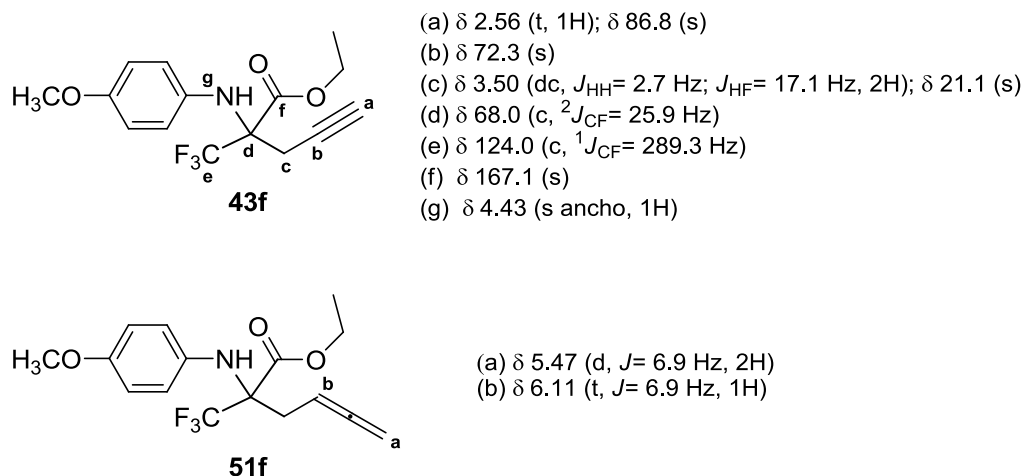


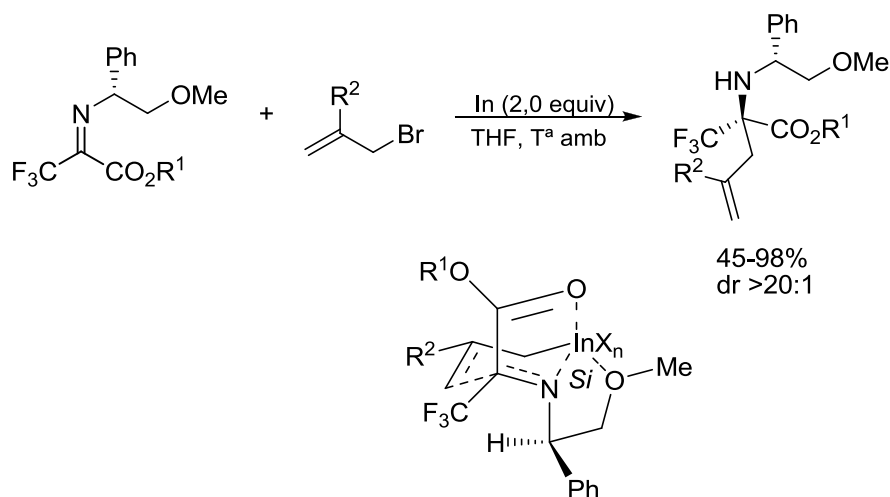
Figura 3.3

Con el fin de mejorar la selectividad del proceso, estudiamos el uso de otros metales frecuentes en este tipo de reacciones.

De entre los metales empleados en reacciones de adición a compuestos carbonílicos en los últimos años el indio (In) ha recibido especial atención debido a que no requiere condiciones drásticas de reacción y es tolerante con un gran abanico de grupos funcionales.²⁰³ De hecho, en la reacciones de alilación, el indio se ha convertido en el metal de elección frente al selenio o el zinc debido a que no requiere de activación previa y produce menos productos secundarios. En este contexto, recientemente se ha descrito la alilación diastereoselectiva controlada por auxiliar quiral de iminoésteres fluorados catalizada por indio (Esquema 3.38).²⁰⁴

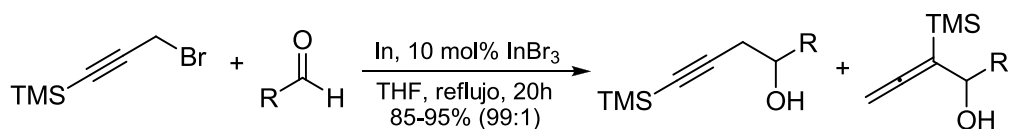
²⁰³ Chan, T. H.; Isaac, M. B. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 919.

²⁰⁴ Min, Q.-Q.; He, C.-Y.; Zhou, H.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8029.



Esquema 3.38

Sin embargo, en comparación con la ya bien establecida química de los complejos alílicos de indio, el potencial sintético de los reactivos de propargilindio no ha recibido tanta atención. En 2003, *Lin* y *Loh* describieron la reacción de aldehídos con bromuros de trialquilsililpropargilo mediada por indio en la síntesis altamente selectiva de alcoholes homopropargílicos (Esquema 3.39).²⁰⁵

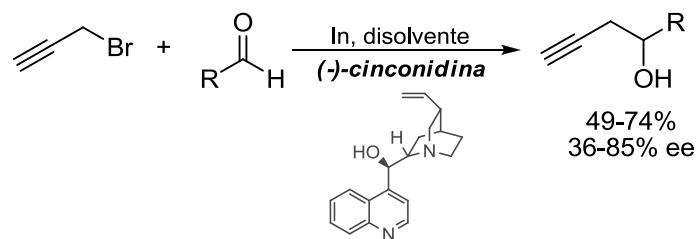


Esquema 3.39

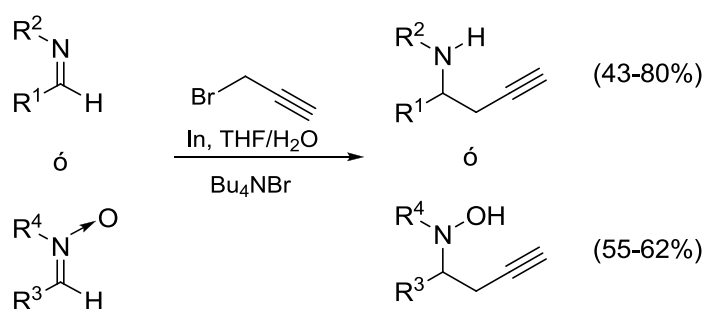
Simultáneamente, y en el mismo laboratorio, *Lin* y *Loh* publican la síntesis enantioselectiva de alcoholes propargílicos mediada por indio empleando cantidades estequiométricas de (-)-*cinconidina* como fuente de quiralidad a partir de aldehídos y bromuro de propargilo (Esquema 3.40).²⁰⁶ Las reacciones transcurren con buenos rendimientos (49-76%) y con excesos enantioméricos de hasta el 85%.

²⁰⁵ Lin, M. -J.; Loh, T. -P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13042.

²⁰⁶ Loh, T. -P.; Lin, M. -J.; Tan, K. -L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 507.


Esquema 3.40

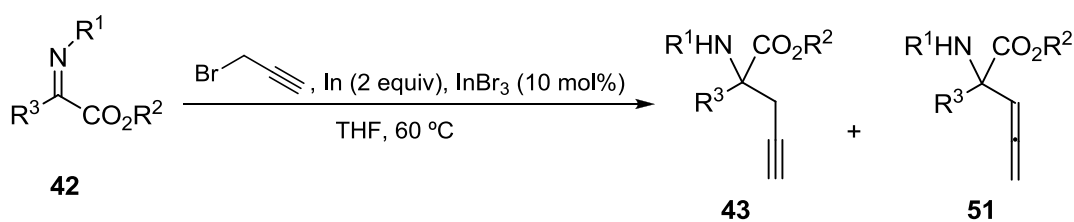
También, el grupo de *Prajapati* ha llevado a cabo la propargilación mediada por indio de aldiminas y *N*-óxidos de aldiminas aromáticas con buenos rendimientos (Esquema 3.41).²⁰⁷


Esquema 3.41

Alentados por estos resultados y con la intención de mejorar algunos de los rendimientos y selectividades obtenidas con anterioridad, decidimos aplicar la química de indio sobre nuestros sustratos.

Cuando los α -iminoésteres **42** se calentaron a reflujo de THF en presencia de indio y tribromuro de indio en tubo sellado, se produjo la adición del propargilindio sobre la función imínica, aislándose de nuevo los productos de adición como mezclas de las funciones propargilo-aleno. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.2.

²⁰⁷ Prajapati, D.; Laskar, D. D.; Gogoi, B. J.; Devi, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6755.

Tabla 3.2. Reacción de propargilación de los iminoésteres **42** mediada por Indio.

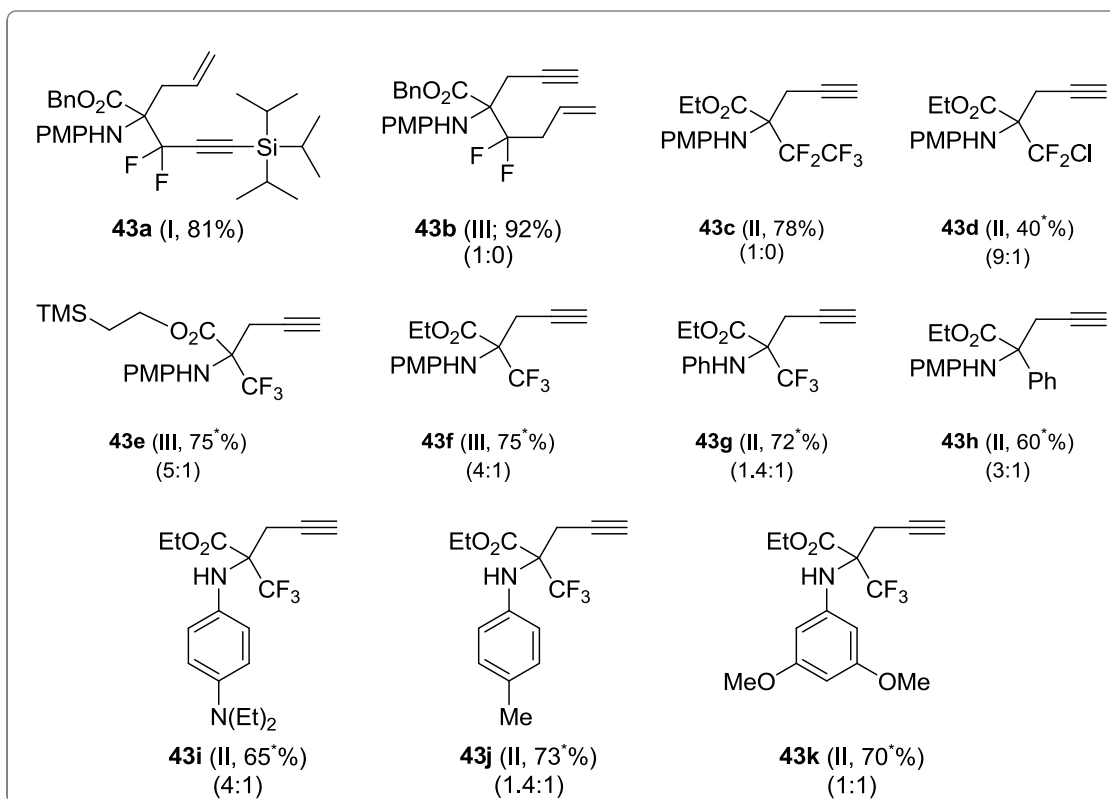
Entrada	42	R¹	R²	R³	Rdto 43+51(%)	Proporción (43:51) ^a
1	42b	PMP	Bn	AliloCF ₂	92	1:0
2	42c	PMP	Et	CF ₃ CF ₂	48	2.3:1
3	42d	PMP	Et	ClCF ₂	44	4:1
4	42e	PMP	TMSE	CF ₃	75	5:1
5	42f	PMP	Et	CF ₃	75	4:1
6	42g	Ph	Et	CF ₃	26	4:1
7	42h	PMP	Et	CF ₃	33	6:1

^a La proporción alquino:aleno se determinó mediante ¹H-RMN.

Como se puede observar en la tabla, los rendimientos de la reacción son variables y las selectividades obtenidas, en algunos casos algo mejores que las obtenidas con anterioridad.

Dado que ninguna de las metodologías ensayadas ha demostrado ser altamente dependiente del sustrato, y no son eficientes para absolutamente todos los iminoésteres en rendimiento y selectividad, se empleó para cada uno aquel método que proporcionó mejores resultados.

Así, a modo de resumen, para llevar a cabo los ensayos de reactividad se han preparado los α -propargilaminoésteres **43** con buenos rendimientos y selectividades moderadas como se muestra en la Figura 3.4. En cada caso se indica el método empleado para su preparación.



*El rendimiento hace referencia a la obtención de ambos isómeros, alquino y aleno cuyas proporciones se indican entre paréntesis en cada caso.

(I): Alilación mediada por bromuro de alilzinc.

(II): Propargilación mediada por éster alenilpinacolborónico.

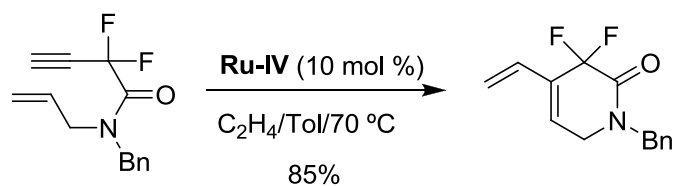
(III): Propargilación mediada por bromuro de propargilindio.

Figura 3.4

3.2.3. Ensayos de reactividad de los α -propargilaminoésteres 43a-k.

3.2.3.1. Reacción de metátesis de eninos con cierre de anillo de los aminoésteres fluorados 43a y 43b.

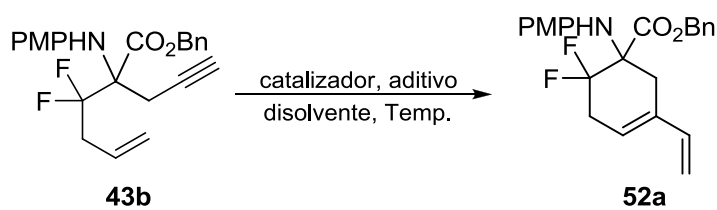
En este contexto, resultados previos de nuestro laboratorio indicaban que eninos fluorados con la agrupación alquino formando parte de una alilamida homopropargílica *gem*-difluorada reaccionaban en presencia de etileno y el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación para formar el correspondiente dieno procedente de la metátesis con cierre de anillo del enino (Esquema 3.42).³⁵



Esquema 3.42

El compuesto **43b** es un sistema enínico análogo al descrito en el esquema anterior. Por tanto, nos planteamos llevar a cabo la metátesis de este enino en presencia de diferentes catalizadores de rutenio, en diferentes disolventes y a distintas temperaturas. Los resultados se recogen en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4. Reacción de ciclación con metátesis de eninos con cierre de anillo del aminoéster **43b**.



Entrada	Catalizador	Fuente CH ₂ =CH ₂	Aditivo	Disolvente	T (°C)	Rdto. 52a (%)
1	Ru-IV^a	Etileno	--	Tolueno	90 °C	20
2		Etileno	--	Tolueno	T ^a amb	-- ^c
3		Octadieno	--	Tolueno	T ^a amb	-- ^c
4		Etileno	<i>p</i> -TolSOH	Tolueno	90 °C	20
5		Etileno	--	CH ₂ Cl ₂	60 °C	30
6		Octadieno	--	CH ₂ Cl ₂	T ^a amb	-- ^c
7	Ru-I^a	--	--	Tolueno	90 °C	-- ^d
8		--	--	Benceno	80 °C	-- ^d
9		--	--	CH ₂ Cl ₂	T ^a amb	-- ^d
10		--		CH ₂ Cl ₂	T ^a amb → 60 °C	-- ^d

11		--	--	CH ₂ Cl ₂ ^b	60 °C	-- ^d
12	Ru-II ^a	--	--	CH ₂ Cl ₂	60 °C	27 ^f
13		--	--	CH ₂ Cl ₂	60 °C	10 (conv 60%)
14		--	--	CH ₂ Cl ₂	90 °C ^d	12 (conv 50%)
15		--	<i>p</i> -TolSOH	CH ₂ Cl ₂	60 °C	25
16		--	<i>p</i> -TolSOH	CH ₂ Cl ₂	60 °C	-- ^{d,g}
17		--	<i>p</i> -TolSOH	CH ₂ Cl ₂	60 °C	-- ^{d,h}
18	Cp* Ru Cl(COD)	--	--	CH ₂ Cl ₂	T ^a amb → 60 °C	-- ^c
19	PtCl ₂	--	--	Tolueno	80 °C	-- ^c
20	PtCl ₂	--	--	CH ₃ OH	T ^a amb	-- ^d
21	PtCl ₄	--	--	CH ₃ OH	T ^a amb	-- ^d

^a Ru-IV: Hoveyda-Grubbs segunda generación; Ru-I: Grubbs primera generación; Ru-II: Grubbs segunda generación. ^b La reacción se llevó a cabo con diclorometano desgasificado. ^c Se recupera la totalidad del sustrato de partida. ^d Se obtiene una mezcla compleja de productos. ^e El calentamiento se llevó a cabo bajo irradiación de microondas. ^f Se adicionó un 5% mol más de catalizador para que la reacción terminara. ^g Tras la total transformación al producto ciclado, se adicionaron al medio de reacción 3 equivalentes de 4-Fenil-3H-1,2,4-triazol-3,5(4H)-diona (el rendimiento dado es el correspondiente al aducto de Diels Alder). ^h Tras la total transformación al producto ciclado, se adicionaron al medio de reacción 3 equivalentes de *N*-Fenilmaleimida.

Inicialmente, y dado que a lo largo de esta memoria ya han sido ensayadas reacciones de metátesis de eninos, el catalizador de Hoveyda-Grubbs (**Ru-IV**) disuelto en tolueno fue el elegido para comenzar nuestro estudio. De este modo, el calentamiento a 90 °C de una disolución en tolueno del enino **43b** y el catalizador de Hoveyda-Grubbs en presencia de etileno proporcionó una mezcla compleja de productos entre los cuales se aisló el producto de ciclación como único producto identificable con un rendimiento bajo del 20% (Tabla 3.4, entrada 1). Cabe destacar, que parece ser necesario calentar la mezcla de reacción ya que en ensayos a temperatura ambiente, la reacción no evoluciona, recuperándose por completo el sustrato de partida

tras 24 horas de reacción (Tabla 3.4, entrada 2), incluso cambiando la fuente de etileno por octadieno (Tabla 3.4, entrada 3). La adición de ácido *p*-toluensulfónico como aditivo para evitar la desactivación del catalizador no tuvo repercusión sobre el rendimiento de producto aislado (Tabla 3.4, entrada 4). Finalmente, el cambio de disolvente con el fin de efectuar un calentamiento más suave de la reacción permitió mejorar levemente el proceso (Tabla 3.4, entrada 5).

El catalizador de Grubbs de primera generación (**Ru-I**) también es comúnmente utilizado en este tipo de procesos, de ahí que su empleo también haya sido evaluado con el fin de optimizar la obtención del ciclo. Sin embargo, ni el disolvente ni la temperatura resultaron ser parámetros decisivos para controlar la reacción ya que en todos los casos ensayados se obtuvo una mezcla muy compleja de productos (Tabla 3.4, entradas 7, 8, 9 y 11).

Como ya fue comentado en el segundo capítulo, recientemente, *Lloyd-Jones* y colaboradores han demostrado la capacidad de alquenos muy sencillos, como el bromuro de alilo, para actuar como co-catalizadores en reacciones de metátesis con cierre de anillo de eninos terminales catalizadas por el catalizador de Grubbs de primera generación.¹²⁰ Sin embargo, en nuestro caso, el empleo de las condiciones de reacción que describen estos autores resultó infructuoso incluso elevando la temperatura, obteniéndose una mezcla compleja de productos (Tabla 3.4, entrada 10).

También se han llevado a cabo diversos ensayos con el catalizador de Grubbs de segunda generación (**Ru-II**). Inicialmente, se empleó un 5% molar de catalizador en diclorometano a 60 °C pero tras 24 horas de reacción, además del correspondiente producto ciclado, aún se observaba por cromatografía en capa fina una cantidad considerable de sustrato de partida y sólo tras la adición extra de un 5% molar de catalizador, la reacción finalizó por completo. Sin embargo, el rendimiento de producto aislado no sobrepasó en ningún caso el 27% (Tabla 3.4, entrada 12). En un segundo experimento, se adicionó desde un principio un 10% molar de catalizador, pero tras 30 horas de reacción, sólo se aisló un 12% del producto deseado, recuperándose un 40% del sustrato de partida (Tabla 3.4, entrada 13). Incluso, aumentando la temperatura de

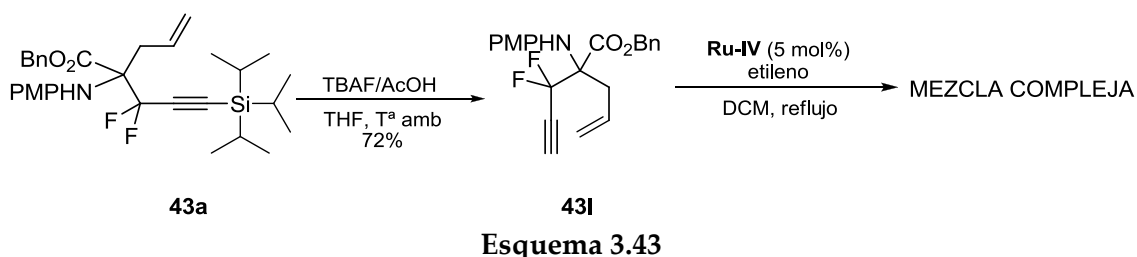
reacción (bajo irradiación de microondas), lo máximo que se consiguió fue una degradación más rápida del catalizador recuperando un 50% del sustrato de partida (Tabla 3.4, entrada 14). La adición de ácido *p*-toluensulfónico no parece tener mayor repercusión en la evolución de la reacción, siendo necesario la adición de una pequeña cantidad adicional de catalizador para completar el proceso (Tabla 3.4, entrada 15). En dos experimentos paralelos, la adición desde un principio de ácido *p*-toluensulfónico y de un 5% molar más de catalizador al medio de reacción tras dos horas de reacción nos permitió observar la formación del producto ciclado y, para evitar la posible degradación del mismo durante su aislamiento, se adicionaron dos dienófilos: 4-Fenil-3*H*-1,2,4-triazol-3,5(4*H*)-diona (Tabla 3.4, entrada 16) y *N*-fenilmaleimida (Tabla 3.4, entrada 17). Sin embargo, en ambos casos se obtuvieron mezclas complejas de reacción.

Finalmente, se han ensayado otros catalizadores como el Cp**RuCl*(COD), PtCl₂ y PtCl₄ (Tabla 3.4, entradas 18, 19, 20 y 21). Sin embargo, en el mejor de los casos, se recupera el material de partida.

Con los datos indicados podemos concluir que a diferencia del enino análogo mostrado en el esquema 3.41, la metátesis del enino **43b** transcurre con cierta dificultad, habiéndose obtenido el ciclo, en el mejor de los casos, empleando el catalizador de Hoveyda-Grubbs en diclorometano bajo atmósfera de etileno con un 30% de rendimiento. A pesar de todo, estos resultados no fueron sorprendentes, ya que la formación de ciclos de tamaño medio, entre ellos de 6 y 7 miembros, a través de RCEYM no es muy favorable.

No obstante, en las condiciones más favorables, se ensayó el proceso de metátesis del enino **43a**, que conduciría en este caso a un ciclo de 5 eslabones (Esquema 3.43) quizá más favorecido. Para ello fue necesario, en primer lugar, desproteger la agrupación alquino puesto que experiencias anteriores en RCEYM habían demostrado la influencia negativa que ejercen las agrupaciones voluminosas sobre el proceso de metátesis. Este grupo se eliminó bajo las condiciones descritas en el capítulo 1 para desproteger las propargilamidas *gem*-difluoradas, con una mezcla de TBAF/AcOH a temperatura ambiente. En este caso, en las condiciones más favorables de metátesis se

obtuvo una mezcla compleja de compuestos incluso cambiando el catalizador por el de Grubbs de segunda generación (**Ru-II**).



En definitiva, los eninos **43b** y **43l** no parecen ser sustratos adecuados para llevar a cabo una metátesis de eninos, ya que además de su elevada reactividad, los productos de ciclación resultaron difíciles de purificar, y solo han conseguido aislarse con rendimientos moderados.

3.2.3.2. Reacción de Pauson-Khand de los α -aminoésteres fluorados **43b** y **43l**.

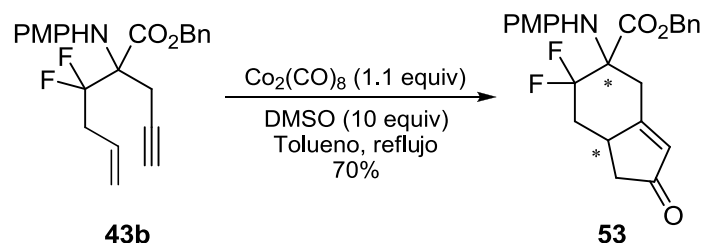
Como ya se comentó en la Introducción General de la presente memoria, la reacción de Pauson Khand (PKR) es un proceso de cicloadición carbonilativa de tipo [2+2+1], que puede ser tanto intramolecular como intermolecular, entre un alqueno, un alquino y monóxido de carbono en presencia de diversos metales de transición que se emplea como principal metodología en la obtención de ciclopentenonas.

Los sustratos fluorados son muy poco comunes en las PKR. De hecho, hasta el momento, sólo se han descrito unos pocos ejemplos en la variante intramolecular ⁴⁹ y sólo uno en la intermolecular.

En este contexto, recientemente hemos llevado a cabo el primer ejemplo de reacción de Pauson Khand intermolecular empleando sustratos fluorados en colaboración con el grupo de *Riera* (ver esquema 0.24, Introducción general).⁴⁸

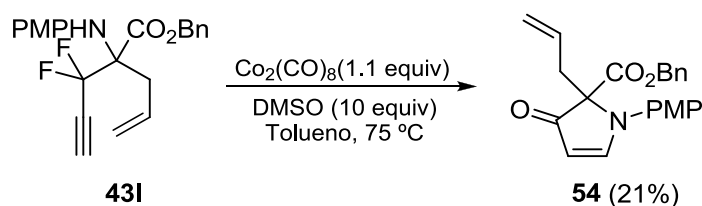
Con el fin de continuar contribuyendo al desarrollo de la PKR en lo que a compuestos fluorados se refiere, los eninos **43b** y **43l** nos parecieron perfectos candidatos para ensayo.

De esta forma, una disolución en tolueno del enino **43b** se calentó a 75 °C en presencia del complejo $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, obteniéndose la ciclopentenona **53** como único diastereoisómero y con buen rendimiento (Esquema 3.44).



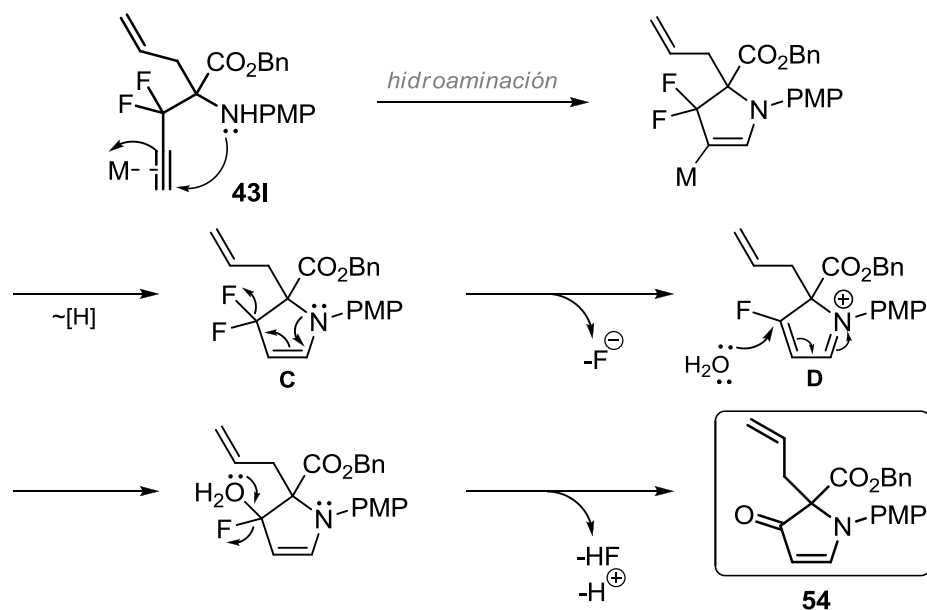
Esquema 3.44

Sin embargo, no se observó la formación de la correspondiente ciclopentenona cuando estas condiciones fueron aplicadas sobre el iminoéster **43l**, resultando ser una mezcla reactiva muy sucia cuyo único producto identificable aislado fue la 3-pirrolidona no fluorada **54** con un 21% de rendimiento (Esquema 3.45).



Esquema 3.45

Como se verá más adelante, la formación de la pirrolidona **54** también ha sido observada en procesos catalizados por paladio sobre nuestros sustratos de partida, lo cual nos hace necesario el planteamiento de un mecanismo coherente que pueda explicar la aparición de esta pirrolidona (Esquema 3.46).



Esquema 3.46

El mecanismo propuesto gira en torno a un proceso inicial de hidroaminación de tipo *5-endo-digonal* facilitada por la activación del triple enlace por parte del complejo metálico.²⁰⁸ La pérdida de ácido fluorhídrico por reagrupamiento de la enamina **C**, observada ya en numerosos procesos catalíticos en el que participan compuestos fluorados, generaría el catión iminio **D**, el cual, por hidrólisis y posterior pérdida de ácido fluorhídrico se convertiría en la 3-pirrolidona **54** observada.

En el caso de la catálisis mediada por paladio, este proceso sería factible ya que existen numerosos ejemplos de hidroaminación catalizada por este metal. Sin embargo, en el caso del cobalto, bajo nuestro conocimiento, no existen evidencias científicas que describan procesos de hidroaminación intramolecular mediados por cobalto, por lo que esta observación pondría de manifiesto que este metal también puede participar en este tipo de procesos.

²⁰⁸ Se ha descrito previamente que la reacción de hidroaminación puede ser catalizada por complejos de cobalto: Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M.; Vollhardt, K. P. C. *Chem. Commun.* **2008**, 1599.

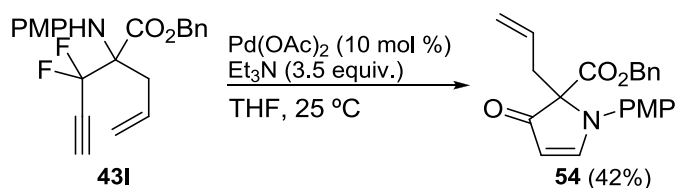
3.2.3.3. Reacciones catalizadas por Paladio.

Formalmente, se denomina hidroaminación a la adición directa de un enlace N-H a un enlace C-C múltiple (alqueno, aleno o alquino) y constituye una de las rutas más atractivas para las síntesis de aminas, enaminas e iminas, compuestos básicos para la química fina, para la obtención de compuestos con propiedades biológicas o como intermedios sintéticos muy versátiles.²⁰⁹

Una de las estrategias seguidas en la hidroaminación catalizada por metales de transición es la activación de la insaturación mediante un complejo alquino-metal frente al ataque nucleofílico de la agrupación nitrogenada.

Alentados por los exitosos resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación en la obtención de β -lactamas mediante un proceso de hidroaminación catalizado por Pd(OAc)₂ (ver esquema 0.18, introducción general)¹³ y puesto que los α -propargilaminoésteres **43** son perfectos candidatos en este tipo de reacciones, el siguiente reto que nos propusimos fue evaluar la eficacia de la catálisis de paladio sobre nuestros sustratos.

De esta forma, siguiendo la metodología descrita por nuestro grupo de investigación, se preparó una disolución del α -propargilaminoéster **431** en THF y sobre esta se adicionaron 3.5 equivalentes de Et₃N y 10% molar de Pd(OAc)₂. Tras 4 horas de reacción, se verificó la total desaparición del sustrato de partida y del crudo de reacción pudo aislarse como producto mayoritario, la pirrolidona **54** con un 42% de rendimiento (Esquema 3.47).



Esquema 3.47

²⁰⁹ Ver revisión: Beller, M.; Breindl, C.; Eichberger, M.; Hartung, C.; Seayad, J.; Thiel, O. R.; Tillack, A.; Trauthwein, H. *Synlett* **2002**, 1579.

Una propuesta mecanística coherente con la formación de este producto ha sido comentada en el apartado anterior y dada la experiencia que presentan los alquinos fluorados en la pérdida de ácido fluorhídrico, su obtención no resulta tan sorprendente.

Con el fin de evaluar el alcance de la reacción, se ensayaron las mismas condiciones sobre los α -propargilaminoésteres **43b** y **43f**, sin embargo, en este caso no fuimos capaces de aislar los correspondientes productos cíclicos ya que a temperatura ambiente la reacción no avanzaba y al aumentar la temperatura se producía la descomposición de la mezcla.

Esfuerzos dirigidos a la generalización de este proceso a otros sustratos se están llevando a cabo actualmente en nuestro laboratorio.

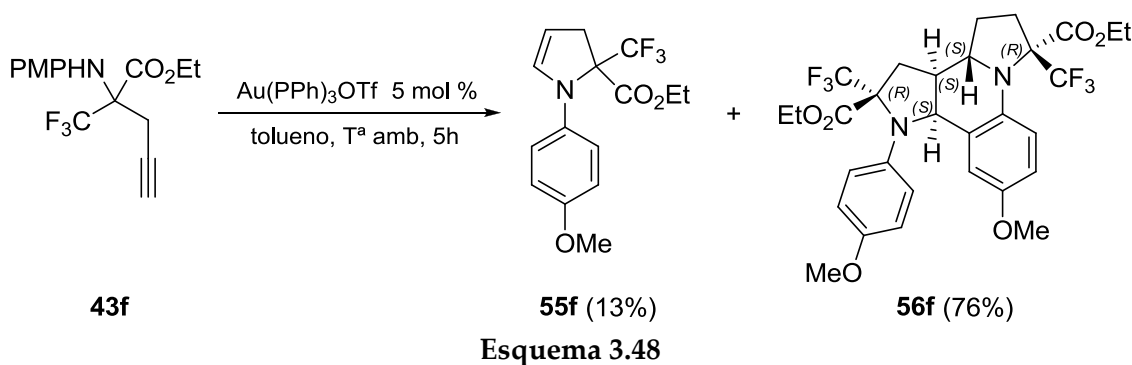
3.2.3.4. Reacciones catalizadas por Au de los α -aminoésteres fluorados **43**.

En vista de los peculiares resultados obtenidos en el primer capítulo de esta memoria y con el objetivo de contribuir a los cada vez más frecuentes trabajos relacionados con la química de Au sobre sustratos fluorados, nos planteamos emplear ésta sobre los α -propargilaminoésteres fluorados **43**.

Con esta premisa, iniciamos nuestro estudio empleando sales de Au(I) en las condiciones descritas en el primer capítulo de la Memoria. Así, se preparó el complejo AuClOTf dejando en agitación durante cinco minutos AuClPPh₃ y AgOTf en diclorometano a temperatura ambiente. A continuación, sobre esta disolución, se adicionó el propargilaminoéster **43b** y tras una hora de reacción se detectó la formación de un nuevo producto cuya estructura se nos presentaba como un nuevo reto. El espectro de RMN presentaba muchas señales, más de las esperadas para un posible proceso de hidroaminación o hidroarilación y las señales parecían desdoblarse de lo que podíamos intuir la presencia de un dímero. Además, el espectro de flúor también era muy complejo.

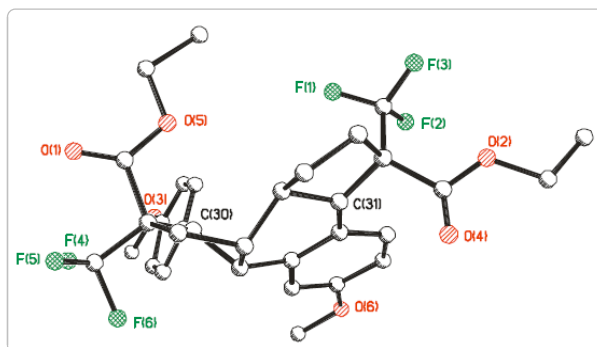
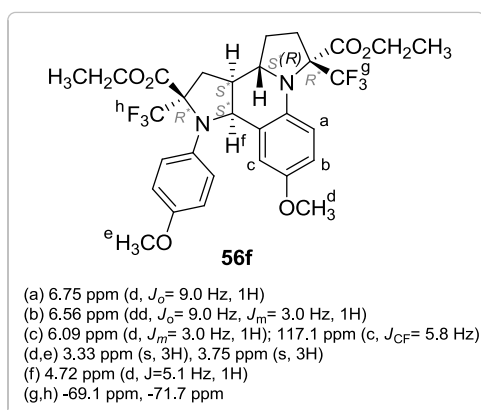
Por este motivo, decidimos estudiar la reacción inicialmente con un α -propargilaminoéster más sencillo y con menos señales olefínicas. El α -propargilaminoéster elegido fue el **43f**.

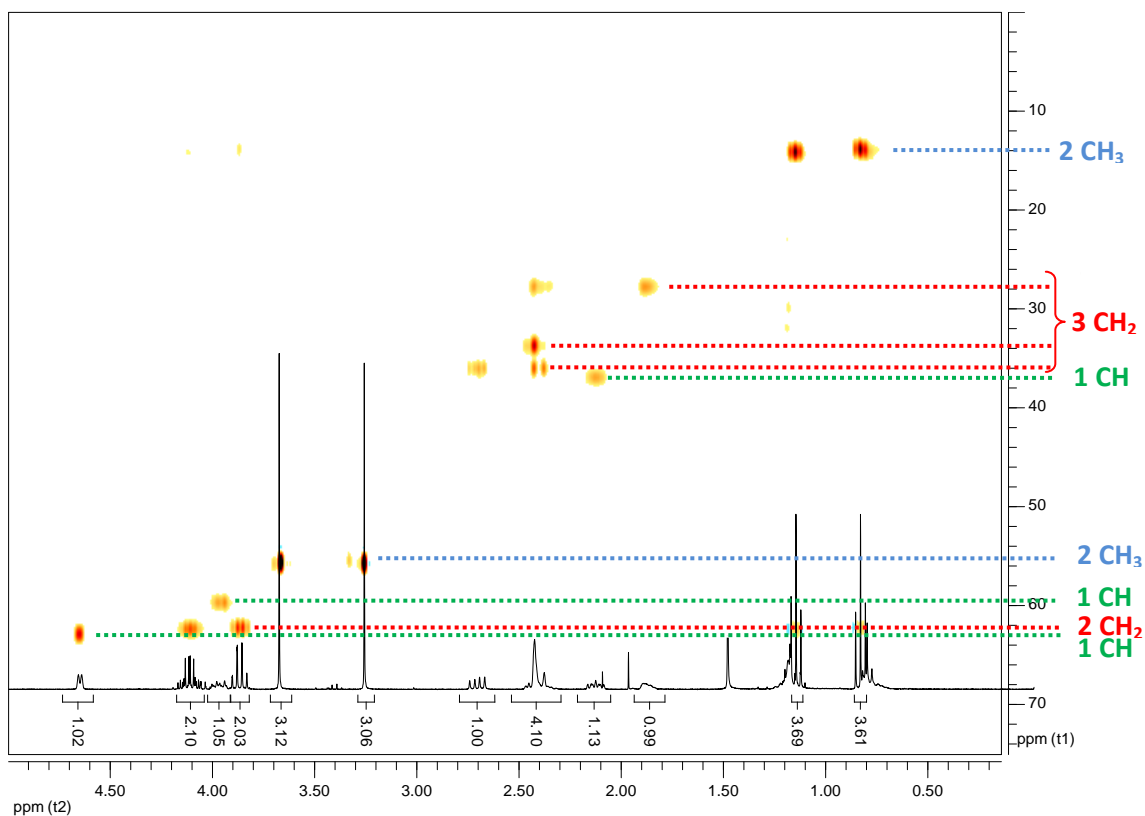
De este modo, tras la formación del complejo AuClOTf en diclorometano, se adicionó a temperatura ambiente, el propargilaminoéster **43f** observándose tras 5 horas de reacción la formación de un producto mayoritario y la total desaparición del sustrato de partida. Tras hidrolizar y purificar la mezcla reactiva, se hizo un espectro de resonancia de las dos fracciones obtenidas. El producto minoritario (13%) fue fácilmente identificado como la enamina cíclica **55f** resultado de una hidroaminación *5-endo-digonal*. En el caso del producto mayoritario (76%), se observa al igual que en el caso anterior, un producto cuyas señales se duplicaban y cuyo espectro de flúor ponía en evidencia la presencia de dos agrupaciones fluoradas diferentes dentro de la molécula y que posteriormente se identificó como el dímero **56f**, que además, se formaba como único diastereoisómero (Esquema 3.48). La procedencia de este producto se discutirá más adelante.



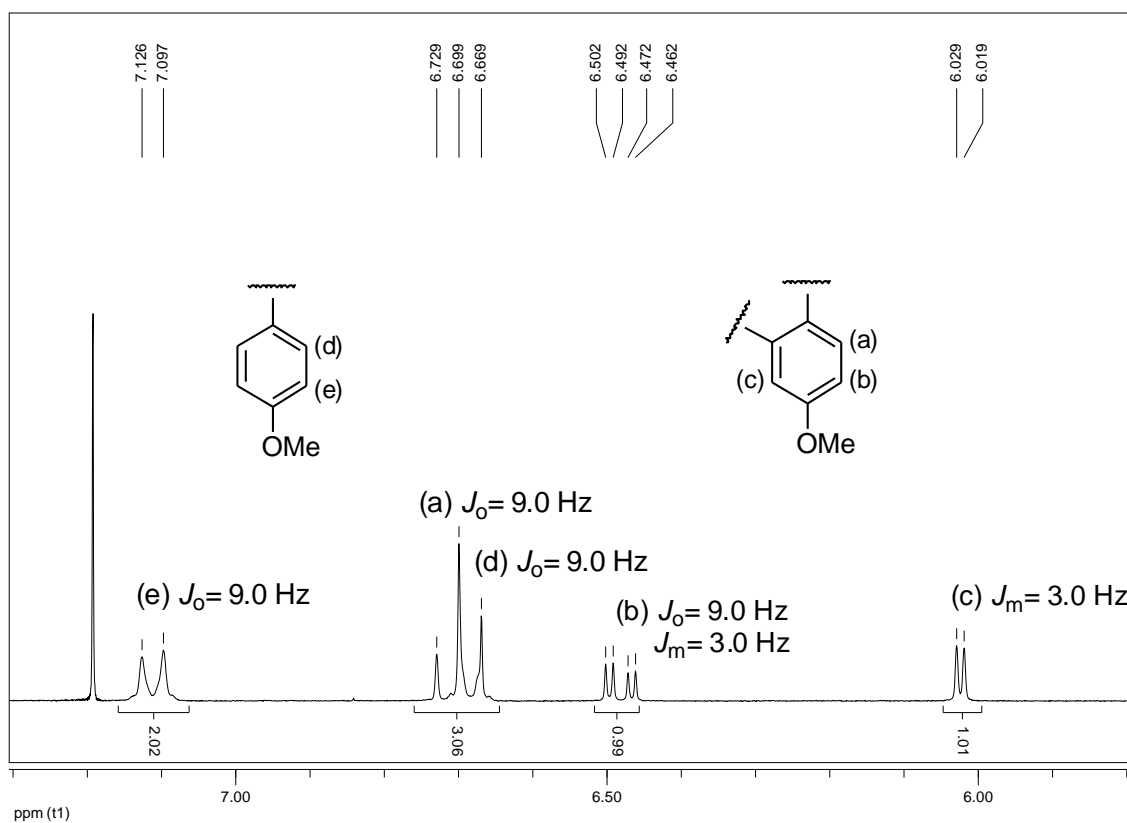
Como se puede suponer, la estructura del dímero **56f** no es nada obvia y su elucidación fue el primer reto que supuso este apartado. Un profundo estudio espectroscópico de los RMN de ^1H , ^{19}F , ^{13}C , DEPT, HSQC y HRMS, nos permitieron proponer una estructura inicial como el dímero presentado en el esquema. Posteriormente, la disolución de la fracción mayoritaria en éter etílico y la adición gota a gota de hexano nos permitieron confirmar la estructura por análisis de difracción de rayos X de los cristales así obtenidos.

Según el espectro de ^1H , nuestro producto posee 25 protones alifáticos, y por la duplicidad de la señal de los protones del grupo metoxilo del PMP, así como por la aparición de dos picos claramente diferenciados correspondientes a dos agrupaciones fluoradas en el espectro de ^{19}F , dedujimos que se trataba efectivamente de un heterodímero. De los 25 protones, 6 corresponden a los dos grupos metoxilo de los PMP y 10 a los dos ésteres etílicos. De los 9 que quedan por asignar, gracias a los espectros de ^{13}C , DEPT y HSQC, supimos que se trataban de tres agrupaciones metilénicas ($-\text{CH}_2-$), tres agrupaciones $-\text{CH}-$ y dos carbonos cuaternarios vecinos a la agrupación trifluorometilada. En lo que respecta a la zona de los aromáticos, por el patrón de señales de protón, dedujimos que había 5 protones olefínicos, 4 correspondientes a un anillo disustituído en *para* y tres más que por las constantes de acoplamiento corresponden a un anillo trisustituído con constantes de acoplamiento *meta* y *orto* lo cual se corresponde con lo observado en el espectro de carbono, en el que aparecen cinco carbonos *ipso* y 5 señales de $-\text{CH}-$, una de ellas, desdoblada por acoplamiento con el trifluorometilo, lo cual nos hizo plantear uno de los anillos aromáticos sin libre rotación. Con las señales asignadas, sabíamos que nuestra molécula posee 2 grupos carbonilo, 5 metilenos, 10 $-\text{CH}-$, 4 metilo, 11 carbonos cuaternarios (dos de las agrupaciones CF_3 y dos carbonilos) lo cual supone la fórmula molecular $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$ (PM= 630,2165), que se confirmó a través de un experimento de HRMS. Finalmente, el análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos, nos permitió establecer de forma inequívoca la estructura y estereoquímica del dímero **56f** (Esquema 3.49).

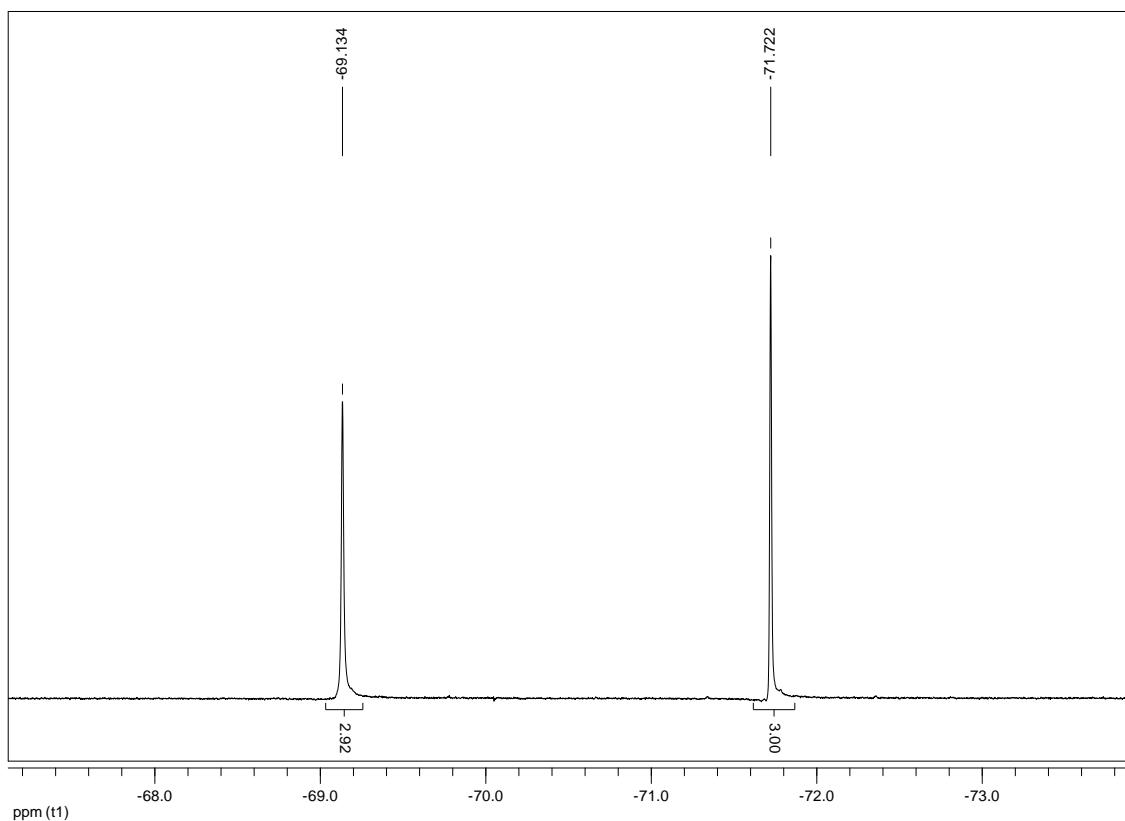
**Datos espectroscópicos relevantes.****Rayos X del compuesto 56f.**



Espectro de RMN-¹H y HSQC del compuesto 56f superpuestos.



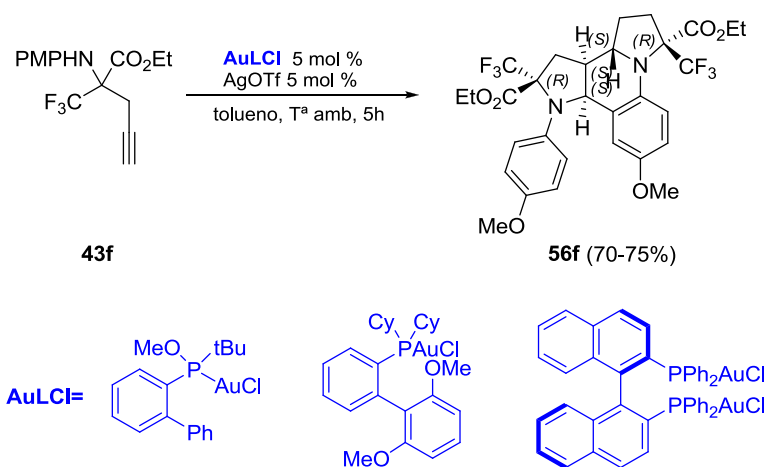
Espectro RMN-¹H del compuesto 56f. Zona de los aromáticos: Observar dos anillos aromáticos, uno disustituído en *para* y otro 1,2,4-trisustituído.



Espectro RMN-¹⁹F del compuesto 56f. Observar dos agrupaciones fluoradas diferentes.

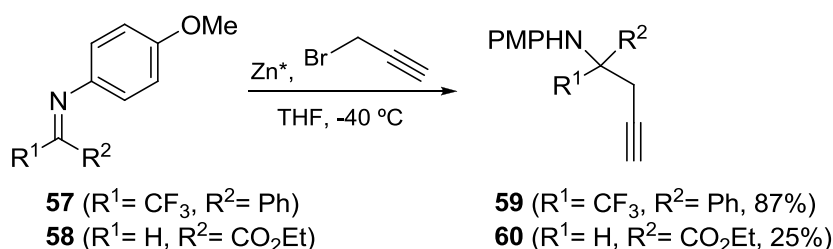
Esquema 3.49

También se evaluaron otros ligandos de tipo fosfina para la sal de Au(I) pero en todos los casos, los rendimientos fueron comparables al ya obtenido (Esquema 3.50). También se han empleado ligandos fosfina quirales pero se ha comprobado que éste no induce asimetría en la reacción.

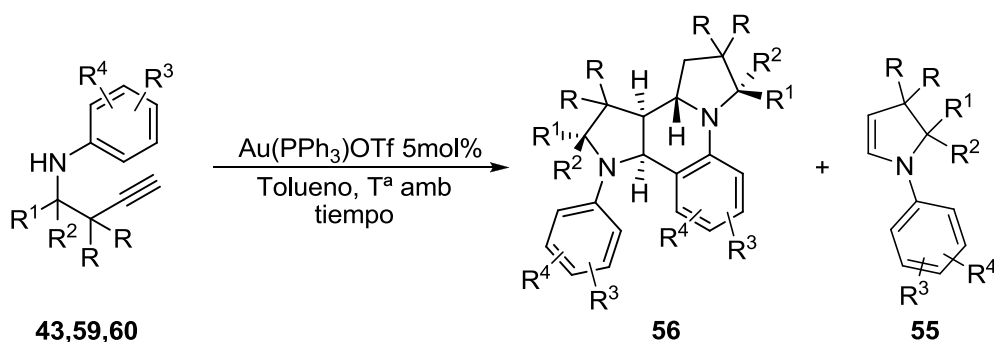


Esquema 3.50

Dado que la obtención del dímero **56f** es sorprendente y bajo nuestro conocimiento, sin precedentes en la literatura científica, se aplicaron las mismas condiciones de reacción sobre el resto de α -aminoésteres fluorados **43** obteniéndose de esta forma una pequeña familia de dímeros fluorados **56** con rendimientos entre moderados y buenos (Tabla 3.5, entradas 1-11). Adicionalmente, dado la disponibilidad de estos productos en nuestros laboratorios y con el fin de estudiar el alcance de la reacción, se llevó a cabo la propargilación de la cetimina fluorada **57** y el aldiminoéster no fluorado **58** (Esquema 3.51) para posteriormente incluirlos en los ensayos de reactividad frente a sales de Au(I) (Tabla 3.5, entradas 12 y 13).



Esquema 3.51

 Tabla 3.5. Obtención de los dímeros **56**.


Entrada	Sustrato partida	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	t (h)	Rdto 56(%)
1	43l	Alilo	CO ₂ Bn	<i>p</i> -OMe	H	F	4	56a , 90
2	43b	Alilo-CF ₂	CO ₂ Bn	<i>p</i> -OMe	H	H	1	56b , 62
3	43c	CF ₂ CF ₃	CO ₂ Et	<i>p</i> -OMe	H	H	12	56c , 40
4	43d	CF ₂ Cl	CO ₂ Et	<i>p</i> -OMe	H	H	8	56d , 60

5	43e	CF ₃	CO ₂ (CH ₂) ₂ TMS	<i>p</i> -OMe	H	H	5	56e , 52
6	43f	CF ₃	CO ₂ Et	<i>p</i> -OMe	H	H	5	56f , 76 (55f , 13) ^a
7	43g	CF ₃	CO ₂ Et	H	H	H	12	56g , 14 (55g , 64) ^a
8	43h	Ph	CO ₂ Et	<i>p</i> -OMe	H	H	2	56h , 60
9	43i	CF ₃	CO ₂ Et	<i>p</i> -NEt ₂	H	H	12	-- ^b
10	43j	CF ₃	CO ₂ Et	<i>p</i> -Me	H	H	12	56j , 34 (55j , 34) ^a
11	43k	CF ₃	CO ₂ Et	OMe	OMe	H	12	--(55k , 34) ^a
12	59	CF ₃	Ph	<i>p</i> -OMe	H	H	5	56l , 59
13	60	H	CO ₂ Et	<i>p</i> -OMe	H	H	12	-- ^b

^a El rendimiento entre paréntesis corresponde a la obtención del correspondiente producto de hidroaminación intramolecular secundario **55**. ^b Se obtiene una mezcla compleja de reacción.

Según se puede observar en la tabla, para α -aminoésteres **43i** y **43b-f** (entradas 1-6, Tabla 3.5), todos ellos portadores de una agrupación metoxilo activante sobre el anillo aromático, proporcionan en la reacción catalizada por oro, unos rendimientos buenos en general. La presencia de una agrupación electrón dadora es importante en el trascurso del proceso, como veremos más adelante en la discusión de la propuesta del mecanismo, concretamente en la ciclación final para formar el tetraciclo lo cual explica los resultados obtenidos para éstos α -aminoésteres. Adicionalmente, este hecho se confirma cuando al eliminar esta agrupación, el rendimiento de formación del dímero **56** desciende drásticamente a favor de la formación del monómero de hidroaminación (entrada 7, Tabla 3.5).

La sustitución por otros grupos activantes sobre el anillo aromático también ha sido ensayada. De este modo, un grupo metilo en posición para, menos activante que el metoxilo, conduce a la formación del tetraciclo, pero con rendimientos más moderados (entrada 10, Tabla 3.5). Sin embargo, anillos más activados como la *N,N*-dietilanilina

(entrada 9 de la tabla 3.5) condujeron, a mezclas complejas de reacción, quizá debido a la activación excesiva del anillo que hace a la mezcla más reactiva. La activación del anillo con dos grupos metoxilo en las posiciones 3 y 5 condujo a la formación única del producto de hidroaminación debido quizá a efectos estéricos que como más adelante veremos en la discusión del mecanismo, dificultarían el ataque enamínico a través de la posición orto para formar el cuarto ciclo (entrada 11, tabla 3.5).

El empleo de α -aminoésteres no fluorados como el **43h** (entrada 8, Tabla 3.5) condujo a resultados comparables a los fluorados, por lo que aparentemente, las agrupaciones fluoradas no juegan un papel decisivo en la evolución de la reacción.

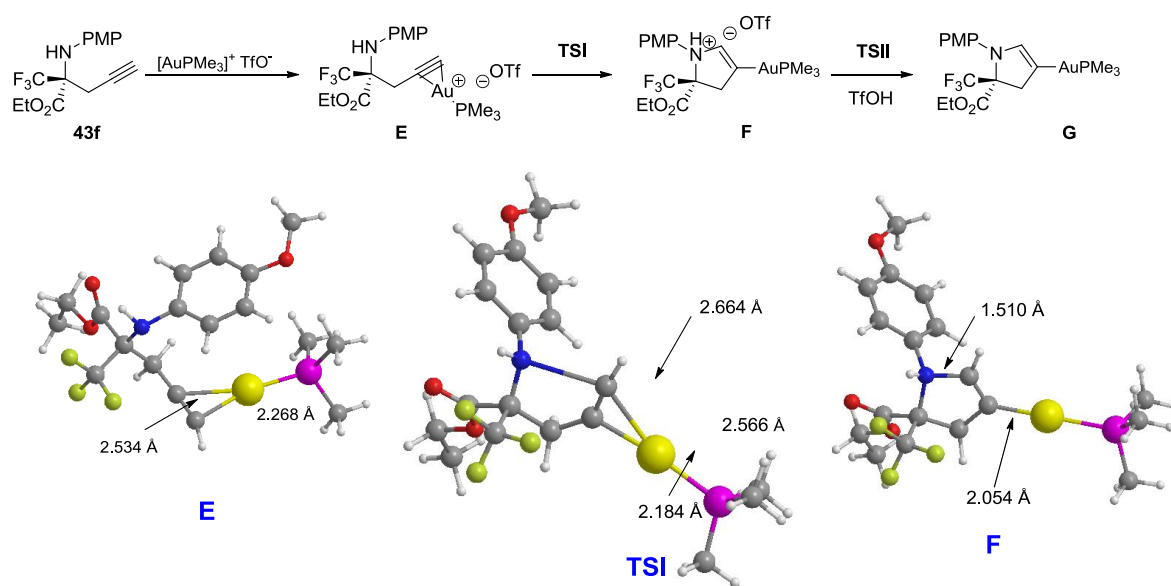
Igualmente, las cetiminas también constituyen buenos sustratos de partida para estas reacciones (entrada 12, Tabla 3.5), ya que la dimerización transcurre con rendimientos comparables a los obtenidos previamente por lo que la agrupación éster tampoco parece tener un papel fundamental en la reacción.

Finalmente, lo que sí parece ser importante en la formación de este tipo de productos es la presencia de un centro cuaternario en el sustrato de partida. Ensayos empleando aldiminas como sustrato de partida, condujeron a mezclas complejas de reacción (entrada 13, Tabla 3.5).

3.2.3.5. Estudio mecanístico mediante cálculos teóricos de la formación del dímero 56f.

Por la estructura que posee el dímero **56f**, está claro que en su formación, tiene lugar inicialmente un proceso de hidroaminación intramolecular del triple enlace del α -propargilaminoéster de partida **43f**. Sin embargo, plantear cómo se forma el resto del policiclo no resulta obvio. Por ello, consideramos que un estudio basado en cálculos teóricos podría darnos una explicación detallada de los factores que controlan la reactividad y la estereoquímica de la reacción de dimerización-ciclación. Este estudio ha sido llevado a cabo en colaboración con el profesor Francisco Javier González de la Universidad de Oviedo.

Según estos cálculos, en primer lugar se produce la coordinación de la especie catalítica al triple enlace del propargilaminoéster **43f** formándose el complejo **E** (Esquema 3.52). Éste, a su vez, experimentaría un proceso de hidroaminación de tipo 5-*endo-digonal* originándose la especie **F** a través del estado de transición **TSI**. Seguidamente, la desprotonación de **F** por parte del triflato presente en el medio, genera la especie intermedia **G**.

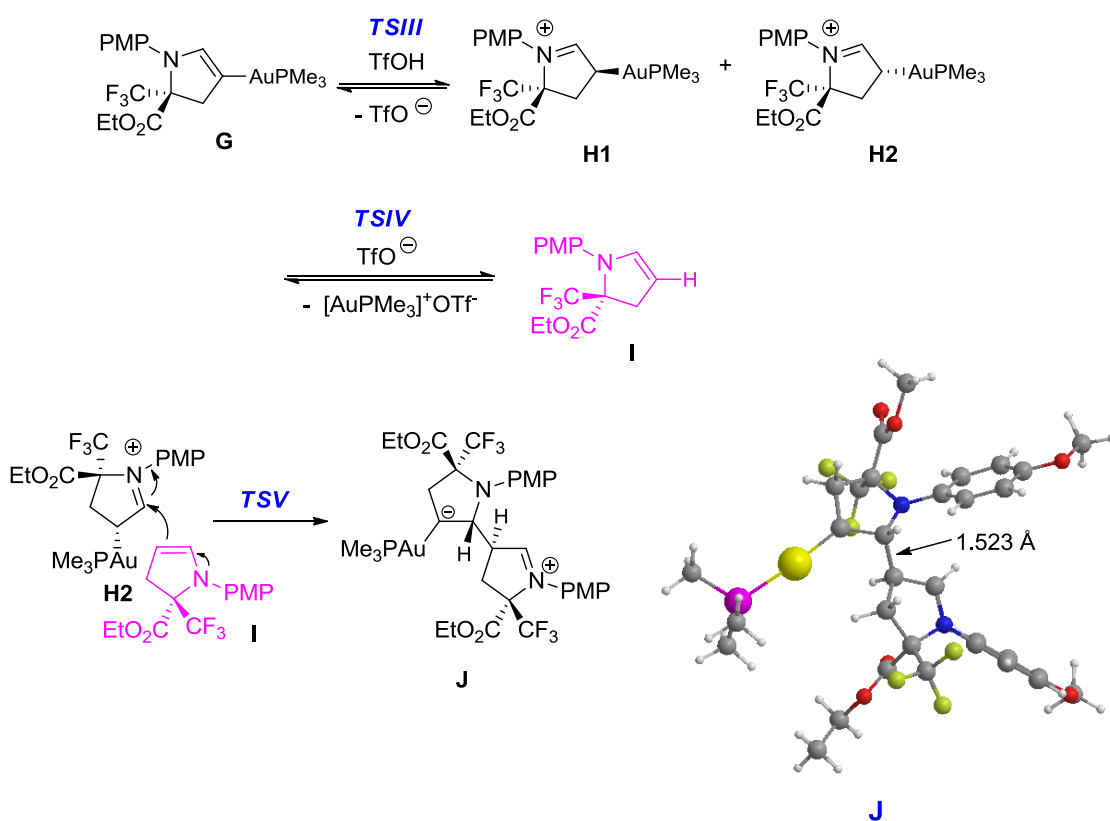


Esquema 3.52

La protólisis del intermedio **G** por reacción con el ácido triflúrico presente en el medio conduce a la formación del catión iminio que posee dos centros estereogénicos y por tanto puede estar en cualquiera de sus formas diastereoisómeras **H1** y **H2**. Este catión iminio evoluciona eliminando el triflato de oro correspondiente para dar lugar a la enamina **I**. Estas dos especies son claves en el transcurso del proceso ya que el siguiente paso consiste en un ataque nucleófilo de la enamina **I** sobre el catión iminio **H1** y/o **H2**. Si asumimos que el grupo CF_3 tiene unos requerimientos estéricos mucho mayores que el grupo éster (ya que se considera que tiene el volumen estérico de un grupo isopropilo) el ataque de la enamina tiene lugar por la cara *Si* ya que el grupo CF_3 más voluminoso se encuentra en disposición relativa *anti* con el catión iminio. En relación con el catión iminio, el ataque se producirá de nuevo por la cara en la cual el grupo CF_3 está también en disposición relativa *anti* con el nucleófilo entrante. Con esa

premisa, de las dos posibles estructuras, el diastereoisómero **H2** posee además el la sal de oro en *anti* con respecto a la entrada del nucleófilo, por lo que el ataque más favorecido previsiblemente transcurrirá sobre el intermedio **H2** (Esquema 3.53).

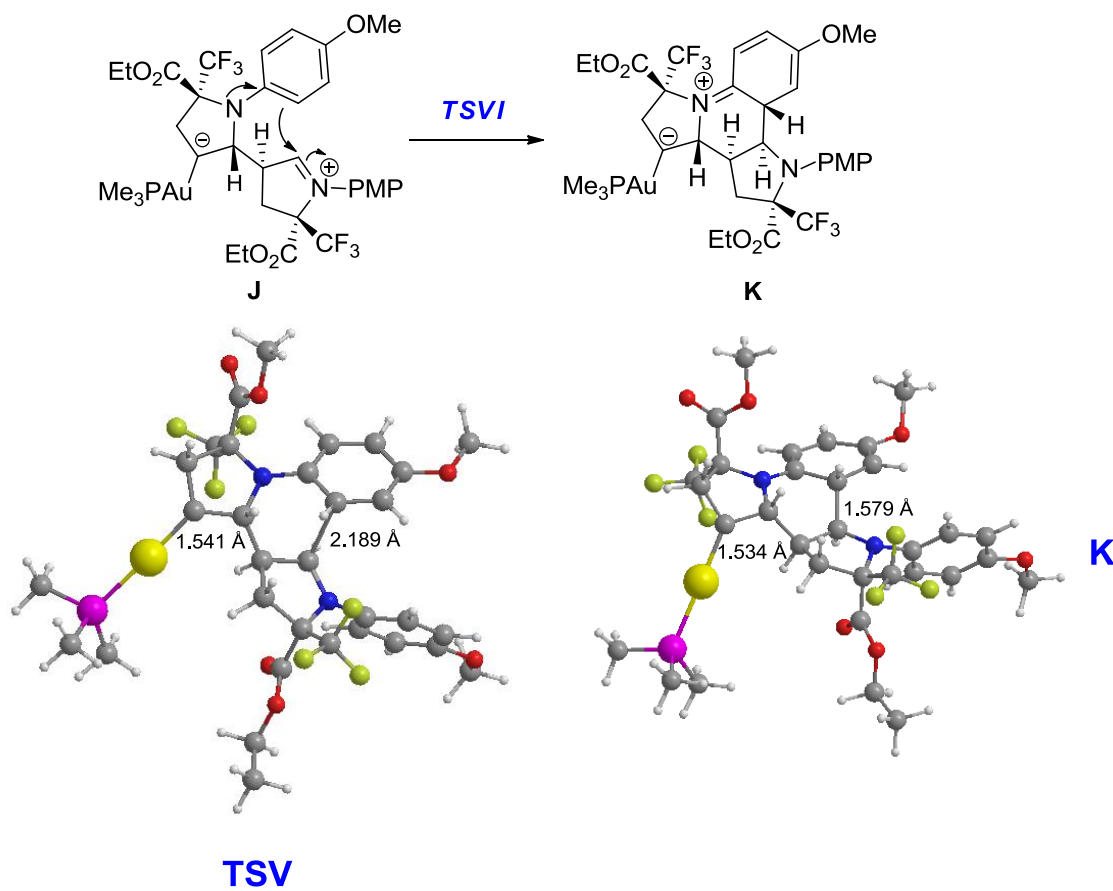
Por otra parte, la formación del catión iminio **H** a partir del intermedio **G** y su protodesauración al intermedio **I** son equilibrios. De esta forma, a través de este equilibrio si la especie reactiva es **H2**, se puede ir generando a medida que va desapareciendo del medio de reacción, en lo que podríamos considerar como una resolución cinética dinámica, de forma que el proceso tiene lugar por reacción del intermedio enamínico **I** con la sal de iminio **H2** para generar la especie zwitteriónica **J** (Esquema 3.53). Es importante señalar que este ataque sitúa los dos protones que se encuentran en los carbonos de unión de los ciclos en disposición relativa *anti*.



Esquema 3.53

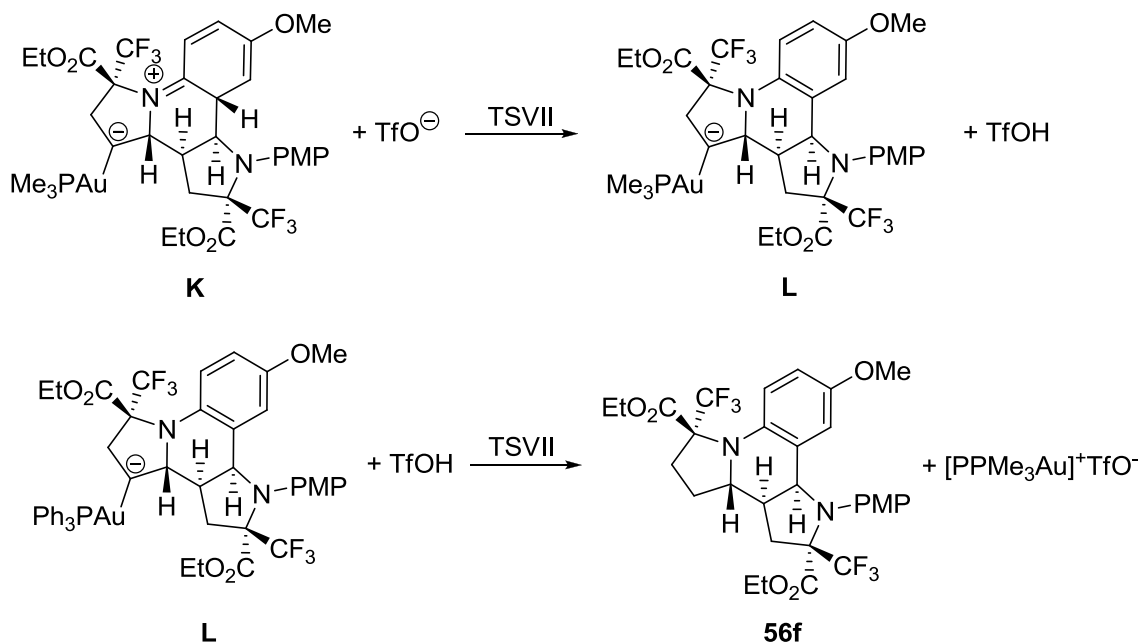
La ciclación del intermedio **J** a través del estado de transición **TSVI**, conduce a la especie tetracíclica **K** (Esquema 3.54). Esta consiste en un ataque enamínico a través de la posición orto del anillo de PMP que tiene lugar por la cara superior, dada la

geometría del sistema, dando lugar a un cierre del anillo en el cual los dos hidrógenos están en disposición relativa *cis*.



Esquema 3.54

Finalmente, la aromatización del anillo del PMP conduce al intermedio L sobre el cual se produce la protólisis del enlace C-Au, conduciendo al producto final **56f** y regenerando la especie catalítica (Esquema 3.55).



Esquema 3.55

Este propuesta mecanística permite explicar tanto el transcurso de la reacción como su estequiometría, la cual está controlada por cuestiones geométricas que necesariamente están involucradas en la formación de sistemas policíclicos.

Por otra parte, aparentemente el paso clave de la reacción sea el ataque enamínico del intermedio **I** para generar la especie tetracíclica **J**. Cuando el anillo está activado, como es el caso de una agrupación PMP, este proceso tiene lugar de forma eficaz dada la alta densidad electrónica del sistema. Sin embargo, cuando este no está activado como en el sustrato **43g** que contiene un resto fenilo unido al nitrógeno, este proceso no está favorecido y el proceso se detiene en el paso de hidroaminación.

Más difícil de explicar resultan los resultados obtenidos con otros anillos activados, como los sustratos **43i** y **43k**. Quizás en estos casos los mayores requerimientos estéricos de estos hacen que el proceso no tenga lugar, conduciendo en el mejor de los casos a la obtención mayoritaria del producto de hidroaminación.

En cualquiera de los casos, el proceso global en los ejemplos seleccionados constituye una novedosa reacción catalizada por sales de oro, que permite la obtención

de sistemas tetracíclicos en un solo paso de reacción con una excelente diastereoselectividad.

Como **conclusiones** a este capítulo podemos establecer que:

- Se ha preparado una quimioteca de α -iminoésteres fluorados y no fluorados mediante dos estrategias sintéticas diferentes con buenos rendimientos.
- Se han evaluado tres metodologías de propargilación de α -iminoésteres empleando compuestos organometálicos propargílicos o alénicos de zinc, boro e indio para llevar a cabo la síntesis de una pequeña quimioteca de α -propargilaminoésteres.
- Los propargilaminoésteres **43b** y **1**, portadores de una olefina y un alquino, han sido ensayados como sustratos de partida en reacciones de metátesis y Pauson Khand obteniéndose con rendimientos entre moderados y buenos los respectivos productos.
- La reactividad en procesos catalizados por Au(I) de los propargilaminoésteres **43** ha demostrado ser una metodología altamente eficiente para la preparación de estructuras tetracíclicas **56** en un solo paso de reacción y con una elevada diastereoselectividad.
- Se ha elaborado una propuesta mecánica basada en cálculos teóricos que permiten explicar la evolución del proceso para obtener los dímeros **56** a partir de propargilaminoésteres **43**.

3.3. PARTE EXPERIMENTAL.

3.3.1. Generalidades.

3.3.1.1. Técnicas analíticas.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C se obtuvieron con los espectrómetros Bruker 300, Bruker 400 y Bruker 500, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente en la mayoría de los casos.

El resto de técnicas analíticas se han expuesto en el Capítulo 1, apartado 1.3.1.1.

3.3.1.2. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones fueron secados bajo atmósfera inerte, con los agentes desecantes que se indican y destilados previamente a su uso.²¹⁰

El CH_2Cl_2 se secó sobre CaH_2 , almacenándose, a continuación, bajo atmósfera de argón.

El THF y tolueno se secaron sobre sodio hilado almacenándolos, posteriormente, en atmósfera de argón.

El resto de disolventes utilizados se destilaron antes de su uso siguiendo procedimientos estándar.

Los reactivos utilizados en las reacciones proceden de fuentes comerciales (*Aldrich* o *Fluka*) del mejor grado posible y no se sometieron a una purificación previa. Los reactivos sensibles al aire y/o humedad se manejaron con ayuda de jeringas,

²¹⁰ "Purification of Laboratory Chemicals" 2ª Edición; Perrin, D. D.; Ed. Pergamon Press; England, 1988.

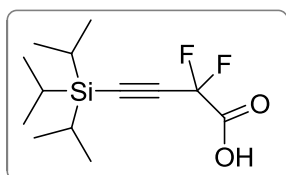
siempre bajo una ligera presión de atmósfera inerte. Los distintos catalizadores empleados proceden de *Strem Chemicals* o *Aldrich*, fueron almacenados y utilizados bajo condiciones inertes.

3.3.2. Preparación del ácido 2,2-difluoro-4-triisopropilsilil-3-butinoico (48a).

Procedimiento general

Sobre una disolución 0,1M en THF:H₂O 2:1 (47:23 mL) del compuesto **2a** (2,2-difluoro-4-triisopropilsilil-3-butinoato de metilo, 7 mmol) se adicionaron 8,5 equivalentes de LiOH.H₂O (59,5 mmol) y la mezcla reactiva se mantuvo en agitación durante cuatro horas. Transcurrido este tiempo, se acidifica la mezcla hasta pH=1 con HCl concentrado y se extrae con éter dietílico. Finalmente, se evaporan disolventes a vacío y el crudo de reacción se emplea sin previa purificación en los pasos posteriores.

Ácido 2,2-difluoro-4-triisopropilsilil-3-butinoico (48a).



Estado físico: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₃H₂₂F₂O₂Si

Masa molecular (g/mol): 276,1357

Rendimiento (%): >99

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.04-1.1 (m, 21H), 8.01 (sa, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 17.5, 18.3, 94.2 (t, ³J_{CF}= 5.3 Hz), 95.5 (t, ²J_{CF}= 36.5 Hz), 103, 7 (t, ¹J_{CF}= 241.8 Hz), 163.0 (t, ²J_{CF}= 33.9 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -91.5 (s, 2F).

EMAR (ES): Calculada para (M⁺-1) C₁₃H₂₁F₂O₂Si: 275.1279, encontrada: 275.1277.

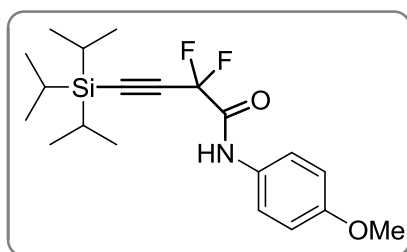
Comentarios: - Se obtuvieron 3 g de ácido como aceite incoloro a partir de 4 g de **2a**.

3.3.3. Síntesis de 2,2-Difluoro-*N*-(4-metoxifenil)-4-triisopropilasilil-3-butinamida (3g).

Procedimiento general

La amida **3g** se obtuvo siguiendo el procedimiento general del *método B* para la obtención de las amidas 2,2-difluoropropargílicas **3** descrito en la parte experimental del capítulo 1 pero empleando *p*-anisidina (23,3 mmol) como amina de partida.

2,2-Difluoro-*N*-(4-metoxifenil)-4-triisopropilasilil-3-butinamida (3g).



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₂₉ F ₂ NO ₂ Si
Masa molecular (g/mol):	381,1936
Rendimiento (%):	65 (<i>método B</i>)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.09-1.13 (m, 21H), 3.80 (s, 3H), 6.90 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.89 (sa, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 18.5, 19.4, 65.5, 95.4 (t, ²*J*_{CF}= 37.1 Hz), 95.6 (t, ³*J*_{CF}= 5.2 Hz), 105.3 (t, ¹*J*_{CF}= 244.2 Hz), 114.4, 121.9, 128.9, 157.4, 158.8 (t, ²*J*_{CF}= 30.5 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -90.1 (s, 2F).

EMAR (EI⁺): Calculada para C₂₀H₃₀F₂NO₂Si, (M⁺+1): 382.2008; encontrada, 382.2019.

Comentarios:

- Eluyente para la purificación [*n*-hexano: AcOEt] (40:1).
- Se obtuvo 2.3 g de amida **3g** como líquido incoloro partiendo de 2.7 g de éster **2a**.

3.3.4. Síntesis de los α -iminoésteres fluorados de partida 42a-k.

Método A: Reacción de Aza-Wittig entre los fosfacenos 45 y cetoésteres comerciales. Preparación de los α -iminoésteres 42f-k.¹⁹¹

Paso 1: Preparación de los fosfacenos 45.¹⁹⁴

Se disuelve la amina correspondiente (20 mmol) en HCl 4M (20 mL) y a continuación, a 0 °C, se adiciona lentamente vía un embudo de adición una disolución de NaNO₂ (50 mmol) en 2 mL de agua destilada. La mezcla resultante se deja en agitación durante 30 minutos a dicha temperatura y transcurrido este tiempo, se adiciona lentamente una disolución de NaN₃ (50 mmol) en 3 mL de agua destilada. Concluida la adición, se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente (1 hora aproximadamente) y se extrae con éter dietílico (3x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de Na₂CO₃ (1x 50 mL) y se secan con Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar los disolventes a vacío, se obtiene un líquido marrón que corresponde a la azida intermedia, la cual, sin previa purificación se redisuelve en dietil éter (50 mL) y se agita a reflujo con PPh₃ (20 mmol) durante 2 horas. Finalmente, la disolución se deja enfriar y se observa lentamente la precipitación del iminofosforano. Se deja durante toda la noche a 0 °C y se filtra a vacío.

Los fosfacenos **45a-e** se encuentran descritos en la bibliografía.^{194, 211}

Paso 2: Reacción de Aza-Wittig.

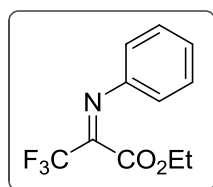
Se prepara una disolución del iminofosforano **45** (4 mmol) correspondiente en tolueno seco (40 mL) y a continuación, se adiciona gota a gota el cetoéster (4 mmol). La mezcla reactiva se mantuvo a reflujo durante toda una noche y posteriormente se dejó enfriar y se adicionó éter dietílico (40 mL). Tras la eliminación parcial de los disolventes a vacío, se observa el precipitado de óxido de trifenilfosfina, el cual se

²¹¹ (a) Horner, L.; Oediger, H. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1959**, 627, 142. (b) Alajarin, M.; López-Leonardo, C.; Berna, J. *Science of Synthesis* **2007**, 31b, 1539.

elimina mediante filtración a vacío en Celite, lavando sucesivas veces con éter dietílico (3x 20 mL). Finalmente, el filtrado se concentró a vacío y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice empleando una disolución [*n*-hexano:AcOEt] (10:1) como eluyente.

Los datos espectroscópicos del compuesto **42f** se encuentran descritos en la bibliografía.^{193a}

(E)-3,3,3-Trifluoro-2-(fenilimino)propanoato de etilo (42g).



Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO ₂
Masa molecular (g/mol):	245,0664
Rendimiento (%):	75
Punto de fusión:	80-82 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.97 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 4.08 (c, *J*= 7.2 Hz, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H).

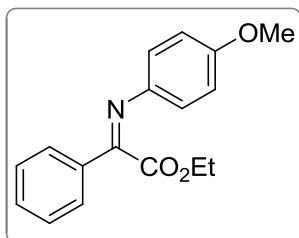
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.5, 62.7, 117.2, 118.2 (c, ¹*J*_{CF}= 278.6 Hz), 119.1, 127.0, 129.0, 149.0 (c, ²*J*_{CF}= 36.8 Hz), 159.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -80.3 (s, 3F).

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₁H₁₀F₃NO₂, (M⁺⁺¹): 246.0736; encontrada, 246.0741.

Comentarios: - Se obtuvieron 2.7 mg de iminoéter **42g** partiendo de 2.5 g de trifluoropiruvato de etilo.

(Z)-2-(4-Metoxifenilimino)-2-fenilacetato de etilo (42h).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₇H₁₇NO₃

Masa molecular (g/mol): 283,1208

Rendimiento (%): >99

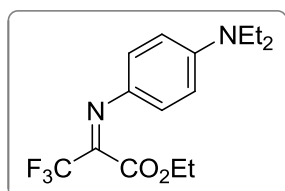
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.08 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.18 (c, J= 7.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 14.3, 55.8, 61.8, 114.5, 121.6, 128.2, 129.1, 131.9, 143.7, 157.7, 160.0, 165.9.

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₁₇H₁₈NO₃: 284.1281, encontrada: 284.1290.

Comentarios: - Se obtuvieron 3.2 g de iminoéster **42h** partiendo de 2 g de 2-oxo-2-fenilacetato de etilo.

(E)-2-(4-(Dietilamino)fenilimino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (42i).



Estado físico: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₁₅H₁₉F₃N₂O₂

Masa molecular (g/mol): 316,1399

Rendimiento (%): 61

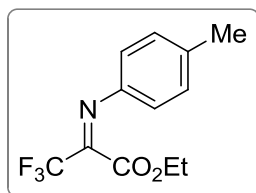
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.76 (t, J= 7.2 Hz, 6H), 1.28 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.38 (c, J= 7.2 Hz, 4H), 4.34 (c, J= 7.2 Hz, 2H), 6.61 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J= 9.0 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 12.4, 13.7, 44.4, 62.3, 111.0, 119.1 (c, ¹J_{CF}= 254.7 Hz), 125.0, 132.8, 140.4 (c, ²J_{CF}= 37.2 Hz), 148.5, 161.8.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -69.1 (s, 3F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₁₅H₂₀F₃N₂O₂: 317.1471, encontrada: 317.1478.

Comentarios: - Se obtuvieron 2.3 g de iminoéster **42i** partiendo de 2 g de trifluoropiruvato de etilo.

(E)-3,3,3-Trifluoro-2-(p-tolilimino)propanoato de etilo (42j).


Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ NO ₂
Masa molecular (g/mol):	259,0820
Rendimiento (%):	88

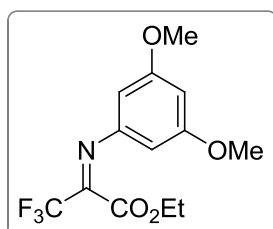
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.12 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.21 (c, J= 7.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.1 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.5, 20.9, 62.7, 119.6, 118.2 (c, ¹J_{CF}= 278.4 Hz), 129.6, 137.4, 143.8, 148.1 (c, ²J_{CF}= 36.8 Hz), 159.8.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -70.2 (s, 3F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₁₂H₁₃F₃NO₂: 260.0893, encontrada: 260.0894.

Comentarios: - Se obtuvieron 2.7 g de iminoéster **42j** partiendo de 2g de trifluoropiruvato de etilo.

(E)-2-(3,5-Dimetoxifenilimino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (42k).


Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₄ F ₃ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	305,0875
Rendimiento (%):	54

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.11 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.20 (c, J= 7.2 Hz, 2H), 6.09 (d, J_m= 2.1 Hz, 2H), 6.33 (t, J_m= 2.1 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.5, 55.4, 62.8, 97.4, 99.0, 118.1 (c, ¹J_{CF}= 278.7 Hz), 148.2, 149.3 (c, ²J_{CF}= 37.1 Hz), 159.4, 161.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -80.4 (s, 3F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₁₃H₁₅F₃NO₄: 306.0948, encontrada: 306.0954.

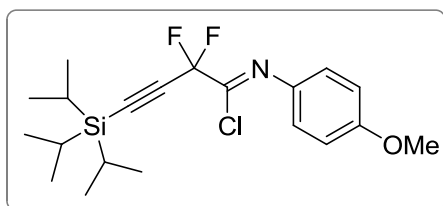
Comentarios: - Se obtuvieron 1.9 g de iminoéster **42k** partiendo de 2g de trifluoropiruvato de etilo.

Método B: Alcoxycarbonilación catalizada por Paladio.*Procedimiento general**Paso 1: Obtención de los cloruros de imidoilo 47.*¹⁹⁸

En un matraz de dos bocas, en atmósfera inerte, se introducen 34,5 g de Ph₃P (132 mmol), 7,3 mL de Et₃N (53 mmol), 22 mL de CCl₄ (220 mmol) junto con el ácido fluorado adecuado (**48a, b** o comercial) (44 mmol). Después de agitar la mezcla durante 10 minutos a 0 °C, se adiciona la *p*-anisidina (53 mmol) disuelta en 22 mL de CCl₄ (220 mmol). A continuación, la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se eliminan disolventes a vacío. El residuo se trata con *n*-hexano (50 mL) y se filtra a vacío. El sólido residual se lava varias veces con hexano hasta su decoloración. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice empleando una mezcla [*n*-Hexano: AcOEt] (20:1) como eluyente.

Los datos espectroscópicos de los cloruros de imidoilo **47b-e** se encuentran descritos en la bibliografía.^{198, 212}

²¹² (a) Takegi, J.; Takihana, R.; Kawano, A.; Uneyama, K. *Synthesis* **2007**, *11*, 1624. (b) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Fernández, B.; Asensio, A.; Sanz-Cervera, J. F.; del Pozo, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3414. Takegi, J.; Takihana, R.; Kawano, A.; Uneyama, K. *Synthesis* **2007**, *11*, 1624.

Cloruro de (Z)-2,2-difluoro-N-(4-metoxifenil)-4-(trisisopropilsilil)-3-butenimidoílo (47a).


Estado físico:	Líquido amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₂₈ ClF ₂ NOSi
Masa molecular (g/mol):	399,1597
Rendimiento (%):	33 (75)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.12-1.16 (m, 21H), 6.95 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 9 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.9, 18.4, 55.4, 95.2 (t, ³*J*_{CF} = 4.8 Hz), 95.6 (t, ²*J*_{CF} = 37.6 Hz), 106.6 (t, ¹*J*_{CF} = 238.8 Hz), 114.1, 123.7, 134.6 (t, ²*J*_{CF} = 36.9 Hz), 136.6, 158.9.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -93.7 (s, 2F).

EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₂₀H₂₈ClF₂NOSi: 400.1675, encontrada: 400.1668.

Comentarios:

- El rendimiento entre paréntesis es referido a la síntesis del cloruro partiendo de la amida TIPS-protégida **3g** en lugar del ácido **48a**.
- Se obtuvieron 0,95 g de producto como un líquido amarillo partiendo de 2 g de ácido **48a**.
- Se obtuvieron 0,78 g de producto como un líquido amarillo partiendo de 1 g de amida **3g**.

*Paso 2: Transformación de los cloruros de imidoílo **47** en los yoduros de imidoílo **46**.¹⁹²*

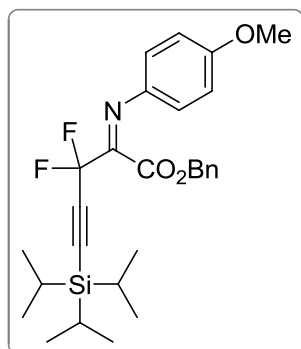
En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera de nitrógeno y protegido de la luz con papel de aluminio, se introduce el cloruro de imidoílo **47** (3,24 mmol) disuelto en acetona seca (8 mL) y NaI (9,72 mmol). La mezcla se mantiene en agitación a reflujo hasta que se observa la total desaparición del cloruro de partida mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS). Entonces se hidroliza el crudo de reacción con una disolución saturada de Na₂S₂O₃, se extrae con AcOEt (3x 15 mL) y se lava con una disolución acuosa saturada de salmuera. A continuación, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El aceite así obtenido se utiliza sin previa purificación en el siguiente paso de reacción.

Paso 3: Alcoxycarbonilación oxidativa de los yoduros de imidoílo 46: Síntesis de los α -iminoésteres 42a, b, c, d y e.

En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera de CO y a temperatura ambiente, se prepara una suspensión de K_2CO_3 (4 mmol), catalizador $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (0,08 mmol) y el correspondiente yoduro de imidoílo **46** (2 mmol) en una mezcla tolueno/DMF (10:1) y a continuación se adicionan 1,2 equivalentes del alcohol correspondiente. La mezcla anterior se deja agitando a dicha temperatura hasta que se observa la total desaparición del sustrato de partida por CCF. Finalizada la reacción, se filtra el crudo a través de Celite eluyendo con CH_2Cl_2 , se eliminan los disolventes a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía *flash* en gel de sílice eluyendo con una mezcla Tolueno: CH_2Cl_2 .

Los datos espectroscópicos de los iminoésteres **42b** y **42e** están recogidos en la bibliografía.^{191b,194b}

(E)-3,3-Difluoro-2-(4-metoxifenilimino)-5-(triisopropilsilil)-4-pentinoato de bencilo (42a).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: $C_{28}H_{35}F_2NO_3Si$

Masa molecular (g/mol): 499,2354

Rendimiento (%): 79

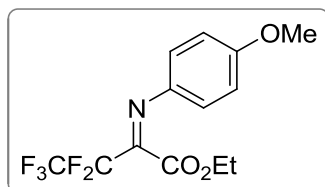
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.02-1.11 (m, 21H), 3.73 (s, 3H), 5.12 (s, 3H), 6.68 (d, $J=9$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.06-7.32 (m, 5H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.9 18.4, 55.3, 67.7, 95.5 (t, $^3J_{CF}=4.8$ Hz), 95.8 (t, $^2J_{CF}=37.4$ Hz), 107.8 (t, $^1J_{CF}=236.8$ Hz), 114.2, 121.8, 128.5, 128.6, 128.7, 134.0, 139.9, 152.2 (t, $^2J_{CF}=33.4$ Hz), 158.7, 161.3.

^{19}F -RMN ($CDCl_3$, 282.4 MHz) δ (ppm): -85.0 (s, 2F)

EMAR (ES): Calculada para (M^{+1}) $C_{28}H_{36}F_2NO_3Si$: 500.2433, encontrada: 500.2440.

Comentarios: - Se obtuvieron 0,8 g del iminoéster **42a** partiendo de 1 g del correspondiente yoduro **47**.

(E)-3,3,4,4,4-Pentafluoro-2-(4-metoxifenilimino)butanoato de etilo (42c).

Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₃H₁₂F₅NO₃
Masa molecular (g/mol): 325,0737

Rendimiento (%): 59

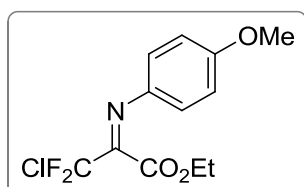
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.24 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.6, 55.4, 62.7, 109.2 (tc, ¹*J*_{CF} = 258.4 Hz; ²*J*_{CF} = 38.2 Hz), 114.3, 118.3 (ct, ¹*J*_{CF} = 287.1 Hz; ²*J*_{CF} = 35.8 Hz), 122.4, 139.1, 147.7 (t, ¹*J*_{CF} = 29.5 Hz), 159.6, 160.5.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -92.3 (s, 3F), -126.3 (s, 2F).

EMAR (ES-): Calculada para (M⁺+1) C₁₃H₁₃F₅NO₃: 326.0810, encontrada: 326.0823.

Comentarios: - Se obtuvieron 0,9 g del iminoéster **42c** partiendo de 1,8 g del correspondiente yoduro **47**.

(E)-3-Cloro-3,3-difluoro-2-(4-metoxifenilimino)propanoato de etilo (42d).

Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₂H₁₂ClF₂NO₃
Masa molecular (g/mol): 291,0474

Rendimiento (%): 98

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.25 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.7, 55.4, 62.7, 114.3, 121.6 (t, ¹*J*_{CF} = 293.8 Hz), 122.2, 138.9, 150.1 (t, ²*J*_{CF} = 30.9 Hz), 159.3, 160.6.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -67.7 (s, 2F).

EMAR (ES-): Calculada para (M⁺+1) C₁₂H₁₃ClF₂NO₃: 292.0547, encontrada: 292.0546.

Comentarios: - Se obtuvieron 1,9 g del iminoéster **42d** partiendo de 2,3 g del correspondiente yoduro **47**.

3.3.5. Adición de compuestos organometálicos a los α -iminoésteres de partida. Preparación de los α -aminoésteres fluorados 43.

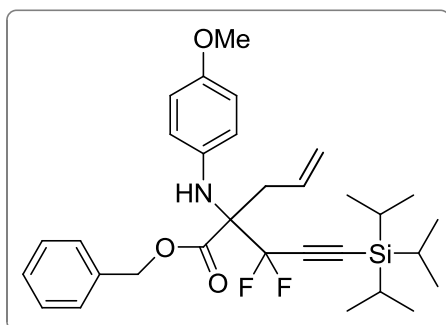
3.3.5a. Adición de bromuro de alilzinc al iminoéster 42a. Obtención de los α -aminoésteres 43a y 1.¹⁹⁰

- *Preparación del bromuro de alilzinc:*

A una suspensión en THF (2,5 mL) de 1,0 g de zinc activado (30,6 mmol) en atmósfera inerte, se adicionan 50 μ L de bromuro de alilo y se introduce en un baño precalentado a 50 °C con agitación vigorosa. Tras 5 minutos, se añade el resto de bromuro de alilo (0,3 mL, 3,4 mmol) disuelto en THF. Terminada la adición, se calienta durante 40 minutos y después se filtra bajo atmósfera de nitrógeno y la disolución obtenida se utiliza inmediatamente en el paso siguiente de reacción.

- *Adición al α -iminoéster 42a.*

En condiciones inertes, se adicionan gota a gota 0,5 mL (1,5 equiv., 0,51 mmol) de la disolución de bromuro de alilzinc recién preparada a un matraz que contiene una disolución del iminoéster **42a** (0,34 mmol) en THF (0,1 M) a -40 °C. Transcurridos diez minutos, se observa la total decoloración de la muestra y en ese punto, se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrae con AcOEt (3x 10 mL); las fases orgánicas se juntan y se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. La mezcla obtenida se purifica mediante cromatografía *flash* en gel de sílice amino eluyendo con una mezcla [*n*-Hexano:AcOEt] (10:1).

2-(1,1-Difluoro-3-(triisopropilsilil)-2-propinil)-2-(4-metoxifenilamino)-4-pentenoato de bencilo (43a).

Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₃₁H₄₁F₂NO₃Si

Masa molecular (g/mol): 541,2824

Rendimiento (%): 81

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.07 (s, 21H), 2.93 (dd, *J*₁= 15.0 Hz; *J*₂= 8.1 Hz, 1H), 3.06 (ddt, *J*₁= 15.0 Hz; *J*₂= 6.0 Hz; *J*₃= 1.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.56 (sa, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.91-4.98 (m, 2H), 5.46-5.60 (m, 1H), 6.71 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 10.9, 18.4, 33.8, 55.4, 68.2, 70.6 (t, ²*J*_{CF}= 25.1 Hz), 93.2 (t, ³*J*_{CF}= 5.0 Hz), 96.9 (t, ²*J*_{CF}= 37.2 Hz), 113.3 (t, ¹*J*_{CF}= 245.8 Hz), 114.1, 119.6, 121.8, 128.3, 128.4, 128.5, 131.2, 134.8, 137.1, 154.4, 169.5.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -86.6 (d, *J*_{FF}= 272.8 Hz, 1F), -89.8 (d, *J*_{FF}= 272.8 Hz, 1F).

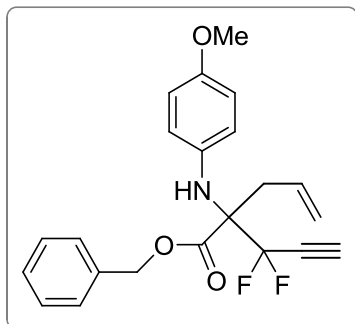
EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₃₁H₄₂F₂NO₃Si: 542.2902, encontrada: 542.0908.

Comentarios: - Se obtuvieron 150 mg de propargilaminoéster **43a** partiendo de 172 mg de iminoéster **42a**.

- *Desprotección del grupo TIPS. Obtención del α-aminoéster 43l.*

La eliminación de grupo triisopropilsililo del α-aminoéster **43a** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.3.2.6 de la parte experimental del capítulo 1. El producto obtenido se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino empleando una mezcla [*n*-hexano:AcOEt] como eluyente (10:1).

2-(1,1-Difluoro-2-propinil)-2-(4-metoxifenilamino)-4-pentenoato de bencilo (43l).



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₁ F ₂ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	385,1489
Rendimiento (%):	72

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.76 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J₁= 14.7 Hz; J₂= 8.7 Hz, 1H), 3.06 (ddt, J₁= 14.7 Hz; J₂= 6.0 Hz, J₃= 1.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.61 (sa, 1H), 4.94-5.01 (m, 2H), 5.26 (dd, J₁= 16.8 Hz; J₂= 12.0 Hz, 2H), 5.56-5.42 (m, 1H), 6.74 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 33.3, 55.4, 68.4, 70.2, 74.8 (t, ²J_{CF}= 39.0 Hz), 77.5 (t, ³J_{CF}= 6.4 Hz), 109.2, 113.5 (t, ¹J_{CF}= 246.9 Hz), 119.9, 122.2, 128.4, 128.5, 130.8, 134.6, 136.8, 154.6, 169.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -98.6 (dd, J_{FF}= 274.5 Hz; J_{FH}= 5.4 Hz, 1F), -101.6 (dd, J_{FF}= 274.5 Hz; J_{FH}= 5.4 Hz, 1F).

EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₂₂H₂₂F₂NO₃: 386.1562, encontrada: 386.1569.

Comentarios: - Se obtuvieron 77 mg de propargilaminoéster desprotegido **43l** partiendo de 150 mg de **43a**.

3.3.5b. Adición de compuestos organometálicos propargílicos y alénicos.

Preparación de los α-aminoésteres 43b-k.

Método I: Especies de propargilzinc.

Procedimiento general

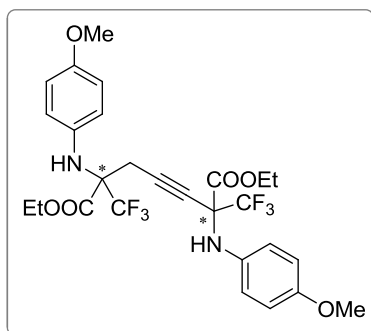
- *Preparación de bromuro de propargilzinc.*

El bromuro de propargil zinc se preparó de forma análoga a la descrita en el apartado anterior para el bromuro de alilzinc pero sustituyendo el bromuro de alilo por el de propargilo.

- Adición a los α -iminoésteres **42b** y **42f**.

En condiciones inertes, se adicionan gota a gota 0,5 mL (1,5 equiv., 0,51 mmol) de la disolución de bromuro de propargilzinc recién preparada a un matraz que contiene una disolución del iminoéster **42b** o **42f** (0,34 mmol) en THF (0,1 M) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La evolución de la reacción se sigue por CCF. Posteriormente, se hidroliza con una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con AcOEt (3x 10 mL); las fases orgánicas se juntan y se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. La mezcla obtenida se purifica mediante cromatografía *flash* en gel de sílice amino eluyendo con una mezcla [*n*-Hexano:AcOEt] (10:1).

2,6-Bis(4-metoxifenilamino)-2,6-bis(trifluorometil)-3-heptinodioato de dietilo (**49**).



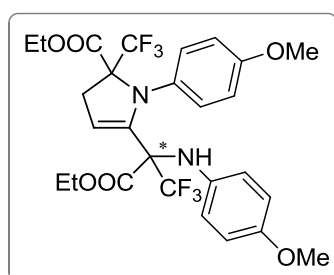
Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$
Masa molecular (g/mol):	590,1852
Rendimiento (%):	42

^1H-RMN (CDCl_3, 300 MHz) δ (ppm):	1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 1.5H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1.5H), 2.92 (d, $J=17.2$ Hz, 0.5H), 2.94 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=0.5$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 1.5H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 1.5H), 4.18-4.39 (m, 6H), 4.42 (sa, 1H), 4.49 (sa, 1H), 6.71 (d, $J=9.0$ Hz, 3H), 6.73 (d, $J=9.0$ Hz, 3H), 6.84 (d, $J=9.0$ Hz, 3H), 6.85 (d, $J=9.0$ Hz, 3H).
^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.5 MHz) δ (ppm):	13.6, 13.7, 21.3, 55.3, 55.3, 63.4, 64.1, 64.6 (c, $^2J_{\text{CF}}=30.9$ Hz), 67.7 (c, $^2J_{\text{CF}}=26.3$ Hz), 73.7, 84.4, 113.9, 114.1, 121.9, 122.7 (c, $^1J_{\text{CF}}=287.4$ Hz), 123.8 (c, $^1J_{\text{CF}}=288.9$ Hz), 124.8, 134.9, 136.0, 155.2, 155.9, 165.4, 166.8.
^{19}F-RMN (CDCl_3, 282.4 MHz) δ (ppm):	-73.8 (s, 3F), -78.9 (s, 1.5F), -75.3 (s, 3F), -75.4 (s, 1.5F).
EMAR (ES-):	Calculada para (M^++1) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$: 591.1924, encontrada: 591.1954.
Comentarios:	<ul style="list-style-type: none"> - El producto se obtuvo como una mezcla de dos diastereoisómeros en proporción (2:1). - Se obtuvieron 45 mg de dímero 49 a partir de 100 mg de sustrato de

- Hidroaminación del compuesto **49** catalizada por $AuPPh_3OTf$. Obtención de la enamina cíclica **50**.

Para la formación de la especie catalítica activa, bajo condiciones inertes se prepara una suspensión de $AuClPPh_3$ (5 molar %) y $AgOTf$ (5 molar %) en tolueno seco (0,2 M). Transcurridos 5 minutos, se adiciona a la mezcla, el homodímero **49** y se deja en constante agitación durante 7 horas tras las cuales, se observa la total desaparición del sustrato de partida por CCF. A continuación, se evaporan disolventes a presión reducida y el crudo de reacción se purifica a través de cromatografía *flash* en gel de sílice eluyendo con una mezcla [*n*-hexano:AcOEt].

5-(3-Etoxi-1,1,1-trifluoro-2-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropan-2-il)-1-(4-metoxifenil)-2-(Trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (50).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: $C_{27}H_{28}F_6N_2O_6$

Masa molecular (g/mol): 590,1852

Rendimiento (%): 70

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm):

1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 1.5H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 1.5H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.08 (dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 0.5H), 3.10 (dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=0.3$ Hz, 0.5H), 3.66 (s, 1.5H), 3.66 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.68 (s, 1.5H), 3.97-4.30 (m, 6H), 4.65 (sa, 1H), 4.67 (sa, 0.5H), 6.08 (s, 1H), 6.14 (s, 0.5H), 6.53-6.80 (m, 12H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ (ppm):

13.4, 13.5, 13.8, 13.9, 28.5, 29.1, 55.4, 55.4, 55.8, 55.9, 62.9, 63.1, 63.2, 63.2, 65.2 (c, $^2J_{CF}=28.9$ Hz), 67.8 (c, $^2J_{CF}=25.6$ Hz), 109.7, 114.3, 114.4, 114.8, 114.9, 115.3, 115.4, 119.2, 119.2, 122.8, 122.9, 123.2 (c, $^1J_{CF}=289.7$ Hz), 124.5 (c, $^1J_{CF}=292.5$ Hz), 133.2, 134.3, 135.8, 135.8, 152.7, 152.8, 155.3, 167.6.

^{19}F -RMN ($CDCl_3$, 282.4 MHz) δ (ppm):

-73.4 (s, 3F), -73.6 (s, 1.5F), -79.6 (s, 3F), -79.7 (s, 1.5F).

EMAR (ES): Calculada para (M^{+1}) $C_{27}H_{29}F_6N_2O_6$: 591.1924, encontrada: 591.1942.

- Comentarios:**
- El producto se obtuvo como una mezcla de dos diastereoisómeros en proporción (2:1).
 - Se obtuvieron 31,5 mg de enamina **50** a partir de 45 mg de dímero **49**.

Método II: Especies alenilborónicas.²⁰²

Procedimiento general

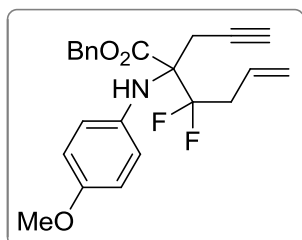
Sobre una disolución de α -iminoéster **42** (0,28 mmol) y éster alenilpinacolborónico (0,42 mmol, 1,5 equivalentes) en THF anhidro (0,6 mL, 0,5M) se inyectan 0,03 mmoles de una disolución comercial 0,1 M de Et₂Zn en tolueno. La mezcla reactiva se mantiene en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos, tras los cuales se observa la total decoloración de la mezcla. A continuación se procede a la hidrólisis del éster borónico con 1 mL de HCl 5% durante 2 horas y a la extracción con AcOEt (3 x 4 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄ anhidro. Finalmente, se evaporan disolventes a vacío y el crudo de reacción se purifica en columna *flash* de gel de sílice amino eluyendo con una mezcla [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).

Método III: Especies de propargilindio.²⁰⁵

Procedimiento general

En un tubo sellado en condiciones inertes se prepara una suspensión de Indio (0,56 mmol, 2 equivalentes) y InBr₃ (0,03 mmol, 10 molar %) en THF anhidro (0,3 mL). A continuación, se adicionan sobre ésta 0,56 mmoles de bromuro de propargilo y se mantiene en agitación 15 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adiciona una disolución del iminoéster **42** (0,28 mmoles) en THF anhidro (0,3 mL) y se calienta a 60 °C. Transcurridas 4 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite lavando con CH₂Cl₂ y posteriormente se eliminan los disolventes del filtrado. El crudo de reacción así obtenido se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice amino eluyendo con una mezcla [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).

3,3-Difluoro-2-(4-metoxifenilamino)-2-(prop-2-inil)-5-hexenoato de bencilo (43b).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₃H₂₃F₂NO₃

Masa molecular (g/mol): 399,1646

Rendimiento (%): 92 (*Método III*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.86 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.47-2.68 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 1H), 2.99 (dd, *J*₁ = 17.1 Hz; *J*₂ = 2.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J*₁ = 17.1 Hz; *J*₂ = 2.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.08-5.21 (m, 2H), 5.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J*₁ = 17.1 Hz; *J*₂ = 9.9 Hz; *J*₃ = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 5H).

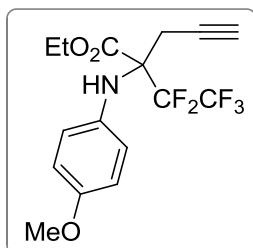
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 19.8 (t, ³*J*_{CF} = 3.5 Hz), 37.6 (t, ²*J*_{CF} = 23.9 Hz), 55.4, 68.5, 69.5 (t, ²*J*_{CF} = 24.9 Hz), 71.6, 78.6, 114.1, 120.6, 122.3 (t, ¹*J*_{CF} = 228.7 Hz), 123.4, 123.5, 128.2 (t, ³*J*_{CF} = 4.8 Hz), 128.5, 128.6, 134.7, 136.3, 155.1, 169.9.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -104.1 (ddd, *J*_{FF} = 248.2 Hz; *J*_{FH} = 25.4 Hz; *J*_{FH} = 11.9 Hz, 1F), -105.3 (ddd, *J*_{FF} = 248.2 Hz; *J*_{FH} = 25.4 Hz; *J*_{FH} = 10.4 Hz, 1F).

EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₂₃H₂₄F₂NO₃: 400.1724, encontrada: 400.1724.

Comentarios: - Se prepararon 102 mg de propargilaminoéster **43b** partiendo de 100 mg de iminoéster **42b**.

2-(4-Metoxifenilamino)-2-(perfluoroetil)-4-pentinoato de etilo (43c).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₆H₁₆F₅NO₃

Masa molecular (g/mol): 365,1050

Rendimiento (%): 78 (*Método II*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.92 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J*₁ = 16.8 Hz; *J*₂ = 2.7 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J*₁ = 16.8 Hz; *J*₂ = 2.7 Hz; *J*₃ = 0.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.32-4.43 (m, 2H),

4.76 (sa, 1H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

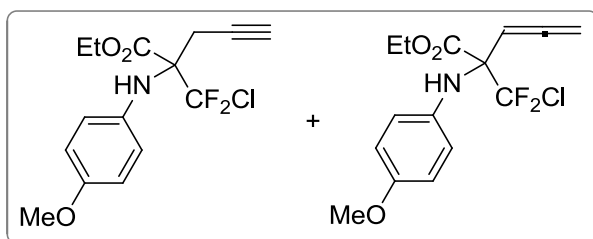
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm): 13.8, 19.9, 55.4, 63.8, 67.1 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.2$ Hz), 72.2, 83.3, 114.0, 125.2, 135.0, 155.7, 167.8.

^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm): -79.3 (s, 3F), -77.2 (s, 2F).

EMAR (ES): Calculada para ($M^+ + 1$) $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}_3$: 366.1123, encontrada: 366.1141.

Comentarios: - Se prepararon 87,6 mg de propargilaminoéster **43c** partiendo de 100 mg de iminoéster **42c**.

2-(Clorodifluorometil)-2-(4-metoxifenilamino)-4-pentinoato de etilo (43d)+ 2-(clorodifluorometil)-2-(4-metoxifenilamino)-3,4-pentadienoato de etilo (51d) (9:1).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_3$

Masa molecular (g/mol): 331,0787

Rendimiento (%): 40 (Método II)

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 0.3H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.01 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1 = 17.1$ Hz; $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J_1 = 17.1$ Hz; $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 0.3 H), 3.77 (s, 3H), 4.26 (cd, $J_1 = 7.2$ Hz; $J_2 = 1.5$ Hz, 0.2H), 4.38 (cd, $J_1 = 7.2$ Hz; $J_2 = 2.1$ Hz, 2H), 4.70 (sa, 1H), 4.91 (dd, $J_1 = 6.6$ Hz; $J_2 = 3.6$ Hz, 0.2H), 5.68 (t, $J = 6.6$ Hz, 0.1H), 6.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

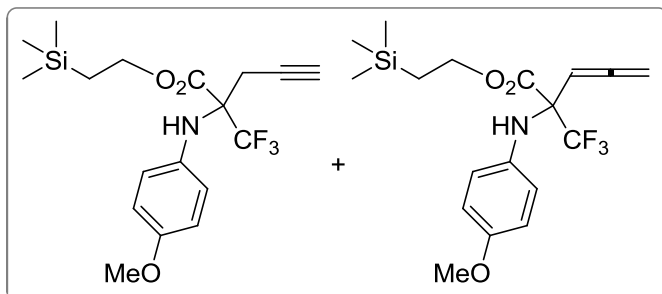
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm): 13.8, 21.0, 55.3, 63.4, 72.4 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.0$ Hz), 72.2, 77.5, 114.1, 125.2, 129.2 (t, $^2J_{\text{CF}} = 305.2$ Hz), 135.0, 156.0, 167.4.

^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm): -57.3 (d, $J_{\text{FF}} = 162.4$ Hz, 1F), -59.2 (d, $J_{\text{FF}} = 160.9$ Hz, 0.1F), -60.3 (d, $J_{\text{FF}} = 162.4$ Hz, 1F), -60.4 (d, $J_{\text{FF}} = 160.9$ Hz, 0.1F).

EMAR (ES): Calculada para ($M^+ + 1$) $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_3$: 332.0860, encontrada: 332.0860.

Comentarios: - El producto se obtuvo como una mezcla inseparable en proporción 9:1 de alquino **43 d** y aleno **51d** (datos espectroscópicos en gris).
 - Se prepararon 45.7 mg de la mezcla **43d+51d** partiendo de 100 mg de iminoéster **42d**.

2-(4-Metoxifenilamino)-2-(trifluorometil)-4-pentinoato de 2-trimetilsililetilo (43e)+ 2-(4-Metoxifenilamino)-2-(trifluorometil)-3,4-pentadienoato de 2-trimetilsililetilo (51e) (5:1).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₈H₂₄F₃NO₃Si

Masa molecular (g/mol): 387,1478

Rendimiento (%): 75 (Método III)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.03 (s, 1.7H), 0.07 (s, 9H), 0.92-0.93 (m, 0.4H), 1.06-1.12 (m, 2H), 2.04 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J*₁= 16.8 Hz; *J*₂= 2.7 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*₁= 16.8 Hz; *J*₂= 2.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 0.4H), 3.76 (s, 3H), 4.25-4.31 (m, 0.4H), 4.36-4.42 (m, 2H), 4.53 (sa, 1H), 4.96 (dd, *J*₁= 6.9 Hz; *J*₂= 1.2 Hz, 0.4H), 6.59 (t, *J*= 6.9 Hz, 0.2H), 6.78 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H).

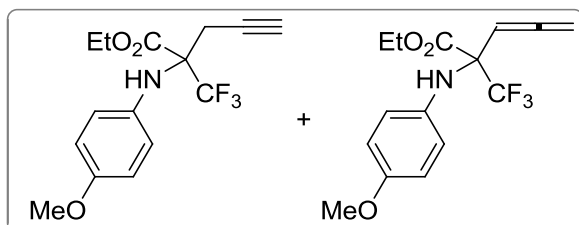
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): -1.6, 17.2, 21.2, 55.4, 66.0, 68.0 (c, ²*J*_{CF}= 26.0 Hz), 72.3, 77.2, 80.3, 86.9, 114.2, 114.2, 119.8, 124.1 (c, ¹*J*_{CF}= 260.3 Hz), 124.6, 124.7, 135.2, 155.9, 167.3.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -73.5 (s, 3F), -74.4 (s, 0.6F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₁₈H₂₅F₃NO₃Si: 388.1550, encontrada: 388.1535.

Comentarios:

- El producto se obtuvo como una mezcla inseparable en proporción 5:1 de alquino **43e** y aleno **51e** (datos espectroscópicos en gris).
- Se prepararon 167,3 mg de la mezcla **43e+51e** partiendo de 200 mg de iminoéster **42e**.

2-(4-Metoxifenilamino)-2-(trifluorometil)-4-pentinoato de etilo (43f) + 2-(4-metoxifenilamino)-2-(trifluorometil)-3,4-pentadienoato de etilo (51f) (4:1).

Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₅H₁₆F₃NO₃
Masa molecular (g/mol): 315,1082

Rendimiento (%): 75 (*Método III*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.20 (t, *J*= 6.9 Hz, 0.9H), 1.33 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H), 2.04 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J*₁= 17.1 Hz; *J*₂= 2.7 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*₁= 17.1 Hz; *J*₂= 2.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 0.8H), 3.76 (s, 3H), 4.26 (cd, *J*₁= 6.9 Hz; *J*₂= 0.9 Hz, 0.6H), 4.36 (cd, *J*₁= 7.2 Hz; *J*₂= 3.3 Hz, 2H), 4.51 (sa, 1H), 4.96 (dd, *J*₁= 6.6 Hz; *J*₂= 0.6 Hz, 0.5H), 5.59 (t, *J*= 6.6 Hz, 0.23H), 6.78 (d, *J*= 9.0 Hz, 2.4H), 7.0 (d, *J*= 9.0 Hz, 2.4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.8, 21.2, 55.3, 63.0, 63.3, 68.0 (c, ²*J*_{CF}= 26.1 Hz), 72.3, 77.1, 80.2, 86.8, 119.7, 114.1, 124.0 (c, ¹*J*_{CF}= 289.2 Hz), 124.7, 135.1, 135.8, 154.2, 155.9, 167.1, 167.2, 209.3.

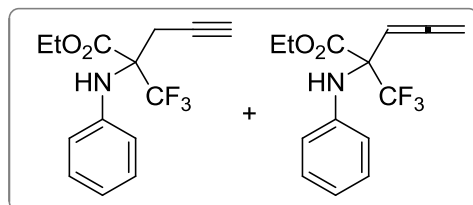
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -73.6 (s, 3F), -74.4 (s, 0.75F).

EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₁₅H₁₇F₃NO₃: 316.1155, encontrada: 316.1165.

Comentarios:

- El producto se obtuvo como una mezcla inseparable en proporción 4:1 de alquino **43f** y aleno **51f** (datos espectroscópicos en gris).
- Se prepararon 86,1 mg de la mezcla **43f+51f** partiendo de 100 mg de iminoéster **42f**.

2-(Fenilamino)-2-(trifluorometil)-4-pentinoato de etilo (43g) + 2-(fenilamino)-2-(trifluorometil)-3,4-pentadienoato de etilo (51g) (1.4:1).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₄H₁₄F₃NO₂

Masa molecular (g/mol): 285

Rendimiento (%): 72 (*Método II*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.19 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 2.01 (t, J= 2.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J₁= 17.1 Hz; J₂= 2.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, J₁= 17.1 Hz; J₂= 2.4 Hz, 1H), 4.26 (cd, J₁= 7.2 Hz; J₂= 0.9 Hz, 1.2H), 4.37 (cd, J₁= 7.2 Hz; J₂= 1.2 Hz, 2H), 4.62 (sa, 0.5H), 4.82 (sa, 1H), 4.98 (dd, J₁= 6.9 Hz; J₂= 2.7 Hz, 1.1H), 5.58 (t, J= 6.9 Hz, 0.6H), 6.70-6.75 (m, 1.2H), 6.80-6.85 (m, 0.6H), 6.88-6.99 (m, 3H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.7, 13.8, 21.4, 63.1, 63.5, 67.2 (c, ²J_{CF}= 27.0 Hz), 72.6, 76.4, 80.6, 116.5, 119.9, 120.0, 120.9, 122.0, 123.9 (c, ¹J_{CF}= 287.3 Hz), 124.1 (c, ¹J_{CF}= 289.0 Hz), 128.7, 142.7, 143.5, 167.0, 167.1, 209.3

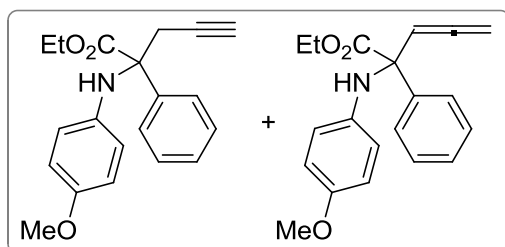
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -73.4 (s, 3F), -74.4 (s, 1.7F).

EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₁₄H₁₅F₃NO₂: 286.1049, encontrada: 286.1042.

Comentarios:

- El producto se obtuvo como una mezcla inseparable en proporción 1.4:1 de alquino **43g** y aleno **51g** (datos espectroscópicos en gris).
- Se prepararon 83.7 mg de la mezcla **43g+51g** partiendo de 100 mg de iminoéster **42g**.

2-(4-Metoxifenilamino)-2-fenil-4-pentinoato de etilo (43h) + 2-(4-metoxifenilamino)-2-fenil-3,4-pentadienoato de etilo (51h) (3:1).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₀H₂₁NO₃

Masa molecular (g/mol): 323,1521

Rendimiento (%): 60 (*Método II*)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.07 (t, J= 7.2 Hz, 0.9H), 1.12 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.95 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, J₁= 16.5 Hz; J₂= 2.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, J₁= 16.5 Hz; J₂= 2.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3.9H), 4.00-4.24 (m, 2.7H), 4.76 (dd, J₁= 6.6 Hz; J₂= 4.5 Hz, 0.6H), 4.94

(sa, 1H), 5.04 (sa, 0.3H), 5.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 0.3H), 6.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 3.9H), 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 3.9H), 7.25-7.34 (m, 5H), 7.49-7.53 (m, 1.5H).

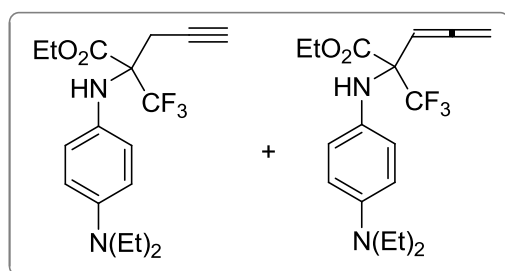
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm): 13.8, 24.8, 55.3, 62.0, 66.5, 71.6, 78.7, 79.2, 114.2, 118.4, 126.7, 127.8, 128.6, 137.7, 139.7, 152.9, 172.1, 172.2, 207.9.

EMAR (ES-): Calculada para (M^{+1}) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 324.1594, encontrada: 324.1592.

Comentarios:

- El producto se obtuvo como una mezcla inseparable en proporción 3:1 de alquino **43h** y aleno **51h** (datos espectroscópicos en gris).
- Se prepararon 68 mg de la mezcla **43h+51h** partiendo de 100 mg de iminoéster **42h**.

2-(4-(Dietilamino)fenylamino)-2-(trifluorometil)-4-pentinoato de etilo (43i) + 2-(4-(dietilamino)fenilamino)-2-(trifluorometil)-3,4-pentadienoato de etilo (51i) (4:1).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$

Masa molecular (g/mol): 356,1712

Rendimiento (%): 65 (Método II)

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 0.75H), 1.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.41 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz; $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz; $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 3.59 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.64 (c, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.56-4.77 (m, 2.5H), 5.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.5H), 5.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 0.25H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2.5H), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.5H), 7.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm): 12.8, 12.9, 14.3, 14.3, 21.7, 45.3, 45.3, 63.3, 63.5, 68.5 (c, $^2J_{\text{CF}} = 27.5$ Hz), 68.8 (c, $^2J_{\text{CF}} = 24.2$ Hz), 72.5, 78.2, 80.4, 87.4, 113.1, 114.3, 121.9, 124.4 (c, $^1J_{\text{CF}} = 287.0$ Hz), 124.5 (c, $^1J_{\text{CF}} = 289.5$ Hz), 126.7, 130.7, 145.5, 167.7, 168.0, 209.7.

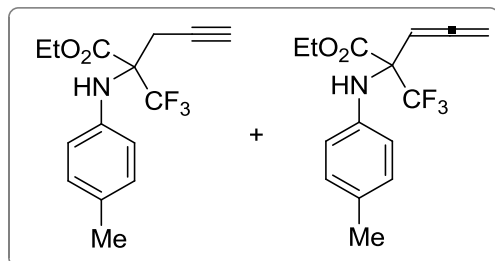
^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm): -73.5 (s, 3F), -74.3 (s, 0.75F).

EMAR (ES-): Calculada para (M^{+1}) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 357.1784, encontrada: 357.1789.

Comentarios:

- El producto se obtuvo como una mezcla inseparable en proporción 4:1 de alquino **43i** y aleno **51i** (datos espectroscópicos en gris).
- Se obtuvieron 73 mg de la mezcla **43i** y **51i** partiendo de 100 mg de iminoéster **42i**.

2-(*p*-Tolilamino)-2-(trifluorometil)-4-pentinoato de etilo (43j) + 2-(*p*-tolilamino)-2-(trifluorometil)-3,4-pentadienoato de etilo (51j) (1.4:1).



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₁₆ F ₃ NO ₂
Masa molecular (g/mol):	299,1133
Rendimiento (%):	73 (Método II)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.21 (t, *J*= 7.2 Hz, 2.1H), 1.34 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 2.03 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 2.1H), 2.29 (s, 3H), 3.11 (d, *J*= 2.7 Hz, 2H), 4.27 (c, *J*= 7.2 Hz, 2.1H), 4.38 (cd, *J*₁= 7.2 Hz; *J*₂= 2.1 Hz, 2H), 4.55 (sa, 0.7H), 4.70 (sa, 1H), 4.99 (dd, *J*₁= 18.6 Hz; *J*₂= 12.0 Hz, 0.7H), 4.99 (dd, *J*₁= 6.9 Hz; *J*₂= 2.7 Hz, 1.4H), 5.68 (t, *J*= 6.9 Hz, 0.7H), 6.68 (d, *J*= 8.1 Hz, 1.4H), 6.88 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, *J*= 8.1 Hz, 1.4H), 7.05 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

13.7, 13.6, 20.4, 20.5, 21.2, 63.0, 63.4, 66.6 (c, ²*J*_{CF}= 27.6 Hz), 67.5 (c, ²*J*_{CF}= 26.7 Hz), 72.4, 76.7, 80.4, 86.9, 116.9, 121.1, 123.9 (c, ¹*J*_{CF}= 287.4 Hz), 124.0 (c, ¹*J*_{CF}= 289.2 Hz), 129.3, 129.3, 129.5, 131.6, 139.8, 140.9, 167.1, 209.2.

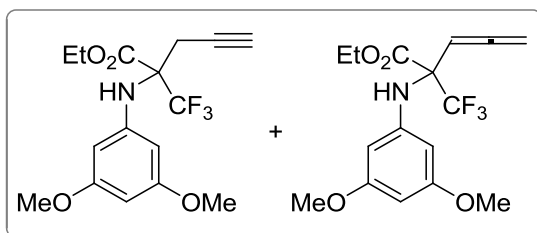
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-73.4 (s, 3F), -74.3 (s, 2.1F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₁₅H₁₇F₃NO₂: 300.1206, encontrada: 300.1211.

Comentarios:

- El producto se obtuvo como una mezcla inseparable en proporción 1.4:1 de alquino **43j** y aleno **51j** (datos espectroscópicos en gris).
- Se obtuvieron 84,3 mg de la mezcla **43j:51j** partiendo de 100 mg de iminoéster **42j**.

2-(3,5-Dimetoxifenilamino)-2-(trifluorometil)-4-pentinoato de etilo (43k) + 2-(3,5-dimetoxyfenilamino)-2-(trifluorometil)-3,4-pentadienoato de etilo (51k) (1:1).


Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₁₈ F ₃ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	345,1188
Rendimiento (%):	70 (<i>Método II</i>)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.20 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 2.03 (t, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J*₁= 17.1 Hz; *J*₂= 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*₁= 17.1 Hz; *J*₂= 2.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.26 (c, *J*= 7.2 Hz, 2H), 4.36 (cd, *J*₁= 7.2 Hz; *J*₂= 1.5 Hz, 2H), 4.65 (sa, 1H), 4.83 (sa, 1H), 5.02 (dd, *J*₁= 6.9 Hz; *J*₂= 1.8 Hz, 2H), 5.68 (t, *J*= 6.9 Hz, 1H), 5.92 (d, *J*_m= 2.1 Hz, 2H), 5.98 (t, *J*_m= 2.1 Hz, 1H), 6.06-6.08 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.7, 13.7, 21.4, 55.0, 55.1, 63.1, 63.5, 66.3 (c, ²*J*_{CF}= 27.8 Hz), 67.0 (c, ²*J*_{CF}= 27.4 Hz), 72.6, 76.2, 80.7, 86.8, 92.1, 93.4, 95.0, 98.0, 123.7 (c, ¹*J*_{CF}= 287.4 Hz), 123.9 (c, ¹*J*_{CF}= 288.9 Hz), 144.5, 145.3, 161.1, 161.1, 166.8, 167.0, 209.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -73.1 (s, 3F), -74.3 (s, 3F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺⁺) C₁₆H₁₉F₃NO₄: 346.1261, encontrada: 346.1262.

Comentarios:

- El producto se obtuvo como una mezcla inseparable en proporción 1:1 de alquino **43k** y aleno **51k** (datos espectroscópicos en gris).
- Se obtuvo 79 mg de la mezcla de **43k** y **51k** partiendo de 100 mg de iminoéster **42k**.

3.3.5c. Ensayos de reactividad de los α-aminoésteres 43a-l.

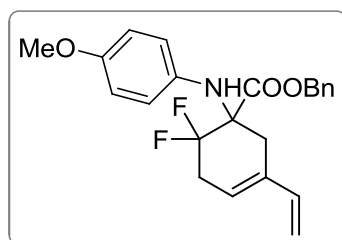
3.3.5c.1. Reacción de metátesis de los α-aminoésteres 43b y 43l.

Procedimiento general

Sobre una disolución del catalizador de Hoveyda-Grubbs II (5 mol %) en diclorometano seco (2,4 mL) en un tubo sellado se burbujea etileno durante 3 minutos. A continuación, se adiciona el propargilaminoéster **43** (0,12 mmol) y se calienta a 60 °C en baño de aceite durante dos horas. Una vez comprobada la formación del dieno intermedio mediante cromatografía en capa fina, se enfría la reacción hasta

temperatura ambiente y se eliminan los disolventes a vacío y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía *flash* en gel de sílice empleando una mezcla [*n*-hexano:Acetato de etilo] (3:1).

6,6-Difluoro-1-(4-metoxifenilamino)-3-vinil-3-ciclohexencarboxylato de bencilo (52a).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₃H₂₃F₂NO₃

Masa molecular (g/mol): 399

Rendimiento (%): 32

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.74 (dd, *J*₁= 18.0 Hz; *J*₂= 3.9 Hz, 2H), 3.05 (d, *J*= 16.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 5.17 (d, *J*= 12.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*= 12.3 Hz, 1H), 5.72 (sa, 1H), 6.36 (d, *J*= 16.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*= 9.3 Hz, 2H), 6.67 (d, *J*= 9.3 Hz, 2H), 6.77 (d, *J*= 16.2 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 5H).

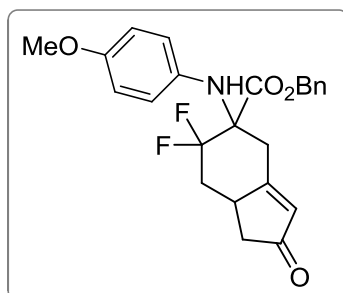
EMAR (ES-): Calculada para (M⁺+1) C₂₃H₂₄F₂NO₃: 400.1719, encontrada: 400.1732.

Comentarios: - Se obtuvieron 9.5 mg de dieno **52a** partiendo de 30 mg de α -propargilaminoéster **43b**.

3.3.5c.2. Reacción de Pauson Khand de los α -aminoésteres **43b** y **43l**.

Procedimiento general

Se prepara una suspensión en tolueno seco (0,6 mL) del α -aminoéster **43** (0,06 mmol) y el complejo Co₂(CO)₈ (0,07 mmoles, 1,1 equivlaentes) en un tubo sellado en condiciones inertes. A continuación, se adicionan sobre ella 0,6 mmoles de DMSO y la mezcla se calienta a 75 °C durante 5 horas. Transcurrido ese tiempo, se enfría a temperatura ambiente, se eliminan disolventes a vacío y se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice empleando una mezcla [*n*-Hexano:AcOEt] (20:1) como eluyente.

6,6-Difluoro-5-(4-metoxifenilamino)-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-5-carboxilato de bencilo (53).


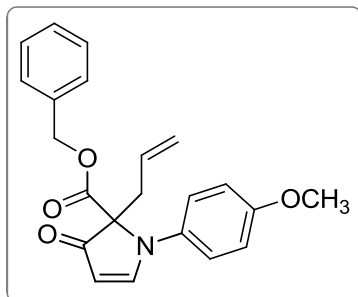
Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₂₄H₂₃F₂NO₄

Masa molecular (g/mol): 427,1595

Rendimiento (%): 70

- ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 2.16 (dd, *J*₁= 18.6 Hz; *J*₂= 2.7 Hz, 1H), 2.35-2.54 (m, 2H), 2.69 (dd, *J*₁= 18.6 Hz; *J*₂= 6.9 Hz, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 3.13 (d, *J*= 15.9 Hz, 1H), 3.23 (dt, *J*₁= 15.9 Hz; *J*₂= 2.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (sa, 1H), 5.25 (dd, *J*₁= 15.3 Hz; *J*₂= 12.3 Hz, 2H), 5.94 (t, *J*= 1.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.75 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.34-7.39 (m, 5H).
- ¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):** 31.5 (t, ³*J*_{CF}= 1.6 Hz), 36.6 (t, ²*J*_{CF}= 23.2 Hz), 41.3, 55.4, 67.9 (t, ²*J*_{CF}= 24.8 Hz), 68.0, 114.2, 122.2 (t, ¹*J*_{CF}= 251.6 Hz), 126.3, 128.4, 128.5, 128.6, 131.7, 134.5, 134.9, 156.9, 169.7, 175.7, 207.0.
- ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):** -107.9 (d, *J*_{FH}= 10.1 Hz, 1F), -107.8 (d, *J*_{FH}= 11.1 Hz, 1F).
- EMAR (ES):** Calculada para (M⁺+1) C₂₄H₂₄F₂NO₄: 428.1673, encontrada: 428.1673.
- Comentarios:** - Se obtuvieron 30 mg de ciclopentenona **53** partiendo de 40 mg de propargilaminoéster **43b**.

2-Alil-1-(4-metoxifenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (54).**Estado físico:** Aceite marrón**Fórmula empírica:** C₂₂H₂₁NO₄**Masa molecular (g/mol):** 363,1471**Rendimiento (%):** 21

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 2.86 (dd, *J*₁= 14.5 Hz; *J*₂= 8.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J*₁= 14.5 Hz; *J*₂= 6.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.91 (dd, *J*₁= 17.0 Hz; *J*₂= 1.5 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*= 9.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 5.35-5.43 (m, 1H), 5.38 (d, *J*= 3.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.23-7.31 (m, 5H), 8.28 (d, *J*= 3.5 Hz, 1H).

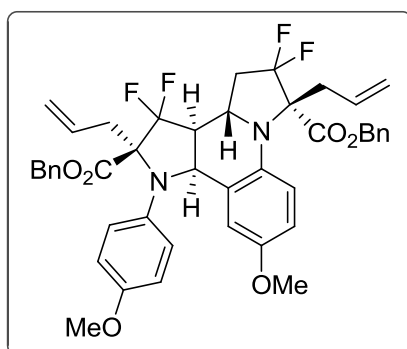
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 36.4, 55.5, 67.9, 76.3, 100.6, 114.8, 120.2, 121.1, 128.3, 128.4, 128.5, 129.5, 132.3, 134.9, 157.1, 163.1, 166.1, 196.8.

EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₂₂H₂₂NO₄: 364.1549, encontrada: 364.1547.

Comentarios: - Se obtuvieron 5 mg de **54** partiendo de 30 mg de propargilaminoéster **43l**.

3.3.5c.3. Reacciones catalizadas por sales de Au(I) de los α-aminoésteres 43.*Procedimiento general*

Para la formación de la especie catalítica activa, bajo condiciones inertes se prepara una suspensión de AuClPPh₃ (6 μmoles, 5 molar %) y AgOTf (6 μmoles, 5 molar %) en tolueno seco (0,6 mL, 0,2M). Tras 5 minutos, se procede a disolver en la mezcla el α-aminoéster **43** correspondiente (0,12 mmol) y se mantiene en agitación durante las horas indicadas en la Tabla 3.5 de los resultados del presente capítulo. Transcurrido este tiempo, se eliminan disolventes a vacío y se purifica mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice amino eluyendo con una mezcla [*n*-hexano:AcOEt] (10:1).

2,6-Dialil-3,3,5,5-tetrafluoro-10-metoxi-1-(4-metoxifenil)-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrol[1,2-a:3',2'-c]quinolina-2,6-dicarboxilato de dibencilo (56a).


Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₄₄H₄₂F₄N₂O₆

Masa molecular (g/mol): 770,2979

Rendimiento (%): 90

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.37-2.51 (m, 1H), 2.55-2.74 (m, 2H), 2.95-3.16 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.91-5.02 (m, 4H), 5.06-5.12 (m, 4H), 5.29-5.46 (m, 1H), 5.68-5.79 (m, 1H), 6.40 (d, *J_m* = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J_o* = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J_o* = 8.4 Hz, *J_m* = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.23-7.35 (m, 10H).

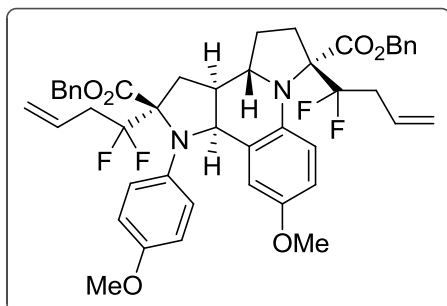
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 34.9, 35.0, 36.9, 37.0, 55.2, 55.5, 55.6, 57.0, 67.5, 67.6 (t, ²*J*_{CF} = 39.7 Hz), 67.6, 74.1 (t, ²*J*_{CF} = 24.5 Hz), 74.3 (t, ²*J*_{CF} = 24.0 Hz), 114.1, 115.1, 116.1, 116.1 (t, ¹*J*_{CF} = 282.6 Hz), 116.2 (t, ¹*J*_{CF} = 279.1 Hz), 119.7, 120.2, 124.9, 125.7, 127.9, 128.5, 128.5, 128.5, 131.8, 131.9, 135.1, 135.1, 135.4, 136.8, 152.4, 155.4, 169.2, 169.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -95.5 (dt, *J*_{FF} = 234.7 Hz; *J*_{FH} = 17.5 Hz, 1F), -101.1 (dt, *J*_{FF} = 239.5 Hz; *J*_{FH} = 13.8 Hz, 1F), -102.1 (dt, *J*_{FF} = 234.7 Hz; *J*_{FH} = 12.7 Hz, 1F), -106.1 (dt, *J*_{FF} = 239.2 Hz; *J*_{FH} = 11.0 Hz, 1F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₄₄H₄₃F₄N₂O₆: 771.3052, encontrada: 771.3035.

Comentarios: - Se obtuvieron 27 mg de dímero **56a** partiendo de 30 mg de α-propargilaminoéster **43l**.

2,6-Bis(1,1-difluoro-3-butenil)-10-metoxi-1-(4-metoxifenil)-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrol[1,2-a:3',2'-c]quinolina-2,6-dicarboxilato de (2R,3aS,3bS,6R,11bS)- dibencilo (56b).



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₄₆ H ₄₆ F ₄ N ₂ O ₆
Masa molecular (g/mol):	798,3292
Rendimiento (%):	62

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.76-1.92 (m, 2H), 2.01-2.29 (m, 5H), 2.49-2.84 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 4.53 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.11-5.20 (m, 4H), 5.56-5.73 (m, 1H), 5.75-5.90 (m, 1H), 6.06 (d, *J_m* = 3.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J_o* = 9.0 Hz; *J_m* = 3.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J_o* = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.13-7.26 (m, 10H).

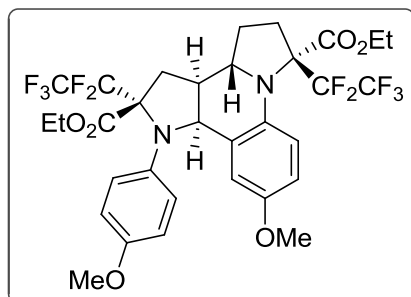
¹³C-RMN (CD₃CN, 125 MHz) δ (ppm): 36.0, 37.1, 38.9, 39.5 (t, ²*J_{CF}* = 24.0 Hz), 40.2 (t, ²*J_{CF}* = 23.7 Hz), 56.3, 56.4, 60.7, 64.6, 68.4, 68.5 (t, ²*J_{CF}* = 31.5 Hz), 68.9, 76.2 (t, ²*J_{CF}* = 24.1 Hz), 76.4 (t, ²*J_{CF}* = 25.6 Hz), 114.4, 115.5, 119.4, 121.2, 121.3, 125.9 (t, ¹*J_{CF}* = 252.6 Hz), 126.6 (t, ¹*J_{CF}* = 253.1 Hz), 129.4, 129.6, 129.8, 130.0, 130.1, 130.6, 134.1, 137.0, 137.1, 137.5, 138.0, 151.9, 159.1, 171.6, 172.9.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -97.1 (ddd, *J_{FF}* = 252.5 Hz; *J_{FF}* = 30.8 Hz; *J_{FH}* = 7.1 Hz, 1F), -98.8 (dd, *J_{FF}* = 254.7 Hz; *J_{FF}* = 28.5 Hz, 1F), -99.8 (ddd, *J_{FF}* = 252.2 Hz; *J_{FF}* = 27.9 Hz; *J_{FH}* = 7.1 Hz, 1F), -104.6 (dd, *J_{FF}* = 253.9 Hz; *J_{FF}* = 29.0 Hz, 1F).

EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₄₆H₄₇F₄N₂O₆: 799.3365, encontrada: 799.3388.

Comentarios: - Se obtuvieron 62 mg de dímero **56b** partiendo de 100 mg de α-propargilaminoéster **43a**.

10-Metoxi-1-(4-metoxifenil)-2,6-bis(perfluoroetil)-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrolo[1,2-a:3',2'-c]quinolina-2,6-dicarboxilato de (2R,3aS,3bS,6R,11bS)-dietilo (56c).



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₃₂H₃₂F₁₀N₂O₆

Masa molecular (g/mol): 730,2101

Rendimiento (%): 40

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.35-2.53 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.83-3.91 (m, 1H), 4.02-4.23 (m, 4H), 4.70 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.05 (d, *J_m* = 2.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J_o* = 9.0 Hz; *J_m* = 2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, *J_o* = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

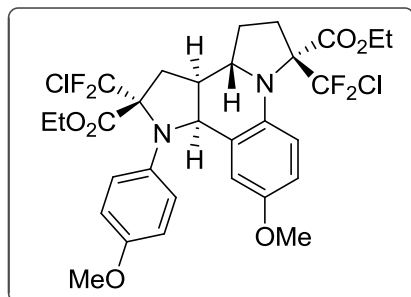
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.6, 13.7, 28.1, 34.0, 34.1, 37.9, 55.2, 55.4, 58.7, 62.1, 62.2, 64.4, 71.2-71.7 (m), 73.3-73.9 (m), 112.9, 114.6-114.9 (m), 115.2, 117.0, 120.9, 133.3, 135.2, 135.3, 151.0, 158.0, 168.0, 168.8.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -78.7 (s, 3F), -79.0 (s, 3F), -108.1 (d, *J_{FF}* = 279.0 Hz, 1F), -110.9 (d, *J_{FF}* = 279.3 Hz), -113.5 (d, *J_{FF}* = 266.3 Hz, 1F), -118.2 (d, *J_{FF}* = 266.3 Hz, 1F).

EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₃₂H₃₃F₁₀N₂O₆: 731.2173, encontrada: 731.2190.

Comentarios: - Se obtuvieron 40 mg de dímero **56c** partiendo de 100 mg de α-propargilaminoéster **43c**.

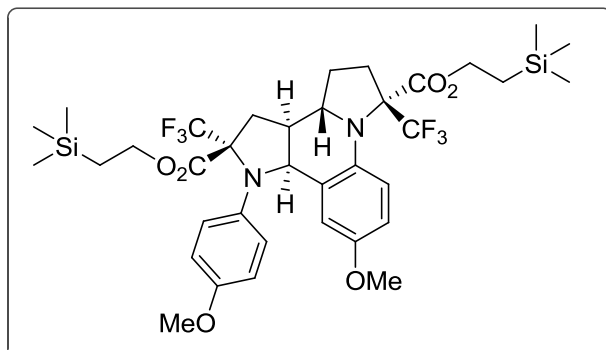
2,6-Bis(clorodifluorometil)-10-metoxi-1-(4-metoxifenil)-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrolol[1,2-a:3',2'-c]quinolina-2,6-dicarboxilato de (2R,3aS,3bS,6R,11bS)-dietilo (56d).



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₂ Cl ₂ F ₄ N ₂ O ₆
Masa molecular (g/mol):	662,1574
Rendimiento (%):	60

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.16-2.34 (m, 1H), 2.47-2.76 (m, 4H), 2.82 (dd, J ₁ = 14.4 Hz; J ₂ = 6.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.98 (c, J= 7.2 Hz, 2H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.16 (cd, J ₁ = 7.2 Hz; J ₂ = 1.5 Hz, 2H), 4.77 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 6.09 (d, J _m = 3.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J _o = 9.0 Hz; J _m = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J _o = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 9.0 Hz, 2H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	13.6, 13.8, 27.7, 35.0, 36.9, 37.3, 55.2, 55.3, 59.7, 61.9, 62.0, 63.6, 77.1 (t, ² J _{CF} = 22.2 Hz), 78.5 (t, ² J _{CF} = 22.1 Hz), 113.1, 115.2, 116.4 (t, ⁵ J _{CF} = 9.1 Hz), 116.7, 122.2, 130.7 (t, ¹ J _{CF} = 302.9 Hz), 131.4 (t, ¹ J _{CF} = 304.2 Hz), 132.9, 134.6, 135.5, 151.5, 158.9, 168.4, 168.8.
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):	-54.8 (s, 2F), -54.8 (s, 2F).
EMAR (ES-):	Calculada para (M ⁺ +1) C ₃₀ H ₃₃ Cl ₂ F ₄ N ₂ O ₆ : 663.1646, encontrada: 663.1667.
Comentarios:	- Se obtuvieron 60 mg de dímero 56d partiendo 100 mg de α-propargilaminoéster 43d .

10-Metoxi-1-(4-metoxifenil)-2,6-bis(trifluorometil)-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrolo[1,2-a:3',2'-c]quinolina-2,6-dicarboxilato de (2R,3aS,3bS,6R,11bS)-bis(2-trimetilsilil)etilo (56e).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₃₆H₄₈F₆N₂O₆Si₂

Masa molecular (g/mol): 774,2955

Rendimiento (%): 52

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.02 (s, 9H), 0.06 (s, 9H), 0.51-0.72 (m, 2H), 0.91-1.00 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 4H), 2.78 (dd, *J*₁= 14.1 Hz; *J*₂= 7.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.15-4.28 (m, 2H), 4.72 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*_m= 3.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J*_o= 9.0 Hz; *J*_m= 3.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*_o= 9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H).

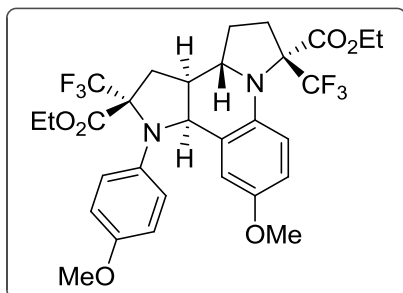
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): -1.7, -1.8, 17.2, 16.9, 27.5, 33.3, 35.8, 36.8, 55.3, 55.3, 59.3, 62.6, 64.5, 64.6, 72.5 (c, ²*J*_{CF}= 25.5 Hz), 74.8 (c, ²*J*_{CF}= 27.4 Hz), 113.4, 115.2, 116.4, 117.1 (c, ⁵*J*_{CF}= 5.5 Hz), 123.2, 132.4, 134.8, 135.5, 151.9, 158.0, 168.6, 169.4.y

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -69.0 (s, 3F), -71.5 (s, 3F).

EMAR (ES-): Calculada para (M⁺+1) C₃₆H₄₉F₆N₂O₆Si₂: 775.3028, encontrada: 775.3043.

Comentarios: - Se obtuvieron 52 mg de dímero **56e** partiendo de 100 mg de α-propargilaminoéster **43e**.

10-Metoxi-1-(4-metoxifenil)-2,6-bis(trifluorometil)-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrol[1,2-a:3',2'-c]quinolina-2,6-dicarboxilato de (2R,3aS,3bS,6R,11bS)-dietilo (56f).



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₂ F ₆ N ₂ O ₆
Masa molecular (g/mol):	630,2165
Rendimiento (%):	76
Punto de fusión:	121-123 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.85 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.33-2.48 (m, 4H), 2.71 (dd, J₁= 14.7 Hz; J₂= 7.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.87 (c, J= 7.2 Hz, 2H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 2H), 4.65 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J_m= 3.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J_o= 9.0 Hz; J_m= 3.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J_o= 9.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 8.7 Hz, 2H).

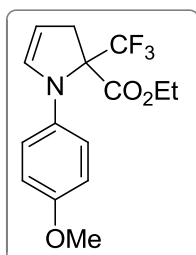
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.6, 13.8, 27.4, 33.3, 35.7, 36.6, 55.2, 55.3, 59.3, 61.9, 62.0, 62.5, 72.4 (c, ²J_{CF}= 25.6 Hz), 74.8 (c, ²J_{CF}= 27.6 Hz), 113.4, 115.3, 116.4, 117.1 (c, ⁵J_{CF}= 5.9 Hz), 123.1, 125.5 (c, ¹J_{CF}= 287.5 Hz), 126.3 (c, ¹J_{CF}= 291.7 Hz), 132.4, 134.7, 135.5, 151.9, 158.1, 168.3, 169.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -69.1 (s, 3F), -71.7 (s, 3F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₃₀H₃₃F₆N₂O₆: 631.2237, encontrada: 631.2232.

Comentarios: - Se obtuvieron 115 mg de dímero **56f** partiendo de 150 mg de α-propargilaminoéster **43f**.

1-(4-Metoxifenil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (56f).



Estado físico: Aceite transparente

Fórmula empírica: C₁₅H₁₆F₃NO₃

Masa molecular (g/mol): 315,1082

Rendimiento (%): 13

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.15 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.21 (cd, *J*₁= 7.2 Hz; *J*₂= 0.9 Hz, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.44 (dt, *J*₁= 14.4 Hz; *J*₂= 2.1 Hz, 1H), 5.80-5.84 (m, 1H), 6.40 (dt, *J*₁= 6.0 Hz; *J*₂= 2.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H)

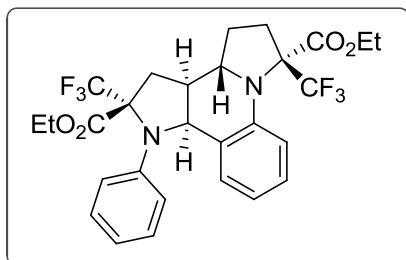
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.9, 55.6, 58.4, 114.4, 114.7 (c, ⁵*J*_{CF}= 2.0 Hz), 124.4 (c, ¹*J*_{CF}= 288.5 Hz), 124.9, 133.5, 138.2, 152.5, 167.6.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -70.3 (s, 3F).

EMAR (ES): Calculada para (M⁺-1) C₁₅H₁₅F₃NO₃: 314.0999, encontrada: 314.0997.

Comentarios: - Se obtuvieron 19,5 mg de enamina **55f** partiendo de 150 mg de α-propargilaminoéster **43f**.

1-Fenil-2,6-bis(trifluorometil)-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrolo[1,2-a:3',2'-c]quinolina-2,6-dicarboxilato de (2R,3aS,3bS,6R,11bS)-dietilo (56g).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₂₈H₂₈F₆N₂O₄

Masa molecular (g/mol): 570,1953

Rendimiento (%): 14

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.96 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.42-2.58 (m, 4H), 2.80 (dd, J₁= 14.4 Hz; J₂= 7.5 Hz, 1H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.12-4.26 (m, 4H), 4.86 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 6.37-6.43 (m, 1H), 6.66-6.69 (m, 1H), 6.73-6.84 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 4H).

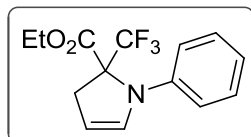
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 13.6, 13.8, 28.0, 33.6, 36.2, 37.8, 59.0, 62.1, 62.2, 63.7, 72.7 (c, ²J_{CF}= 25.6 Hz), 74.1 (c, ²J_{CF}= 27.2 Hz), 115.0 (c, ⁵J_{CF}=, 118.2, 125.7 (c, ¹J_{CF}= 286.5 Hz), 126.2, 126.2 (c, ¹J_{CF}= 290.0 Hz), 128.1, 128.2, 129.2, 130.2, 132.5, 141.6, 142.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -48.8 (s, 3F), -50.9 (s, 3F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺¹) C₂₈H₂₉F₆N₂O₄: 571.2016, encontrada: 571.2025.

Comentarios: - Se obtuvieron 14 mg de dímero **56g** a partir de 100 mg de α-propargilaminoéster **43g**.

1-Fenil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-2-carboxilato de etilo (55g).



Estado físico: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C₁₄H₁₄F₃NO₂

Masa molecular (g/mol): 285,0977

Rendimiento (%): 64

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.23 (cd, *J*₁ = 7.2 Hz; *J*₂ = 1.2 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.47 (dt, *J*₁ = 14.4 Hz; *J*₂ = 2.1 Hz, 1H), 5.82-5.86 (m, 1H), 6.42 (ddd, *J*₁ = 6.0 Hz; *J*₂ = *J*₃ = 1.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (tt, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H).

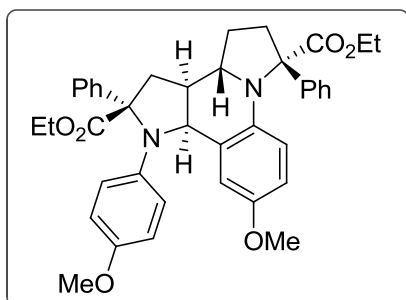
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.8, 57.9, 62.4, 113.2, 118.3, 124.3 (c, ¹*J*_{CF} = 288.5 Hz), 124.9 (c, ⁵*J*_{CF} = 8.4 Hz), 128.9, 133.3, 144.0, 167.3.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -50.1 (s, 3F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₁₄H₁₄F₃NO₂: 286.1049, encontrada: 286.1047.

Comentarios: - Se obtuvieron 64 mg de enamina **55g** partiendo de 100 mg α-propargilaminoéster **43g**.

10-Metoxi-1-(4-metoxifenil)-2,6-difenil-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrolo[1,2-a:3',2'-c]quinolina-2,6-dicarboxilato de (2S,3aS,3bS,6S,11bS)-dietilo (56h).



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₄₀ H ₄₂ N ₂ O ₆
Masa molecular (g/mol):	646,3043
Rendimiento (%):	60

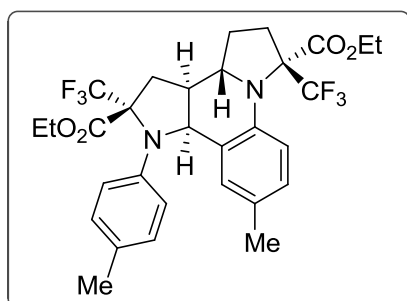
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.93 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H), 1.11 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 3H), 2.71 (dd, *J*₁= 12.5 Hz; *J*₂= 6.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.18 (m, 3H), 4.72 (d, *J*= 6.5 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*_o= 9.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J*_o= 9.0 Hz; *J*_m= 3.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*_m= 3.0 Hz, 1H), 7.15-7.36 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 14.0, 14.1, 30.2, 42.2, 42.5, 44.3, 55.4, 55.4, 60.4, 61.2, 61.3, 73.7, 75.5, 113.3, 113.4, 115.6, 117.0, 123.7, 126.1, 127.0, 127.2, 127.4, 127.8, 127.9, 128.4, 136.7, 138.8, 140.4, 142.3, 151.4, 153.9, 173.2, 174.9.

EMAR (ES): Calculada para (M⁺+1) C₄₀H₄₃N₂O₆: 647.3116, encontrada: 647.3146.

Comentarios: - Se obtuvieron 60 mg de dímero **56h** partiendo de 100 mg de α-propargilaminoéster **43h**.

10-Metil-1-*p*-tolil-2,6-bis(trifluorometil)-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrolo[1,2-a:3',2'-c]quinolina-2,6-dicarboxilato de (2R,3aS,3bS,6R,11bS)-dietilo (56j).



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₂ F ₆ N ₂ O ₄
Masa molecular (g/mol):	598,2266
Rendimiento (%):	34

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.97 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.41-2.57 (m, 4H), 2.78 (dd, *J*₁= 14.4 Hz; *J*₂= 7.2 Hz, 1H), 3.96-4.24 (m, 5H), 4.77 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 6.44 (d, *J*_m= 1.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*_o= 9.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*_o=

9.0 Hz; $J_m = 1.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

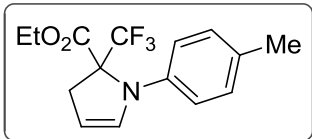
^{13}C -RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 20.0, 21.0, 27.9, 33.6, 36.0, 37.6, 59.1, 61.9, 62.0, 62.2, 72.6 (c, $^2J_{\text{CF}} = 25.5$ Hz), 74.1 (c, $^2J_{\text{CF}} = 27.4$ Hz), 113.4, 114.9 (c, $^5J_{\text{CF}} = 5.4$ Hz), 121.9, 127.1, 128.1 (c, $^1J_{\text{CF}} = 261.2$ Hz), 128.7, 128.9 (c, $^1J_{\text{CF}} = 255.5$ Hz), 129.5, 130.4, 133.2, 135.9, 139.4.

^{19}F -RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -68.5 (s, 3F), -70.6 (s, 3F).

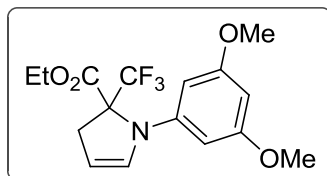
EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₃₀H₃₃F₆N₂O₄: 599.2339, encontrada: 599.2337.

Comentarios: - Se obtuvieron 34 mg de dímero **56j** partiendo de 100 mg de α -propargilaminoéster **43j**.

1-*p*-Tolil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de etilo (**55j**).

	<p>Estado físico: Aceite incoloro</p> <p>Fórmula empírica: C₁₅H₁₆F₃NO₂</p> <p>Masa molecular (g/mol): 299,1133</p> <p>Rendimiento (%): 34</p>
<p>^1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.23 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.45 (dt, $J_1 = 14.4$ Hz; $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.81-5.85 (m, 1H), 6.41 (dt, $J_1 = 6.3$ Hz; $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).</p> <p>^{13}C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 13.9, 20.2, 58.0, 62.3, 77.8 (c, $^2J_{\text{CF}} = 28.9$ Hz), 113.3, 124.4 (c, $^1J_{\text{CF}} = 286.4$ Hz), 124.9, 127.5, 129.4, 133.3, 141.7, 167.5.</p> <p>^{19}F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -69.7 (s, 3F).</p> <p>EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₁₅H₁₇F₃NO₂: 300.1206, encontrada: 300.1221.</p> <p>Comentarios: - Se obtuvieron 34 mg de enamina 55j partiendo de 100 mg de α-propargilaminoéster 43j.</p>	

1-(3,5-Dimetoxifenil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-2-carboxilato de etilo (55k).



Estado físico: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₆H₁₈F₃NO₄

Masa molecular (g/mol): 345,1188

Rendimiento (%): 34

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.10 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 3.68 (s, 6H), 4.16 (dd, *J*₁= 7.2 Hz; *J*₂= 0.9 Hz, 2H), 4.27 (d, *J*= 15.1 Hz, 1H), 4.35 (dt, *J*₁= 14.4 Hz; *J*₂= 2.1 Hz, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 5.84 (d, *J*_m= 2.1 Hz, 2H), 5.93 (t, *J*_m= 2.1 Hz, 1H), 6.33 (dt, *J*₁= 6.3 Hz; *J*₂= 2.1 Hz, 1H).

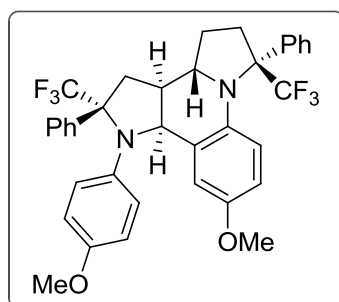
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 18.9, 55.1, 58.1, 62.4, 77.4 (c, ²*J*_{CF}= 29.4 Hz), 90.8, 92.7, 124.3 (c, ¹*J*_{CF}= 288.0 Hz), 124.9, 133.1, 145.9, 161.3, 167.3.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -69.4 (s, 3F).

EMAR (ES-): Calculada para (M⁺+1) C₁₆H₁₉F₃NO₄: 346.1261, encontrada: 346.1276.

Comentarios: - Se obtuvieron 34 mg de **56k** partiendo de 100 mg del aminoéster **43k**.

(2R,3aS,3bS,6R,11bS)-10-metoxi-1-(4-metoxifenil)-2,6-difenil-2,6-bis(trifluorometil)-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahidro-1H-dipirrolo[1,2-a:3',2'-c]quinolina (56l).



Estado físico: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₃₆H₃₂F₆N₂O₂

Masa molecular (g/mol): 638,2368

Rendimiento (%): 59

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.81-1.87 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.64 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J*_m= 3.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*_o= 9.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J*_o= 9.0 Hz; *J*_m= 3.0 Hz, 1H), 6.40 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.57 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.27-7.52 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 28.0, 39.6, 40.1, 41.4, 55.2, 55.3, 60.8, 63.6, 72.5 (c, ²*J*_{CF}= 26.2 Hz), 73.6 (c, ²*J*_{CF}= 25.4 Hz), 113.1, 114.1, 115.1,

117.9 (c, $^5J_{CF} = 5.0$ Hz), 124.2, 126.4, 127.6, 127.9, 128.0, 128.0, 128.4, 128.6, 135.5, 137.2, 138.2, 138.9, 151.1, 156.3.

^{19}F -RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -65.2 (s, 3F), -68.2 (s, 2F).

EMAR (ES⁻): Calculada para (M⁺+1) C₃₆H₃₃F₆N₂O₂: 639.2441, encontrada: 639.2424.

Comentarios: - Se obtuvieron 59 mg de dímero **56l** partiendo de 100 mg de la cetimina **59**.

Nuevos sistemas alílicos y propargílicos fluorados:
preparación y aplicaciones sintéticas

Una tesis doctoral escrita por:
Paula Bello García

Directores:
Dr. Santos Fustero Lardiés
Dr. Carlos del Pozo Losada

Valencia 2012

Departamento de Química Orgánica
Universitat de València



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

