

VNIVERSITAT VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Química (3056)

con Mención de Excelencia



***Síntesis asimétrica de carbociclos
benzofusionados a partir de benzaldehídos
o-funcionalizados. Aplicación de γ -silil
alilboronatos en catálisis asimétrica.***

Dirigida por:

Dr. Santos Fustero Lardiés

Dr. Pablo Barrio Fernández

TESIS DOCTORAL:

Elsa Rodríguez Illera

Valencia, 2015

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

Dr. Pablo Barrio Fernández, Investigador contratado del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “**Síntesis asimétrica de carbociclos benzofusionados a partir de benzaldehídos o-funcionalizados. Aplicación de γ -silil alilboronatos en catálisis asimétrica**” ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, por la licenciada en Farmacia **Dña. Elsa Rodríguez Illera** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Fdo. Santos Fustero Lardiés

Fdo. Pablo Barrio Fernández

Fdo. Elsa Rodríguez Illera

Agradecimientos

Aún no me creo que vaya a entregar ya la tesis. El tiempo ha pasado tan rápido que parece mentira que fuese hace cinco años cuando Santos me ofreció hacer la tesis con él. ¿Tesis? ¿Investigación? Eso eran palabras mayores, eso era para gente lista; pero aquí estoy, finalizando esta etapa tan importante en mi vida que me ha permitido no solo formarme como profesional, sino también crecer como persona. Llegado este momento, es inevitable emocionarse al echar la vista atrás y recordar todas las aventuras vividas, momentos compartidos en lo que ha sido como mi segunda casa, el laboratorio. Muchas son las personas que me han acompañado en este viaje y a las que debo expresar mi agradecimiento.

Sin duda alguna, empezaré por agradecer a mi Director, Santos Fustero, la pasión con la que enseña y transmite sus conocimientos. Fue en 2º y 3º de mi carrera de Farmacia donde coincidimos y fue en las aulas en donde me contagió su pasión por la Química, hecho que ha sido decisivo en mi trayectoria profesional. Y, por supuesto, el haberme dado la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral y formar parte de su pequeña familia.

Otra gran persona a la que he tenido la suerte de tener a mi lado en este camino es a mi codirector, Pablo Barrio, al que estaré eternamente agradecida por ser, más que un director, un amigo, por intentar transmitirme su sabiduría y ayudarme en todo momento, por sacarme una sonrisa en los peores momentos, por aguantarme y escucharme cada día. Nunca olvidaré las tardes compartidas haciendo columnas codo con codo con nuestra lista de música de fondo, riendo y cantando.

Y cómo no, agradecer a la pequeña familia que forma el grupo de Santos que me ha hecho sentir como en casa, por ese ambiente tan maravilloso que tenemos de ayudarnos unos a otros y que hace que el ir a trabajar sea un regalo. En especial mencionaré a mi generación (por decirlo de alguna manera), Rubén, Cris, Lidia, Javi, Marta y Nacho, porque además de tardes locas y risas en el laboratorio, hemos compartido cervezas y juergas que se echarán de menos. Y cómo no agradecer a mi *sister* Lidia, gran amiga y compañera, por su alegría contagiosa, por su apoyo y generosidad, y porque sin ella, no hubiese sido igual.

No quiero olvidarme de Javi Moscardó con quien puse mis primeras reacciones y de Toni Montegudo con el que compartí las clases del Máster, y a los que guardo mucho cariño. También a mis pupilos, Carlos y Nerea, por su contribución en este trabajo.

Gracias a mi grupo de Ladies por ayudarme a desconectar, y en especial, a mi querida Julia que, desde ese primer día de universidad en donde nos conocimos en las últimas filas de clase, siempre ha estado a mi lado apoyándome. Echaré de menos tenerla al final del pasillo para escaparnos al tercer piso a hacer una pausa.

Y por último, a mis padres, por creer en mí, por desvivirse y pensar siempre en lo mejor para sus hijas. Sin ellos, no estaría hoy aquí. Y por supuesto, a mi hermana, que a pesar de los kilómetros que nos separan, siempre la he sentido cerca, por su cariño y apoyo.

¡Muchas gracias a todos!

Ítaca

Cuando emprendas tu viaje a Ítaca,
desea que sea largo el camino,
lleno de aventuras, lleno de conocimientos.
A los Lestrigones y a los Cíclopes,
al enojado Poseidón no temas.
Nunca tales monstruos hallarás en tu camino,
si tu pensamiento es elevado, y selecta
es la emoción que toca tu espíritu y tu cuerpo.

A los Lestrigones y a los Cíclopes,
y al feroz Poseidón no encontrarás,
si tú no los llevas ya dentro, en tu alma,
si tu alma no los coloca ante ti. [...]

Ten siempre en tu mente a Ítaca.
La llegada allí es tu destino,
pero no apresures tu viaje.
Mejor que dure muchos años,
y ya anciano recales en la isla,
rico con cuanto ganaste en el camino,
sin esperar que Ítaca te enriquezca.

Ítaca te concedió ya un hermoso viaje.
Sin ella, jamás habrías emprendido el camino,
pero no tiene más que ofrecerte.

Y si pobre la encuentras, Ítaca no te engañó.
Así sabio como te hiciste, con tanta experiencia,
comprenderás ya qué significan las Ítacas.

Constantino Kavafis (1863-1933)

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Å	Angstrom	EMAR	espectroscopía de masas de alta resolución
Ac	acetilo		
A _N	adición nucleofílica	Et	etilo
acac	acetilacetona	ET	estado de transición
BINOL	1,1'-bi-2-naftol	FAB	bombardeo de átomos rápidos
Bn	bencilo		
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	h	horas
BPA	BINOL <i>phosphoric acid</i>	HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
Bpin	4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano	Hz	herzios
Bu	butilo	IM	intermedio
CAN	nitrato de amonio y cerio (IV)	Ipc	isopinocanfenilo
Cat	catalizador	LDA	diisopropilamiduro de litio
CCF	cromatografía en capa fina	LHMDS	hexametildisilazuro de litio
CM	metátesis cruzada	M	molar
cod	ciclooctadieno	mayor	mayoritario
Cy	ciclohexilo	MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
DAIB	diacetoxiidobenceno	Me	metilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	min	minutos
DCE	dicloroetano	minor	minoritario
DCM	diclorometano	mmol	milimol
DIPT	diisopropil tartrato	m.o.	microondas
DMDO	dimetildioxirano	MTPA	ácido α -metoxi- α -trifluorometil- α -fenilacético
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	NHC	carbeno <i>N</i> -heterocíclico
DMP	Dess-Martin periodinano	NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
DMSO	dimetilsulfóxido	NOE	<i>Nuclear overhauser effect</i>
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	NOESY	<i>Nuclear overhauser effect spectroscopy</i>
ee	exceso enantiomérico		
ed	exceso diastereomérico		
equiv	equivalentes	Nu	nucleófilo
EI	impacto electrónico	P	producto

Ph	fenilo
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
Pr	propilo
RAMIM	reacción de <i>aza</i> -Michael intramolecular
RCEYM	metátesis por cierre de anillo de eninos
RCM	metátesis por cierre de anillo
r.d.	relación diastereoisomérica
rdto	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear
RPK	reacción de Pauson-Khand
T	temperatura
t.a.	temperatura ambiente
TASF	difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAT	difluorotrifenilsilicato de tetrabutilamonio
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
Tf	trifluorometanosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TMS	trimetilsililo
TM	tamiz molecular
Tol	tolilo
TRIP	3,3'-bis(2,4,6-triisopropil- fenil)-1,1-binaftil-2,2'-diil hidrogenofosfato
tr	tiempo de retención
Ts	tosilo
δ	desplazamiento químico

ÍNDICE

Introducción y objetivos generales.

0.1. Introducción general.....	3
0.1.1. Importancia de la síntesis asimétrica en la industria.....	3
0.1.2. Empleo de auxiliares quirales: la <i>terc</i> -butilsulfinamida.....	6
0.1.3. Organocatálisis: Ácidos de Brønsted quirales.....	11
0.1.4. Síntesis Orientada a la Diversidad (SOD).....	23
0.2. Objetivos generales.....	25

Capítulo 1. Síntesis asimétrica de indanonas *via* reacción de Michael intramolecular de (*N*)-*terc*-butilsulfinil cetiminas.

1.1. Introducción.....	31
1.2. Antecedentes.....	33
1.2.1. Funcionalización de las <i>N-terc</i> -butanosulfiniminas <i>via</i> intermedios de tipo metaloenanina.....	33
1.2.2. Reacción de Michael asimétrica intramolecular.....	35
1.2.3. Síntesis asimétrica de indanonas 3-sustituídas.....	38
1.2.4. Antecedentes directos.....	44
1.3. Objetivos.....	47
1.4. Resultados.....	49
1.4.1. Resultados preliminares.....	49
1.4.2. Optimización de la reacción de Michael asimétrica intramolecular.....	55
1.4.3. Alcance de la reacción de Michael asimétrica intramolecular.....	57
1.4.4. Hidrólisis: síntesis de indanonas 3-sustituídas.....	59
1.4.5. Reducción diastereodivergente: síntesis de δ -amino ésteres.....	60
1.4.6. Conclusiones.....	64
1.5. Parte experimental.....	65
1.5.1. Generalidades.....	65
1.5.1.1. Técnicas físicas y espectroscópicas.....	65
1.5.1.2. Técnicas cromatográficas.....	66

1.5.1.3. Secado de disolventes.....	67
1.5.1.4. Reactivos.....	67
1.5.2. Síntesis de las sulfinil cetiminas 1a-i	67
1.5.3. Reacción asimétrica de Michael intramolecular.....	84
1.5.4. Síntesis de las indanonas 3-sustituidas 14a-c,e,f	91
1.5.5. Síntesis de los compuestos <i>sin-</i> y <i>anti-</i> 15	95
1.5.6. Síntesis del compuesto 17	97
1.5.7. Determinación de la estructura del compuesto 3a mediante análisis de difracción de rayos-X.....	98

Capítulo 2. Síntesis asimétrica de alcoholes homoalílicos cíclicos benzofusionados: Alilboración catalizada por un ácido de Brønsted quiral / Metátesis por cierre de anillo sobre *o*-vinilbenzaldehídos.

2.1. Introducción.....	103
2.2. Antecedentes.....	107
2.2.1. Combinación de organocatálisis y catálisis por metales de transición....	107
2.2.2. Alilboración enantioselectiva a compuestos carbonílicos.....	113
2.2.3. Síntesis asimétrica del esqueleto de tipo tetrahidronaftaleno.....	123
2.3. Objetivos.....	129
2.4. Discusión de resultados.....	131
2.4.1. Resultados preliminares.	131
2.4.2. Diseño de la metodología tándem alilboración enantioselectiva/RCM para la síntesis de alcoholes homoalílicos benzofusionados de 6 miembros.....	138
2.4.3. Síntesis de alcoholes homoalílicos benzofusionados con otros tamaños de ciclo.....	145
2.4.4. Síntesis de alcoholes homoalílicos no benzofusionados y determinación de la configuración absoluta.....	146
2.4.5. Metodología análoga crotilboración enantioselectiva / RCM.....	148
2.4.6. Estudio del estado de transición de la alilboración catalizada por (<i>R</i>)-TRIP.....	150
2.4.7. Conclusiones.....	152
2.5. Parte experimental.....	153
2.5.1. Síntesis de los sustratos de partida 26a-n,q-r	153

2.5.2. Síntesis del sustrato de partida 26o	158
2.5.3. Síntesis de los sustratos de partida 27a-d	159
2.5.4. Síntesis de los alcoholes homoalílicos benzofusionados de 6 y 7 miembros 33a-r y 40a-d	164
2.5.5. Síntesis de los alcoholes homoalílicos benzofusionados de 6 y 7 miembros con dos estereocentros 45a-b y 46a-b	178
2.5.6. Determinación de la configuración absoluta de los productos 33o-q : análisis de los ésteres de Mosher.....	182

Capítulo 3. Síntesis enantioselectiva de alcoholes benzofusionados en el marco de la *Síntesis Orientada a la Diversidad (SOD)*.

3.1. Introducción.....	191
3.2. Antecedentes.....	195
3.2.1. Propargilación enantioselectiva de compuestos carbonílicos.....	195
3.2.2. Algunas reacciones utilizadas en la <i>síntesis orientada a la diversidad</i> para acceder a complejidad estructural.....	202
3.2.2.1. Reacción de Pauson-Khand.....	202
3.2.2.2. RCEYM.....	205
3.2.2.3. Hidroalcoxilación.....	208
3.3. Objetivos.....	213
3.4. Discusión de resultados.....	215
3.4.1. Resultados preliminares.....	215
3.4.2. Estudio de la influencia de la sustitución del triple enlace de los <i>o</i> -alquinilbenzaldehídos en la enantioselectividad de la alilboración catalizada por (<i>R</i>)-TRIP.....	219
3.4.3. Optimización y alcance de la alilboración enantioselectiva catalizada por (<i>R</i>)-TRIP sobre <i>o</i> -alquinilbenzaldehídos aril sustituidos.....	221
3.4.4. Propargilación enantioselectiva sobre <i>o</i> -alquinilbenzaldehídos.....	225
3.4.5. <i>Síntesis Orientada a la Diversidad</i> a partir de los alcoholes homoalílicos enínicos y alcoholes homopropargilos diénicos.....	228
3.4.5a. RCEYM.....	229
3.4.5b. Reacción de Pauson-Khand.....	231
3.4.5c. Hidroalcoxilación intramolecular.....	235

3.4.5d. Otras aplicaciones.....	238
3.4.6. Conclusiones.....	240
3.5. Parte experimental.....	241
3.5.1. Síntesis de los sustratos de partida 49a,c-g	241
3.5.2. Síntesis del sustrato de partida 49b	243
3.5.3. Síntesis asimétrica de los alcoholes 50a-p	244
3.5.4. Síntesis asimétrica de los alcoholes homopropargílicos 51a,c-e,h-p	257
3.5.5. Metátesis por cierre de anillo de eninos.....	268
3.5.6. Reacción de Pauson-Khand.....	270
3.5.7. Reacción de hidroalcoxilación intramolecular.....	276
3.5.8. Determinación de la estructura de los compuestos 50e y 51e mediante análisis de difracción de rayos-X.....	277

Capítulo 4. Aplicación de reactivos de alilboración γ -sililados en catálisis asimétrica.

4.1. Introducción.....	281
4.2. Antecedentes.....	285
4.2.1. Síntesis de ésteres alilborónicos γ -funcionalizados.....	285
4.2.2. Reactividad de los ésteres alilborónicos γ -funcionalizados.....	290
4.2.3. Otros métodos para la síntesis de alcoholes homoalílicos α -sililados.....	295
4.2.4. Aplicaciones de alilsilanos.....	296
4.2.4a. Reacción de Sakurai.....	298
4.2.4b. Fluoración alílica.....	300
4.3. Objetivos.....	303
4.4. Discusión de resultados.....	305
4.4.1. Síntesis de los reactivos de alilboración γ -sililados.....	305
4.4.2. Diseño y optimización de la nueva metodología.....	306
4.4.3. Alcance y limitaciones del nuevo proceso.....	311
4.4.4. Determinación de la configuración absoluta y transcurso estereoquímico.....	314
4.4.5. Aplicabilidad sintética de los alcoholes homoalílicos α -sililados resultantes: funcionalización de la cadena lateral.....	316

4.4.5a. Reacción de Sakurai.....	317
4.4.5b. Fluoración alílica	320
4.4.5c. Metátesis por cierre de anillo.....	322
4.4.6. Conclusiones.....	325
4.5. Parte experimental.....	327
4.5.1. Síntesis de los reactivos de alilboración γ -sililados 64 y 65	327
4.5.2. Síntesis asimétrica de los alcoholes homoalílicos α -sililados 66a- o	328
4.5.3. Síntesis de los alcoholes alílicos fluorados 71f,j,k,m	339
4.5.4. Determinación de la estructura del compuesto 66m mediante análisis de difracción de rayos-X.....	343

Introducción y objetivos generales

0.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

0.1.1. Importancia de la síntesis asimétrica en la industria.

La quiralidad juega un papel fundamental en la vida. La mayoría de las moléculas presentes en la naturaleza son compuestos ópticamente activos debido a que las enzimas de los organismos vivos son quirales y, por lo tanto, tienden a producir un único enantiómero. Así, por ejemplo, las proteínas de todos los organismos vivos están constituidas exclusivamente por la forma *L* de sus aminoácidos, mientras que los hidratos de carbono están formados por unidades de azúcares exclusivamente de la forma enantiomérica *D*. Asimismo, los sistemas biológicos son capaces de reconocer la pareja de enantiómeros como sustancias diferentes. Como consecuencia de esta diferenciación, tanto la acción farmacológica principal como las propiedades farmacocinéticas u organolépticas son a menudo diferentes, o incluso opuestas, para dos enantiómeros de un mismo compuesto. Uno de los primeros ejemplos fue el del aminoácido asparragina, observado por Piutti en 1886. Así, la *L* asparragina no tiene sabor, mientras que su enantiómero *D* es dulce. Otro ejemplo que contribuyó históricamente a poner de relieve la importancia de trabajar con formas enantioméricas puras fue el de la *talidomida*. Este fármaco fue comercializado en su forma racémica entre los años 1958 y 1963 como sedante y calmante de náuseas en mujeres embarazadas, comprobándose más tarde que el enantiómero levógiro era teratógeno, causando deformaciones fetales importantes.¹ Igual sucede con la *pilocarpina*, la (-)-*pilocarpina* es anestésico local pero la (+)-*pilocarpina* se metaboliza entre otros compuestos a *o*-toluidina que induce metahemoglobinemia (Figura 0.1).

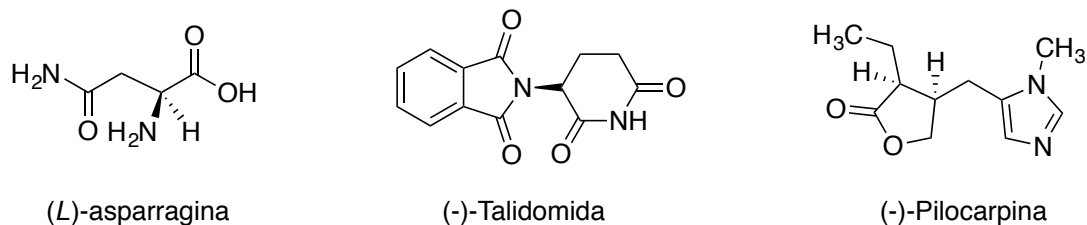


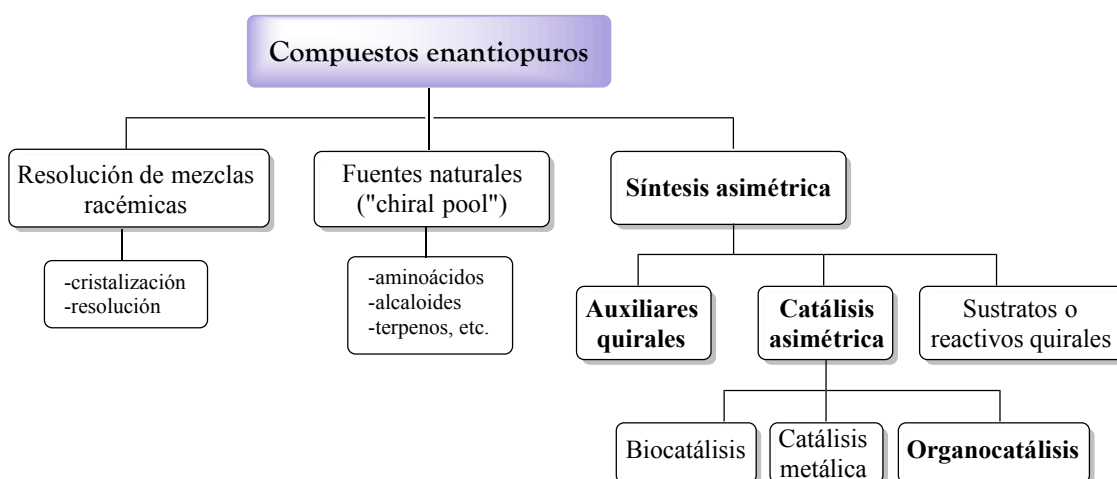
Figura 0.1.

Éstos y muchos otros ejemplos han forzado a la industria química y farmacéutica a la búsqueda de métodos sintéticos para la obtención de compuestos

¹ W. H. De Camp, *Chirality* **1989**, *1*, 2.

enantioméricamente puros que permitan evaluar la actividad y las propiedades de ambos isómeros por separado, y obtener el enantiómero deseado a escala industrial. De hecho, a principios de la década de los 80, los fármacos quirales sintéticos representaban menos de un 5% de los medicamentos comerciales;² mientras que en la actualidad, la tendencia de la industria farmacéutica es al desarrollo de fármacos quirales, considerando al enantiómero indeseado como una impureza que es necesario eliminar.

El procedimiento para la obtención de moléculas enantioméricamente puras (Esquema 0.1) se ha basado tradicionalmente en el empleo de rutas sintéticas convencionales, seguido de la resolución de las mezclas racémicas así obtenidas. Este método resulta atractivo a nivel industrial por su simplicidad operativa, aunque únicamente es posible conseguir un rendimiento máximo del 50% del producto deseado. Una alternativa es el empleo de sustratos de partida ópticamente puros obtenidos de fuentes naturales (“*chiral pool*”) que posean ya la quiralidad deseada, conservando ésta durante el proceso sintético. Sin embargo, no siempre es posible o rentable utilizar tales fuentes.



Esquema 0.1.

La última estrategia para acceder a compuestos enantioméricamente puros es la **síntesis asimétrica** que consiste en la utilización de uno o varios agentes quirales (reactivos, catalizadores, disolventes, etc) con el fin de convertir un compuesto proquiral en otro quiral, de forma que los posibles estereoisómeros se obtengan en cantidades desiguales.

Es frecuente clasificar los métodos de síntesis asimétrica en cuatro categorías:

² M. Simonyi, *Med. Res. Rev.* **1984**, *4*, 359-413.

a) *Métodos controlados por el sustrato, o de primera generación.* En ellos, la estereoquímica de una reacción está controlada intramolecularmente por un inductor quiral presente en el propio sustrato que va a ser transformado.

b) *Métodos controlados por un grupo auxiliar quiral, o de segunda generación.* Se basan en la incorporación temporal de un fragmento quiral (auxiliar quiral) al sustrato, que es eliminado después de llevar a cabo la transformación deseada.

c) *Métodos controlados por un reactivo quiral, o de tercera generación.* La inducción asimétrica procede de unos de los reactivos utilizados.

d) *Métodos controlados por un catalizador quiral, o de cuarta generación.* En este caso, la influencia quiral en el curso de la reacción se debe a un catalizador, permitiendo la obtención de productos enantioméricamente puros, o enriquecidos, a partir de sustratos y reactivos aquirales. La denominada **catálisis asimétrica** constituye el método de mayor interés, ya que a partir de una mínima cantidad de un catalizador quiral se pueden generar grandes cantidades del producto deseado enantioméricamente puro. Este método se empezó a desarrollar en la década de los 70 y constituye hoy en día, uno de los pilares básicos para acceder a compuestos enantioméricamente puros. Dentro de esta categoría, es posible utilizar tres subcategorías según el tipo de catalizador utilizado: a) biocatálisis, b) catálisis metálica y c) organocatálisis. Aunque se empezó a desarrollar en los años 70, fue Pasteur, quien en 1858 realizó la primera reacción de catálisis asimétrica utilizando biocatálisis.³ Observó que el organismo *Penicillium glauca* destruía el D-tartrato de sodio y amonio más rápidamente que la mezcla racémica.⁴

En este contexto, los premios Nobel de Química del año 2001 han reconocido el trabajo de tres investigadores que han contribuido al desarrollo de la catálisis asimétrica. Así, la Real Academia Sueca concedió el Premio Nobel de Química a William S. Knowles y Ryoji Noyori por sus trabajos en reacciones de hidrogenación catalítica asimétrica, y a K. Barry Sharpless por su trabajo en reacciones de oxidación asimétrica.⁵

³ L. Pasteur, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1858**, 46, 15.

⁴ E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**, Vol. 1, 101.

⁵ a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998; b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008; c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.

Los trabajos iniciales de Knowles⁶ a finales de los años setenta en la compañía Monsanto en Sant Louis (Estados Unidos) con catalizadores de hidrogenación basados en metales de transición en los que incluyó como ligando una fosfina quiral, le llevaron a desarrollar la primera síntesis asimétrica catalítica industrial, la síntesis de la L-DOPA, precursor de la dopamina y aminoácido esencial en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson.

Los catalizadores para hidrogenación asimétrica desarrollados por Noyori⁷ en la Universidad de Nagoya (Japón) se basan en complejos de rodio o rutenio con la fosfina quiral BINAP que han permitido desarrollar métodos de síntesis asimétrica para diversas familias de fármacos o aromas como el mentol.

Los trabajos de Sharpless, actualmente en el Scripps Research Institute (California, Estados Unidos), han permitido desarrollar reacciones de epoxidación y de dihidroxilación de olefinas con una alta selectividad enantiomérica mediante la utilización de un catalizador quiral de titanio y osmio.⁸ Sus estudios han permitido, por ejemplo, la síntesis asimétrica del glicidol, un intermedio importante en la síntesis de los β -bloqueantes empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial y de algunas enfermedades cardíacas, además de ser el paso clave en la síntesis total de numerosos productos naturales.

0.1.2. Empleo de auxiliares quirales: la *terc*-butilsulfinamida.

Las metodologías basadas en el uso de un auxiliar quiral consisten en la incorporación temporal de un fragmento quiral en un sustrato aquiral permitiendo controlar la estereoselectividad de las reacciones aplicadas.⁹ Una vez ejercida esta inducción asimétrica en la formación de nuevos centros estereogénicos, se elimina el auxiliar quiral del producto de la reacción. Generalmente, se dispone de ambas formas

⁶ W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.

⁷ H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629.

⁸ a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; b) B. E. Rossiter, T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 465.

⁹ Para revisiones bibliográficas sobre auxiliares quirales, véanse: a) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, **1995**, Willey, New York (EEUU); b) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry*, **1995**, Thieme-Verlag, Stuttgart (Alemania); c) G. Roos, *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, **2002**, Academic Press, New York (EEUU); d) L. A. Paquette, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, **2003**, Willey, New York (EEUU); e) F. Glorius, Y. Gnass, *Synthesis*, **2006**, *12*, 1899; f) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, D. A. Evans, G. Helmchen, M. Rüping, J. Wolfgang, "Part I: Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis, introductory chapter", 2007, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

enantioméricas de los auxiliares empleados, lo que permite la obtención mayoritaria de uno u otro diastereoisómero del producto deseado.

A diferencia de la catálisis asimétrica, esta metodología presenta dos desventajas que se ponen de manifiesto al diseñar su aplicación industrial: la primera es la necesidad de emplear cantidades estequiométricas del auxiliar quiral, y la segunda es el requerimiento de alargar la ruta sintética en dos pasos adicionales (unión al sustrato de partida y eliminación del auxiliar quiral). No obstante, también presenta ciertas ventajas que justifican su alto grado de implantación en la industria como la gran variedad estructural de auxiliares disponibles, lo que permite diseñar con más facilidad la transformación asimétrica sobre el sustrato deseado. Otra ventaja es que suele ser posible acceder a los enantiómeros puros, ya que en caso de que la estereoselectividad de la transformación asimétrica no sea completa, el uso del auxiliar quiral conduce a mezclas de diastereoisómeros los cuales pueden obtenerse como diastereoisómeros puros mediante métodos de separación convencionales.

Esta estrategia adquirió un auge considerable en la década de los 80, y en la actualidad se dispone de una amplia gama de auxiliares quirales que han sido empleados de forma satisfactoria en un gran número de reacciones como reacciones de alquilación, Diels-Alder y aldólicas asimétricas. Algunos de los auxiliares quirales más representativos se muestran en la Figura 0.2.

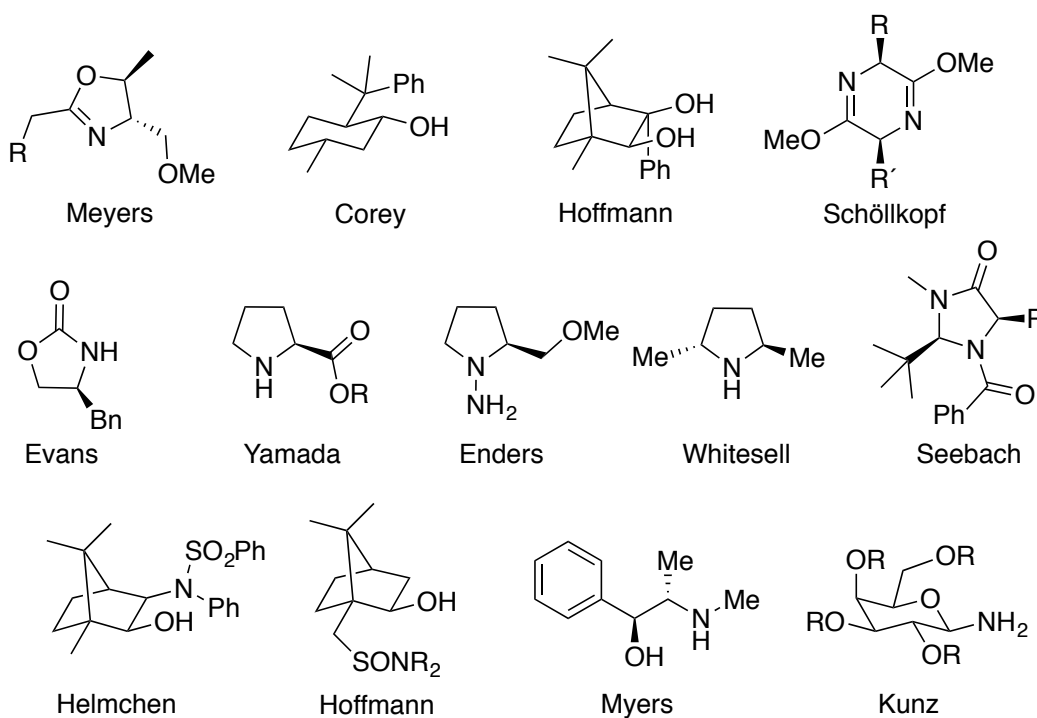


Figura 0.2.

En la presente tesis, se utilizarán exhaustivamente auxiliares quirales de tipo sulfenamidas,¹⁰ concretamente, la *tert*-butilsulfenamida o auxiliar quiral de Ellman, por lo que nos vamos a centrar en su desarrollo.¹¹ Las aminas quirales están presentes en proteínas y en numerosos productos naturales, además de prevalecer en la gran mayoría de candidatos farmacológicos, y por lo tanto, se ha dedicado un gran esfuerzo a la síntesis asimétrica de compuestos amínicos.¹²

En teoría, uno de los métodos más versátiles para la síntesis asimétrica de aminas es la adición de nucleófilos a iminas. Desafortunadamente, factores como las propiedades estéricas y electrónicas del sustituyente del nitrógeno de la imina juegan un papel importante para el desarrollo de esta metodología. Aunque numerosas iminas *N*-sustituídas son inestables y difíciles de almacenar, modulando las propiedades electrónicas del sustituyente del nitrógeno es posible acceder a compuestos estables. Así, las sulfeniliminas fueron introducidas por primera vez hace ya 40 años con la síntesis de las *p*-toluenosulfeniliminas por Davis y colaboradores.¹³ Además de la estabilidad de estos compuestos, el grupo sulfenilo activa la imina y el azufre estereogénico proporciona selectividad diastereofacial en la adición de nucleófilos. Sin embargo, el nuevo grupo *p*-toluenosulfenilo presentaba limitaciones debido a la dificultad asociada para la preparación de las sulfeniliminas. En este contexto, en 1997, Jonathan A. Ellman introdujo la metodología basada en las *tert*-butilsulfeniliminas describiendo la síntesis directa de la *tert*-butilsulfenamida y eludiendo los problemas asociados a la preparación de sulfeniliminas.¹⁴ Su utilización en síntesis asimétrica ha experimentado un gran crecimiento en las últimas décadas. Ésto es debido a que las *N*-*tert*-butilsulfeniliminas son intermedios quirales versátiles para la síntesis asimétrica de diversos tipos de aminas. De esta forma, la *tert*-butilsulfenamida se ha empleado extensamente en la síntesis de fármacos, además de aplicarse en otras áreas de

¹⁰ Para revisiones bibliográficas sobre el uso de sulfenamidas en síntesis asimétrica, véanse: a) P. Zhou, B.-C. Chen, F. A. Davis, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003; b) F. A. Davis, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993; c) D. Morton, R. A. Stockman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869.

¹¹ Para revisiones bibliográficas recientes sobre la *N*-*tert*-butilsulfenamida, véanse: a) G.-Q. Lin, M.-H. Xu, Y.-W. Zhong, X.-W. Sun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831; b) F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, A. Pérez-Luna, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162; c) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600; d) H.-C. Xu, S. Chowdhury, J. A. Ellman, *Nature Protocols* **2013**, *8*, 2271.

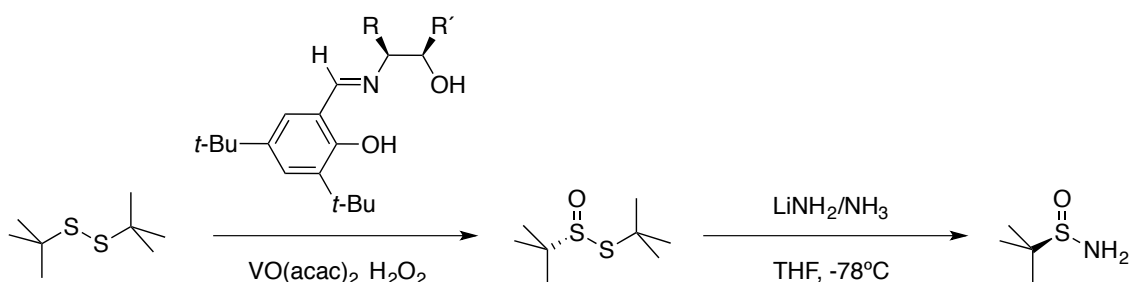
¹² T. C. Nugent, *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications* **2010**, 494 (Wiley).

¹³ F. A. Davis, A. J. Friedman, E. W. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5000.

¹⁴ a) G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913; b) G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *64*, 1278.

investigación como el desarrollo de agroquímicos, la síntesis de productos naturales y la preparación de herramientas químicas para investigaciones biológicas.¹⁵

El desarrollo de un método práctico y eficiente para la preparación de la *tert*-butilsulfinamida enantioméricamente pura era esencial para el uso general de este reactivo. Esto se consiguió mediante una oxidación enantioselectiva en sólo dos pasos a partir del *tert*-butil disulfuro, aceite de desecho extremadamente barato.¹⁶ La síntesis consiste en una oxidación asimétrica catalítica del *tert*-butil disulfuro con sólo 0.25 mol % de un catalizador de vanadio VO(acac)₂ y un ligando quiral, seguido del desplazamiento nucleofílico con amiduro de litio (Esquema 0.2).



Esquema 0.2.

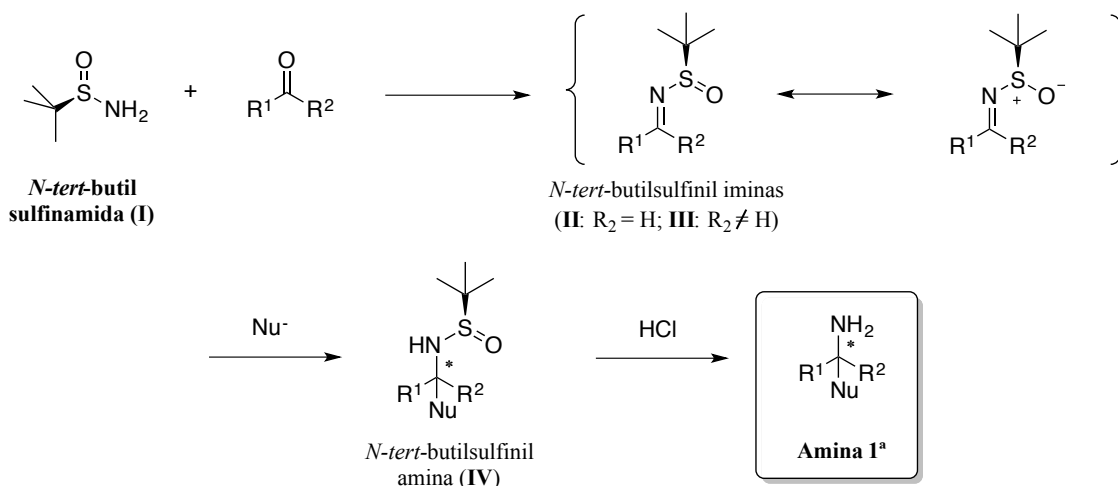
Se han descrito otros métodos para la síntesis de este compuesto (resolución racémica del *tert*-butiltiosulfonato, síntesis diastereoselectiva estequiométrica con auxiliares quirales y transferencia catalítica enantioselectiva de sulfinilo); sin embargo, la oxidación enantioselectiva es el método más utilizado por la mayoría de proveedores químicos ya que permite el rápido acceso a ambos enantiómeros a bajo coste. Actualmente, se encuentra disponible en más de 100 casas comerciales a un precio asequible¹⁷ lo que ha sido determinante para su gran desarrollo.

Además del fácil acceso a la *tert*-butilsulfinamida, la ruta sintética para la preparación de aminas a partir de ésta es sencilla, robusta y permite gran variabilidad (Esquema 0.3) lo que explica la popularidad de este auxiliar quiral.

¹⁵ Para ejemplos recientes, véanse: a) Y. Zheng, Y. Liu, Q. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3348; b) N. S. S. Reddy, B. V. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3157; c) J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1356.

¹⁶ D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. A. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

¹⁷ En la casa comercial AK Scientific, 1g por 15 dólares; 100g por 220 dólares.



Esquema 0.3

Algunas de las características químicas que distinguen a la *tert*-butilsulfonamida son las siguientes:

- 1) La condensación directa de **I** con una amplia variedad de aldehídos y cetonas se lleva a cabo en condiciones suaves y con altos rendimientos, dando lugar a *N-tert*-butilsulfonil aldiminas **II** y cetiminas **III**, respectivamente.
- 2) La elevada electrofilia de las *N-tert*-butilsulfonil iminas **II** y **III** es debida a la carga positiva formal en el azufre que activa el enlace C=N permitiendo la adición diastereoselectiva de un gran número de nucleófilos.
- 3) El grupo *tert*-butilsulfonilo es un potente grupo estereodirector que puede coordinarse con metales permitiendo la adición de distintos nucleófilos a las iminas con elevada diastereoselectividad.
- 4) En los productos de adición **IV**, el grupo *tert*-butilsulfonilo actúa como grupo protector atenuando la nucleofilia de la amina protegida de forma que la epimerización del nuevo estereocentro formado en la sulfonamida queda inhibida.
- 5) El grupo *N-tert*-butilsulfonilo puede eliminarse de forma cuantitativa por simple tratamiento con HCl en metanol.

A pesar del extenso desarrollo de este área de investigación, siguen apareciendo reacciones controladas por nuevos auxiliares quirales,¹⁸ lo que demuestra que continúan siendo una herramienta muy útil en la síntesis asimétrica de moléculas complejas. Además, con el propósito de ampliar su utilidad a la catálisis asimétrica, la *terc*-butilsulfínamida se ha incorporado dentro de ligandos quirales¹⁹ y organocatalizadores²⁰ debido a las oportunidades que proporciona la presencia característica de la quiralidad basada en un azufre estereogénico.²¹ A esto se une su potencial para coordinar metales a través de los átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, además de su capacidad para participar en interacciones por enlace de hidrógeno.

0.1.3. Organocatálisis: Ácidos de Brønsted quirales.

La organocatálisis asimétrica²² es una de las estrategias más novedosas y versátiles para la preparación de compuestos enantioméricamente puros. El crecimiento exponencial de esta metodología basada en pequeñas moléculas quirales puramente orgánicas (compuestas generalmente por carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, y a veces, azufre y fósforo) es debido a que se trata de sustancias robustas, no tóxicas y relativamente baratas, en general, no sensibles a la humedad o al oxígeno, por lo que no requieren el uso de atmósfera inerte, ni reactivos o disolventes secos. Otras ventajas de la organocatálisis son el desarrollo de nuevos modos de activación de sustratos,²³ lo que

¹⁸ Para algunos ejemplos recientes, véanse: a) K. E. Metlushka, B. A. Kashemirov, V. F. Zheltukhin, D. N. Sadkova, B. Büchner, C. Hess, O. N. Kataeva, C. E. McKenna, V. A. Alfonsov, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6718; b) A. Tessier, J. Pytkowicz, T. Brigaud, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 122; c) S. Klossowski, A. Brodzka, M. Zysk, R. Ostaszewski, *Tetrahedron : Asymmetry* **2014**, *25*, 435.

¹⁹ a) T. D. Owens, F. J. Hollander, A. G. Oliver, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539; b) T. Tsujimoto, J. Ishihara, M. Horie, A. Murai, *Synlett* **2002**, 399; c) T. D. Owens, A. J. Souers, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3; d) L. B. Schenkel, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 545; e) K. L. Tan, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315; f) L. Zani, L. Eriksson, H. Adolfsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4655; g) H. Lai, Z. Huang, Q. Wu, Y. Qin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 283; h) Z. Lin, M. A. Celik, C. Fu, K. Harms, G. Frenking, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12602; i) Q. Chen, C. Chen, F. Guo, W. Xia, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6433.

²⁰ a) D. Pei, Z. Wang, S. Wei, Y. Zhang, J. Sun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5913; b) M. T. Robak, M. Trincado, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110; c) C. Wang, X. Wu, L. Zhou, J. Sun, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8789; d) D. Pei, Y. Zhang, S. Wei, M. Wang, J. Sun, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 619; e) H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *327*, 986; f) E. M. Beck, A. M. Hyde, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4260; g) M. Kumar, R. I. Kureshy, S. Saravanan, S. Verma, A. Jakhar, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2798.

²¹ M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133.

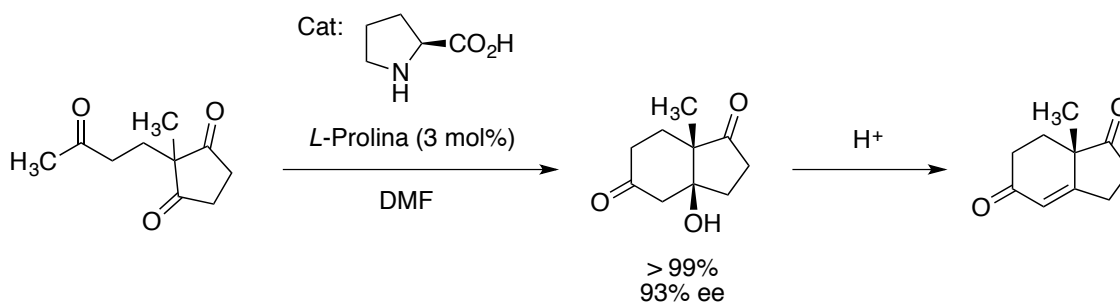
²² Para revisiones bibliográficas recientes sobre la organocatálisis, véanse: a) *Chem. Rev.* **2007**, *107*, nº12 (número especial dedicado a la organocatálisis); b) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406; c) U. Scheffler, R. Mahrwald, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346; d) J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.

²³ *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*. Wiley **2013**, Editor R. Rios Torres, ISBN: 9781118203538.

posibilita el desarrollo de transformaciones desconocidas, así como la capacidad de catalizar transformaciones orgánicas conocidas con elevadas quimio-, regio-, diastereo- o enantioselectividades utilizando únicamente una pequeña cantidad de la molécula orgánica. Así, la organocatálisis se ha convertido en un campo esencial para la síntesis orgánica.

Aunque el término “organocatálisis” no se estableció hasta el año 2000,²⁴ las primeras reacciones asimétricas organocatalíticas datan de principios del siglo XX. Los primeros ejemplos de transformación enantioselectiva y organocatalítica se atribuyen a W. Marckwald quien en el año 1904 describió la descarboxilación de un derivado del ácido malónico en presencia de brucina como catalizador,²⁵ y Bredig y Fiske, quienes realizaron un estudio de la adición del cianuro de hidrógeno al benzaldehído mediante el empleo de cinchonas.²⁶ Dichos procedimientos destacaron por ser innovadores pero aún distaban de poseer interés sintético debido a la baja enantioselectividad de los productos obtenidos (alrededor del 10% de exceso enantiomérico).

No fue hasta la década de los 70 cuando se lograron niveles de enantioselectividad cercanos al 100% para una reacción organocatalítica. Dos empresas farmacéuticas (Hoffmann-La Roche y Schering-AG) describieron independientemente la reacción aldólica intramolecular promovida por la *L*-prolina, accediendo así a intermedios clave en la síntesis de esteroides (Esquema 0.4).²⁷ Esta reacción, conocida como la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, pudo ser aplicada a nivel industrial.



Esquema 0.4.

Sin embargo, el potencial de la organocatálisis no ha sido reconocido hasta mucho más tarde, especialmente a partir del año 2000 con el descubrimiento por Barbas

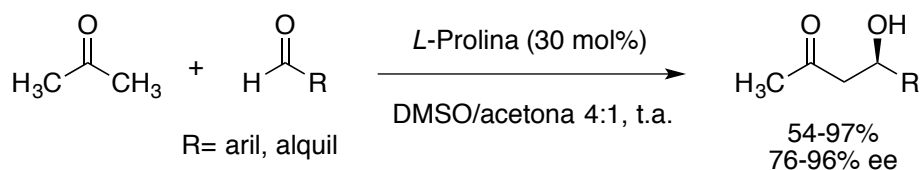
²⁴ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

²⁵ W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349.

²⁶ G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

²⁷ a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

y List de la reacción aldólica enantioselectiva e intermolecular catalizada por la (*L*)-prolina (Esquema 0.5),²⁸ lo que supuso uno de los impulsos más significativos de este área. Así, la organocatálisis ha experimentado un crecimiento exponencial.



Esquema 0.5.

a) Desarrollo de los ácidos de Brønsted quirales:

La reacción ácido-base constituye uno de los procesos más trascendentales y antiguos de la química como ciencia. A pesar de su uso común y su importancia industrial, no fue hasta principios del siglo XX, en 1923, cuando J. N. Brønsted y T. M. Lowry desarrollaron, independientemente, una teoría general para explicar las reacciones ácido-base.²⁹ Según Brønsted, un ácido es toda especie que cede un protón a otra especie denominada base de Brønsted. Ese mismo año, G. N. Lewis propuso una nueva teoría basada en el concepto de dadores o aceptores de pares de electrones.³⁰

Desde entonces, los químicos han buscado nuevos ácidos o bases con distintas propiedades, como por ejemplo los superácidos desarrollados por Olah.³¹ No obstante, la utilidad más sobresaliente de los ácidos de Brønsted es su aplicación a la catálisis ácida, donde una cantidad subestequiométrica de un ácido es capaz de acelerar una reacción, más concretamente, la catálisis asimétrica.

Mientras que los ácidos de Lewis quirales habían sido utilizados ampliamente como catalizadores en reacciones para la formación de enlaces C-C, los ácidos de Brønsted únicamente se habían utilizado en hidrólisis y en la formación de ésteres, acetales, etc. Muchos autores demostraron que además de los ácidos de Lewis convencionales, los ácidos de Brønsted fuertes (Figura 0.3) también pueden catalizar reacciones de alilación³² o tipo Mannich.³³

²⁸ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

²⁹ a) J. N. Brønsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1923**, *42*, 718; b) T. Lowry, *Chem. Ind. (London)* **1923**, *42*, 43.

³⁰ G. N. Lewis, "Valence and the Structure of Atoms and Molecules", The Chemical Catalog Company, New York, **1923**, 141.

³¹ a) G. A. Olah, R. H. Schlosberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2726; b) G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 173; c) G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer, *Superacids* **1985**. John Wiley & Sons. New York.

³² a) G. E. Keck, S. M. Dougherty, K. A. Savin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6210; b) I. Kadota, M. Kawada, V. Gevorgyan, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7439.

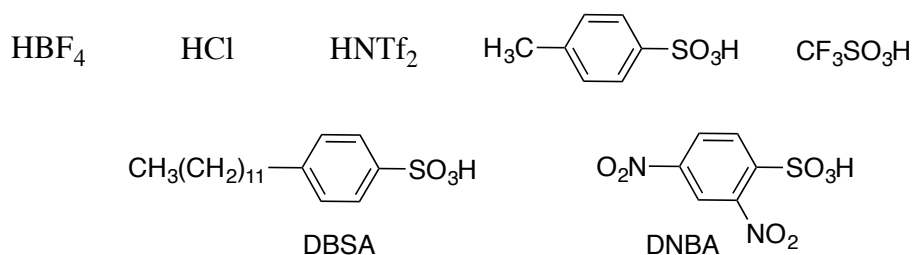


Figura 0.3.

La utilidad en síntesis asimétrica de éstos últimos ha sido muy limitada hasta finales del siglo pasado, cuando se ha investigado los efectos que pudieran producir entornos quirales situados en el contraión o base conjugada, desarrollando así los **ácidos de Brønsted quirales** (Figura 0.4).

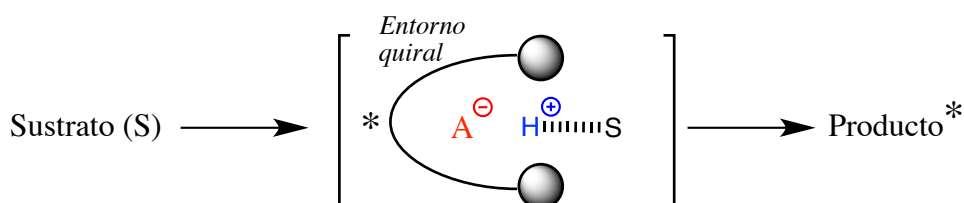


Figura 0.4.

El sustrato es protonado o activado por enlaces de hidrógeno por el catalizador ácido dando lugar a una base conjugada con un entorno quiral que se mantiene próxima al ácido conjugado del sustrato por interacciones iónicas o electrostáticas. La reacción sobre este intermedio asimétrico da lugar al producto final enantioenriquecido.

El primer trabajo que hizo uso de este concepto fue descrito en 1998 por Jacobsen en la reacción de Strecker enantioselectiva catalizada por tioureas quirales.³⁴ Este descubrimiento indicó que los ácidos de Brønsted quirales permiten diferenciar entre las caras enantiotópicas de sustratos de tipo imina vía enlaces de hidrógeno, abriendo así un nuevo camino en la catálisis enantioselectiva sin necesidad de utilizar catalizadores metálicos quirales (ácidos de Lewis). Posteriormente, en 2003, Rawal y colaboradores describieron el uso del TADDOL (tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol) como catalizador ácido de Brønsted quiral de la reacción hetero-Diels-Alder enantioselectiva.³⁵ A pesar de la importancia de ambas aportaciones a la química orgánica, la baja acidez de las tioureas y de alcoholes alifáticos (con valores de pK_a entre 20 y 28 en DMSO) y por lo tanto, su baja capacidad de activación, limitaron su

³³ T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Synlett* **1999**, 1045.

³⁴ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

³⁵ Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146.

aplicación. Para compensar esta limitación, los grupos de Akiyama³⁶ y Terada³⁷ desarrollaron, de forma independiente en 2004, una nueva clase de catalizadores con quiralidad axial y funcionalidades fuertemente ácidas: los **ácidos fosfóricos quirales**³⁸ derivados del BINOL y del [H₈]-BINOL que serán abreviados a lo largo de la presente memoria bajo las siglas BPA (del inglés, *BINOL phosphoric acids*) (Figura 0.5).

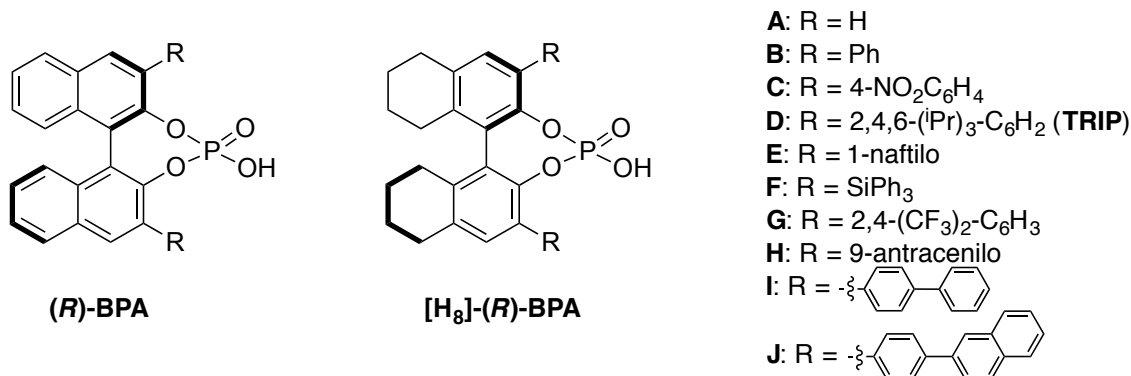


Figura 0.5.

Previamente, el ácido fosfórico quiral (*R*)-BPA-A había sido empleado convencionalmente como agente de resolución quiral.³⁹ Además, el grupo de Inanaga empleó la sal de lantano ML₃, derivada de (*R*)-BPA-A, como catalizador en reacciones de hetero Diels-Alder.⁴⁰ Así, los derivados del BINOL han sido ampliamente utilizados como ligandos quirales en catalizadores metálicos.⁴¹ Sin embargo, los grupos de Akiyama y Terada fueron los primeros en descubrir su excelente actividad catalítica como ácidos de Brønsted quirales. Antes de este descubrimiento, se evaluaron distintos

³⁶ T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566.

³⁷ D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.

³⁸ Para revisiones bibliográficas sobre los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL, véanse: a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999; b) S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909; c) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; d) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5173; e) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097; f) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 31; g) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929; h) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395; i) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262; j) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101; k) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227.

³⁹ Para un ejemplo del uso del (*R*)-BPA-A como agente de resolución quiral, véase: S. H. Wilen, J. Z. Qi, P. G. Williard, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 485.

⁴⁰ a) J. Inanaga, Y. Sugimoto, T. Hanamoto, *New J. Chem.* **1995**, *19*, 707; b) T. Hanamoto, H. Furuno, Y. Sugimoto, J. Inanaga, *Synlett* **1997**, 79; c) H. Furuno, T. Hanamoto, Y. Sugimoto, J. Inanaga, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 49; d) H. Furuno, T. Hayano, T. Kambara, Y. Sugimoto, T. Hanamoto, Y. Tanaka, Y. Z. Jin, T. Kagawa, J. Inanaga, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10509; e) H. Furuno, T. Kambara, Y. Tanaka, T. Hanamoto, T. Kagawa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6129; f) S. Suzuki, H. Furuno, Y. Yokoyama, J. Inanaga, *Tetrahedron:Asymmetry* **2006**, *17*, 504.

⁴¹ Para revisiones bibliográficas sobre el uso del BINOL como reactivo quiral versátil, véanse: a) L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405; b) P. Kočovský, S. Vyskočil, M. Smrčina, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213; c) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.

ácidos orgánicos, desde los ácidos carboxílicos hasta los ácidos sulfínicos, además de los ácidos sulfónicos más fuertes (Figura 0.6).

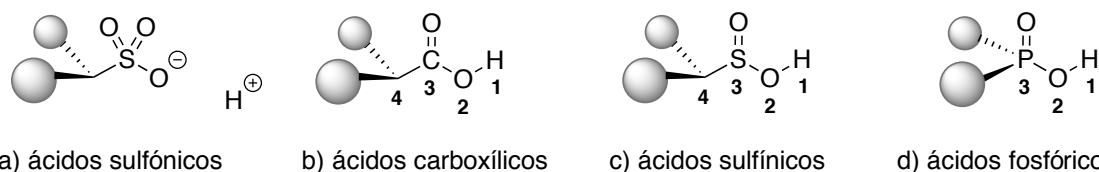


Figura 0.6.

Los ácidos sulfónicos son uno de los catalizadores ácidos más comunes [Figura 0.6 (a)], sin embargo, la acidez de éstos es demasiado elevada para mantener interacciones por enlace de hidrógeno entre el sustrato protonado y la base conjugada, siendo más probable que se generen pares iónicos con mayor separación de carga. Los ácidos carboxílicos y sulfínicos serían buenos candidatos por tener una acidez adecuada [Figura 0.6 (b) y (c)]; sin embargo, el grupo ácido está unido a la estructura quiral a través de un enlace simple lo que genera mucha libertad conformacional, dificultando así el desarrollo de un entorno quiral adecuado. Además, la introducción de sustituyentes en estos ácidos estaría restringida a la posición α , y por lo tanto, a cuatro átomos de distancia del protón que funcionaría como sitio activo para el componente electrofílico. A diferencia de los ácidos anteriores, en los ácidos fosfóricos se podrían introducir dos sustituyentes directamente en el átomo de fósforo distanciados únicamente de tres átomos del protón ácido, restringiendo así la libertad conformacional [Figura 0.6 (d)]. De esta forma, ambos grupos diseñaron, de forma independiente, los ácidos fosfóricos como catalizadores quirales en base a tres puntos: 1) utilización de una fuente quiral fácilmente disponible con simetría C_2 como el (*R*)-BINOL; 2) acidez adecuada para promover la reacción; así, el fosfato es un buen candidato ya que el pK_a de $(EtO)_2P(O)OH$ es 1.3,⁴² similar al del HBF_4 (-0.44),⁴³ que como se ha visto en un trabajo previo de Akiyama,³³ tiene una acidez favorable para activar aldiminas en la reacción de tipo Mannich; y 3) estructura cíclica para impedir la rotación libre de la posición α del centro de fósforo y alcanzar una elevada inducción asimétrica. Con estas premisas, los grupos de Akiyama y Terada desarrollaron los ácidos fosfóricos derivados de (*R*)-BINOL (Figura 0.7).

⁴² L. D. Quin, *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2000; Capítulo 5, p 133.

⁴³ T. N. Sudakova, V. V. Krasnoshchekov, *Zh. Neorg. Khim.* **1978**, 23, 1506.

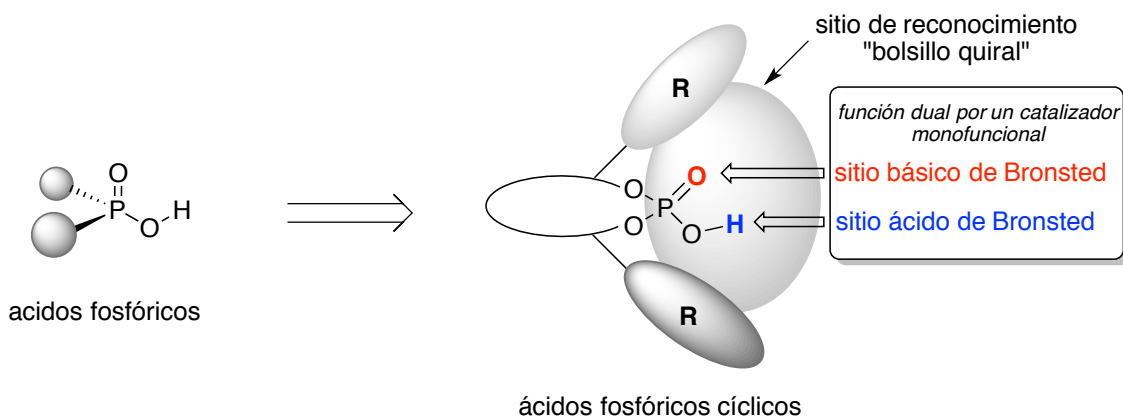


Figura 0.7.

De esta forma, la clasificación de los ácidos de Brønsted quirales podría dividirse en dos categorías: 1) los ácidos de Brønsted neutros, como los derivados de tioureas o TADDOL, también llamados catalizadores por enlace de hidrógeno,⁴⁴ y 2) los ácidos de Brønsted más fuertes, como los derivados del BINOL o ácidos fosfóricos⁴⁵ (Figura 0.8).

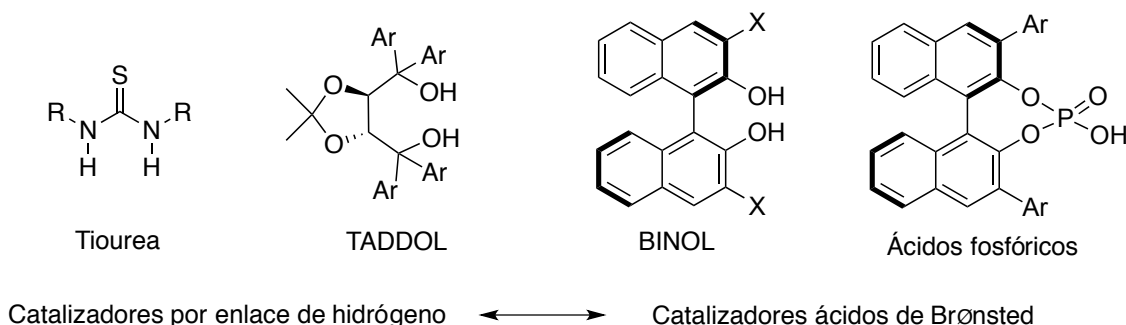


Figura 0.8.

Pero sin duda, los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL (Figura 0.7) destacan por una serie de características innovadoras, además de la acidez adecuada y características de los ácidos fosfóricos ya mencionadas:

1) La variación en la sustitución del esqueleto de BINOL garantiza una amplia quimioteca de catalizadores con diferentes propiedades electrónicas y estéricas (Figura 0.5). Se han descrito diversas metodologías para introducir sustituyentes en las posiciones 3 y 3' del esqueleto binaftilo.⁴⁶ De esta forma, estos sustituyentes R

⁴⁴ Para revisiones bibliográficas de los catalizadores por enlace de hidrógeno, véanse: a) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.

⁴⁵ Para una revisión bibliográfica sobre ácidos de Brønsted fuertes quirales, véase: T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.

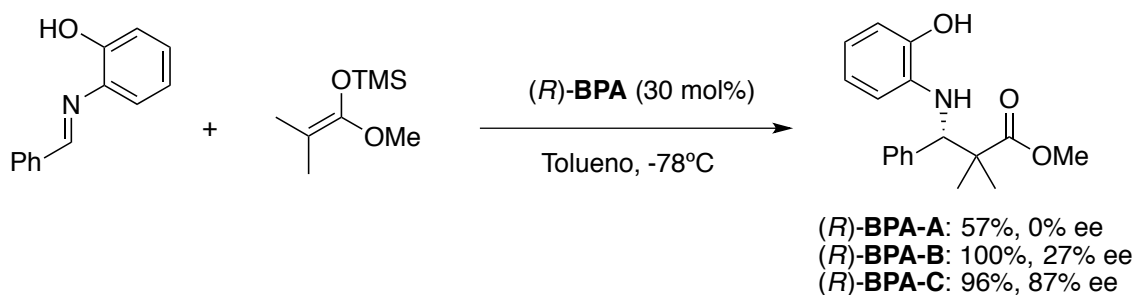
⁴⁶ a) M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, 2189; b) B. Li, P. Chiu, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3932.

ajustables estérica y electrónicamente pueden ser utilizados para crear un entorno quiral apropiado para transformaciones enantioselectivas.

2) A diferencia de otros catalizadores, la función ácida se encuentra muy influenciada por el “bolsillo quiral”, lo que asegura altas enantioselectividades.

3) Por último, la originalidad de estos catalizadores es su capacidad bifuncional que provoca que el grupo fosfato, constituido por un ácido de Brønsted y a su vez por una base de Brønsted, pueda catalizar un mayor número de reacciones de forma eficaz.

De esta forma, los ácidos fosfóricos cíclicos derivados del esqueleto de BINOL fueron escogidos como ácidos de Brønsted quirales por el grupo de Akiyama en la ya estudiada reacción de tipo Mannich con acetales de cetenas sililados con aldiminas (Esquema 0.6).³⁶



Esquema 0.6.

La introducción de grupos aromáticos en las posiciones 3 y 3' del BINOL tiene un efecto beneficioso en la enantioselectividad. Así, la introducción del grupo 4-nitrofenilo (**BPA-C**, Figura 0.5) permite obtener los correspondientes aminoésteres con excelentes enantioselectividades. Esta reacción transcurre a través de la sal de iminio generada a partir de la aldimina y el ácido de Brønsted. Para explicar las buenas enantioselectividades obtenidas, los autores proponen una activación dual que daría lugar a un estado de transición cíclico de nueve miembros constituido por la aldimina y el ácido fosfórico (Figura 0.9).

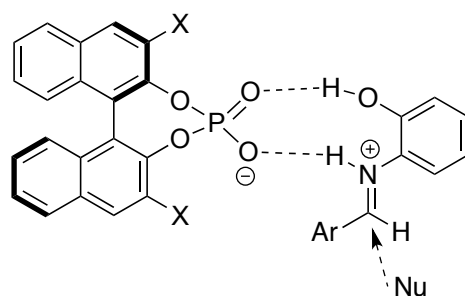
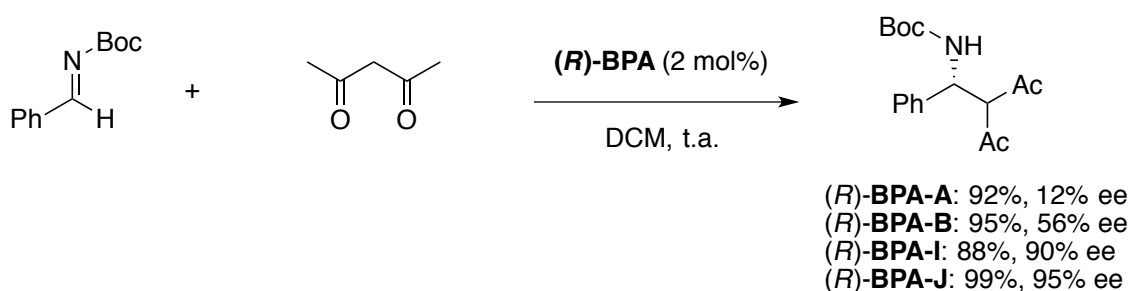


Figura 0.9.

La estructura cíclica de nueve miembros y la interacción por π -stacking entre el grupo 4-nitrofenilo y *N*-arilo fijaría la geometría de la aldimina en el estado de transición permitiendo diferenciar las caras enantiotópicas de ésta y resultando así, en una elevada inducción asimétrica.

Por otro lado, el grupo de Terada, a raíz de los resultados obtenidos por el grupo de Jacobsen con los derivados de tiourea en las reacciones de Strecker y Mannich altamente enantioselectivas, empleó la nueva familia de catalizadores ácidos de Brønsted quirales para llevar a cabo la reacción de Mannich entre diferentes *N*-Boc-iminas aromáticas y acetilacetona utilizando una carga catalítica baja (únicamente 2 mol%) (Esquema 0.7).³⁷

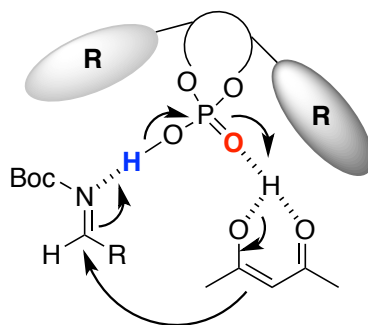


Esquema 0.7.

Los estudios preliminares con **(R)-BPA-A** indicaron que el catalizador puede proporcionar actividad catalítica alta en la reacción de Mannich, así como un entorno quiral al intermedio de reacción. En el *screening* del catalizador, se observó que la sustitución de las posiciones 3 y 3' es esencial para la enantioselectividad pero además, la simple extensión de la sustitución aromática en la dirección *para* mejora drásticamente la enantioselectividad. Así, los derivados de aminas fueron obtenidos con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos con **(R)-BPA-J** (ver Figura 0.5).

Es interesante comentar el mecanismo propuesto por los autores para justificar el modo de activación de estos nuevos catalizadores, reflejando su capacidad bifuncional para activar tanto el electrófilo como el nucleófilo (Figura 0.10).⁴⁷

⁴⁷ I. D. Gridnev, M. Kouchi, K. Sorimachi, M. Terada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 497.



Red de enlaces de hidrógeno bajo un entorno quiral

Figura 0.10.

El catalizador permite reunir ambas especies en el estado de transición a través de enlaces de hidrógeno: el ácido fosfórico activa a la imina a través del protón ácido y el oxígeno básico de Brønsted interacciona con el OH del enol de la acetilacetona. La posterior recombinación de enlaces entre las tres especies da lugar a la formación del producto de Mannich; esto ocurre dentro del entorno quiral del catalizador, lo que justifica las altas enantioselectividades obtenidas.

A raíz de los trabajos pioneros de Akiyama y Terada, los ácidos fosfóricos quirales se han utilizado en la activación de iminas en multitud de reacciones como en la reacción entre iminas y enamidas (denominada aza-eno),⁴⁸ reacción de *aza*-Diels-Alder,⁴⁹ reacción *aza*-Friedel-Crafts de furanos,⁵⁰ amidoalquilaciones de α -diazocarbonilos⁵¹ e hidrogenaciones por transferencia de hidrógenos de cetiminas,⁵² entre muchas otras. No obstante, nos vamos a centrar en la activación enantioselectiva de compuestos carbonílicos por los ácidos de Brønsted quirales.⁵³

b) Modo de activación de los carbonilos y aplicaciones:

Los primeros estudios de los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL se basaron en el desarrollo de reacciones enantioselectivas en donde reactivos electrófilos (aldiminas, cetiminas, aziridinas) eran activados por los ácidos de Brønsted quirales. Más adelante, moléculas con funcionalidades menos básicas como el grupo carbonilo

⁴⁸ a) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254; b) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336.

⁴⁹ T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141.

⁵⁰ D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804.

⁵¹ D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360.

⁵² a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; b) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; c) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.

⁵³ Para una revisión bibliográfica sobre la activación enantioselectiva de carbonilos por ácidos de Brønsted quirales, véase: M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539.

también se estudiaron como sustratos adecuados para la activación electrofílica a través de los ácidos fosfóricos quirales.

Mientras que en el caso de la activación de reactivos electrófilos como las iminas, es muy probable la formación de un par iónico de contacto entre el ácido quiral y el sustrato, en el caso de la activación de un carbonilo, la formación del par iónico de contacto es menos probable debido a la menor basicidad del átomo de oxígeno, dándose un estado dinámico que puede ser descrito como un equilibrio entre la formación de un enlace de hidrógeno y un complejo par iónico de contacto (Figura 0.11).

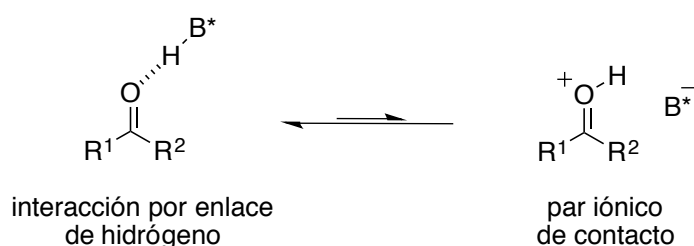


Figura 0.11.

La diferencia de pK_a entre el catalizador ácido de Brønsted y la función carbonilo determina que modo de activación predomina en el equilibrio de las dos especies activadas. Debido a que la interacción del compuesto carbonílico con el ácido de Brønsted es más débil, la estabilización del intermedio resultante es esencial para generar un entorno asimétrico y asegurar un ataque nucleofílico que discrimine las caras diastereotópicas del electrófilo activado.

En el año 2008, el grupo de Terada fue de los primeros en explorar la activación de aldehídos por los ácidos fosfóricos quirales, describiendo la reacción de tipo *aza-eno* enantioselectiva de un glioxalato con enocarbamatos accediendo a β -hidroxi cetonas de forma enantiocontrolada.⁵⁴ Además de glioxalatos, también se emplearon otros sustratos electrofílicos de tipo carbonilo como derivados de 2-formil bifenilos⁵⁵ o de cetonas α,β -insaturadas⁵⁶ en la reacción de Friedel-Crafts de indoles, o la metil vinil cetona en la anulación de tipo Robinson enantioselectiva,⁵⁷ entre muchos otros. Además, el diseño de otros ácidos de Brønsted quirales con funcionalidades más ácidas han permitido ampliar el alcance de los sustratos a compuestos carbonílicos menos reactivos.

⁵⁴ M. Terada, K. Soga, N. Momiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122.

⁵⁵ F. L. Sun, M. Zeng, Q. Gu, S. L. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8709.

⁵⁶ a) H. Y. Tang, A. D. Lu, Z. H. Zhou, G. F. Zhao, L. N. He, C. C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1406; b) E. G. Gutierrez, E. J. Moorhead, E. H. Smith, V. Lin, L. K. G. Ackerman, C. E. Knezevic, V. Sun, S. Grant, A. G. Wenzel, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3027; c) A. Scettri, R. Villano, M. R. Acocella, *Molecules* **2009**, *14*, 3030; d) T. Sakamoto, J. Itoh, K. Mori, T. Akiyama, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5448.

⁵⁷ T. Akiyama, T. Katoh, K. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4226.

c) Otros ácidos de Brønsted quirales:

En paralelo al desarrollo de los ácidos fosfóricos derivados del BINOL, han aparecido en la bibliografía otros catalizadores más activos o más voluminosos con el objetivo de ampliar el alcance de la reacciones que pueden catalizar.⁵⁸ Ejemplos representativos de ello son, entre otros, los ácidos fosfóricos derivados del TADDOL,⁵⁹ del VAPOL⁶⁰ o del SPINOL⁶¹ proporcionando un entorno quiral diferente; o las triflamidas⁶² y los ácidos fosforodiamídicos⁶³ como catalizadores más activos (Figura 0.12).

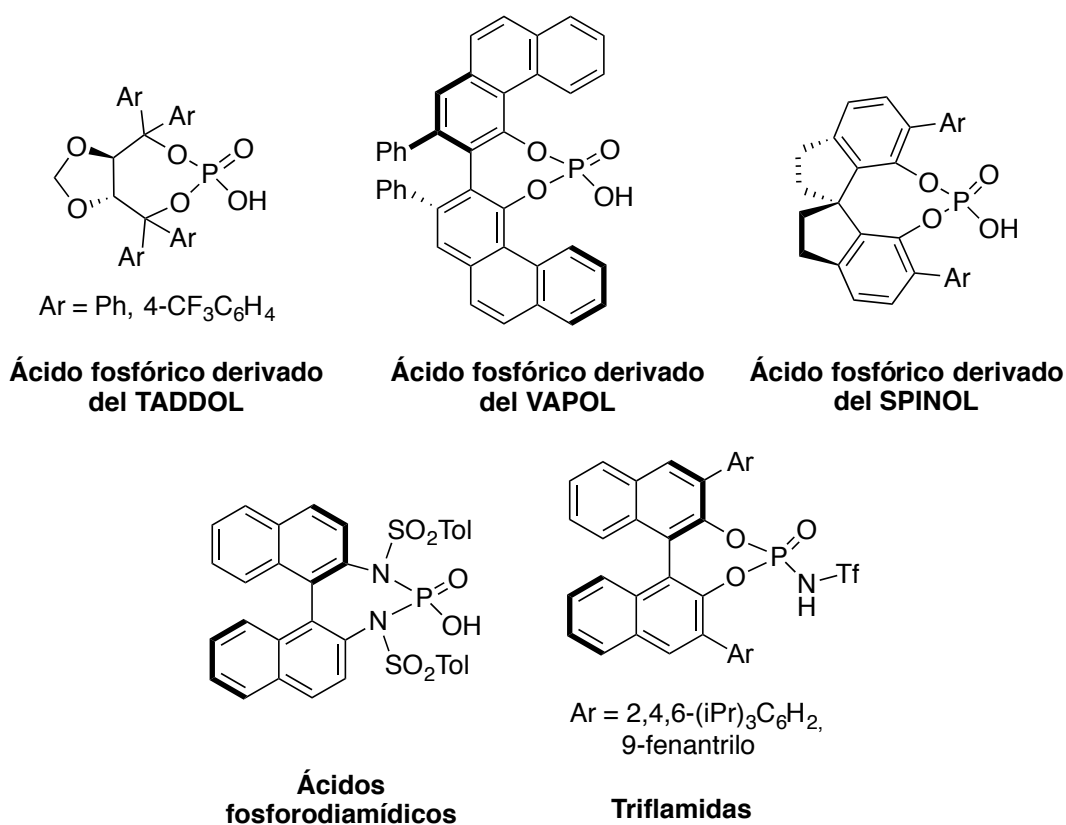


Figura 0.12.

⁵⁸ Para una revisión bibliográfica sobre el desarrollo de nuevos ácidos de Brønsted quirales de tipo binaftilo, véase: S. Schenker, A. Zamfir, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209.

⁵⁹ T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1523.

⁶⁰ G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15696.

⁶¹ a) I. Coric, S. Mueller, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17370; b) F. Xu, D. Huang, C. Han, W. Shen, X. Lin, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8677.

⁶² a) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626; b) M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2097.

⁶³ M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Synlett* **2006**, 133.

0.1.4. Síntesis Orientada a la Diversidad (SOD).

Antes de pasar a los objetivos generales, se va a introducir el concepto de *síntesis orientada a la diversidad* en el cual se enmarcarán los tres primeros capítulos de la presente Tesis Doctoral.

La secuenciación del genoma humano ha ayudado a los científicos a un mejor entendimiento de la vida a nivel molecular. La elucidación de la función de los genes ha sido posible mediante el acceso a moléculas pequeñas moduladoras de los correspondientes productos genéticos (las proteínas)⁶⁴ pero se estima que sólo el 10% del genoma humano codifica proteínas apropiadas para ser moduladas químicamente y únicamente alrededor de 1000 de esas proteínas han encontrado la molécula pareja capaz de perturbar su función.⁶⁵ Por lo tanto, el acceso a colecciones de compuestos con diversas actividades biológicas puede ser beneficioso para la identificación de nuevos moduladores biológicos.⁶⁶ Sin embargo, en los últimos años la escasez de diversidad estructural de las colecciones de compuestos ha limitado el número de moléculas nuevas que han aparecido en el mercado debido al reducido espacio biológico accesible por esas moléculas. Esto deja una larga sección de potenciales moléculas objetivo (factores de transcripción, ARN reguladores, interacciones proteína-proteína o proteína-ADN) relativamente inexplorada en el ámbito del descubrimiento/desarrollo de fármacos. Hasta ahora, las fuentes potenciales de diversidad molecular habían sido los productos naturales o las librerías combinatorias; sin embargo, el aislamiento de un producto natural específico puede ser un proceso complicado y por otro lado, la síntesis total puede ser de extrema dificultad y conllevar mucho tiempo. En cuanto a las librerías comerciales combinatorias, son una fuente alternativa pero presentan una diversidad estructural limitada dentro de una librería particular.

En este contexto, a lo largo de la última década se ha desarrollado la *síntesis orientada a la diversidad* (SOD)^{67,68} que ha atraído la atención tanto de los sectores académicos como industriales. Su objetivo es la preparación de una amplia colección de compuestos, con diversas estructuras moleculares en el espacio químico, para

⁶⁴ D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 472.

⁶⁵ C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855.

⁶⁶ S. L. Schreiber, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1127.

⁶⁷ a) S. L. Schreiber, *Science*. **2000**, *287*, 1964; b) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46; c) S. L. Schreiber, *Nature*, **2009**, *457*, 153.

⁶⁸ Para revisiones bibliográficas recientes sobre la síntesis orientada a la diversidad, véanse: a) C. Serba, N. Winssinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4195; b) P. MacLellan, A. Nelson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2383; c) C. J. O'Connor, H. S. G. Beckmann, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4444.

maximizar así las probabilidades de descubrir un nuevo fármaco apropiado; esto contrasta con la estrategia inversa llamada *síntesis orientada a un objetivo* o “*target*” (SOT) fundada en una lógica paralela (Figura 0.13). Para alcanzar ese conjunto de compuestos con diversidad de estructuras, la síntesis orientada a la diversidad se basa en el desarrollo de nuevas estrategias que conduzcan a la síntesis eficiente de colecciones de moléculas que tengan diversidad en los sustituyentes, diversidad de esqueletos y diversidad estereoquímica de manera análoga a la naturaleza, con coordenadas específicas en el espacio químico. Idealmente, dichas estrategias sintéticas deberían dar lugar a compuestos con la posibilidad de conectar distintos sustituyentes en una segunda fase de *post-screening*, y de ese modo poder afinar la estructura de una posible molécula moduladora de una proteína sobre la base de las exigencias biológicas.

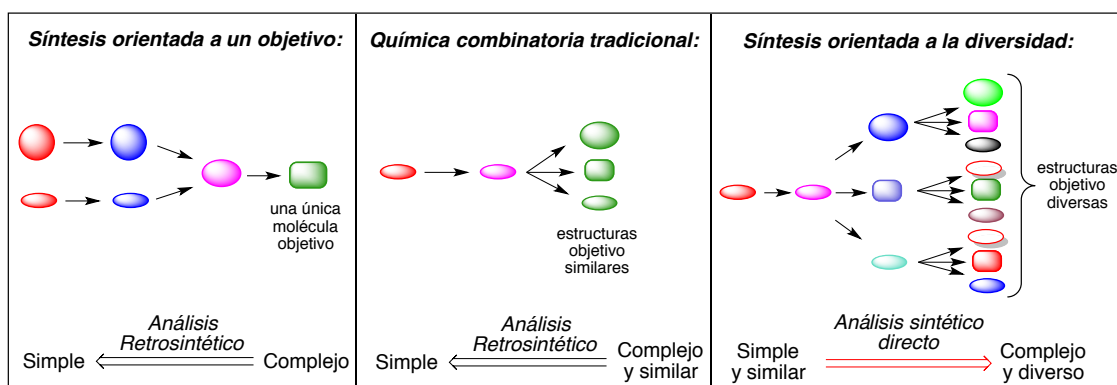
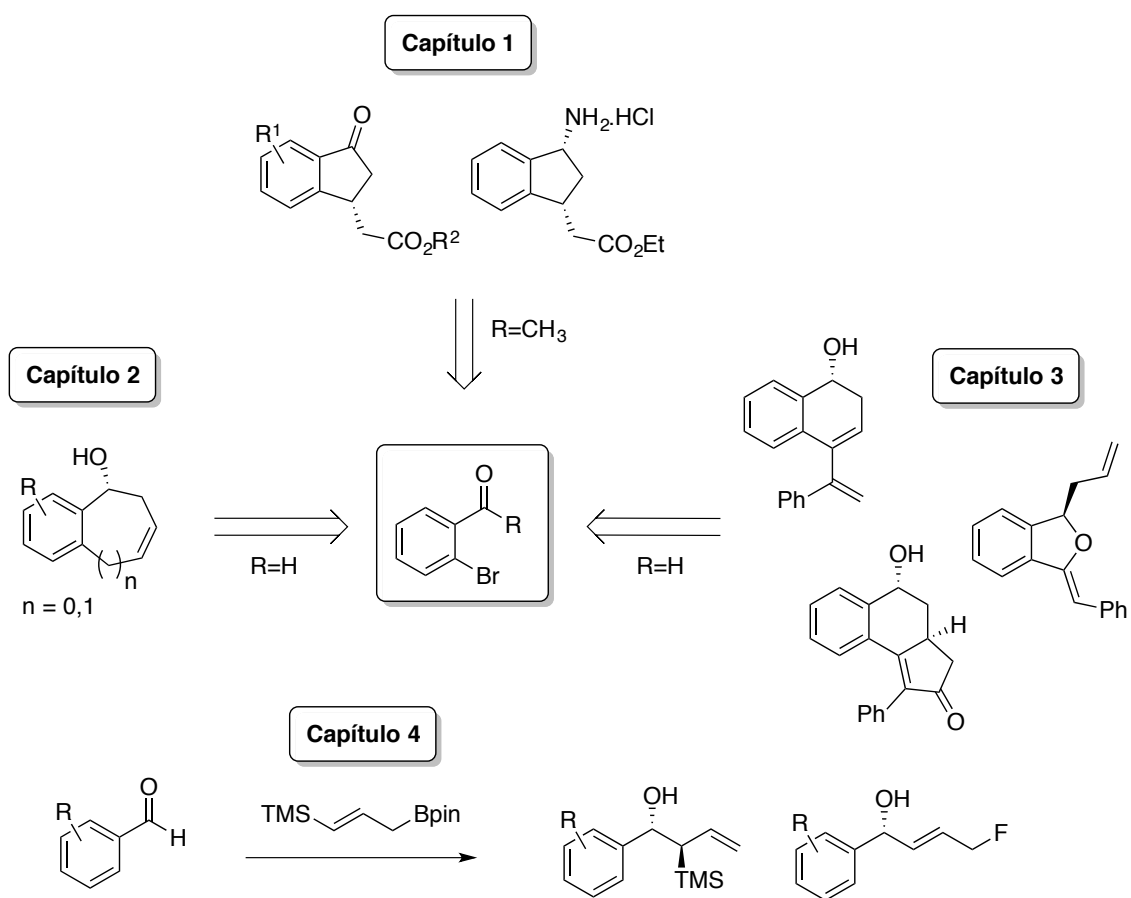


Figura 0.13.

0.2. OBJETIVOS GENERALES

Teniendo en cuenta estos antecedentes y dada la importancia de la síntesis asimétrica en la química orgánica, los objetivos de la presente Tesis Doctoral se centran, por un lado, en el diseño de estrategias para la síntesis enantioselectiva de carbociclos benzofusionados aplicando los principios de la SOD (capítulos 1-3); y por otro lado, en el estudio del uso de reactivos de alilboración funcionalizados en catálisis asimétrica por primera vez (capítulo 4) (Esquema 0.8).



Esquema 0.8.

De este modo, la estructura de la memoria que se presenta a continuación queda organizada en los siguientes capítulos:

Capítulo 1: *Síntesis asimétrica de indanonas via reacción de Michael intramolecular de N-terc-butilsulfinil cetiminas.*

En este primer capítulo, se estudiará la reactividad de *N-terc-butilsulfinil* cetiminas sustituidas en la posición *orto* con un aceptor de Michael frente al reactivo de Ruppert-Prakash.

Capítulo 2: *Síntesis asimétrica de alcoholes homoalílicos cíclicos benzofusionados: alilboración catalizada por un ácido de Brønsted quiral / Metátesis por cierre de anillo sobre o-vinilbenzaldehídos.*

Se pretende diseñar una nueva metodología tándem alilboración enantioselectiva catalizada por (*R*)-TRIP / Metátesis por cierre de anillo en condiciones de *relay catalysis*. De esta forma, se sintetizaran alcoholes homoalílicos benzofusionados quirales de 6 y 7 miembros.

Capítulo 3: *Síntesis enantioselectiva de alcoholes benzofusionados en el marco de la síntesis orientada a la diversidad (SOD).*

En este capítulo, se extenderá el estudio de la reacción de alilboración asimétrica realizado en el capítulo anterior a sustratos estructuralmente relacionados como los *o*-alquinilbenzaldehídos. Además, se explorará la reactividad de los intermedios quirales altamente funcionalizados obtenidos.

Capítulo 4: *Aplicación de ésteres alilborónicos funcionalizados en catálisis asimétrica.*

Por último, se desarrollará una nueva metodología con el éster alilborónico funcionalizado con grupos sililados en posición γ que daría lugar a compuestos bifuncionalizados con dos estereocentros consecutivos, intermedios que a su vez podrán participar en otras transformaciones como la fluoración alílica o la metátesis por cierre de anillo. Cabe destacar que el uso de alilboronatos funcionalizados en catálisis asimétrica es totalmente inédito.

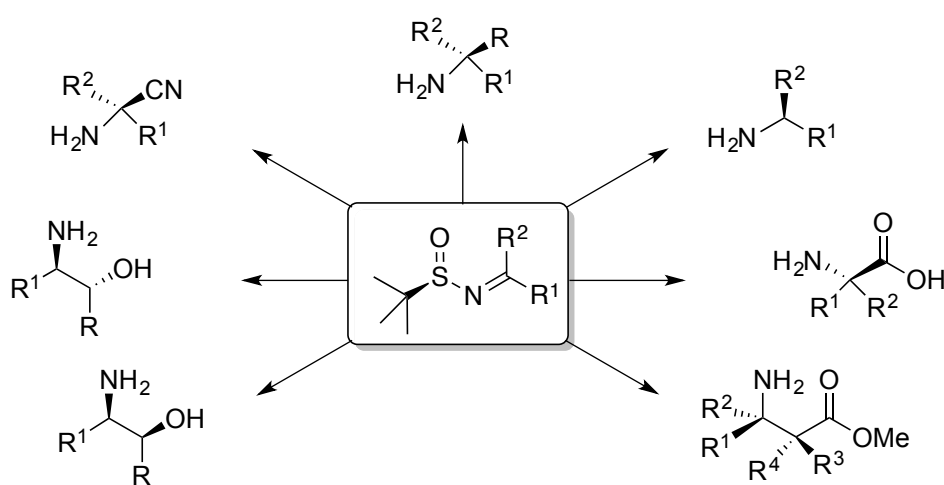
La presente Tesis Doctoral se enmarca en un estudio más amplio de *síntesis orientada a la diversidad*, por lo que en cada capítulo se definirá el marco en el que se ha desarrollada cada una de las metodologías.

Capítulo 1:

Síntesis asimétrica de indanonas *via* reacción de Michael intramolecular de *N*-terc-butilsulfinil cetiminas.

1.1. INTRODUCCIÓN

El auxiliar quiral de Ellman ha sido utilizado ampliamente para la síntesis asimétrica de un gran número de compuestos de tipo amina, constituyendo éste un equivalente quiral de amonio. Así, las *N-tert*-butilsulfinilimas permiten a través de adiciones 1,2 la obtención estereoselectiva de una amplia variedad de estructuras de tipo amina como aminas α -sustituidas ó α,α -disustituidas, α - ó β -amino ácidos, 1,2-amino alcoholes, 1,3-aminoalcoholes, aminas alílicas o homoalílicas, aminas propargílicas, 1,2-diaminas y aziridinas entre muchas otras (Esquema 1.1).^{11,69}



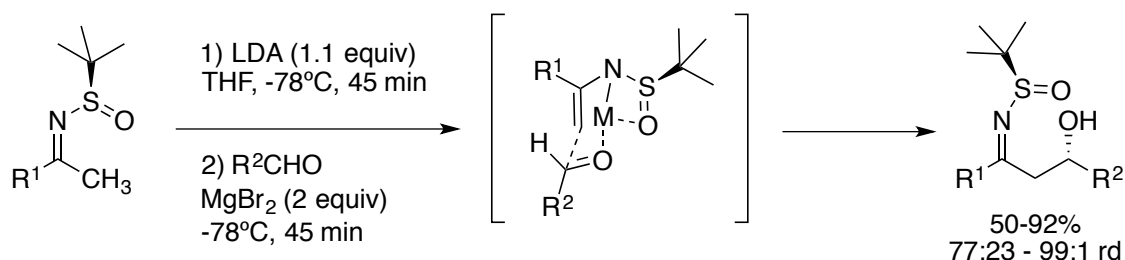
Esquema 1.1.

⁶⁹ Para ejemplos recientes de adiciones 1,2 a *N-tert*-butilsulfinil iminas, véanse: a) L. Wu, C. Xie, H. Mei, V. A. Soloshonok, J. Han, Y. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4620; b) O. S. do Rego Barros, J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6898; c) W. Ye, L. Zhang, C. Ni, J. Rong, J. Hu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10596.

1.2. ANTECEDENTES

1.2.1. Funcionalización de las *N-terc*-butanosulfiniminas *via* intermedios de tipo metaloenanima.

A la reactividad típica de las sulfiniminas vista en el apartado anterior, también cabe añadir la funcionalización de la posición α de la *N-terc*-butilsulfinil imina a través de intermedios de tipo metaloenamina utilizando diversos electrófilos. El primer ejemplo de aplicación de las metaloenaminas derivadas de las *N*-sulfinil iminas fue descrito en 2002 por Ellman y colaboradores para su adición diastereoselectiva a aldehídos dando lugar a β -hidroxi *N-terc*-butilsulfiniminas (Esquema 1.2).⁷⁰ Mientras que la reacción en ausencia de aditivo metálico dio lugar al producto esperado con un diastereocontrol moderado (86:14), la reacción en presencia de MgBr_2 permite acceder al producto de adición con elevado diastereocontrol. Los autores proponen que esto es debido al uso de un metal que forma un enlace más covalente, resultando así en una diastereoselectividad mayor. Si se asume que en la reacción tiene lugar una interacción metal-nitrógeno, la estereoselectividad observada podría ser explicada mediante un estado de transición de tipo Zimmerman-Traxler.

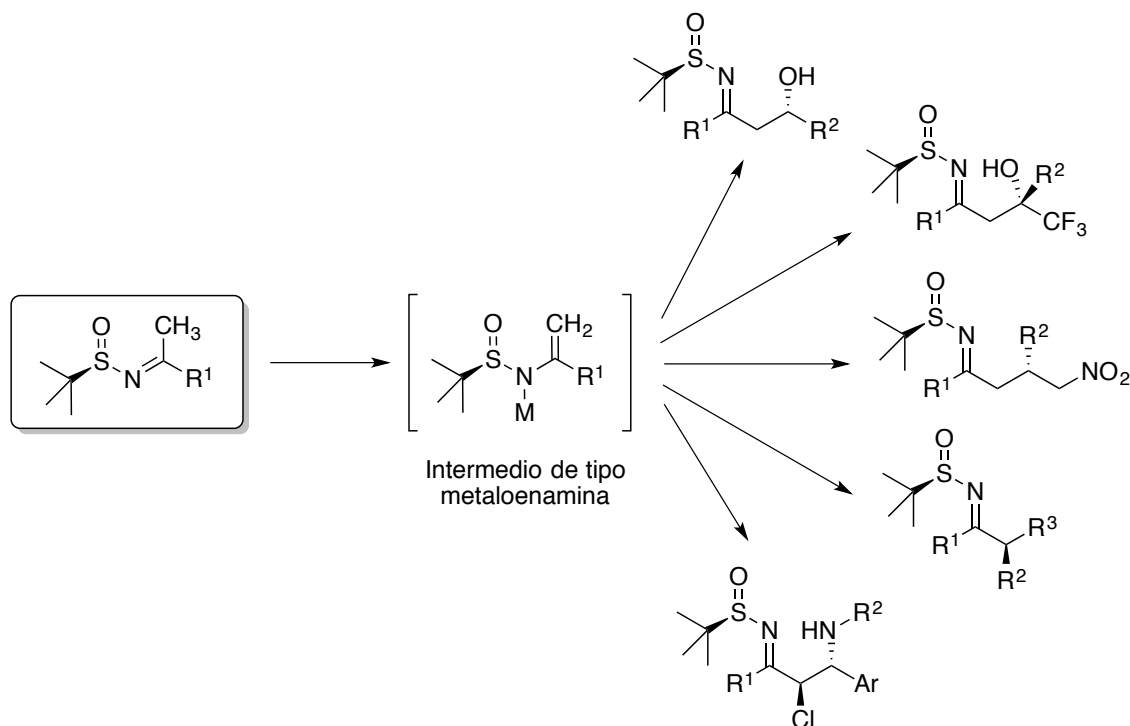


Esquema 1.2.

Asimismo, la reducción altamente estereoselectiva y la hidrólisis de las β -hidroxi *N-terc*-butilsulfiniminas permitió la obtención de *sin*- y *anti*-1,3-amino alcoholes, y β -hidroxi cetonas, respectivamente.

⁷⁰ a) T. Kochi, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518; b) T. Kochi, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276.

Posteriormente, la generalización de las adiciones 1,2 de la *N*-sulfinil metaloenamina permitió incluir otros electrófilos como compuestos carbonílicos,⁷¹ sistemas α,β -insaturados,⁷² haluros de alquilo⁷³ o iminas,⁷⁴ accediendo así a diversos compuestos α -funcionalizados (Esquema 1.3).



Esquema 1.3.

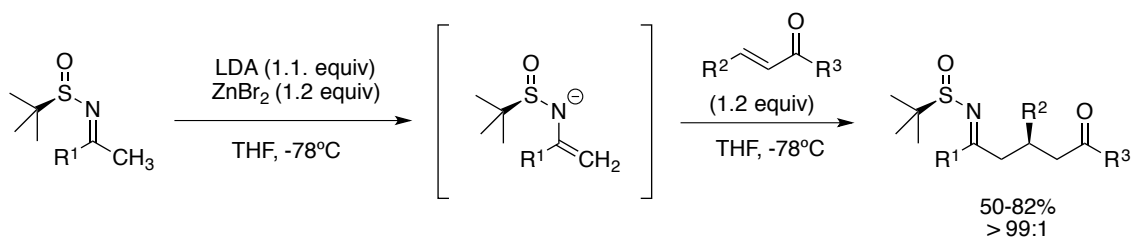
Sin embargo, la adición de Michael de las *N*-sulfinil metaloenaminas a cetonas α,β -insaturadas es un reto para la química orgánica debido al fuerte carácter electrón-dador del grupo sulfinilo que atenúa la nucleofilia de la metaloenamina, unido a la desprotonación competitiva de las cetonas o ésteres α,β -insaturados. En 2005, Ellman y Peltier consiguen afrontar este reto e incluir las cetonas α,β -insaturadas como electrófilos adecuados (Esquema 1.4).⁷² Cuando utilizan LDA como base, únicamente consiguen rendimientos moderados; mientras que el uso de ZnBr_2 como aditivo permite evitar la desprotonación competitiva del aceptor de Michael, obteniendo los productos de adición de Michael en su variante intermolecular con buenos rendimientos y elevada diastereoselectividad.

⁷¹ a) Z.-J. Liu, Y.-Q. Mei, J.-T. Liu, *Tetrahedron* **2006**, *63*, 855; b) M. Priede, M. Kazak, T. Kalnins, K. Shubin, E. Suna, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3715.

⁷² H. M. Peltier, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7342.

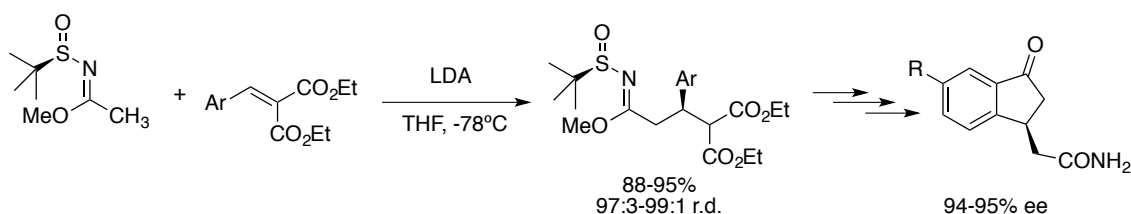
⁷³ a) T. Kochi, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652; b) F. Colpaert, S. Mangelinckx, G. Verniest, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3792; c) F. Colpaert, S. Mangelinckx, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 234.

⁷⁴ a) F. Colpaert, S. Mangelinckx, N. De Kimpe, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1904; b) F. Colpaert, S. Mangelinckx, S. De Brabandere, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2204.



Esquema 1.4.

Recientemente, *Liu et al*⁷⁵ estudiaron el uso de metaloenanimas más nucleofílicas como son las derivadas de los *N*-sulfinil imidatos y diésteres α,β -insaturados más electrófilos con el fin de facilitar la reacción de adición de Michael. De hecho, consiguen llevar a cabo la reacción de Michael diastereoselectiva sin necesidad de añadir un aditivo obteniendo rendimientos excelentes (Esquema 1.5).



Esquema 1.5.

A partir de los productos de adición de Michael, se han podido obtener indanonas 3-sustituidas quirales por simple desprotección del auxiliar quiral, descarboxilación y reacción de Friedel-Crafts.

1.2.2. Reacción de Michael asimétrica intramolecular.

La reacción de Michael constituye uno de los métodos más sencillos y directos para la formación de enlaces C-C en síntesis orgánica.⁷⁶ La primera reacción de Michael fue descrita por Arthur Michael en 1887⁷⁷ y consiste en la adición 1,4 de un carbanión estabilizado (*dador* de Michael) al átomo de carbono β de un doble enlace (*aceptor* de Michael) que debe su carácter electrófilo a la presencia como sustituyente de un grupo atractor de electrones. Las reacciones de los aceptores de Michael con nucleófilos de oxígeno, nitrógeno y azufre no son estrictamente reacciones de Michael pero se llaman con frecuencia reacciones de tipo Michael.

Se han descrito con éxito una gran variedad de adiciones de Michael a compuestos carbonílicos α,β -insaturados para la formación de enlaces C-C en su

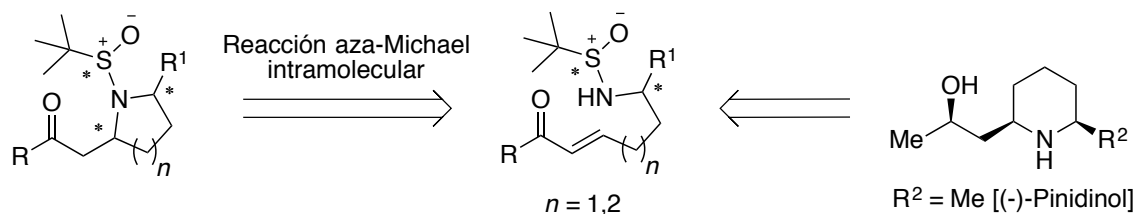
⁷⁵ J. Wang, Y. Zhou, L. Zhang, Z. Li, X. Chen, H. Liu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1508.

⁷⁶ P. Pelmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1992.

⁷⁷ A. Michael, *Prakt. J. Chem.* **1887**, *36*, 349.

versión asimétrica intermolecular basadas en el uso de auxiliares quirales,^{72,78} catálisis por metales de transición y organocatálisis.⁷⁹ Sin embargo, la variante asimétrica intramolecular no es tan común, siendo escasos los ejemplos basados en el uso de auxiliares quirales.⁸⁰

Un trabajo reciente a destacar es el llevado a cabo por nuestro grupo de investigación en el que llevan a cabo la primera reacción *aza*-Michael intramolecular asimétrica utilizando las *N*-*tert*-butilsulfinil iminas como fuente de nitrógeno y quiralidad (Esquema 1.6).⁸¹ La metodología desarrollada permite la obtención diastereoselectiva de pirrolidinas y piperidinas con uno o dos estereocentros, además de aplicarse a la síntesis del alcaloide derivado de piperidina (-)-pinidinol y su análogo trifluorometilado.



Esquema 1.6.

Se ha observado una inversión de la diastereoselectividad según se lleve a cabo la reacción bajo catálisis básica (secuencia por pasos, metátesis cruzada seguida de ciclación de tipo Michael catalizada por una base) o catálisis ácida (secuencia en condiciones tándem).

Además de la estrategia basada en auxiliares quirales, en los últimos años han aparecido algunos ejemplos de reacciones de Michael intramoleculares de aldehídos mediadas por organocatalizadores.⁸² Los primeros ejemplos fueron descritos por los grupos de *List*⁸³ y *Hayashi*⁸⁴ en el año 2004. Ambos autores describen la reacción de

⁷⁸ Para ejemplos recientes, véanse: a) T. Yamamoto, S. Ohno, S. Niwa, M. Tokumasu, M. Hagihara, H. Koganei, S.-I. Fujita, T. Takeda, Y. Saitou, S. Iwayama, A. Takahara, S. Iwata, M. Shoji, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3317; b) J. L. García Ruano, E. Torrente, A. M. Martín-Castro, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 647; c) X. Pan, Z. Liu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4602.

⁷⁹ Para revisiones bibliográficas sobre adiciones de Michael enantioselectivas catalíticas, véanse: a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171; b) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688.

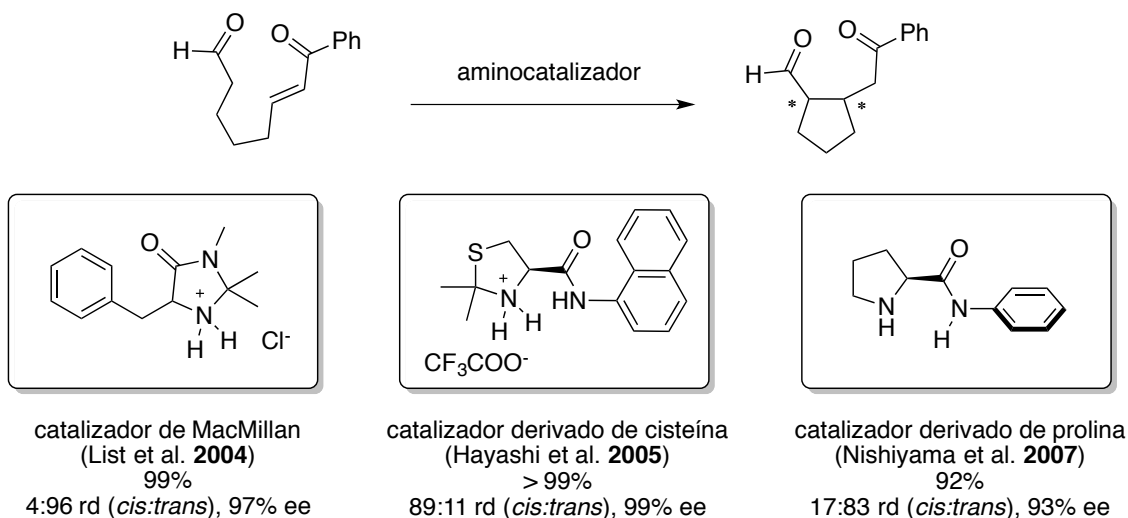
⁸⁰ Para reacciones de Michael asimétricas intramolecular mediadas por cantidades estequiométricas de un promotor quiral o auxiliar, véanse: a) D. A. Evans, M. T. Bilodeau, T. C. Somers, J. Clardy, D. Cherry, Y. Kato, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5750; b) D. Enders, H. J. Scherer, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1664; c) M. G. Banwell, D. A. S. Beck, J. A. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 157.

⁸¹ S. Fustero, S. Monteagudo, M. Sánchez-Roselló, S. Flores, P. Barrio, C. del Pozo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9835.

⁸² Para una revisión bibliográfica de reacciones de ciclación y cicloadición asimétricas organocatalíticas, véase: A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703.

⁸³ M. T. H. Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958.

Michael intramolecular enantioselectiva de aldehídos mediante el uso de aminocatalizadores para la síntesis asimétrica de ciclopentanos disustituidos con buenos rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades (Esquema 1.7).

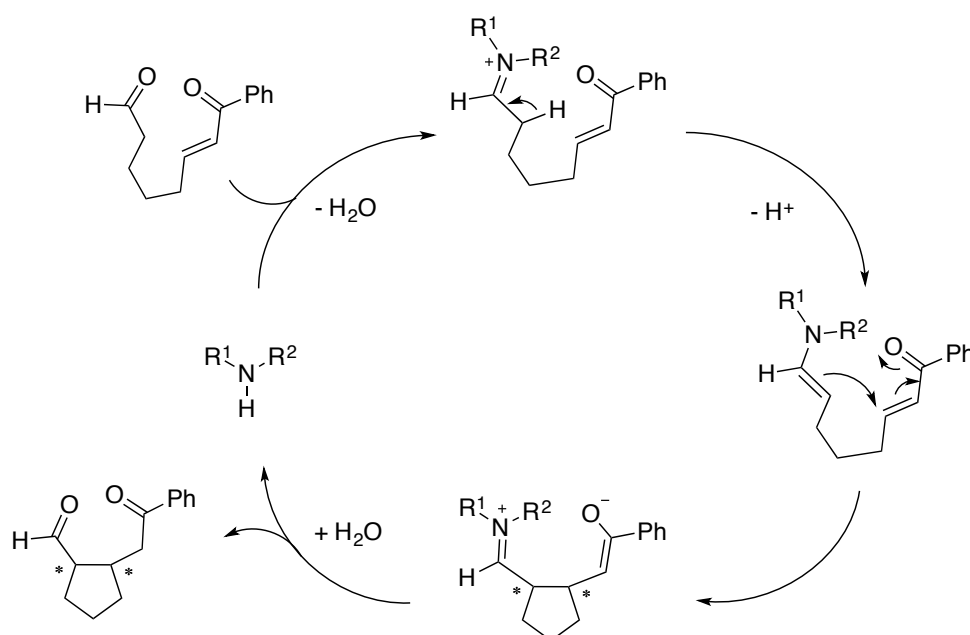


Esquema 1.7.

Cabe destacar que mientras que la reacción con el catalizador de MacMillan genera estereoselectivamente el isómero *trans* con excelentes enantioselectividades, el catalizador descrito por Hayashi da lugar al isómero *cis*. El estudio de la reacción a diferentes tiempos indicó que el isómero *cis* es el producto cinético, mientras que el *trans* es el termodinámicamente más estable. De este modo, utilizando las condiciones descritas por Hayashi, se pueden obtener ambos isómeros sin pérdida de pureza óptica.

Para ambas reacciones se propuso un mecanismo de tipo catálisis enamínica (Esquema 1.8); si bien, no se puede descartar la participación de un mecanismo de activación dual que implica catálisis enamínica – sal de iminio, o incluso un mecanismo hetero-Diels-Alder de demanda electrónica inversa.

⁸⁴ Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Tamura, H. Yamaguchi, R. Masui, M. Shoji, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028.



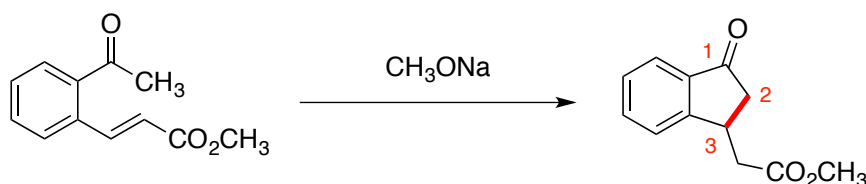
Esquema 1.8.

Asimismo, el grupo de *Nishiyama* llevó a cabo la misma reacción utilizando anilidas derivadas de prolina (Esquema 1.7).⁸⁵ Más adelante, *Scheidt et al* describieron por primera vez que los carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs) son catalizadores altamente selectivos de la reacción de Michael intramolecular de enales.⁸⁶

Como podemos observar, en todos los ejemplos de adición asimétrica de Michael intramolecular descritos hasta ahora el dador de Michael es un aldehído.⁸⁷

1.2.3. Síntesis asimétrica de indanonas 3-sustituídas.

Una aplicación directa de la adición de Michael intramolecular es la síntesis del esqueleto de indanona (Esquema 1.9).⁸⁸



Esquema 1.9.

El interés por la subestructura de tipo *indanona* viene dado por los numerosos productos naturales⁸⁹ y compuestos farmacológicos⁹⁰ que presentan dicho esqueleto.

⁸⁵ M. Kikuchi, T. Inagaki, H. Nishiyama, *Synlett* **2007**, 1075.

⁸⁶ E. M. Phillips, M. Wadamoto, A. Chan, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3107.

⁸⁷ Para uno de los pocos ejemplos de reacción de Michael asimétrica intramolecular con cetonas, véase: Y. Hirai, T. Terada, T. Yamazaki, T. Momose, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 509.

⁸⁸ R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin. The Intramolecular Michael Reaction. *Organic Reactions*, Editor L. A. Paquett, *47*, John Wiley and sons; New York: **1995**, p 315.

Así, las indanonas 3-sustituídas quirales no son únicamente componentes estructuralmente importantes de diversos compuestos farmacéuticos, sino que constituyen intermedios versátiles en química medicinal para la síntesis de numerosos productos naturales, los cuales pertenecen a la familia de los polifenoles derivada del *resveratrol* (Figura 1.1). Algunos ejemplos representativos incluyen la familia de las pterosinas⁹¹ (*pterosina B* aislada de *pteris ensiformis* y *pterosina C*, conocidas por sus actividades citotóxicas y antibacterianas); el *Taiwaniaquinol B*⁹² aislado de *Taiwania cryptomerioides* con actividad aromataza inhibitoria y antitumoral; la *tripartina*⁹³ con actividad inhibidora de las histonas desmetilasas aislada de una bacteria asociada a la larva del escarabajo pelotero, o el *pauciflorol F*,⁹⁴ entre muchos otros (Figura 1.1).

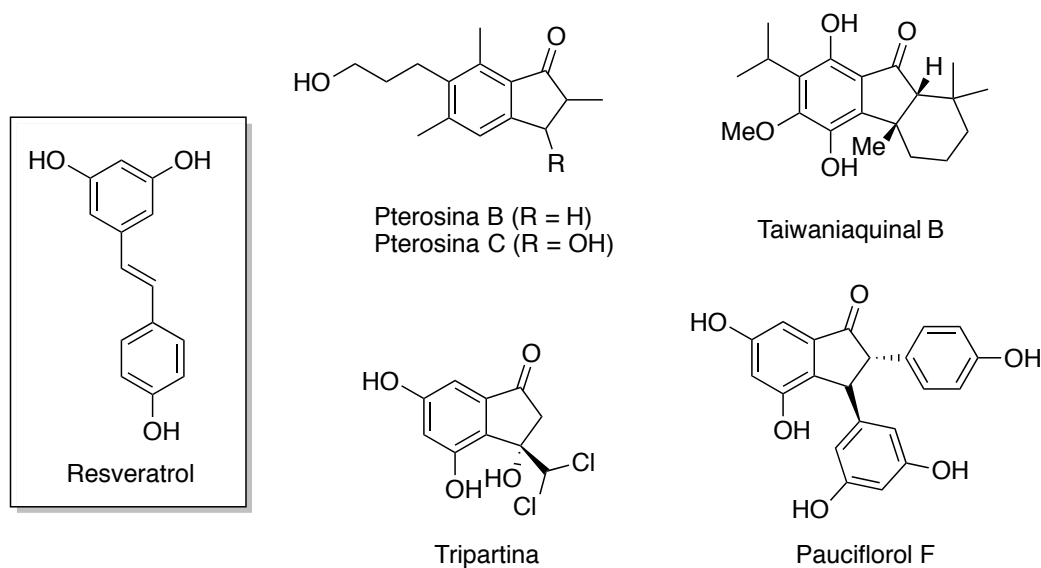


Figura 1.1.

⁸⁹ Para algunos productos naturales representativos, véanse: a) D. G. Nagle, Y.-D. Zhou, P. U. Park, V. J. Paul, I. Rajbhandari, C. J. G. Duncan, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1431; b) S. A. Snyder, A. L. Zografos, Y. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8186; c) T. Okpekon, M. Millot, P. Champy, C. Gleye, S. Yolou, C. Bories, P. Loiseau, A. Laurens, R. Hocquemiller, *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 909.

⁹⁰ Para algunos productos farmacéuticos relevantes, véanse: a) U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446; b) H. Sugimoto, Y. Iimura, Y. Yamanishi, K. Yamatsu, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4821; c) W. M. Clark, A. M. Tickner-Eldridge, G. K. Huang, L. N. Pridgen, M. A. Olsen, R. J. Mills, I. Lantos, N. H. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4550; d) C. D. Duarte, E. J. Barreiro, C. A. Fraga, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1108

⁹¹ S. J. Uddin, T. L. H. Jason, K. D. Beattie, I. D. Grice, E. Tiralongo, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2010.

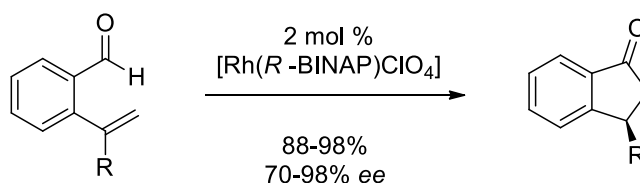
⁹² a) X. Liao, L. M. Stanley, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2088; b) R. Tapia, J. J. Guardia, E. Alvarez, A. Haidour, J. M. Ramos, R. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Alvarez-Manzaneda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 573; c) J. Deng, R. Li, Y. Luo, J. Li, S. Zhou, Y. Li, J. Hu, A. Li, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2022.

⁹³ S.-H. Kim, S. H. Kwon, S.-H. Park, J. K. Lee, H.-S. Bang, S.-J. Nam, H. C. Kwon, J. Shin, D.-C. Oh, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1834.

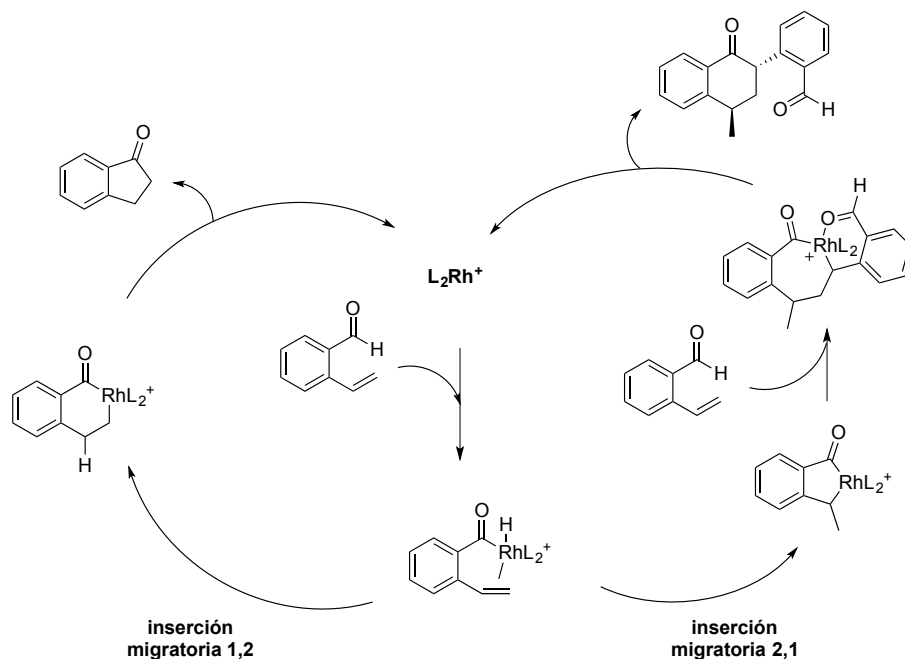
⁹⁴ a) B. H. Lee, Y. L. Choi, S. Shin, J.-N. Heo, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6611; b) K. J. Kerr, M. Miletic, N. Manchala, J. M. White, B. L. Flynn, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4118.

Debido al interés mostrado por este tipo de estructuras por parte de la comunidad sintética, en estos últimos años se han desarrollado varias metodologías para la introducción de quiralidad en la posición 3 del esqueleto de indanonas basadas en transformaciones asimétricas catalizadas por metales de transición⁹⁵ como el rodio, el paladio o el cobalto, además de la ciclación de Friedel-Crafts a partir de ácidos carboxílicos quirales basada en el uso del auxiliar quiral de Ellman (ver Esquema 1.5).⁷⁵

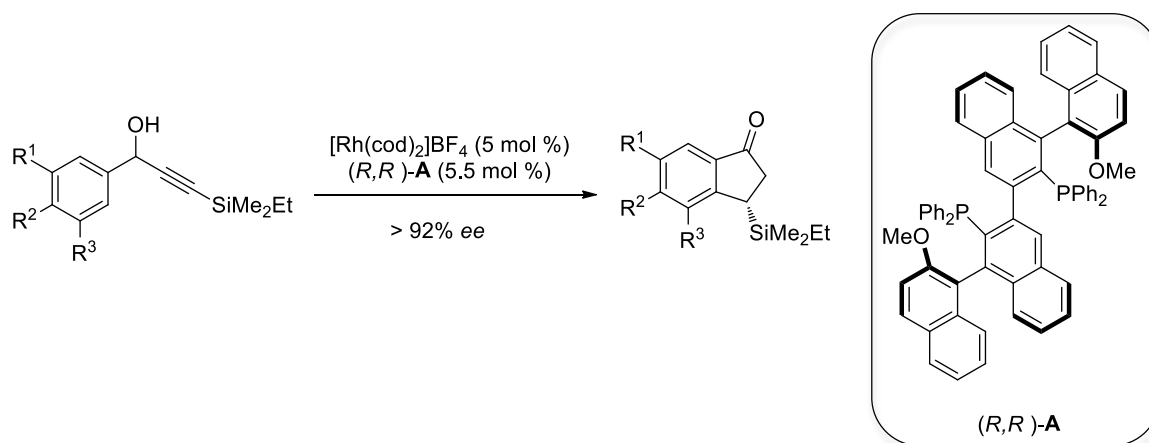
Una de las primeras metodologías desarrolladas fue la hidroacilación intramolecular de 2-formil estirenos descrita por *Morehead et al*^{95a} en 2005 que permite acceder a indanonas quirales 3-sustituidas utilizando un catalizador de rodio quiral (Esquema 1.10). Los autores proponen un mecanismo en el cual la inserción migratoria puede darse en el sentido 1,2 que conduce a la indanona deseada o en el sentido 2,1 dando lugar a un dímero. La concentración del sustrato juega un papel importante, lo que está en acuerdo con el mecanismo propuesto. Adicionando lentamente el sustrato, es posible evitar la formación del dímero y conseguir excelentes rendimientos y enantioselectividades de las correspondientes indanonas.

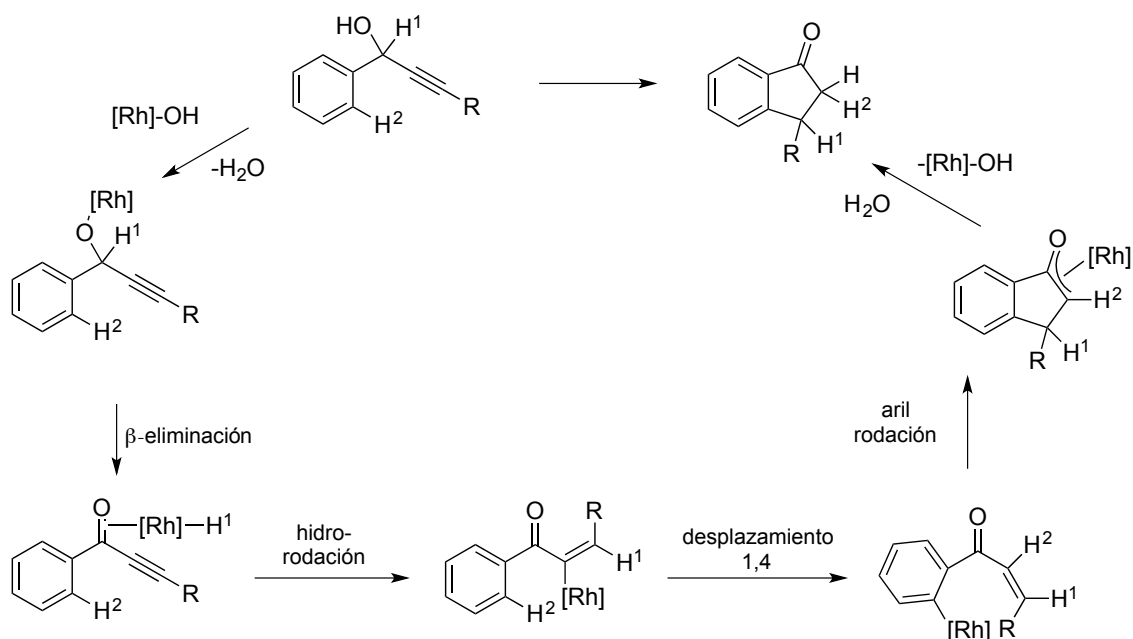


⁹⁵ a) K. Kundu, J. V. McCullagh, A. T. Morehead, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16042; b) R. Shintani, K. Yashio, T. Nakamura, K. Okamoto, T. Shimada, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2772; c) T. Matsuda, M. Shigeno, M. Makino, M. Murakami, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3379; d) A. Minatti, X. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9253; e) T. Nishimura, K. Katoh, K. Takatsu, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14158; f) Y.-N. Yu, M.-H. Xu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2736; g) X.-H. Li, B.-H. Zheng, C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6089; h) J. Yang, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, DOI:10.1021/ja509919x.



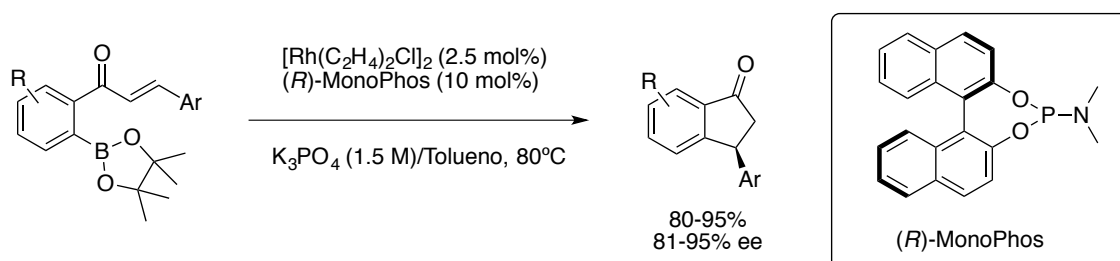
Más adelante, *Hayashi et al*^{95b} descubrieron la isomerización asimétrica de alcoholes α -arilpropargílicos para dar lugar a indanonas según el ciclo catalítico indicado en el siguiente Esquema 1.11. Para ello, desarrollaron un nuevo ligando quiral derivado del MOP capaz de llevar a cabo la reacción con muy buenos excesos enantioméricos. El menor ángulo dihedro del nuevo ligando mejora la enantioselectividad de esta reacción, permitiendo la síntesis de β -indanonas de forma estereoselectiva.





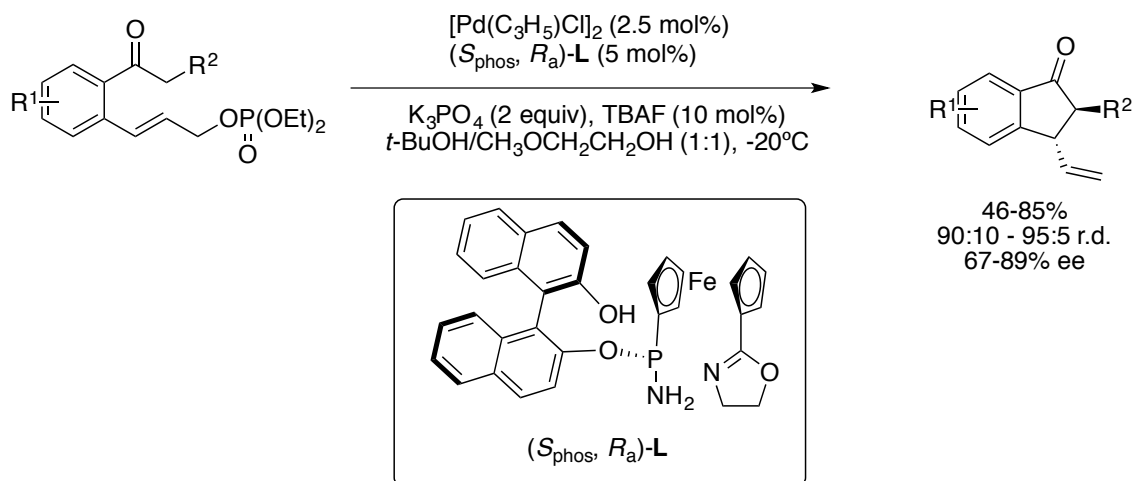
Esquema 1.11.

Otro método a destacar para acceder a indanonas 3-sustituidas quirales es el descrito recientemente por *Xu et al.*^{95f} En este trabajo llevan a cabo una reacción de adición 1,4 intramolecular asimétrica catalizada por rodio a partir de chalconas derivadas del pinacol borano utilizando MonoPhos como ligando quiral (Esquema 1.12).



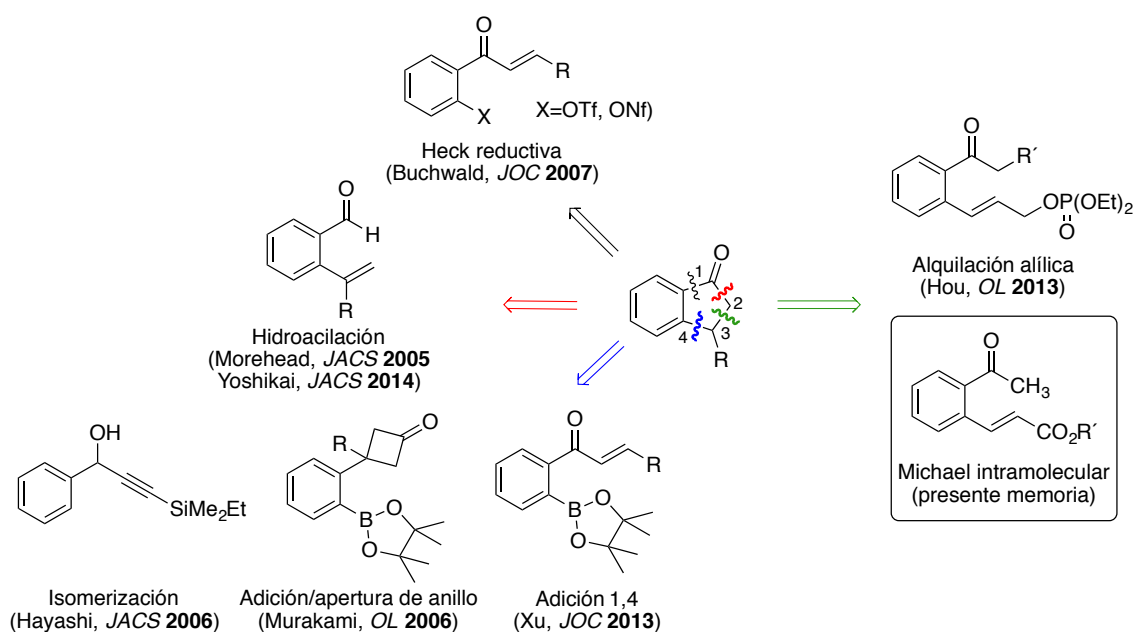
Esquema 1.12.

Además de catalizadores de rodio, recientemente también se sintetizaron indanonas 3-sustituidas mediante una alquilación alílica asimétrica intramolecular catalizada por paladio utilizando un ligando quiral SIOCPhox basado en P,N-ferroceno (Esquema 1.13).^{95g}



Esquema 1.13.

Aunque las metodologías desarrolladas hasta el momento han tenido un notable éxito, la necesidad de utilizar sustratos y nucleófilos más aplicables limita su alcance (Esquema 1.14).

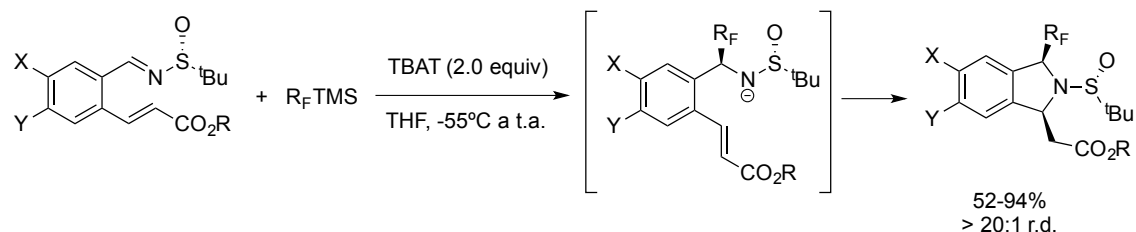


Esquema 1.14.

A pesar de la variedad de metodologías desarrolladas, la versión asimétrica de la **reacción de Michael intramolecular** para la síntesis asimétrica de indanonas 3-sustituídas a través de la desconexión de los carbonos C2-C3 no se conoce aún, siendo éste el objeto de estudio en la presente memoria.

1.2.4. Antecedentes directos.

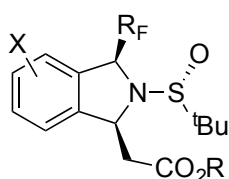
En nuestro grupo de investigación, a partir de *N*-sulfinil aldiminas análogas a las que se van a utilizar en este capítulo, se ha descrito la síntesis estereoselectiva de isoindolinas fluoradas 1,3-disustituidas a través de una reacción tándem adición nucleofílica / *aza*-Michael intramolecular (Esquema 1.15).⁹⁶



Esquema 1.15.

Las aminas α -fluoradas se sintetizaron por adición diastereoselectiva de un nucleófilo fluorado a una imina mediante la utilización de las (*R*)-*N*-(*tert*-butilsulfinil) iminas de Ellman siendo conocido su éxito en este contexto. Para ello, se utilizó el reactivo de Ruppert-Prakash⁹⁷ (CF_3TMS) como nucleófilo fluorado dado su extenso uso y disponibilidad y el difluorosilicato de tetrabutilamonio (TBAT) como agente activante para la adición de este nucleófilo sobre sulfiniliminas.⁹⁸

Esta estrategia permitió acceder a una familia de derivados fluorados de β -aminoácidos cíclicos derivados de isoindolina con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades. Cabe añadir que la presente metodología permite introducir sustituyentes con diverso grado de fluoración (Figura 1.2).



X = H, OMe, Me, F, CF_3 , OCH_2O , NO_2

R_F = CF_3 , CF_2H , CFH_2 , C_2F_5 , C_3F_7

R = Et, *i*Pr, *t*Bu,

Figura 1.2.

⁹⁶ S. Fustero, J. Moscardó, M. Sánchez-Roselló, E. Rodríguez, P. Barrio, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5494.

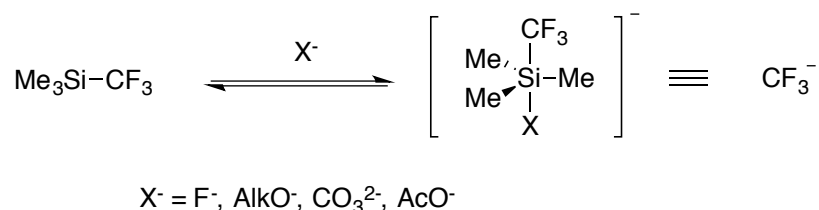
⁹⁷ a) R. Krishnamurti, B. R. Bellew, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984; b) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757; c) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613.

⁹⁸ Para la adición diastereoselectiva del CF_3TMS a (*R*)-*N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas, veáanse: a) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589; b) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Synlett* **2001**, 77.

Estas estructuras resultan interesantes ya que la incorporación selectiva de átomos de flúor en la posición α a una función amina disminuye su basicidad dando lugar a compuestos orgánicos menos tóxicos y con mayor estabilidad metabólica.

Se va a hacer un breve inciso para explicar el papel del reactivo de Ruppert-Prakash en este último trabajo ya que a lo largo de este capítulo se observará una reactividad inédita. El trimetil(trifluorometil)silano (Me_3SiCF_3 , TMSCF₃) fue sintetizado por primera vez por Ruppert en 1984,⁹⁹ síntesis que posteriormente fue simplificada por Prakash,¹⁰⁰ quien además demostró su aplicación a la trifluorometilación nucleofílica de compuestos carbonílicos.¹⁰¹

Para mostrar las propiedades nucleofílicas, el TMSCF₃ debe activarse con una base de Lewis para generar el complejo pentacoordinado, el cual actúa como un equivalente de trifluorometil carbanión (Esquema 1.16). Pueden emplearse distintas bases de Lewis para activar el TMSCF₃, siendo el fluoruro el activante más fuerte.



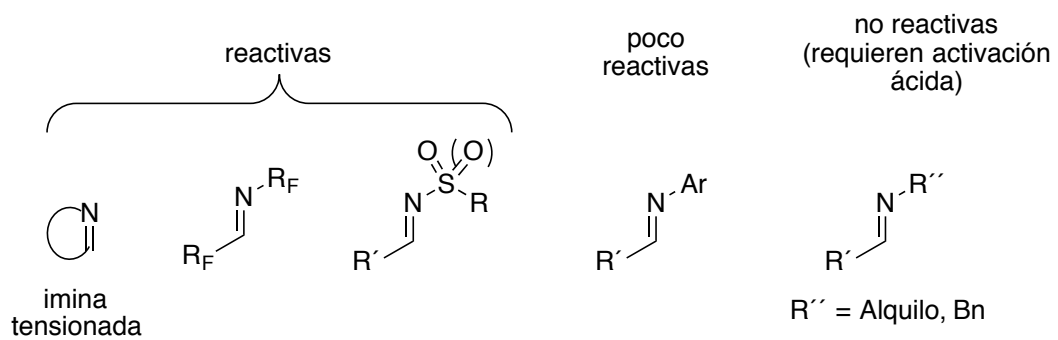
Esquema 1.16.

La reactividad de las iminas frente al TMSCF₃ en condiciones básicas depende significativamente del carácter de los sustituyentes (Esquema 1.17). Para que interaccione la combinación del TMSCF₃/base de Lewis, el enlace C=N debe de estar parcialmente restringido o poseer sustituyentes electrón atractores, los cuales estabilizarían la carga negativa generada en el ataque nucleofílico del trifluorometil carbanión.

⁹⁹ I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195.

¹⁰⁰ P. Ramaiah, R. Krishnamurti, G. K. S. Prakash, *Org. Synth.* **1995**, 72, 232.

¹⁰¹ G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393.

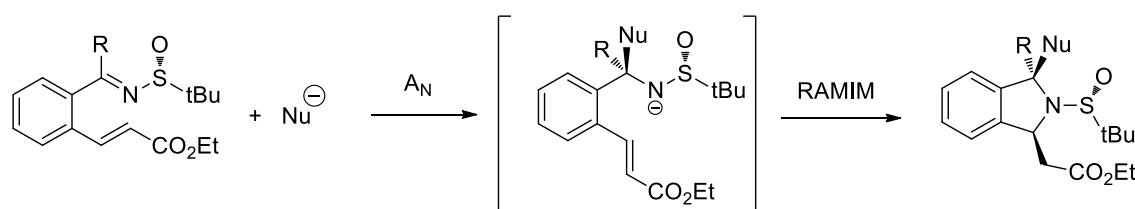
**Esquema 1.17.**

Por lo tanto, en un principio, las *N-terc*-butilsulfinil iminas y cetiminas son sustratos susceptibles de reaccionar con el reactivo de Ruppert-Prakash.

1.3. OBJETIVOS

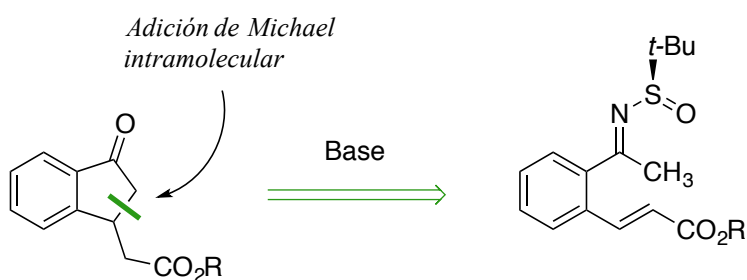
Como se ha mencionado anteriormente, en nuestro grupo de investigación se ha descrito la reacción tándem adición nucleofílica (A_N) / *aza*-Michael intramolecular (RAMIM) sobre aldiminas *orto*-funcionalizadas que conducen a la síntesis asimétrica de isoindolinas fluoradas 1,3 disustituidas. En este sentido, nos hemos propuesto llevar a cabo la síntesis de las cetiminas *o*-funcionalizadas análogas para comparar su reactividad desde dos puntos de vista:

1° Estudiar la adición del reactivo de Ruppert-Prakash con el objetivo de sintetizar isoindolinas 1,3-disustituidas con un centro cuaternario (Esquema 1.18).



Esquema 1.18.

2° Dada la presencia de hidrógenos ácidos en alfa en las *N*-sulfinil cetiminas, a diferencia de las correspondientes aldiminas, otro objetivo consiste en el estudio de la reacción de Michael intramolecular para la síntesis asimétrica de derivados de indanona (Esquema 1.19).



Esquema 1.19.

Como se ha indicado en los Antecedentes, esta desconexión que parece obvia, no ha sido todavía estudiada para la síntesis asimétrica de indanonas.

1.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.4.1. Resultados preliminares.

a) Diferencias de reactividad entre aldiminas y cetiminas frente al reactivo de Ruppert-Prakash.

En un primer momento, se ha llevado a cabo la síntesis de la sulfinil cetimina **1a** elegida como compuesto modelo para posteriormente, comparar su reactividad frente a la aldimina análoga (Figura 1.3).

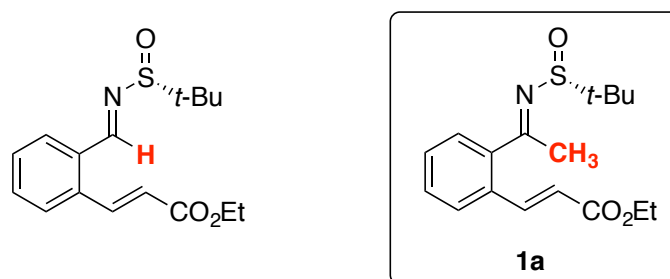
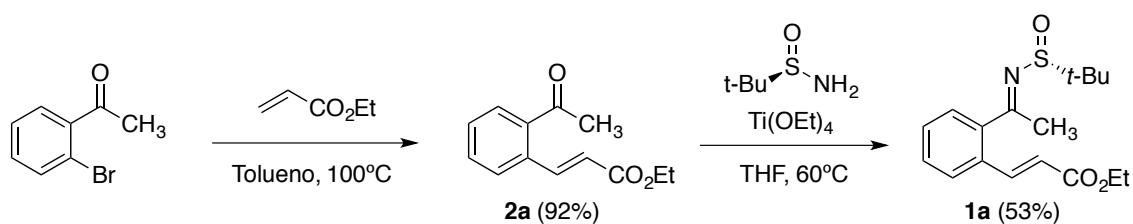


Figura 1.3.

La metodología seguida para la preparación de la sulfinil cetimina de partida **1a** es análoga a la de las aldiminas.⁹⁶ Consiste en 2 pasos de reacción a partir de la *o*-bromoacetofenona comercialmente disponible: reacción de Heck con acrilato de etilo seguido de la condensación de la cetona **2a** con la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ como ácido de Lewis, lo que permite acceder a la sulfinil cetimina **1a** modelo (Esquema 1.21).

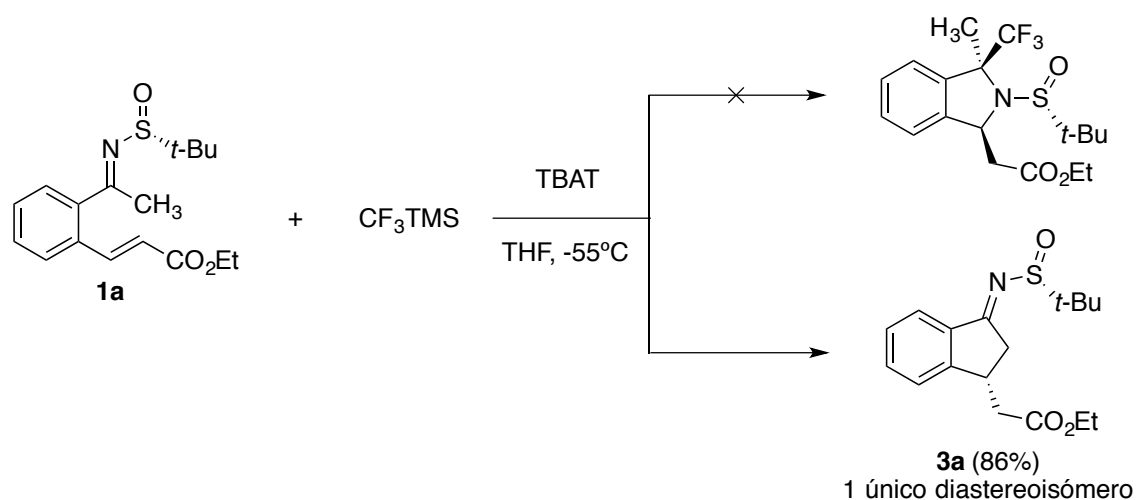


Esquema 1.21.

Cabe añadir que estos dos pasos de reacción son completamente estereoselectivos ya que, de las dos posibles geometrías de un doble enlace (*E* y *Z*), tanto la cetimina como el éster α,β -insaturado del compuesto **1a** se obtienen exclusivamente en la configuración *E*.¹⁰²

¹⁰² a) La constante de acoplamiento entre los dos protones olefínicos es del orden de 15 Hz, lo cual confirma la estereoquímica *E* del producto formado; b) La estereoquímica de la imina se deduce sobre la

Una vez obtenida la sulfinil cetimina de partida **1a**, se procedió a estudiar su reactividad frente al reactivo de Ruppert-Prakash. Como ya se ha mencionado en el apartado 1.2.4, la reacción de las correspondientes aldiminas con el reactivo de Ruppert-Prakash da lugar a isoindolinas mediante un proceso tándem adición nucleofílica/aza-Michael intramolecular de manera diastereoselectiva (ver Esquema 1.15). De forma análoga, a partir de sulfinil cetiminas se esperaba acceder a isoindolinas 1,3-disustituidas con un centro estereogénico cuaternario. Sin embargo, en el caso de las cetiminas, utilizando las mismas condiciones de reacción que en las aldiminas, el reactivo de Ruppert-Prakash no se adiciona, sino que da lugar a una ciclación por la posición α de forma estereoselectiva con buen rendimiento (86%) (Esquema 1.22).



Esquema 1.22.

La configuración relativa del nuevo estereocentro formado se confirmó por difracción de rayos X de un cristal del compuesto **3a** (Figura 1.4).

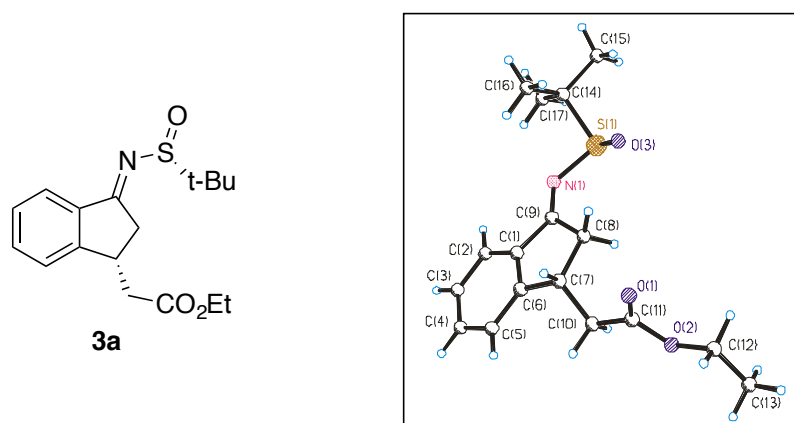
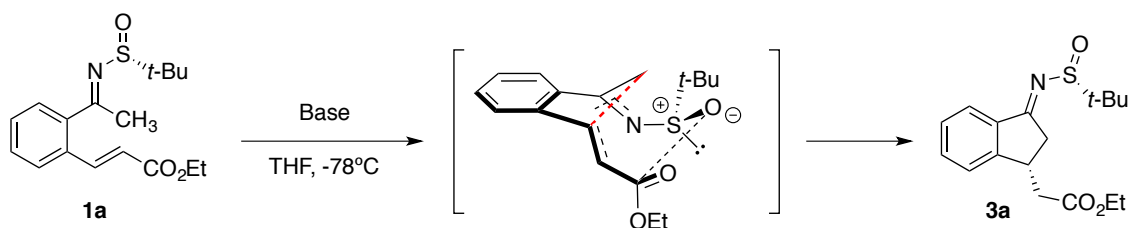


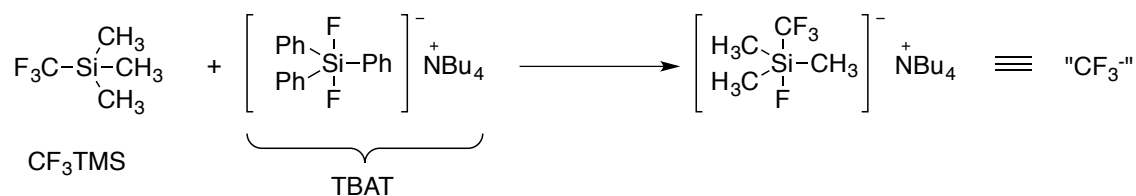
Figura 1.4.

Una minimización energética semiempírica a nivel MM2 de la correspondiente enamina, sugiere que el doble enlace enamínico se encuentra fuera del plano (hacia arriba) mientras que el doble enlace del sistema α,β -insaturado se encuentra conjugado con el anillo aromático. A partir de esta estructura calculada, se ha propuesto el estado de transición que se muestra en el Esquema 1.23 para tratar de racionalizar el transcurso estereoquímico de esta transformación. En este estado de transición, el *t*-butilo ocupa una posición pseudoecuatorial para minimizar las repulsiones estéricas; además, también proponemos una interacción de tipo electrostático entre el oxígeno del grupo sulfínico y el carbono carbonílico del éster.



Esquema 1.23.

Ante este resultado inesperado, se llevaron a cabo experimentos control con CF_3TMS y TBAT por separado y ambos conducen al producto de partida, lo que nos permite concluir que ambos reactivos actúan conjuntamente para generar la especie CF_3^- que actúa como base (Esquema 1.24).

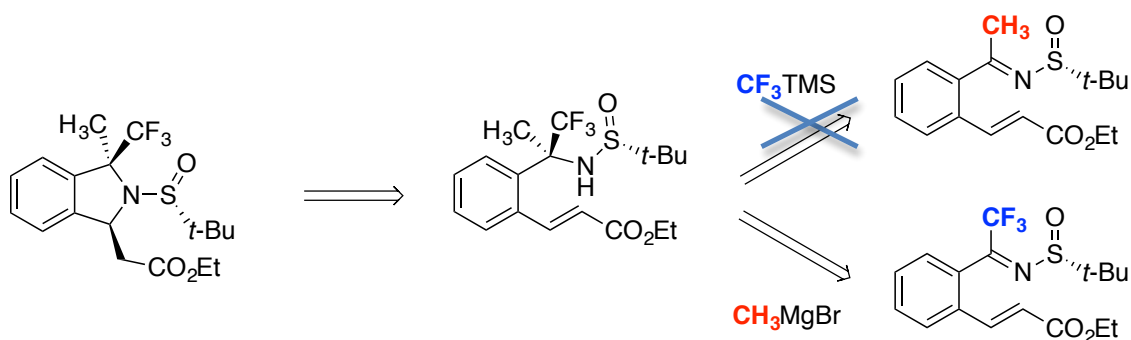


Esquema 1.24.

En el caso de las aldiminas, el reactivo de Ruppert-Prakash y TBAT actúan por este mismo mecanismo pero en el caso de las cetiminas, el carbanión trifluorometilo generado se comporta como nucleófilo adicionándose al carbono imínico. Esta distinta reactividad es debida, en primer lugar, a la menor electrofilia de las cetiminas unida al mayor impedimento estérico que dan lugar a una menor reactividad intrínseca. Por otra parte, a diferencia de las aldiminas, la presencia de hidrógenos ácidos en alfa hace posible la *aza*-enolización de la cetimina y, por lo tanto, crea una vía de reacción alternativa al ataque nucleofílico.

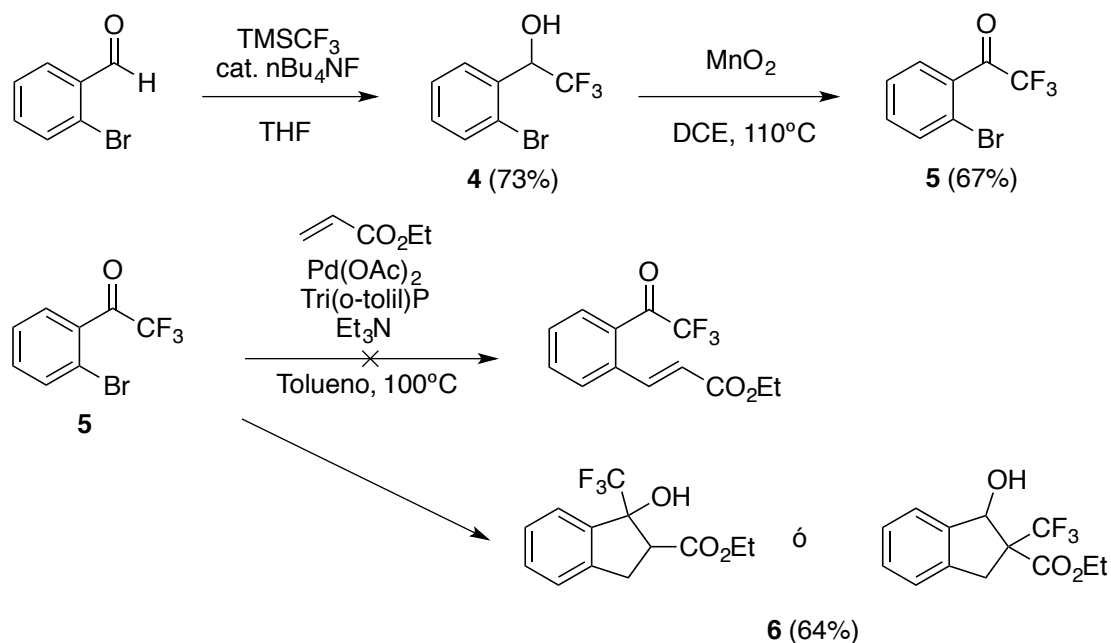
b) Vía alternativa para la síntesis de isoindolinas fluoradas con un centro estereogénico cuaternario.

Puesto que el CF_3TMS no permite la trifluorometilación directa de las sulfínil cetiminas, se ideó una estrategia sintética inversa que consiste en la adición del bromuro de metil magnesio a la correspondiente trifluorometilimina (Esquema 1.25).



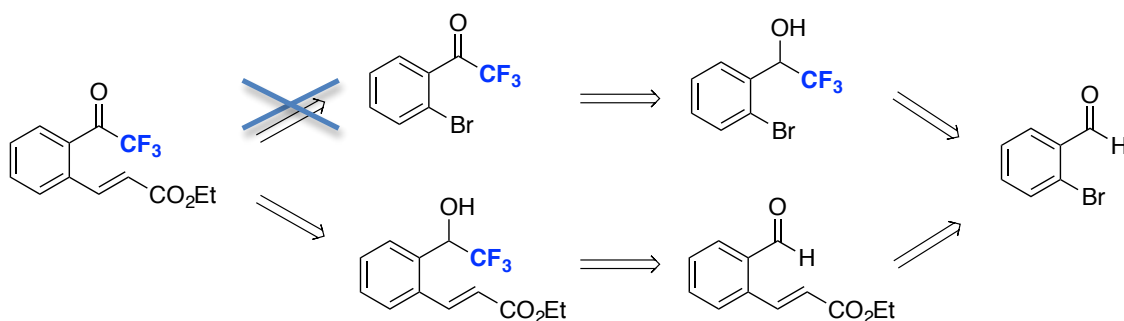
Esquema 1.25.

El derivado de trifluorometilcetona necesario para llevar a cabo la condensación con la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida no es comercial. Para su obtención, se adicionó el CF_3TMS al *o*-bromobenzaldehído generando el compuesto **4** que se oxidó con MnO_2 dando lugar al compuesto **5**. Al tratar de llevar a cabo la reacción de Heck con el compuesto **5** no se obtiene el producto esperado, sino una mezcla de diastereoisómeros no separables de un producto **6** cuya estructura es desconocida ya que los datos espectroscópicos no son concluyentes (Esquema 1.26).



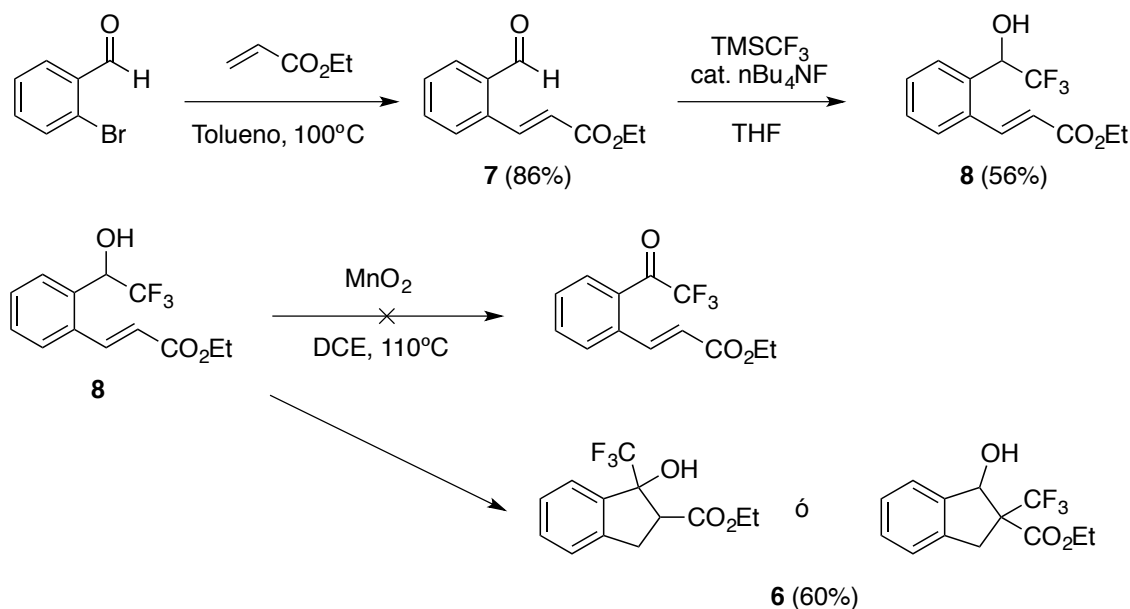
Esquema 1.26.

Puesto que la trifluorometilcetona **5** tiene una reactividad distinta a la *o*-bromoacetofenona en la reacción de Heck, de nuevo, se diseñó una ruta sintética alternativa para llegar al compuesto deseado que consiste en realizar primero la reacción de Heck sobre el *o*-bromobenzaldehído y, posteriormente, adicionar el CF₃ y oxidar (Esquema 1.27).



Esquema 1.27.

Por lo tanto, se llevó a cabo la reacción de Heck con éxito (86%) y a continuación, se adicionó el reactivo de Ruppert-Prakash al aldehído **7**. Por último, se trató con MnO₂ en dicloroetano a 110°C (mismas condiciones de oxidación que en la ruta sintética anterior); sin embargo, este último paso de reacción, de nuevo, da lugar al bicitro de estructura desconocida **6** (Esquema 1.28).



Esquema 1.28.

En vista de que la oxidación con MnO₂ no da el compuesto esperado, se probaron otros oxidantes como el reactivo de Jones, el Dess-Martin periodinano (DMP) o el diacetoxiodobenceno (DAIB) (Tabla 1.1). Mientras que con el reactivo de Jones se recupera el sustrato de partida (Tabla 1.1, entrada 1), la utilización de reactivos de iodo

hipervalente (DMP o DAIB) dan lugar al compuesto **9** con buenos rendimientos (Tabla 1.1, entrada 2 y 3, respectivamente).



Entrada	Oxidante	Disolvente	Rto. (%)
1	CrO ₃ /H ⁺ (Jones)	Et ₂ O	SP ^a
2	DMP, NaHCO ₃	DCM	75
3	DAIB, TEMPO	DCM	80

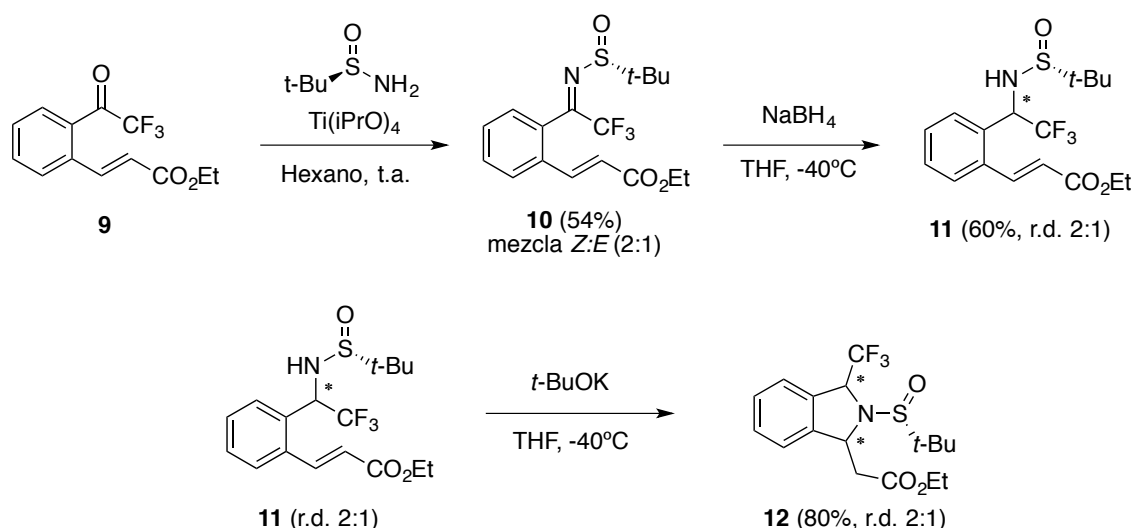
^a Se recupera el sustrato de partida.

Tabla 1.1.

Sintetizado el compuesto **9**, se prosiguió con el objetivo de síntesis de isoindolinas fluoradas con un centro cuaternario. Para ello, se condensó el compuesto **9** con el auxiliar de Ellman en hexano a temperatura ambiente (Esquema 1.29). Desafortunadamente, se obtiene una mezcla *Z/E* no separable en proporción 2:1 del compuesto **10**. Esto podría ser debido a factores estéricos y electrónicos que actúan de forma opuesta.^{102b,103}

Después de condensar, se reduce la imina **10** con NaBH₄ en THF a -40°C y se cicla la amina **11** mediante una reacción *aza*-Michael intramolecular con *t*-BuOK en THF a -40°C. Sin embargo, en estos dos últimos pasos de reacción, se obtienen mezclas de diastereoisómeros no separables originadas por las mezclas *Z/E* obtenidas en el paso de condensación.

¹⁰³ El dipolo que genera el CF₃ tiende a orientarse en la dirección opuesta al de la sulfonilimina.



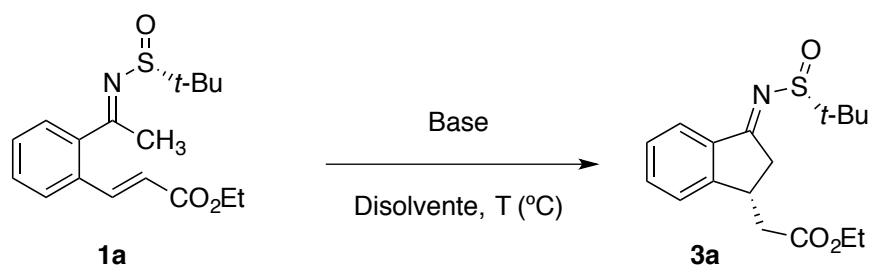
Esquema 1.29.

Por lo tanto, la baja diastereoselectividad obtenida en la síntesis de la trifluorometil cetimina **10** se refleja en los dos pasos de reacción siguientes. A partir de ésta se podrían sintetizar isoindolinas fluoradas con un centro cuaternario mediante alquilación y adición de Michael intramolecular. Sin embargo, no se continuó con este proceso como consecuencia de la baja diastereoselectividad obtenida debido a la baja relación *E* y *Z* observada durante la etapa de condensación y la dificultad de separación de estos isómeros.

1.4.2. Optimización de la reacción de Michael asimétrica intramolecular:

Dada la importancia de la reacción de Michael para la formación de enlaces C-C y la escasez de referencias bibliográficas relacionadas con su variante asimétrica intramolecular, se procedió a optimizar las condiciones de la reacción vista en el apartado 1.4.1a (ver Esquema 1.22) y a estudiar su alcance variando, tanto la sustitución en el anillo aromático como el aceptor de Michael.

Con el fin de optimizar el proceso, se ensayaron diferentes condiciones de reacción que se recogen en la Tabla 1.2.



Entrada	Base	Disolvente	T (°C)	Rto. (%) ^a	r.d. (%) ^b
1	CF ₃ TMS/TBAT	THF	-55 a -20	86	> 20:1
2	LHMDS	THF	-78 a t.a.	65	> 20:1
3	LDA	THF	-78 a t.a.	33	> 20:1
4	NaHMDS	THF	-78 a -20	46	> 20:1
5	<i>t</i> -BuOK	THF	0	20	> 20:1
6	LHMDS	THF	-78	SP	-
7	LHMDS	DMF	-78 a 0	n.d. ^c	2:1
8	LHMDS	DCM	-78 a -20	30	> 20:1
9	LHMDS	Tolueno	-78 a -20	36	> 20:1
10	CF ₃ TMS/TBAF	THF	-55 a -20	53	> 20:1
11	CF ₃ TMS/CsF	THF	-55 a -20	73	> 20:1
12	TBAF	THF	-55 a -20	76	> 20:1
13	TBAF	THF	-20	72	> 20:1
14	CsF	THF	-55 a -20	SP	-

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Determinado en el espectro de ¹H. ^c No determinado

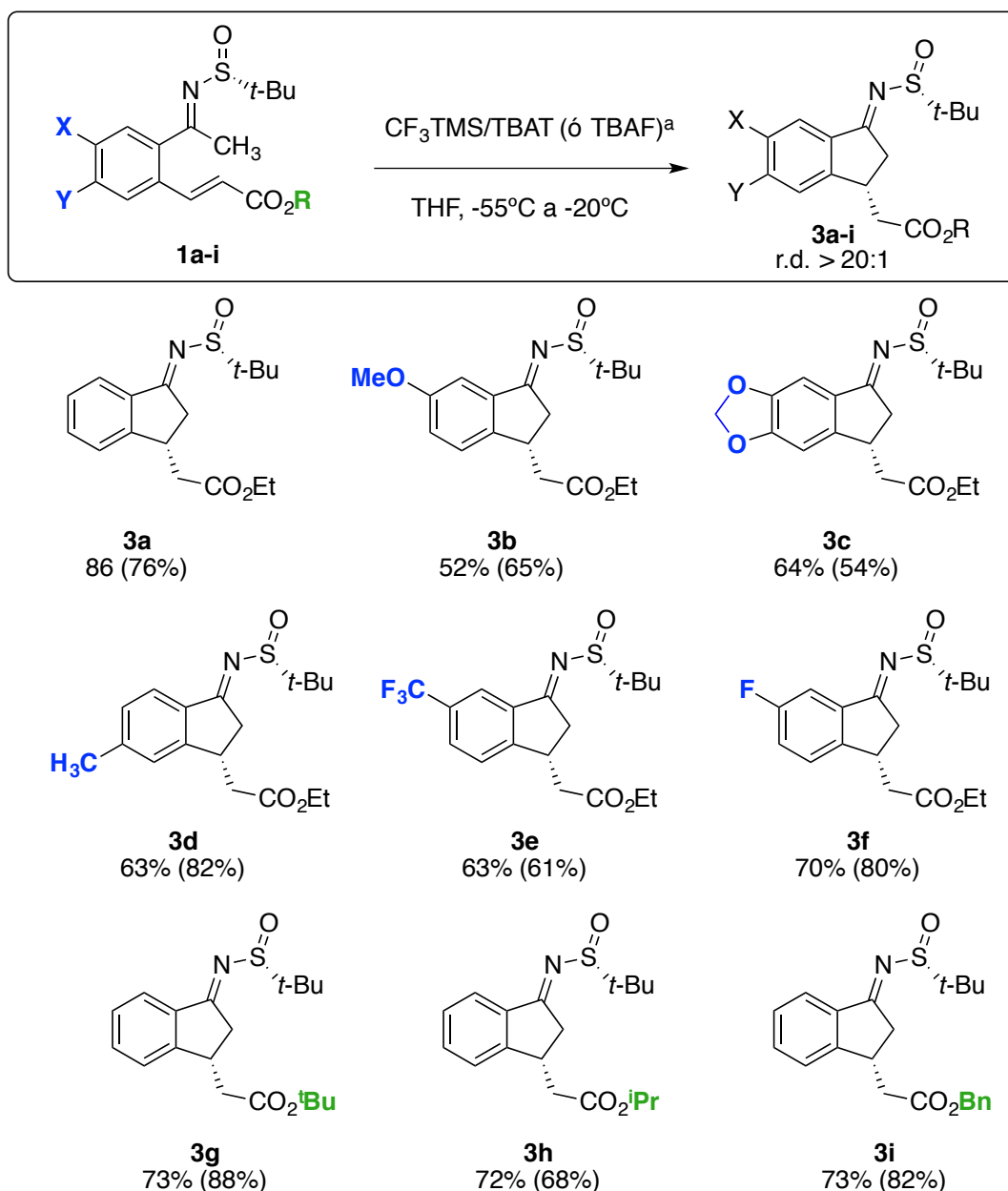
Tabla 1.2.

Como ya se ha mencionado anteriormente, con las cetiminas el reactivo de Ruppert-Prakash en combinación con TBAT actúa como base llevando a cabo la reacción con buenos rendimientos y estereoselectividades (Tabla 1.2, entrada 1). Dado que la combinación CF₃TMS/TBAT actúa como base, se decidió probar bases más comunes como LDA, LHMDS, NaHMDS o *t*-BuOK (Tabla 1.2, entradas 2-5) pero en ningún caso, se consiguió mejorar el rendimiento químico. Adicionalmente, se estudió la influencia de la temperatura (Tabla 1.2, entrada 6) y el disolvente con la base común que dio lugar a mejores resultados (LHMDS) (Tabla 1.2, entradas 7-9); sin embargo, la reacción a baja temperatura no tiene lugar (Tabla 1.2, entrada 6) y los rendimientos obtenidos con otros disolventes son considerablemente más bajos que en el caso del THF (Tabla 1.2, entradas 7-9). Cabe añadir, que en el caso de la DMF se observa una pérdida del diastereocontrol de la reacción (Tabla 1.2, entrada 7). Por lo tanto, no

habiendo conseguido mejorar los resultados obtenidos con CF₃TMS/TBAT, se probaron otras fuentes de fluoruro distintas al TBAT combinadas con el CF₃TMS (Tabla 1.2, entradas 10-11) y la fuente de flúor por si sola (Tabla 1.2, entradas 12-14). No obstante, únicamente con el TBAF se consiguen resultados similares, tanto de rendimiento químico como de diastereoselectividad (Tabla 1.2, entrada 12). Ésto es debido a que el TBAF posee iones de flúor “desnudos” de mayor basicidad, lo que origina una reactividad similar a la observada con la combinación CF₃TMS/TBAT sobre las *terc*-butilsulfinil cetiminas **1a**.

1.4.3. Alcance de la reacción de Michael asimétrica intramolecular:

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se procedió a estudiar el alcance de la ciclación intramolecular en las dos condiciones óptimas: CF₃TMS/TBAT y TBAF (Tabla 1.2, entradas 1 y 12). Para ello, se varió tanto la sustitución del anillo aromático como el aceptor de Michael de las sulfinil cetiminas, obteniéndose un completo diastereocontrol (Esquema 1.30).

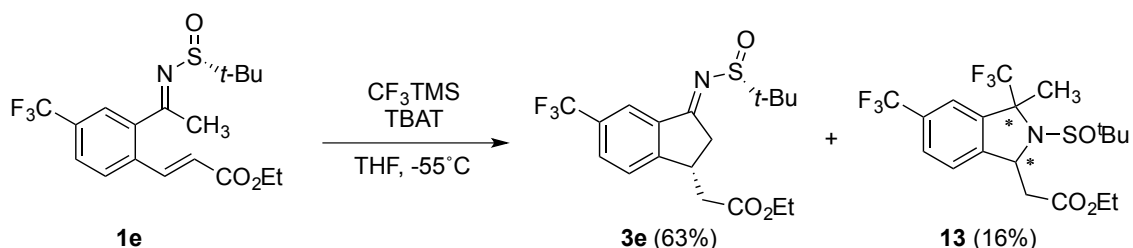


^a Entre paréntesis se encuentra el rendimiento obtenido utilizando TBAF como base.

Esquema 1.30.

En un primer momento, se evaluó la variación de la sustitución del anillo aromático (compuestos **3a-f**) y se observó que tanto anillos aromáticos con grupos electrón dadores (compuestos **3b-d**) como con grupos electrón atractores (compuestos **3e,f**) son sustratos adecuados para esta transformación. Por último, se evaluó el uso de distintos grupos éster comprobando que la sustitución en esta posición no tiene influencia alguna (compuestos **3g-i**). En todos los casos, se obtienen resultados comparables tanto en rendimiento como en diastereoselectividad en las dos condiciones de reacción ensayadas.

Cabe destacar que en la reacción con el compuesto **1e**, se observa la formación de una pequeña cantidad del compuesto **13**, producto de la reacción tándem adición nucleofílica/*aza*-Michael intramolecular como un único diastereoisómero (16%) (Esquema 1.31).¹⁰⁴



Esquema 1.31.

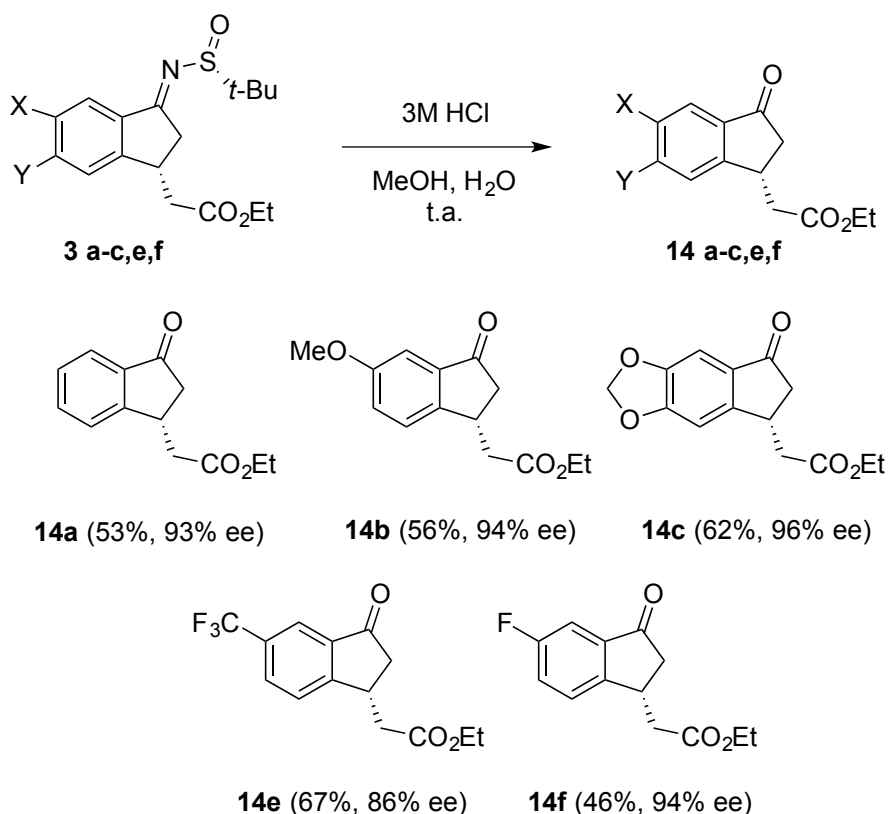
El compuesto **13** se corresponde con la isoindolina 1,3-disustituida con un centro cuaternario que se esperaba obtener inicialmente a partir de sulfínil cetiminas y, por lo tanto, es la única sulfínil cetimina sintetizada en la que el reactivo de Ruppert-Prakash se comporta como nucleófilo, y no como una base. Esto podría ser debido al fuerte efecto electrón-atractor del grupo CF_3 que aumenta la electrofilia de la cetimina favoreciendo así el ataque nucleofílico; sin embargo, se obtiene mayoritariamente el producto de adición de Michael intramolecular por lo que la desprotonación por la posición α sigue estando más favorecida que la adición 1,2.

1.4.4. Hidrólisis: síntesis de indanonas 3-sustituídas.

Una vez sintetizados los distintos derivados de indanona **3 a-i** a través de la reacción de Michael asimétrica intramolecular, se llevó a cabo la síntesis de las indanonas correspondientes **14 a-c,e,f** (Esquema 1.32). Para ello, se llevó a cabo la hidrólisis con HCl acuoso en metanol a temperatura ambiente que dio lugar a las indanonas **14 a-c,e,f** enantioméricamente enriquecidas con rendimientos moderados (46-67%).¹⁰⁵

¹⁰⁴ En el espectro de ^{19}F -RMN se observan 3 diastereoisómeros en proporción 31:2:1. La configuración relativa de los nuevos estereocentros formados no se determinó por tratarse de un producto minoritario.

¹⁰⁵ Z.-J. Liu, Y.-Q. Mei, J.-T. Liu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 855.



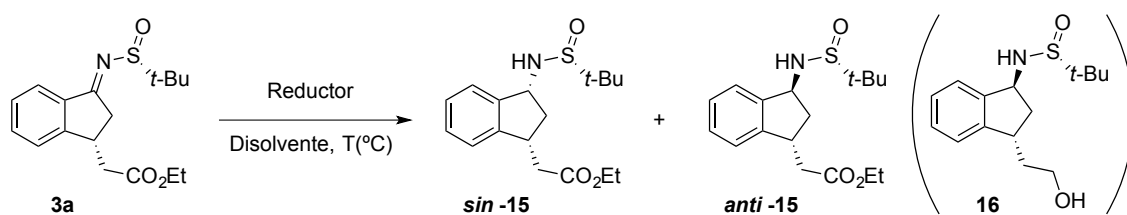
Esquema 1.32.

Los elevados excesos enantioméricos obtenidos tras la hidrólisis indican que durante la hidrólisis no se epimeriza significativamente el centro estereogénico.

Los compuestos racémicos (\pm)-**14 a-c,e,f** necesarios para la determinación del exceso enantiomérico por comparación en HPLC, se obtuvieron a partir de las correspondientes cetonas **2 a-c,e,f** mediante ciclación con hexametildisilazuro de litio (LHMDS) en THF a -78°C .

1.4.5. Reducción diastereodivergente: síntesis de δ -amino ésteres.

A continuación, se procedió a estudiar la reducción estereodivergente del derivado de indanona **3a** accediendo así a derivados de δ -aminoácidos¹⁰⁶ (Tabla 1.3).



¹⁰⁶ Para revisiones bibliográficas recientes sobre δ -aminoácidos, véanse: a) H. W. Sünnemann, A. Hofmeister, J. Magull, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8336; b) N. M. Garrido, M. García, D. Díez, M. R. Sánchez, F. Sanz, J. G. Urones, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1687.

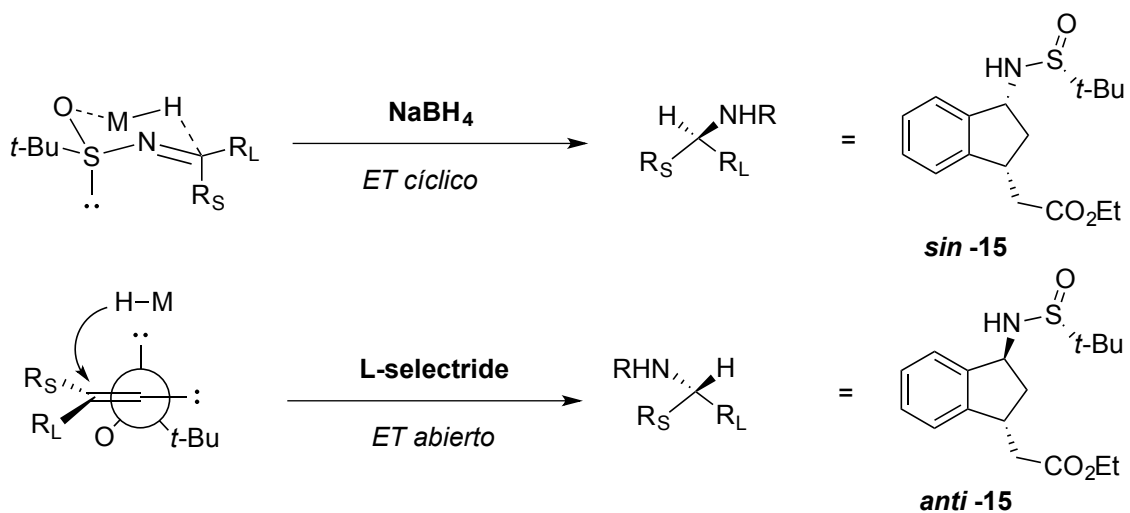
Entrada	Reductor	Disolvente	T(°C)	Rdto. (%)	sin:anti
1	NaBH ₄	MeOH	0 a t.a.	70	4:1
2	NaBH ₄	THF/H ₂ O (98:2)	-78 a t.a.	88	> 20:1
3	L-selectride	THF	-78 a t.a.	34	1:5

Tabla 1.3.

En un primer momento, se realizó la reducción con NaBH₄ en metanol a 0°C dando lugar al compuesto **15** con rendimiento aceptable (70%) pero como mezcla de diastereoisómeros separables en proporción 4:1 (Tabla 1.3, entrada 1). El cambio de disolvente (metanol por THF/H₂O) y temperatura (-78°C en lugar de 0°C) permitió obtener resultados excelentes, especialmente en cuanto a diastereoselectividad (Tabla 1.3, entrada 2). En segundo lugar, se probó la reducción del compuesto **3a** con L-selectride en THF a -78°C (Tabla 1.3, entrada 3), observándose mayoritariamente el diastereoisómero contrario.¹⁰⁷ El rendimiento obtenido en estas condiciones es bajo debido a que la reacción no concluye y además, se obtiene una pequeña cantidad del compuesto totalmente reducido **16**, cantidad que aumenta cuando se incrementa el número de equivalentes de L-selectride con el objetivo de mejorar el rendimiento del producto deseado.

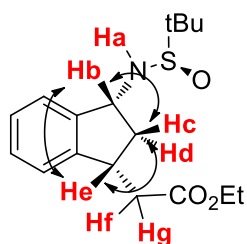
Esta inversión de la selectividad diastereofacial según el reductor utilizado es debida a que cuando se utiliza NaBH₄, la reacción transcurre a través de un estado de transición cíclico en el que el oxígeno del sulfinilo se coordina al metal, mientras que con hidruros metálicos poco coordinantes y voluminosos como el L-selectride, el ataque al átomo de carbono electrófilo está controlado por el efecto estérico a través de un estado de transición abierto (Esquema 1.33).

¹⁰⁷ La inversión de la diastereoselectividad en la reducción de *N-terc*-butilsulfinil iminas mediante NaBH₄ o L-selectride ya ha sido descrita: J. T. Colyer, N. G. Andersen, J. S. Tedrow, T. S., Soukup, M. M. Faul, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6859.



Esquema 1.33.

La configuración relativa *syn* del producto de reducción con NaBH_4 **15** se determinó por los picos de cruce observados entre Hb y He en el experimento NOESY (Figura 1.4). Los picos de cruce tanto de Hb con Hc como de Hc con He permitieron confirmar la configuración relativa *syn*.



ER210, NOESY, CDCl₃, 18/05/11
 vlc_noesy CDCl₃ /opt/topspin2.16 organica 31

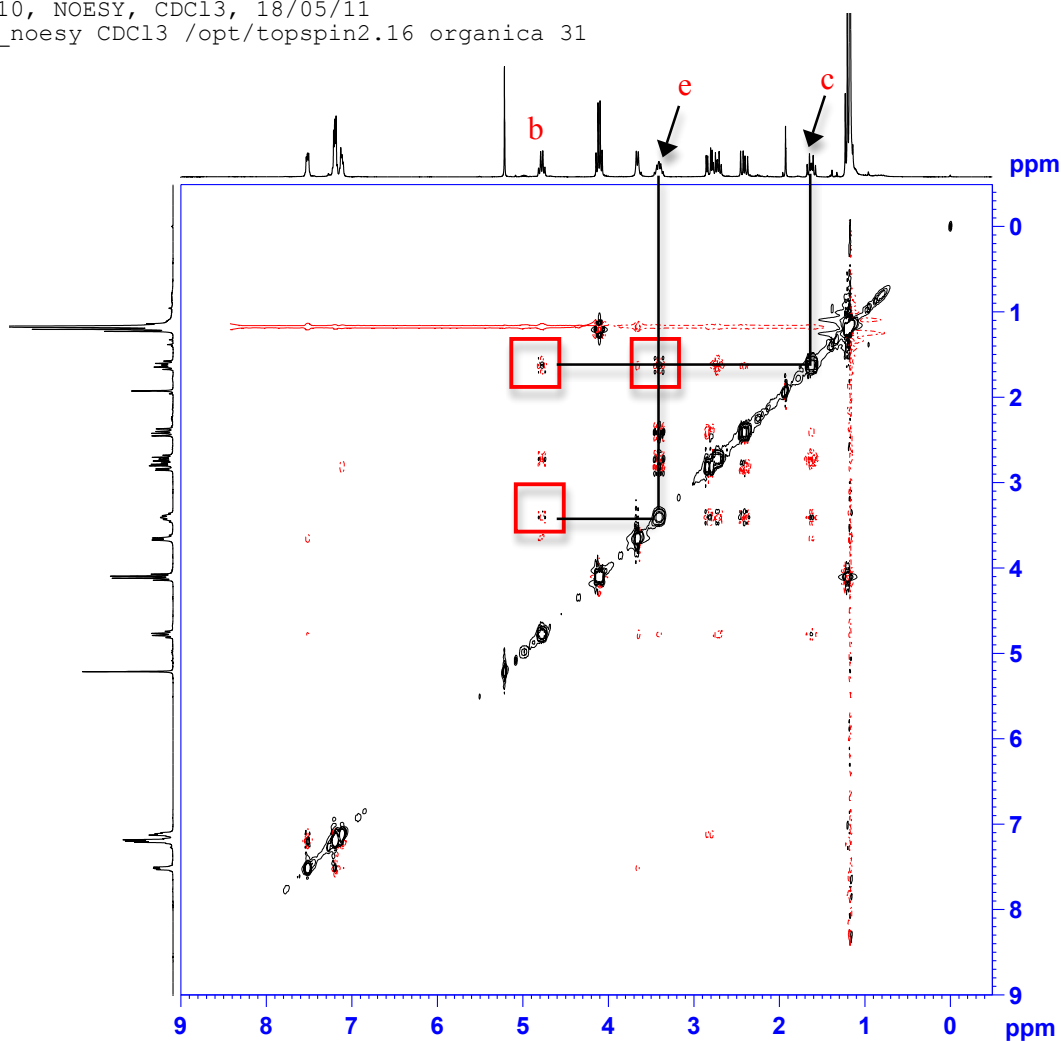
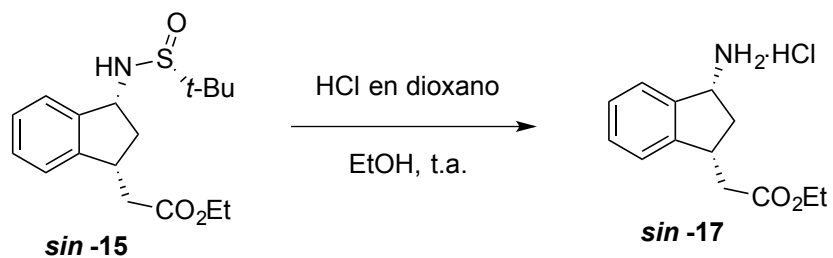


Figura 1.4.

Por último, se eliminó el auxiliar quiral obteniéndose el clorhidrato del δ -amino éster *sin-17* con un 82% de rendimiento (Esquema 1.33).



Esquema 1.33.

1.4.6. CONCLUSIONES

- En la reacción de las *N-terc*-butilsufinil cetiminas con el reactivo de Ruppert-Prakash, no se observa la formación de isoindolinas mediante un proceso tándem A_N /RAMIM, sino que tiene lugar una reacción de Michael asimétrica intramolecular. Esto es debido a la distinta reactividad de las cetiminas respecto a las aldiminas, encontrándose desfavorecida la adición del reactivo de Ruppert-Prakash a las cetiminas respecto a su desprotonación en α .
- La síntesis de ariltrifluorometil cetiminas derivadas de la *N-terc*-butilsulfinamida da lugar a mezclas *Z/E* no separables lo que condiciona la estereoselectividad de las siguientes reacciones.
- Se ha desarrollado la reacción de Michael asimétrica intramolecular de cetiminas derivadas del auxiliar quiral de Ellman para la síntesis diastereoselectiva de derivados de indanonas. Curiosamente, esta transformación da lugar a mejores resultados con bases poco comunes como $CF_3TMS/TBAT$ o $TBAF$. El estudio del alcance de este proceso permite obtener una familia de *N-terc*-butilsulfinilimino indanonas 3-sustituídas con buenos rendimientos y diastereoselectividades.
- Mientras que la hidrólisis de las *N-terc*-butilsulfiniliminas permite acceder a indanonas 3-sustituídas quirales sin pérdida apreciable de pureza óptica, la reducción diastereodivergente de las iminas con $NaBH_4$ o *L*-selectride conduce a *sin*- o *anti*- δ -aminoésteres derivados del indano con rendimientos de moderados a buenos.

1.5. PARTE EXPERIMENTAL

1.5.1. Generalidades.

1.5.1.1. Técnicas físicas y espectroscópicas.

➤ **Espectroscopía de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C .**

Los espectros de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C se obtuvieron con un espectrofotómetro de 300 MHz Bruker AC-300 utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) o diclorometano (CD_2Cl_2) como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna la señal de cloroformo sin deuterar (7.26 ppm), de metanol (3.31 ppm) o de diclorometano (5.32 ppm) para los espectros de protón; la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.0 ppm), la central del septuplete del metanol deuterado (49.0 ppm) o la central del quintuplete del diclorometano (54.0 ppm) para los espectros de carbono. Las constantes de acoplamiento se dan en Hertzios (Hz). Abreviaturas: (s) singulete, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuadruplete, (q) quintuplete, (m) multiplete, (a) ancho.

➤ **Espectroscopía de masas.**

Los espectros de masas han sido realizados en un espectrómetro VG AUTOESPEC (micromass) mediante la técnica de impacto electrónico (EI) realizada a 70 eV, mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones Cs^+ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V. Los valores listados para cada uno de los compuestos se expresaron en unidades de m/z .

➤ **Determinación de rayos-X.**

El análisis de difracción de rayos-X del compuesto **3a** se realizó con un difractómetro automático de cuatro círculos, de geometría Kappa: KappaCCD (Nonius), con sistema de baja temperatura Oxford y plataforma informática para el control, procesado y resolución de estructuras cristalinas.

Los análisis de difracción de rayos-X de los compuestos **50e**, **51e** y **66m** se realizaron en un difractómetro Agilent SuperNova Cu, equipado con detector de tipo CCD modelo Atlas, usando un Cryostream 700 de Agilent Cryosystems alimentado con nitrógeno líquido.

➤ **Determinación del exceso enantiomérico.**

Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución (bomba Jasco PU-2089 *Plus*, detector Jasco MD-2010) de los correspondientes compuestos empleando mezclas hexano:isopropanol como eluyentes.

Las columnas utilizadas han sido:

- columna Chiralcel OD-H(25 cm x 0.46 cm)
- columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm)
- columna Chiralpak AD (25 cm x 0.46 cm)

➤ **Determinación de la rotación óptica.**

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer 241, empleando como fuente de radiación una lámpara de sodio y cloroformo grado espectroscópico para preparar las disoluciones con una celda de 10 cm de longitud.

➤ **Determinación de los puntos de fusión.**

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

1.5.1.2. *Técnicas cromatográficas.*

➤ **Cromatografía en capa fina.**

Para los análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron cromatofolios de gel de sílice Merck y se visualizaron utilizando luz ultravioleta de 254 nm de longitud de onda. Como reactivos de revelado se emplearon: KMnO_4 y sulfato de cerio (IV).

➤ **Cromatografía en columna.**

Las purificaciones mediante cromatografía *flash* se llevaron a cabo empleando sílica gel 60 de Merck con un tamaño de partícula de 0,040-0,063 mm y mezclas hexano:acetato de etilo como eluyente.

1.5.1.3. Secado de disolventes.

Los disolventes utilizados en las reacciones fueron destilados y secados bajo atmósfera inerte previamente a su uso.¹⁰⁸

El DCM se secó sobre CaH₂, almacenándose en atmósfera de nitrógeno.

El THF y el tolueno se secaron sobre sodio hilado almacenándolo, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno. El color azul del radical derivado de la benzofenona confirma la sequedad del disolvente.

El resto de disolventes utilizados procedieron de fuentes comerciales de categoría anhidra, utilizándose sin previa purificación.

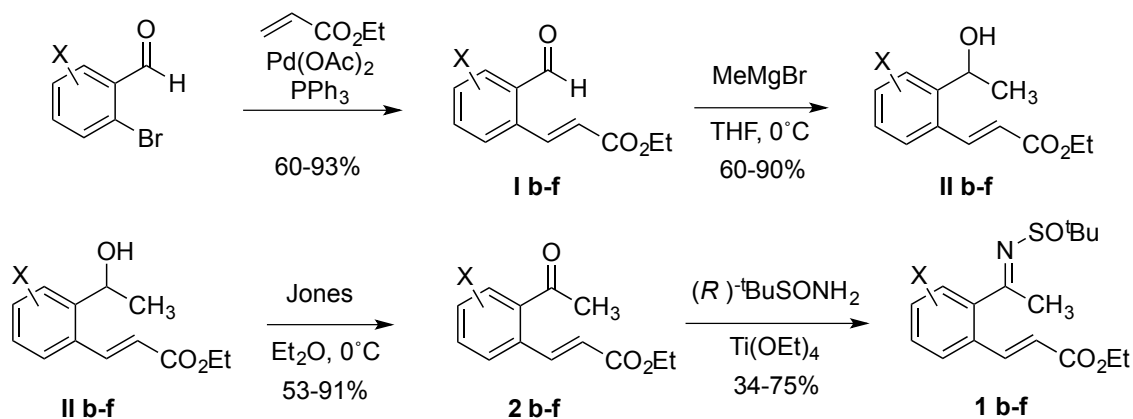
1.5.1.4. Reactivos.

Los reactivos utilizados en las reacciones procedieron de fuentes comerciales 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, siempre bajo una ligera presión de atmósfera inerte.

Nota: Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

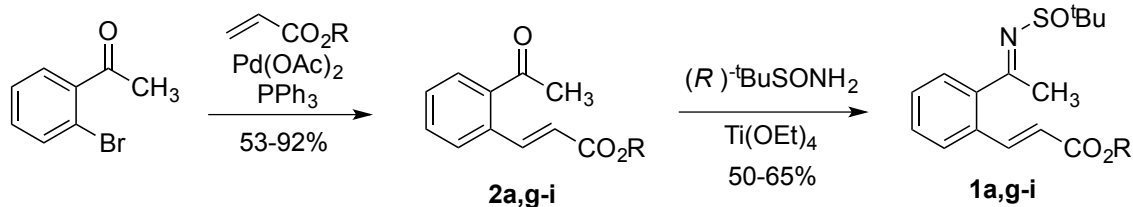
1.5.2. Síntesis de las sulfinil cetiminas 1a-i.

Las cetiminas de partida **1b-f** se han sintetizado a través de la siguiente ruta sintética: reacción de Heck con acrilato de etilo, adición de bromuro de metil magnesio, oxidación con el reactivo de Jones y, por último, condensación con la (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinil amina de Ellman.



¹⁰⁸ "Purification of Laboratory Chemicals" 2ª edición; Perrin, D.D.; Ed. Pergamon Press; England, 1088.

Las cetiminas de partida **1a,g-i** se han sintetizado a partir de la *o*-bromoacetofenona mediante una reacción de Heck con el acrilato correspondiente seguido de condensación con la (*R*)-*N*-*terc*-butilsulfinil amina de Ellman.



a) Reacción de Heck:

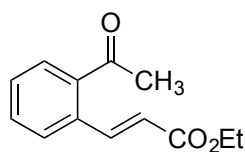
Procedimiento general A para la reacción de Heck:

A una disolución del correspondiente *o*-bromobenzaldehído u *o*-bromoacetofenona (1.0 equiv) en tolueno (0.1M) se adicionó PPh₃ (0.08 equiv), Pd(OAc)₂ (0.04 equiv), el correspondiente acrilato (1.5 equiv) y Et₃N (3.0 equiv). En un tubo sellado, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 min y a continuación, se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una fina capa de Celite lavando con acetato de etilo (3x10 ml). El filtrado se hidrolizó con cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El aceite oscuro obtenido se purificó por cromatografía *flash* utilizando mezclas de eluyente *n*-hexano:AcOEt.

Los productos de Heck **Ib-f** ya han sido descritos anteriormente siguiendo esta misma metodología.⁹⁶

Síntesis del (E)-3-(2-acetilfenil)acrilato de etilo (2a):

2a se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo de la *o*-bromoacetofenona (1.0 g, 5.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 1 g (92%) de un aceite amarillo.

(E)-3-(2-Acetilfenil)acrilato de etilo (2a):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₄ O ₃
Masa molecular (g/mol):	218.25
Rendimiento (%):	92

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.33 (t, *J*=7.1, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.26 (c, *J*=7.2, 2H), 6.28 (d, *J*=16.1, 1H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 8.13 (d, *J*=16.0, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

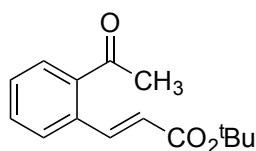
14.3 (CH₃), 29.3 (CH₃), 60.5 (CH₂), 121.0 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 131.9 (CH), 134.8 (C), 138.2 (C), 143.8 (CH), 166.5 (C), 200.8 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₃H₁₄O₃ [M+H]⁺: 219.1016, encontrada: 219.1012.

Síntesis del (E)-3-(2-acetilfenil)acrilato de *tert*-butilo (2g):

2g se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo de la *o*-bromoacetofenona (1.0 g, 5.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 653 mg (53%) de un aceite incoloro.

(E)-3-(2-Acetilfenil)acrilato de *tert*-butilo (2g):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₁₈ O ₃
Masa molecular (g/mol):	246.30
Rendimiento (%):	53

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.51 (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 6.20 (d, *J*=15.9, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 8.03 (d, *J*=15.8, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

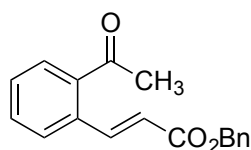
28.1 (3xCH₃), 29.3 (CH₃), 80.5 (C), 122.8 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 131.7 (CH), 134.8 (C), 138.2 (C), 142.6 (CH), 165.7 (C), 200.9 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₅H₁₈O₃ [M+H]⁺: 247.1329, encontrada: 247.1327.

Síntesis del (E)-3-(2-acetilfenil)acrilato de bencilo (2i):

2i se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo de la *o*-bromoacetofenona (1.0 g, 5.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 840 mg (60%) de un sólido amarillo.

(E)-3-(2-Acetilfenil)acrilato de bencilo (2i):

Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₆ O ₃
Masa molecular (g/mol):	280.11
Rendimiento (%):	60
Punto de fusión (°C):	83-87

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.62 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.34 (d, *J*=15.8, 1H), 7.33-7.60 (m, 8H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.21 (d, *J*=16.0, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

29.2 (CH₃), 66.3 (CH₂), 120.5 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (2xCH), 128.4 (CH), 128.5 (2xCH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 132.0 (CH), 134.8 (C), 136.0 (C), 138.2 (C), 144.6 (CH), 166.3 (C), 200.7 (C).

EMAR (EI⁺):

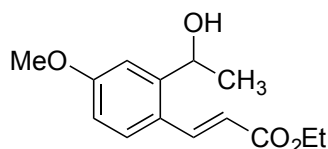
Calculada para C₁₈H₁₆O₃ [M+H]⁺: 281.1172, encontrada: 281.1182.

b) Adición de bromuro de metil magnesio:*Procedimiento general B:*

En un matraz bajo atmósfera inerte, se disolvió el correspondiente aldehído **Ib-f** en THF (0.1M); tras enfriar a 0°C, se añadió, gota a gota, bromuro de metil magnesio (1.1 equiv). La disolución resultante se agitó dejando subir la temperatura, siguiendo el avance de la reacción por cromatografía de capa fina (CCF). Cuando desaparece el sustrato de partida (aproximadamente una hora), se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-hidroxietil)-4-metoxifenil)acrilato de etilo (IIb):

IIb se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo de **Ib** (1.94 g, 8.3 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 1.86 g (90%) de un aceite amarillo.

(E)-3-(2-(1-Hidroxietil)-4-metoxifenil)acrilato de etilo (IIb):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₈ O ₄
Masa molecular (g/mol):	250.29
Rendimiento (%):	90

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.31 (t, *J*=7.1, 3H), 1.48 (d, *J*=6.5, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.26 (c, *J*=7.1, 2H), 5.33 (c, *J*=6.4, 1H), 6.26 (d, *J*=15.8, 1H), 6.82 (dd, *J*₁=8.6 *J*₂=2.7, 1H), 7.16 (d, *J*=2.7, 1H), 7.52 (d, *J*=8.7, 1H), 7.97 (d, *J*=15.9, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

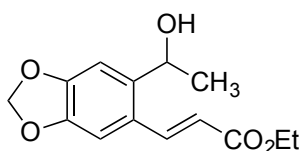
14.3 (CH₃), 25.1 (CH₃), 55.4 (CH₃), 60.4 (CH₂), 66.5 (CH), 110.3 (CH), 113.5 (CH), 117.9 (CH), 124.0 (C), 128.3 (CH), 140.6 (CH), 146.9 (C), 161.5 (C), 167.2 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₄H₁₈O₄ [M+Na]⁺: 273.1097, encontrada: 273.1093.

Síntesis del (E)-3-(6-(1-hidroxietil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)acrilato de etilo (IIc):

IIc se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo de **Ic** (1 g, 4.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 671 mg (63%) de un sólido amarillo.

(E)-3-(6-(1-Hidroxietil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)acrilato de etilo (IIc):

Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₆ O ₅
Masa molecular (g/mol):	264.27
Rendimiento (%):	67
Punto de fusión (°C):	76-80

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.30 (t, *J*=7.1, 3H), 1.39 (d, *J*=6.5, 3H), 2.71 (s a, OH), 4.2 (c, *J*=7.1, 2H), 5.24 (c, *J*=6.5, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.15 (d, *J*=15.7, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.9 (d, *J*=15.8, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.3 (CH₃), 25.2 (CH₃), 60.5 (CH₂), 66.0 (CH), 101.5 (CH₂), 105.7 (CH), 105.7 (CH), 118.2 (CH), 125.1 (C), 140.5 (C), 140.6 (CH), 147.1 (C), 149.8 (C), 167.1 (C).

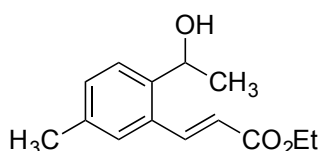
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₄H₁₆O₅ [M+Na]⁺: 287.0890, encontrada: 287.0888.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-hidroxietil)-5-metilfenil)acrilato de etilo (**II**d):

IId se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo de **I**d (1 g, 4.6 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 741 mg (69%) de un aceite incoloro.

(E)-3-(2-(1-Hidroxietil)-5-metilfenil)acrilato de etilo (**II**d):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₈ O ₃
Masa molecular (g/mol):	234.29
Rendimiento (%):	69

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.13 (s, 3H), 1.45 (d, *J*=6.4, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.32 (c, *J*=7.1, 2H), 5.25 (c, *J*=6.6, 1H), 6.32 (d, *J*=15.8, 1H), 7.20 (dd, *J*₁=7.9 *J*₂=1.7, 1H), 7.33 (d, *J*=1.6, 1H), 7.47 (d, *J*=7.8, 1H), 8.03 (d, *J*=15.4, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

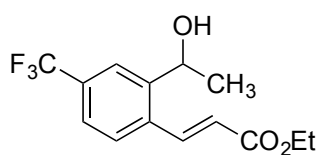
14.3 (CH₃), 21.0 (CH₃), 25.0 (CH₃), 60.5 (CH₂), 66.4 (CH), 120.1 (CH), 125.4 (CH), 127.2 (CH), 131.1 (CH), 131.6 (C), 137.1 (C), 141.6 (CH), 141.8 (C), 166.8 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₄H₁₈O₃ [M+Na]⁺: 257.1148, encontrada: 257.1146.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo (**II**e):

IIe se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo de **I**e (1 g, 3.7 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 635 mg (60%) de un aceite amarillo.

(E)-3-(2-(1-Hidroxietil)-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo (Iie):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ O ₃
Masa molecular (g/mol):	288.26
Rendimiento (%):	60

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.34 (t, $J=7.2$, 3H), 1.49 (d, $J=6.6$, 3H), 2.23 (d, $J=3.8$, OH), 4.27 (c, $J=7.1$, 2H), 5.31 (cd, $J_1=6.7$ $J_2=3.5$, 1H), 6.38 (d, $J=15.8$, 1H), 7.52 (d, $J=8.3$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.01 (d, $J=15.7$, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-63.1 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

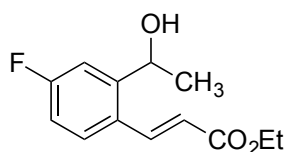
14.2 (CH₃), 25.1 (CH₃), 60.9 (CH₂), 66.4 (CH), 122.1 (CH), 122.5 (c, $^3J_{CF}=3.8$, CH), 124.3 (c, $^3J_{CF}=3.7$, CH), 127.2 (CH), 131.8 (c, $^2J_{CF}=32.8$, C), 135.1 (C), 140.0 (CH), 145.4 (C), 166.3 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₄H₁₅F₃O₃ [M+Na]⁺: 311.0866, encontrada: 311.0865.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-hidroxietil)-4-fluorofenil)acrilato de etilo (IIf):

IIf se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo de **If** (1 g, 4.5 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 643 mg (60%) de un aceite incoloro.

(E)-3-(2-(1-Hidroxietil)-4-fluorofenil)acrilato de etilo (IIf):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₅ FO ₃
Masa molecular (g/mol):	238.25
Rendimiento (%):	60

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.27 (t, $J=7.3$, 3H), 1.38 (d, $J=6.5$, 3H), 3.41 (s a, OH), 4.18 (c, $J=7.2$, 2H), 5.18 (cd, $J_1=6.6$ $J_2=2.5$, 1H), 6.19 (d, $J=15.5$, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.87 (d, $J=15.7$, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-109.89 (dd, $J_{FH}=14.7$, $J_{2FH}=9.0$).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.1 (CH₃), 24.8 (CH₃), 60.6 (CH₂), 65.8 (CH), 112.3 (d, $^2J_{CF}=22.6$, CH), 114.4 (d, $^2J_{CF}=22.6$, CH), 119.6 (CH), 127.3 (d, $^4J_{CF}=3.4$, C), 128.5 (d, $^3J_{CF}=8.4$, CH), 140.3 (CH), 148.0 (d, $^3J_{CF}=7.1$, C), 164.0 (d, $^1J_{CF}=252.3$, C), 166.9 (C).

EMAR (EI⁺):

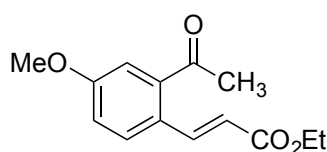
Calculada para C₁₃H₁₅FO₃ [M+H]⁺: 239.1078, encontrada: 239.1068.

c) Oxidación con el reactivo de Jones:*Procedimiento general C:*

A una disolución del correspondiente alcohol **IIb-f** en dietil éter (0.1M), se adicionó gota a gota el reactivo de Jones¹⁰⁹ (1.5 equiv) a 0°C. Se dejó subir la temperatura a 24°C siguiendo el avance de la reacción por CCF. Una vez que desaparece el sustrato de partida (aproximadamente 3 horas), se filtra a través de una fina capa de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

Síntesis del (E)-3-(2-acetil-4-metoxifenil)acrilato de etilo (2b):

2b se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo de **IIb** (1.5 g, 6.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 908 mg (61%) de un aceite incoloro.

(E)-3-(2-Acetil-4-metoxifenil)acrilato de etilo (2b):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₆ O ₄
Masa molecular (g/mol):	248.27
Rendimiento (%):	61

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.32 (t, *J*=7.3, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.24 (c, *J*=7.1, 2H), 6.22 (d, *J*=15.9, 1H), 7.01 (dd, *J*₁=8.8, *J*₂=2.8, 1H), 7.16 (d, *J*=2.7, 1H), 7.56 (d, *J*=8.7, 1H), 8.02 (d, *J*=16.0, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.3 (CH₃), 29.6 (CH₃), 55.6 (CH₃), 60.4 (CH₂), 114.5 (CH), 116.7 (CH), 119.1 (CH), 126.5 (C), 129.6 (CH), 140.2 (C), 142.8 (CH), 160.3 (C), 166.7 (C), 201.1 (C).

EMAR (EI⁺):

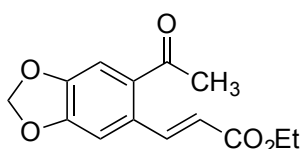
¹⁰⁹ Preparado inmediatamente antes de su uso. Para la preparación de 4 ml de reactivo de Jones de 2.5 M, se adiciona a 0°C y gota a gota 0.93 ml de H₂SO₄ sobre 1.07 g de CrO₃. Por último se diluye hasta 4 ml con agua destilada.

Calculada para C₁₄H₁₆O₄ [M+H]⁺: 249.1121, encontrada: 249.1126.

Síntesis del (E)-3-(6-acetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilato de etilo (2c):

2c se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo de **IIc** (670 mg, 2.5 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 352 mg (53%) de un sólido blanco.

(E)-3-(6-Acetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilato de etilo (2c):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₄ O ₅
Masa molecular (g/mol):	262.08
Rendimiento (%):	53
Punto de fusión (°C):	119-123

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.31 (t, *J*=7.2, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.16 (c, *J*=7.3, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.17 (d, *J*=15.8, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=15.9, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.3 (CH₃), 29.2 (CH₃), 60.5 (CH₂), 102.3 (CH₂), 107.7 (CH), 109.1 (CH), 119.7 (CH), 130.9 (C), 133.1 (C), 143.7 (CH), 148.5 (C), 150.5 (C), 166.7 (C), 199.1 (C).

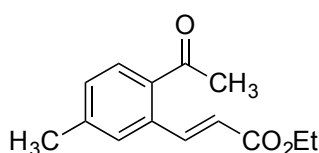
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₄H₁₄O₅ [M+H]⁺: 263.0914, encontrada: 263.0917.

Síntesis del (E)-3-(2-acetil-5-metilfenil)acrilato de etilo (2d):

2d se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo de **IIId** (740 mg, 3.2 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 410 mg (56%) de un aceite incoloro.

(E)-3-(2-Acetil-5-metilfenil)acrilato de etilo (2d):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₆ O ₃
Masa molecular (g/mol):	232.28
Rendimiento (%):	56

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.31 (t, $J=7.2$, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.25 (c, $J=7.3$, 2H), 6.24 (d, $J=15.9$, 1H), 7.24 (d, $J=7.8$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$, 1H), 8.16 (d, $J=15.9$, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

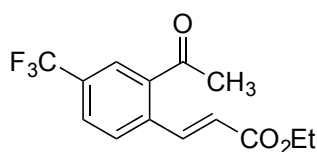
14.2 (CH₃), 21.4 (CH₃), 29.0 (CH₃), 60.4 (CH₂), 120.6 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (CH), 135.2 (C), 142.6 (C), 144.4 (CH), 166.5 (C), 200.2 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₄H₁₆O₃ [M+H]⁺: 233.1172, encontrada: 233.1180.

Síntesis del (E)-3-(2-acetil-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo (2e):

2e se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo de **IIe** (630 mg, 2.2 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 375 mg (60%) de un aceite incoloro.

(E)-3-(2-Acetil-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo (2e):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ O ₃
Masa molecular (g/mol):	286.25
Rendimiento (%):	60

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.34 (t, $J=7.3$, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.27 (c, $J=6.7$, 2H), 6.33 (d, $J=15.9$, 1H), 7.69 (dd, $J_1=8.1$ $J_2=0.6$, 1H), 7.76 (dd, $J_1=8.3$ $J_2=1.7$, 1H), 7.95 (s a, 1H), 8.10 (d, $J=16.1$, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-63.4 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.2 (CH₃), 29.2 (CH₃), 60.8 (CH₂), 123.1 (CH), 125.9 (c, $^3J_{CF}=3.8$, CH), 128.4 (c, $^3J_{CF}=3.6$, CH), 129.1 (CH), 131.2 (c, $^2J_{CF}=33.5$, C), 138.3 (C), 138.4 (C), 142.3 (CH), 166.0 (C), 199.4 (C).

EMAR (EI⁺):

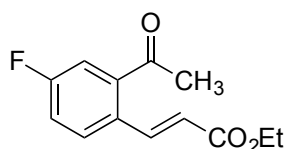
Calculada para C₁₄H₁₃F₃O₃ [M+H]⁺: 287.0890, encontrada: 287.0886.

Síntesis del (E)-3-(2-acetil-4-fluorofenil)acrilato de etilo (2f):

2f se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo de **IIf** (500 mg, 2.1 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla

hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 451 mg (91%) de un aceite incoloro.

(E)-3-(2-Acetil-4-fluorofenil)acrilato de etilo (2f):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₃ FO ₃
Masa molecular (g/mol):	236.24
Rendimiento (%):	91

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.27 (t, *J*=7.1, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.24 (c, *J*=7.2, 2H), 6.21 (d, *J*=16.0, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 8.01 (d, *J*=15.8, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-110.5 (td, ³*J*_{FH} = 8.3, ⁴*J*_{FH} = 5.6).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.2 (CH₃), 29.2 (CH₃), 60.5 (CH₂), 115.9 (d, ²*J*_{CF} = 22.8, CH), 118.9 (d, ²*J*_{CF} = 21.3, CH), 121.0 (CH), 130.2 (d, ³*J*_{CF} = 7.6, CH), 130.7 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.5, C), 140.0 (d, ³*J*_{CF} = 6.0, C), 142.3 (CH), 162.6 (d, ¹*J*_{CF} = 252.5, C), 166.2 (C), 199.5 (d, ⁴*J*_{CF} = 1.8, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₃H₁₃FO₃ [M+H]⁺: 237.0921, encontrada: 237.0925.

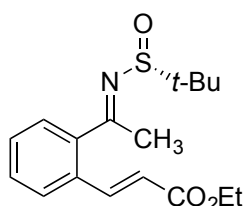
d) Condensación con la (R)-N-terc-butilsulfinil amina de Ellman:

Procedimiento general D:

En un matraz equipado con refrigerante se disolvió la cetona correspondiente **2a-i** en THF (0.1M) y se adicionó Ti(OEt)₄ (4 equiv). Tras 5 minutos en agitación, se añadió (R)-N-terc-butilsulfinil amina (2 equiv) y se calentó a 60°C durante 20 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO₃ obteniendo un precipitado blanco de óxido de titanio. La suspensión se filtró a través de una fina capa de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-butilsulfinilimino)etil)fenil)acrilato de etilo (1a):

1a se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo de **2a** (500 mg, 2.3 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 478 mg (65%) de un aceite amarillo.

(E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-butilsulfinilimino)etil)fenil)acrilato de etilo (1a):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	321.43
Rendimiento (%):	65
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +25.4 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.26 (s, 9H), 1.30 (t, *J*=7.2, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.22 (c, *J*=7.2, 2H), 6.28 (d, *J*=16.0, 1H), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.93 (d, *J*=15.8, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

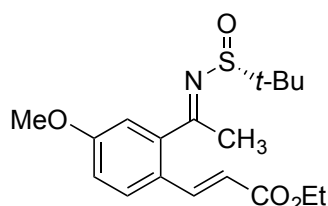
14.2 (CH₃), 22.3 (3xCH₃), 23.9 (CH₃), 57.0 (C), 60.4 (CH₂), 120.1 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 129.5 (CH), 130.0 (CH), 132.9 (C), 141.2 (C), 143.4 (CH), 166.4 (C), 179.5 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₇H₂₃NO₃S [M+H]⁺: 322.1471, encontrada: 322.1479.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-butilsulfinilimino)etil)-4-metoxifenil)acrilato de etilo (1b):

1b se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo de **2b** (500 mg, 2.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 524 mg (74%) de un aceite amarillo.

(E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-Butilsulfinilimino)etil)-4-metoxifenil)acrilato de etilo (1b):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₅ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	351.46
Rendimiento (%):	74
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -2.9 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.28 (s, 9H), 1.30 (t, *J*=7.0, 3H), 2.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.23 (c, *J*=7.1, 2H), 6.23 (d, *J*=15.9, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=8.9, 1H), 7.85 (d, *J*=16.0, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

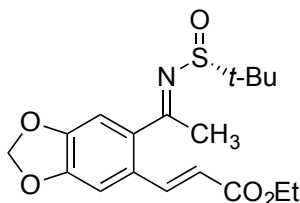
14.32 (CH₃), 22.34 (3xCH₃), 24.20 (CH₃), 55.53 (CH₃), 57.12 (C), 60.37 (CH₂), 113.08 (CH), 115.46 (CH), 118.07 (CH), 124.91 (C), 129.19 (CH), 142.54 (CH), 143.14 (C), 160.57 (C), 166.72 (C), 179.71 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₂₅NO₄S [M+H]⁺: 352.1577, encontrada: 352.1592.

Síntesis del (E)-3-(6-(1-(R_s)-(terc-butilsulfinilimino)etil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilato de etilo (1c):

1c se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo de **2c** (350 mg, 1.3 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 366 mg (75%) de un sólido amarillo.

(E)-3-(6-(1-(R_s)-(terc-Butilsulfinilimino)etil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilato de etilo (1c):

Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₃ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	365.44
Rendimiento (%):	75
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +2.8 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	103-105

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.25 (s, 9H), 1.29 (t, *J*=7.6, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.21 (c, *J*=7.4, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.17 (d, *J*=15.6, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=15.8, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.3 (CH₃), 22.3 (3xCH₃), 24.1 (CH₃), 57.0 (CH₂), 60.4 (C), 102.1 (CH₂), 107.0 (CH), 107.8 (CH), 118.5 (CH), 127.8 (C), 136.6 (C), 143.0 (CH), 148.9 (C), 149.1 (C), 166.6 (C), 178.9 (C).

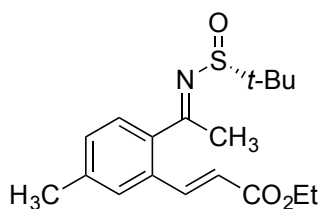
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₂₃NO₅S [M+H]⁺: 366.1370, encontrada: 366.1383.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-(R_s)-(terc-butilsulfinilimino)etil)-5-metilfenil)acrilato de etilo (1d):

1d se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo de **2d** (400 mg, 1.7 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 295 mg (51%) de un sólido amarillo.

(E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-Butilsulfinilimino)etil)-5-metilfenil)acrilato de etilo (1d):



Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₅ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	335.46
Rendimiento (%):	51
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +49.3 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	60-62

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.24 (s, 9H), 1.29 (t, *J*=7.1, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.21 (c, *J*=7.1, 2H), 6.26 (d, *J*=15.8, 1H), 7.21 (d, *J*=8.0, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.95 (d, *J*=16.0, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.2 (CH₃), 21.2 (CH₃), 22.2 (3xCH₃), 23.6 (CH₃), 56.8 (C), 60.3 (CH₂), 119.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 130.2 (CH), 133.1 (C), 138.4 (C), 140.4(C), 144.0 (CH), 166.4 (C), 179.4 (C).

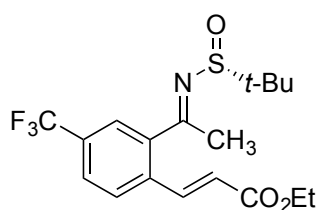
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₂₅NO₃S [M+H]⁺: 336.1628, encontrada: 336.1647.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-butilsulfinilimino)etil)-4-(trifluorometil)fenil) acrilato de etilo (1e):

1e se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo de **2e** (370 mg, 1.3 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 176 mg (35%) de un aceite amarillo.

(E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-Butilsulfinilimino)etil)-4-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo (1e):



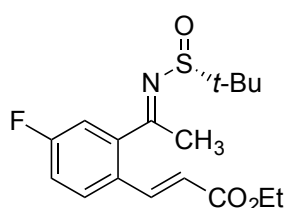
Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₂ F ₃ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	389.43
Rendimiento (%):	35
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +23.0 (c 1.0;

CHCl₃)**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):**1.27 (s, 9H), 1.32 (t, *J*=7.1, 3H), 2.77 (s, 3H), 4.25 (c, *J*=7.0, 2H), 6.36 (d, *J*=16.1, 1H), 7.69 (s, 3H), 7.92 (d, *J*=15.9, 1H).**¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):**

-63.4 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):14.3 (CH₃), 22.4 (3xCH₃), 23.7 (CH₃), 57.4 (C), 60.8 (CH₂), 122.3 (CH), 123.4 (c, ¹*J*_{CF} = 272.6, C), 124.7 (c, ³*J*_{CF} = 3.6, CH), 126.6 (c, ³*J*_{CF} = 3.5, CH), 128.5 (CH), 131.5 (c, ²*J*_{CF} = 33.2, C), 136.4 (C), 141.6 (C), 141.9 (CH), 165.9 (C), 177.9 (C).**EMAR (EI⁺):**Calculada para C₁₈H₂₂F₃NO₃S [M+H]⁺: 390.1345, encontrada: 390.1353.**Síntesis del (E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-butilsulfinilimino)etil)-4-fluorofenil)acrilato de etilo (1f):**

1f se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo de **2f** (430 mg, 1.8 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 340 mg (55%) de un sólido marrón.

(E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-Butilsulfinilimino)etil)-4-fluorofenil)acrilato de etilo (1f):

Estado físico:	Sólido marrón
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₂ FNO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	339.42
Rendimiento (%):	55
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +25.4 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	55-59

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):1.26 (s, 9H), 1.30 (t, *J*=7.2, 3H), 2.71 (s, 3H), 4.22 (c, *J*=7.2, 2H), 6.24 (d, *J*=16.0, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.85 (d, *J*=16.0, 1H).**¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):**-110.3 (td, ³*J*_{FH} = 8.5, ⁴*J*_{FH} = 5.6).**¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):**14.2 (CH₃), 22.3 (3xCH₃), 23.7 (CH₃), 57.3 (C), 60.5 (CH₂), 114.8 (d, ²*J*_{CF} = 23.3, CH), 117.1 (d, ²*J*_{CF} = 21.7, CH), 120.1 (CH), 128.9 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.4, C), 129.9 (d, ³*J*_{CF} = 8.3, CH), 142.1 (CH), 143.2 (d, ³*J*_{CF} = 7.2, C), 162.9 (d, ¹*J*_{CF} = 252.6, C), 166.2 (C), 178.0 (C).

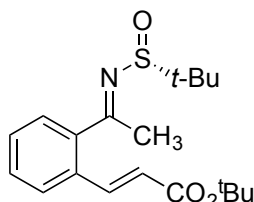
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₇H₂₂FNO₃S [M+H]⁺: 340.1377, encontrada: 340.1382.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-butilsulfinilimino)etil)fenil)acrilato de terc-butilo (1g):

1g se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo de **2g** (300 mg, 1.2 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 213 mg (50%) de un sólido amarillo.

(E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-Butilsulfinilimino)etil)fenil)acrilato de terc-butilo (1g):



Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₂₇ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	349.49
Rendimiento (%):	50
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +24.1 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	68-72

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.24 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 2.72 (s, 3H), 6.19 (d, *J*=16.0, 1H), 7.36-7.45 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=16.0, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

22.3 (3xCH₃), 23.8 (CH₃), 28.0 (3xCH₃), 56.9 (C), 80.4 (C), 121.9 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 129.3 (CH), 129.9 (CH), 133.2 (C), 141.1 (C), 142.6 (CH), 165.6 (C), 179.4 (C).

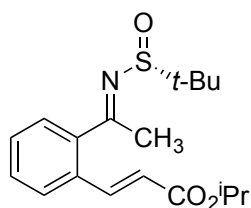
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₉H₂₇NO₃S [M+H]⁺: 350.1784, encontrada: 350.1791.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-butilsulfinilimino)etil)fenil)acrilato de isopropilo (1h):

1h se sintetizó mediante el procedimiento general D utilizando Ti(O^{*i*}Pr)₄ en lugar de Ti(OEt)₄ partiendo de **2a** (235 mg, 1.0 mmol).¹¹⁰ El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 153 mg (45%) de un aceite rojizo.

¹¹⁰ En la condensación del compuesto **2a** con la (*R*)-terc-butilsulfinamida con Ti(O^{*i*}Pr)₄ se produce simultáneamente una transesterificación que da lugar en un sólo paso al producto **1h**.

(E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-Butilsulfinilimino)etil)fenil)acrilato de isopropilo (1h):

Estado físico:	Aceite rojizo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₅ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	335.46
Rendimiento (%):	45
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +24.3 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.27 (s, 9H), 1.25-1.30 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 5.10 (sep, 1H), 6.28 (d, *J*=16.1, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=15.9, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

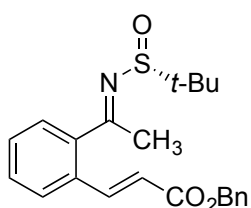
21.8 (2xCH₃), 22.3 (3xCH₃), 23.8 (CH₃), 57.0 (C), 67.8 (CH), 120.5 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 129.5 (CH), 130.0 (CH), 133.0 (C), 141.2 (C), 143.2 (CH), 165.9 (C), 179.4 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₂₅NO₃S [M+H]⁺: 336.1628, encontrada: 336.1646.

Síntesis del (E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-butilsulfinilimino)etil)fenil)acrilato de bencilo (1i):

1i se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo de **2i** (400 mg, 1.4 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 197 mg (36%) de un aceite marrón.

(E)-3-(2-(1-(R_S)-(terc-Butilsulfinilimino)etil)fenil)acrilato de bencilo (1i):

Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	383.50
Rendimiento (%):	36
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +19.2 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.22 (s, 9H), 2.75 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.34 (d, *J*=15.9, 1H), 7.35-7.46 (m, 8H), 7.57-7.60 (m, 1H), 8.00 (d, *J*=15.9, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

22.3 (3xCH₃), 22.8 (CH₃), 57.1 (C), 66.3 (CH₂), 119.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (CH), 132.9 (C), 135.9 (C), 141.3 (C), 144.2 (CH), 166.2 (C), 179.3 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₂₂H₂₅NO₃S [M+H]⁺: 384.1628, encontrada: 384.1625.

1.5.3. Reacción asimétrica de Michael intramolecular.

Procedimiento general E:

➤ *Condiciones de reacción A:*

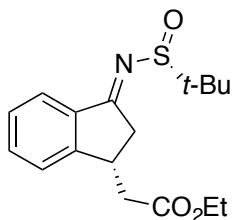
A una disolución de la sulfinil cetimina correspondiente en THF (0.1 M), se añadió trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio (TBAT) (2.4 equiv). Tras enfriar a -55°C, se adicionó el CF₃TMS (2.4 equiv) gota a gota y se dejó subir la temperatura paulatinamente. Cuando desaparece el sustrato de partida (CCF), la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*.

➤ *Condiciones de reacción B:*

En un schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió la sulfinil cetimina correspondiente en THF (0.1M) y se enfrió a -55°C. Sobre esta disolución se adicionó TBAF (1.2 equiv) gota a gota y se agitó dejando subir la temperatura poco a poco hasta la desaparición del sustrato de partida. A continuación, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash*.

Síntesis del (3R,R_s)-1-terc-butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetilindano (3a):

3a se sintetizó mediante el procedimiento general E (condiciones A) partiendo de **2a** (60 mg, 0.19 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 51 mg (86%) de un sólido blanco.

(3*R*,*R*_s)-1-*tert*-Butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetilindano (3a):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	321.43
Rendimiento (%):	86 (condiciones A)
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 167.0 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	96-100

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.24 (t, *J*=7.2, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.53 (dd, *J*₁=15.8 *J*₂=8.5, 1H), 2.78 (dd, *J*₁=15.7 *J*₂=5.5, 1H), 2.81 (dd, *J*₁=18.9 *J*₂=2.8, 1H), 3.75 (dd, *J*₁=18.9 *J*₂=8.0, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 4.15 (c, *J*=7.1, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

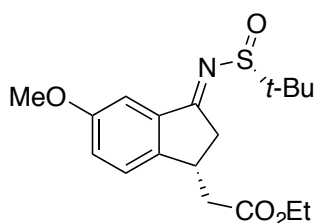
14.2 (CH₃), 22.5 (3xCH₃), 37.8 (CH), 38.7 (CH₂), 40.5 (CH₂), 57.4 (C), 60.7 (CH₂), 123.6 (CH), 124.8 (CH), 127.9 (CH), 133.5 (CH), 138.9 (C), 152.3 (C), 171.5 (C), 181.8 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₇H₂₃NO₃S [M+H]⁺: 322.1471, encontrada: 322.1474.

Síntesis del (3*R*,*R*_s)-1-*tert*-butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetil-6-metoxiindano (3b):

3b se sintetizó mediante el procedimiento general E (condiciones B) partiendo de **2b** (55 mg, 0.16 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 36 mg (65%) de un aceite incoloro.

(3*R*,*R*_s)-1-*tert*-Butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetil-6-metoxiindano (3b):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₅ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	351.46
Rendimiento (%):	65 (condiciones B)
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 91.4 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.24 (t, *J*=7.2, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.49 (dd, *J*₁=15.8 *J*₂=8.3, 1H), 2.73 (dd, *J*₁=15.8 *J*₂=5.5, 1H), 2.80 (dd, *J*₁=16.5 *J*₂=2.7, 1H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.14 (c, *J*=7.2, 2H), 7.10 (dd, *J*₁=8.5 *J*₂=2.7, 1H), 7.22 (d, *J*=2.5, 1H), 7.29 (d, *J*=8.5, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.2 (CH₃), 22.4 (3xCH₃), 37.1 (CH), 39.4 (CH₂), 40.7 (CH₂), 55.6 (CH₃), 57.4 (C), 60.7 (CH₂), 105.6 (CH), 122.2 (CH), 125.6 (CH), 140.1 (C), 145.1 (C), 159.7 (C), 171.6 (C), 181.9 (C).

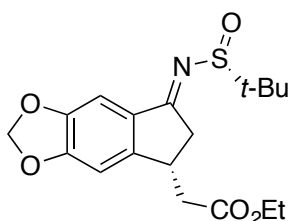
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₂₅NO₄S [M+H]⁺: 352.1577, encontrada: 352.1587.

Síntesis del (3R,R_s)-5-(terc-butilsulfinilimino)-7-etoxicarbonilmetil-indano[d][1,3]dioxolano (3c):

3c se sintetizó mediante el procedimiento general E (condiciones A) partiendo de **2c** (70 mg, 0.19 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 45 mg (64%) de un sólido marrón.

(3R,R_s)-5-(terc-Butilsulfinilimino)-7-etoxicarbonilmetil-indano[d][1,3]dioxolano (3c):



Estado físico:	Sólido marrón
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₃ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	365.44
Rendimiento (%):	64 (condiciones A)
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 94.6 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	67-70

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.25 (t, *J*=7.2, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.48 (dd, *J*₁=16.0 *J*₂=7.9, 1H), 2.70 (dd, *J*₁=16.2 *J*₂=5.6, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 2H), 4.15 (c, *J*=7.2, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.14 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.2 (CH₃), 22.3 (3xCH₃), 37.5 (CH), 39.3 (CH₂), 40.6 (CH₂), 57.1 (C), 60.8 (CH₂), 102.2 (CH₂), 102.3 (CH), 104.3 (CH), 133.1 (C), 148.5 (C), 149.1 (C), 153.3 (C), 171.5 (C), 181.2 (C).

EMAR (EI⁺):

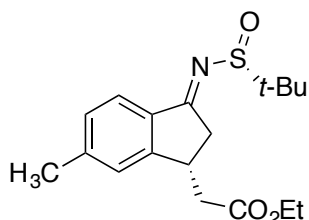
Calculada para C₁₈H₂₃NO₅S [M+H]⁺: 366.1370, encontrada: 366.1387.

Síntesis del (3R, R_s)-1-terc-butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetil-5-metilindano (3d):

3d se sintetizó mediante el procedimiento general E (condiciones B) partiendo de **2d** (55 mg, 0.16 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una

mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 45 mg (82%) de un aceite amarillo.

(3*R*, 5*S*)-1-*tert*-Butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetil-5-metilindano (3*d*):



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₅ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	335.46
Rendimiento (%):	82 (condiciones B)
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -124.1 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.24 (t, *J*=7.1, 3H), 1.30 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.49 (dd, *J*₁=15.8 *J*₂=8.6, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.66-3.81 (m, 2H), 4.15 (c, *J*=7.1, 2H), 7.16 (d, *J*=8.1, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.2 (CH₃), 22.0 (CH₃), 22.4 (3xCH₃), 37.6 (CH), 39.0 (CH₂), 40.5 (CH₂), 57.2 (C), 60.7 (CH₂), 123.4 (CH), 125.1 (CH), 129.2 (CH), 136.4 (C), 144.5 (C), 152.8 (C), 171.6 (C), 181.8 (C).

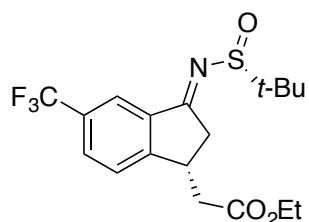
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₂₅NO₃S [M+H]⁺: 336.1628, encontrada: 336.1644.

*Síntesis del (3*R*, 5*S*)-1-*tert*-butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetil-6-(trifluorometil)indano (3*e*):*

3e se sintetizó mediante el procedimiento general E (condiciones A) partiendo de **2e** (50 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 32 mg (63%) de un aceite incoloro.

(3*R*, 5*S*)-1-*tert*-butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetil-6-(trifluorometil)indano (3*e*):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₂ F ₃ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	389.43
Rendimiento (%):	63 (condiciones A)
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -133.5 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.23 (t, $J=7.1$, 3H), 1.32 (s, 9H), 2.59 (dd, $J_1=16.1$ $J_2=7.9$, 1H), 2.78 (dd, $J_1=16.1$ $J_2=5.5$, 1H), 2.89 (dd, $J_1=18.5$ $J_2=2.3$, 1H), 2.77-3.91 (m, 2H), 4.14 (c, $J=7.2$, 2H), 7.54 (d, $J=8.2$, 1H), 7.74 (d, $J=8.2$, 1H), 7.99 (s, 1H).

^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm):

-62.9 (s).

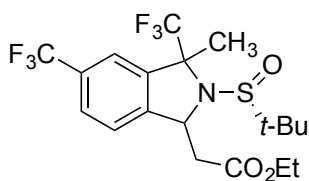
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

14.1 (CH_3), 22.5 ($3\times\text{CH}_3$), 37.8 (CH), 38.6 (CH_2), 40.0 (CH_2), 57.9 (C), 60.9 (CH_2), 120.6 (c, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$, CH), 125.6 (CH), 130.0 (c, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$, CH), 130.7 (c, $^2J_{\text{CF}} = 32.8$, C), 139.6 (C), 155.3 (C), 171.1 (C), 179.8 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.1345, encontrada: 390.1351.

(*R*_S)-2-*terc*-Butilsulfinil-1-etoxicarbonilmetil-3-metil-3,5-bis(trifluorometil)isoindolina (13):



Estado físico:	Aceite anaranjado
Fórmula empírica:	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$
Masa molecular (g/mol):	459.45
Rendimiento (%):	16 (condiciones A)
Relación diastereoisomérica:	31:2:1
Rotación específica:	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.1$ (c 1.0; CHCl_3)

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm):

1.29 (t, $J=7.1$, 3H), 1.35 (s, 9H), 2.00 (s, 3H), 2.70 (dd, $J_1=17.3$ $J_2=10.9$, 1H), 3.07 (dd, $J_1=17.2$ $J_2=2.0$, 1H), 4.24 (c, $J=7.2$, 2H), 5.84 (d, $J=10.8$, 1H), 7.47 (dd, $J_1=8.0$ $J_2=0.9$, 1H), 7.54 (sa, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H).

^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm):

-78.9 (s, 3F), -62.7 (s, 3F).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

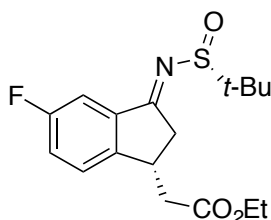
14.2 (CH_3), 20.5 (CH_3), 23.9 ($3\times\text{CH}_3$), 42.9 (CH_2), 53.2 (CH), 58.0 (C), 61.1 (CH_2), 74.3 (c, $^2J_{\text{CF}} = 29.7$, C), 120.5 (c, $^3J_{\text{CF}} = 3.0$, CH), 123.5 (CH), 127.2 (c, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$, CH), 130.9 (c, $^2J_{\text{CF}} = 32.6$, C), 138.2 (C), 147.4 (C), 170.6 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460.1376, encontrada: 460.1376.

Síntesis del (*3R*, *R*_S)-1-*terc*-butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetil-6-fluoroindano (3f):

3f se sintetizó mediante el procedimiento general E (condiciones B) partiendo de **2f** (50 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 40 mg (80%) de un aceite amarillo.

(3R, R_S)-1-*tert*-Butilsulfinilimino-3-etoxicarbonilmetil-6-fluoroindano (3f):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₂ FNO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	339.13
Rendimiento (%):	80 (condiciones B)
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -152.3 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.23 (t, *J*=7.2, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.54 (dd, *J*₁=15.7 *J*₂=7.6, 1H), 2.73 (dd, *J*₁=15.7 *J*₂=5.3, 1H), 2.85 (dd, *J*₁=22.4 *J*₂=5.9, 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 4.14 (c, *J*=7.2, 2H), 7.20 (td, *J*₁=8.6 *J*₂=2.6, 1H), 7.36 (dd, *J*₁=8.1 *J*₂=4.8, 1H), 7.39 (dd, *J*₁=7.9 *J*₂=2.6, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-114.5 (td, ³*J*_{FH}=8.4, ⁴*J*_{FH}=4.9).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

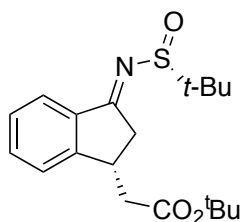
14.1 (CH₃), 22.5 (3xCH₃), 37.3 (CH), 39.2 (CH₂), 40.5 (CH₂), 57.7 (C), 60.8 (CH₂), 109.5 (d, ²*J*_{CF} = 22.4, CH), 121.0 (d, ²*J*_{CF} = 23.8, CH), 126.3 (d, ³*J*_{CF} = 8.7, CH), 141.0 (d, ³*J*_{CF} = 8.3, C), 147.6 (C), 162.5 (d, ¹*J*_{CF} = 247.6, C), 171.3 (C), 180.5 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₇H₂₂FNO₃S [M+H]⁺: 340.1377, encontrada: 340.1377.

Síntesis del (3R, R_S)-1-*tert*-butilsulfinilimino-3-(*tert*-butoxicarbonilmetil)indano (3g):

3g se sintetizó mediante el procedimiento general E (condiciones B) partiendo de **2g** (60 mg, 0.17 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 53 mg (88%) de un sólido marrón.

(3R, R_S)-1-*tert*-Butilsulfinilimino-3-(*tert*-butoxicarbonilmetil)indano (3g):

Estado físico:	Sólido marrón
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₂₇ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	349.49
Rendimiento (%):	88 (condiciones B)
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -147.0 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	62-65

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.30 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 2.47 (dd, $J_1=15.6$ $J_2=8.1$, 1H), 2.70 (dd, $J_1=15.5$ $J_2=5.4$, 1H), 2.81 (dd, $J_1=18.3$ $J_2=1.7$, 1H), 3.67-3.81 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

22.4 (3xCH₃), 28.0 (3xCH₃), 37.9 (CH), 38.5 (CH₂), 41.5 (CH₂), 57.3 (C), 81.0 (C), 123.5 (CH), 124.8 (CH), 127.8 (CH), 133.4 (CH), 138.9 (C), 152.5 (C), 170.7 (C), 182.2 (C).

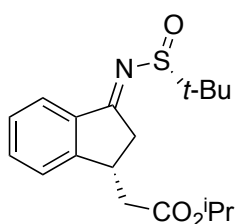
EMAR (EI^+):

Calculada para C₁₉H₂₇NO₃S [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 350.1784, encontrada: 350.1801.

Síntesis del (3R, R_S)-1-terc-butilsulfinilimino-3-(isopropoxicarbonilmetil)indano (3h):

3h se sintetizó mediante el procedimiento general E (condiciones A) partiendo de **2h** (60 mg, 0.18 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 43 mg (72%) de un sólido marrón.

(3R, R_S)-1-terc-Butilsulfinilimino-3-(isopropoxicarbonilmetil)indano (3h):



Estado físico:	Sólido marrón
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₅ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	335.46
Rendimiento (%):	72 (condiciones A)
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = -151.2$ (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	74-77

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm):

1.20 (t, $J=6.1$, 2x3H), 1.31 (s, 9H), 2.51 (dd, $J_1=15.7$ $J_2=8.1$, 1H), 2.75 (dd, $J_1=15.7$ $J_2=5.4$, 1H), 2.82 (dd, $J_1=18.9$ $J_2=2.7$, 1H), 3.74 (dd, $J_1=19.0$ $J_2=7.9$, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 5.01 (sep, $J=6.2$, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

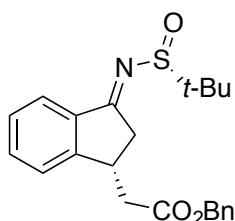
21.7 (CH₃), 21.8 (CH₃), 22.4 (3xCH₃), 37.8 (CH), 38.6 (CH₂), 40.7 (CH₂), 57.4 (C), 68.2 (CH), 123.6 (CH), 124.8 (CH), 127.9 (CH), 133.4 (CH), 138.9 (C), 152.3 (C), 171.0 (C), 181.9 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para C₁₈H₂₅NO₃S [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 336.1628, encontrada: 336.1642.

Síntesis del (3R, R_S)-3-benciloxycarbonilmetil-1-(terc-butilsulfinilimino)indano (3i):

3i se sintetizó mediante el procedimiento general E (condiciones A) partiendo de **2i** (60 mg, 0.16 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 44 mg (73%) de un aceite anaranjado.

(3R, R_S)-3-Benciloxycarbonilmetil-1-(terc-butilsulfinilimino)indano (3i):

Estado físico:	Aceite anaranjado
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	383.50
Rendimiento (%):	73 (condiciones A)
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 72.4 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.31 (s, 9H), 2.60 (dd, *J*₁=15.9 *J*₂=8.2, 1H), 2.81(dd, *J*₁=18.8 *J*₂=2.6, 1H), 2.82 (dd, *J*₁=15.8 *J*₂=5.9, 1H), 3.75 (dd, *J*₁=19.0 *J*₂=8.0, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.31-7.39 (m, 7H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

22.4 (3xCH₃), 37.7 (CH), 38.7 (CH₂), 40.4 (CH₂), 57.4 (C), 66.6 (CH₂), 123.7 (CH), 124.8 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (2xCH), 128.6 (2xCH), 133.5 (CH), 135.5 (C), 138.9 (C), 152.1 (C), 171.4 (C), 181.7 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₂₂H₂₅NO₃S [M+H]⁺: 384.1628, encontrada: 384.1645.

1.5.4. Síntesis de las indanonas 3-sustituidas 14a-c,e,f.*Procedimiento general F:*

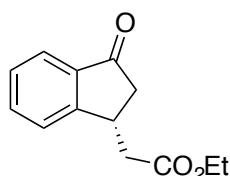
A una disolución del correspondiente derivado de indanona **3a-c,e,f** en MeOH (0.02 M), se adicionó gota a gota una disolución de HCl acuoso 3.0 M y se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente siguiendo el avance de la reacción por CCF. Cuando desaparece el sustrato de partida, se elimina aproximadamente la mitad del disolvente a presión reducida. A continuación, se añade al residuo obtenido una disolución acuosa saturada de NaCl y la mezcla resultante se extrae varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar los disolventes a presión reducida, se purificó por cromatografía *flash*. El exceso enantiomérico de la correspondiente indanona se determinó por análisis

cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente y 0.8 mL/min de flujo, salvo cuando se indique lo contrario.

Síntesis del (R)-3-etoxicarbonilmetil-1-indanona (14a):

14a se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **3a** (64 mg, 0.2 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 23 mg (53%) de un aceite amarillo. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 16.2 min, tr (menor.)= 17.5 min.

(R)-3-Etoxicarbonilmetil-1-indanona (14a):



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₄ O ₃
Masa molecular (g/mol):	218.25
Rendimiento (%):	53
Exceso enantiomérico (%):	93
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 20.4 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.24 (t, *J*=7.2, 3H), 2.45 (dd, *J*₁=19.3 *J*₂=3.4, 1H), 2.54 (dd, *J*₁=15.9 *J*₂=9.3, 1H), 2.88 (dd, *J*₁=15.9 *J*₂=5.2, 1H), 2.99 (dd, *J*₁=19.3 *J*₂=7.8, 1H), 3.77-3.86 (m, 1H), 4.16 (c, *J*=7.1, 2H), 7.40 (tt, *J*₁=7.6 *J*₂=0.9, 1H), 7.50 (dc, *J*₁=7.7 *J*₂=1.8 *J*₃=0.9, 1H), 7.61 (td, *J*₁=7.7 *J*₂=1.4, 1H), 7.75 (d, *J*=7.7, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

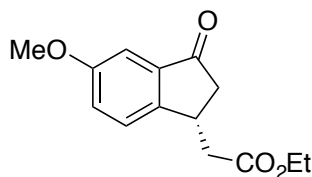
14.1 (CH₃), 34.5 (CH), 40.4 (CH₂), 43.2 (CH₂), 60.7 (CH₂), 123.7 (CH), 125.4 (CH), 128.0 (CH), 134.9 (CH), 136.8 (C), 156.6 (C), 171.7 (C), 205.3 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₃H₁₄O₃ [M+H]⁺: 219.1016, encontrada: 219.1013.

Síntesis del (R)-3-etoxicarbonilmetil-6-metoxiindanona (14b):

14b se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **3b** (70 mg, 0.2 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 28 mg (56%) de un aceite amarillo. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 17.5 min, tr (menor.)= 19.5 min.

(R)-3-Etoxicarbonilmetil-6-metoxiindanona (14b):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₆ O ₄
Masa molecular (g/mol):	248.27
Rendimiento (%):	56
Exceso enantiomérico (%):	94
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 16.2 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.25 (t, *J*=7.2, 3H), 2.47 (dd, *J*₁=19.2 *J*₂=3.2, 1H), 2.53 (dd, *J*₁=15.9 *J*₂=9.1, 1H), 2.83 (dd, *J*₁=15.9 *J*₂=5.2, 1H), 3.00 (dd, *J*₁=19.3 *J*₂=7.7, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.16 (c, *J*=7.2, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

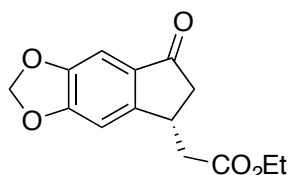
14.2 (CH₃), 34.0 (CH), 40.6 (CH₂), 43.9 (CH₂), 55.6 (CH₃), 60.7 (CH₂), 104.9 (CH), 124.1 (CH), 126.2 (CH), 138.1 (C), 149.5 (C), 159.8 (C), 171.8 (C), 205.2 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₄H₁₆O₄ [M+H]⁺: 249.1121, encontrada: 249.1131.

Síntesis del (R)-5-oxo-7-etoxicarbonilmetil-indano[d][1,3]dioxolano (14c):

14c se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **3c** (80 mg, 0.22 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 36 mg (62%) de un aceite anaranjado. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando 0.6 mL/min de flujo: *tr* (mayor.)= 51.2 min, *tr* (menor.)= 58.1 min.

(R)-5-Oxo-7-etoxicarbonilmetil-indano[d][1,3]dioxolano (14c):

Estado físico:	Aceite anaranjado
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₄ O ₅
Masa molecular (g/mol):	262.08
Rendimiento (%):	62
Exceso enantiomérico (%):	96
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 31.9 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.26 (t, *J*=7.1, 3H), 2.42 (dd, *J*₁=19.0 *J*₂=3.0, 1H), 2.50 (dd, *J*₁=16.0 *J*₂=9.0, 1H), 2.78 (dd, *J*₁=15.8 *J*₂=5.4, 1H), 2.97 (dd, *J*₁=19.0 *J*₂=7.6, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 4.17 (c, *J*=7.1, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.09 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

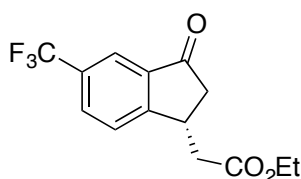
14.2 (CH₃), 34.4 (CH), 40.6 (CH₂), 43.7 (CH₂), 60.8 (CH₂), 102.3 (CH), 102.4 (CH₂), 104.7 (CH), 131.6 (C), 148.8 (C), 154.2 (C), 154.3 (C), 171.7 (C), 203.1 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₄H₁₄O₅ [M+H]⁺: 263.0914, encontrada: 263.0919.

Síntesis del (R)-3-etoxicarbonilmetil-6-(trifluorometil)indanona (14e):

14e se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **3e** (75 mg, 0.19 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 37 mg (67%) de un aceite amarillo. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 15.7 min, tr (menor.)= 17.2 min.

(R)-3-Etoxicarbonilmetil-6-(trifluorometil)indanona (14e):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ O ₃
Masa molecular (g/mol):	286.25
Rendimiento (%):	67
Exceso enantiomérico (%):	86
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +7.5 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.25 (t, *J*=7.2, 3H), 2.54 (dd, *J*₁=19.5 *J*₂=3.5, 1H), 2.62 (dd, *J*₁=16.0 *J*₂=8.7, 1H), 2.89 (dd, *J*₁=16.1 *J*₂=5.4, 1H), 3.07 (dd, *J*₁=19.4 *J*₂=7.9, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 4.17 (c, *J*=7.2, 2H), 7.65 (dd, *J*₁=8.2 *J*₂=0.9, 1H), 7.86 (dd, *J*₁=8.2 *J*₂=1.5, 1H), 8.02 (s a, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-63.0 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

13.1 (CH₃), 34.6 (CH), 39.9 (CH₂), 43.4 (CH₂), 61.0 (CH₂), 121.0 (c, ³*J*_{CF} = 3.9, CH), 123.6 (c, ¹*J*_{CF} = 272.7, C), 126.3 (CH), 130.9 (c, ²*J*_{CF} = 33.3, CH), 131.3 (c, ³*J*_{CF} = 3.4, CH), 137.3 (C), 159.7 (C), 171.2 (C), 203.7 (C).

EMAR (EI⁺):

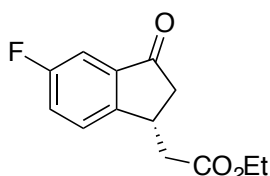
Calculada para C₁₄H₁₃F₃O₃ [M+H]⁺: 287.0890, encontrada: 287.0895.

Síntesis del (R)-3-etoxicarbonilmetil-6-fluoroindanona (14f):

14f se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **3f** (70 mg, 0.21 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla

hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 22 mg (46%) de un aceite amarillo. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 16.2 min, tr (menor.)= 17.6 min.

(R)-3-Etoxicarbonilmetil-6-fluoroindanona (14f):



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₃ FO ₃
Masa molecular (g/mol):	236.24
Rendimiento (%):	46
Exceso enantiomérico (%):	94
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +19.7 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.24 (t, *J*=7.3, 3H), 2.50 (dd, *J*₁=19.4 *J*₂=3.4, 1H), 2.55 (dd, *J*₁=16.1 *J*₂=8.9, 1H), 2.83 (dd, *J*₁=16.2 *J*₂=5.4, 1H), 3.03 (dd, *J*₁=19.3 *J*₂=7.7, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.15 (c, *J*=7.2, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-114.0 (td, ³*J*_{FH}=8.4, ⁴*J*_{FH}=4.9).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.2 (CH₃), 34.5 (CH), 40.8 (CH₂), 44.3 (CH₂), 61.2 (CH₂), 110.0 (d, ²*J*_{CF} = 22.1, CH), 122.9 (d, ²*J*_{CF} = 23.6, CH), 127.4 (d, ³*J*_{CF} = 8.3, CH), 139.1 (d, ³*J*_{CF} = 7.2, C), 152.5 (C), 163.0 (d, ¹*J*_{CF} = 249.0, C), 171.9 (C), 204.4 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₃H₁₃FO₃ [M+H]⁺: 237.0921, encontrada: 237.0924.

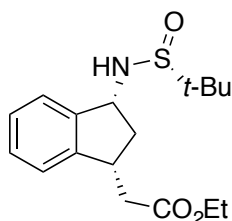
1.5.5. Síntesis de los compuesto *sin*- y *anti*-15.

Reducción con NaBH₄:

En un schlenk se disolvió la imina **3a** (77 mg, 0.24 mmol) en THF/H₂O 98:2 y se enfrió a -78°C. Sobre esta disolución, se añadió NaBH₄ (3 equiv) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas dejando subir la temperatura poco a poco. Cuando desaparece el sustrato de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae varias veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash empleando hexano:acetato

de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 68 mg (88%) de un aceite amarillo.

(1R, 3R)-1-*terc*-Butilsulfinilamina-3-(etoxicarbonilmetil)indano (*sin*-15):



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₅ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	323.45
Rendimiento (%):	88
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 5.1 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.24 (s, 9H), 1.28 (t, *J*=7.2, 3H), 1.69 (dt, *J*₁=12.9 *J*₂=8.2, 1H), 2.48 (dd, *J*₁=15.6 *J*₂=9.2, 1H), 2.80 (dt, *J*₁=12.9 *J*₂=7.3, 1H), 2.90 (dd, *J*₁=15.8 *J*₂=5.3, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.55 (d, *J*=7.3, NH), 4.19 (c, *J*=7.0, 2H), 4.82-4.90 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.2 (CH₃), 22.7 (3xCH₃), 38.5 (CH), 39.2 (CH₂), 42.1 (CH₂), 55.7 (C), 60.4 (CH), 60.5 (CH₂), 123.3 (CH), 124.9 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 143.6 (C), 144.6 (C), 172.3 (C).

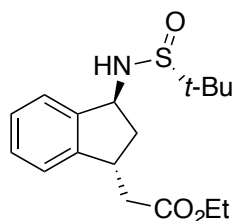
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₇H₂₅NO₃S [M+H]⁺: 324.1628, encontrada: 324.1630.

Reducción con L-selectride:

A una disolución de la imina **3a** (64 mg, 0.20 mmol) en THF (0.1M) a -78°C, se adicionó L-selectride (1.2 equiv). La mezcla resultante se agitó siguiendo el avance de la reacción por cromatografía de capa fina. Una vez desaparece el sustrato de partida, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 22 mg (34%) de un aceite amarillo.

(1S, 3R)-1-*terc*-Butilsulfinilamina-3-(etoxicarbonilmetil)indano (*anti*-15):



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₅ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	323.45
Rendimiento (%):	34
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 7.3 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.23 (s, 9H), 1.26 (t, $J=7.2$, 3H), 2.30 (ddd, $J_1=13.9$ $J_2=7.9$ $J_3=6.3$, 1H), 2.42 (ddd, $J_1=13.4$ $J_2=7.9$ $J_3=4.6$, 1H), 2.45 (dd, $J_1=15.6$ $J_2=8.6$, 1H), 2.62 (dd, $J_1=15.5$ $J_2=6.5$, 1H), 3.34 (d, $J=9.3$, 1H), 3.69-3.79 (m, 1H), 4.16 (c, $J=7.2$, 2H), 4.88-4.95 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

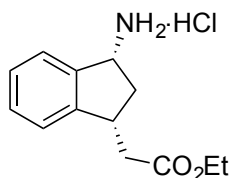
14.2 (CH₃), 22.7 (3xCH₃), 39.2 (CH), 40.1 (CH₂), 42.6 (CH₂), 56.1 (C), 60.5 (CH), 60.6 (CH₂), 124.2 (CH), 124.9 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 143.3 (C), 145.2 (C), 172.2 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₇H₂₅NO₃S [M+H]⁺: 324.1628, encontrada: 324.1625.

1.5.6. Síntesis del compuesto 17.

A una disolución del indano *sin-15* (30 mg, 0.09 mmol) en EtOH (0.1 M), se adicionó HCl (10 equiv, solución 4M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente. Tras una hora de agitación, se eliminó la mitad de la cantidad del disolvente a presión reducida y a continuación, se utilizó dietil éter para precipitar el clorhidrato, el cual fue lavado varias veces con dietil éter obteniéndose 19 mg de un sólido blanco (82%).

(1R, 3R)-1-Amino-3-(etoxicarbonilmetil)indano clorhidrato (*sin-17*):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₂
Masa molecular (g/mol):	255.74
Rendimiento (%):	82
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +23.6$ (c 1.0; EtOH)
Punto de fusión (°C):	213-215

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm):

1.28 (t, $J=7.4$, 3H), 1.74 (dt, $J_1=13.4$ $J_2=8.4$, 1H), 2.59 (dd, $J_1=16.5$ $J_2=8.9$, 1H), 2.92-3.08 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.19 (q, $J=7.0$, 2H), 4.78 (t, $J=7.8$, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.50-7.52 (m, 1H).

¹³C-RMN (CD₃OD, 75.5 MHz) δ (ppm):

14.6 (CH₃), 38.9 (CH₂), 40.1 (CH), 40.3 (CH₂), 55.4 (CH), 61.9 (CH₂), 124.9 (CH), 125.3 (CH), 129.0 (CH), 130.7 (CH), 139.9 (C), 146.6 (C), 173.9 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₃H₁₇NO₂ [M+H]⁺: 220.1332, encontrada: 220.1321.

1.5.7. Determinación de la estructura del compuesto **3a** mediante análisis de difracción de rayos-X.

Los cristales adecuados para el análisis se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución del compuesto **3a** en hexano.

Tabla 1.4. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **3a**.

Fórmula empírica	C ₁₇ H ₂₃ N O ₃ S	
Masa molecular	321.42	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorómbico	
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiones celda unidad	a = 9.6319(2) Å	a = 90°.
	b = 10.4594(3) Å	b = 90°.
	c = 16.7964(5) Å	g = 90°.
Volumen	1692.14(8) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.262 Mg/m ³	
Coefficiente absorción	0.203 mm ⁻¹	
F(000)	688	
Tamaño del cristal	0.33 x 0.30 x 0.25 mm ³	
Rango theta para toma de datos	2.29 a 28.39°.	
Rangos Index	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -22 ≤ l ≤ 22	
Reflexiones recogidas	17615	
Reflexiones independientes	4229 [R(int) = 0.0357]	

Complejidad a theta = 28.39°	99.8 %
Transmisión max. y min.	0.9510 y 0.9360
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restricciones / parámetros	4229 / 0 / 199
G.O.D. en F ²	0.683
Indices R Final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0324, wR2 = 0.0982
Indices R	R1 = 0.0378, wR2 = 0.1138
Parámetro estructura absoluta	0.02(6)
Pico diff. mayor y hole	0.346 and -0.325 e.Å ⁻³

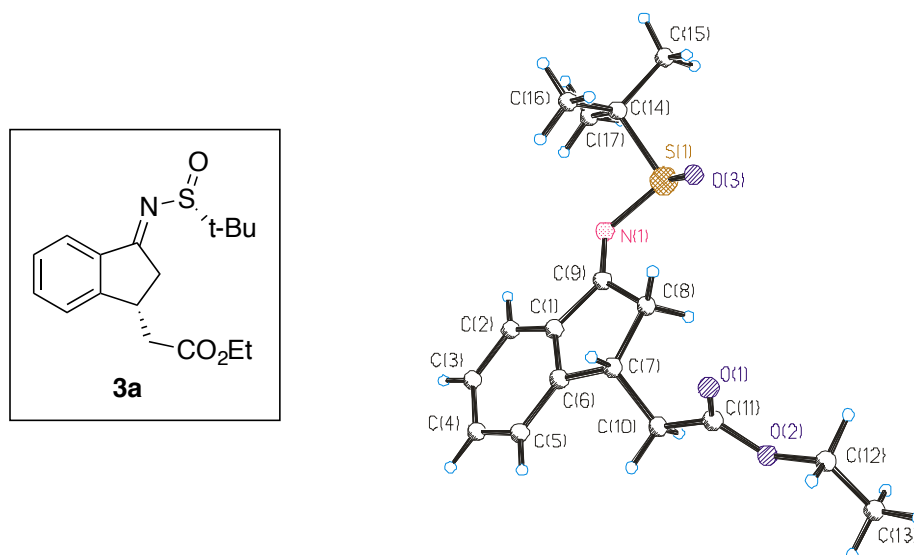


Figura 1.5. Diagrama ORTEP del compuesto **3a**.

Capítulo 2:

Síntesis asimétrica de alcoholes homoalílicos
cíclicos benzofusionados:

Alilboración catalizada por un ácido de
Brønsted quiral / Metátesis por cierre de anillo
sobre *o*-vinilbenzaldehídos

2.1. INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores retos del siglo XXI es la creación de un futuro sostenible donde el papel de la química es fundamental. A raíz de la creciente preocupación por el medio ambiente ha surgido el concepto de Química Sostenible o Química Verde, cuyo principio fundamental es el diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y la producción de sustancias peligrosas para el medio ambiente o la salud humana.¹¹⁰ En este contexto, “la síntesis ideal” de un compuesto dado debería llevarse a cabo en una sola operación sintética con un rendimiento del 100%, a partir de sustancias de partida asequibles y sin generar residuos. Aunque es una visión idealista de la síntesis perfecta, a raíz de esta idea surgen las denominadas reacciones “*one-pot*” que son una herramienta muy eficaz en la química sintética permitiendo más de una reacción química en un mismo matraz y realizando una única etapa de aislamiento y purificación. Estas reacciones presentan varias ventajas, no sólo en el método de operación, la cantidad de energía consumida y las pérdidas de rendimiento asociadas con el aislamiento y purificación de intermedios en las secuencias de reacciones de varios pasos, sino también en aspectos económicos y medioambientales, ya que los costes y la toxicidad de los disolventes, así como los residuos generados, se verían reducidos notablemente.

Las reacciones catalíticas también pueden mejorar la sostenibilidad de los procesos químicos en otros aspectos. Por lo tanto, la posibilidad de llevar a cabo procesos con varias etapas catalíticas en un mismo matraz permitiría la síntesis de moléculas complejas de forma sencilla y eficiente.

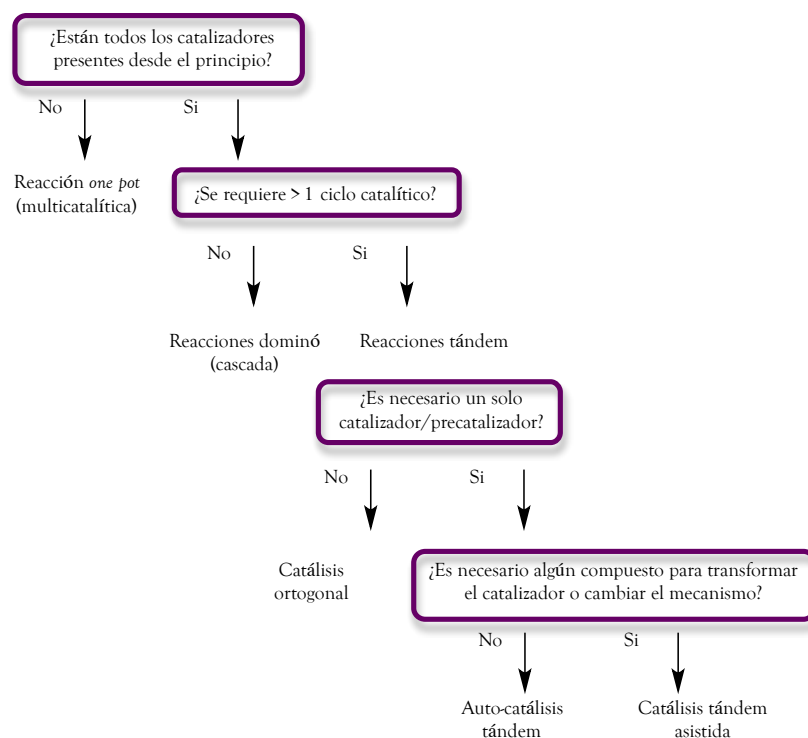
Por este motivo, no es de extrañar que en los últimos años, estas transformaciones *one-pot*, conocidas también como reacciones tándem, dominó o en cascada, hayan cobrado un gran interés por parte de la comunidad científica convirtiéndose en uno de los métodos más eficientes y limpios para formar una inmensa variedad de compuestos carbonados y heterocíclicos.¹¹¹

¹¹⁰ P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.

¹¹¹ Para una serie de revisiones bibliográficas sobre catálisis tándem, véanse: a) A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754; b) A. De Meijere, P. von Zezschwitz, S. Brase, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413; c) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001; d) J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422; e) N. T. Patil, V. S. Shinde, B.

La utilización de una u otra denominación ha sido, en ocasiones, motivo de controversia y dependiendo del autor se han aplicado indistintamente. Por eso, varios autores han visto la necesidad de clasificar las reacciones *one-pot* y los sistemas catalíticos asociados a ellas con el objetivo de delimitar y codificar esta creciente área de investigación.

Los primeros en hacer una propuesta fueron Fogg y dos Santos en el año 2004 (Esquema 2.1).¹¹²



Esquema 2.1.

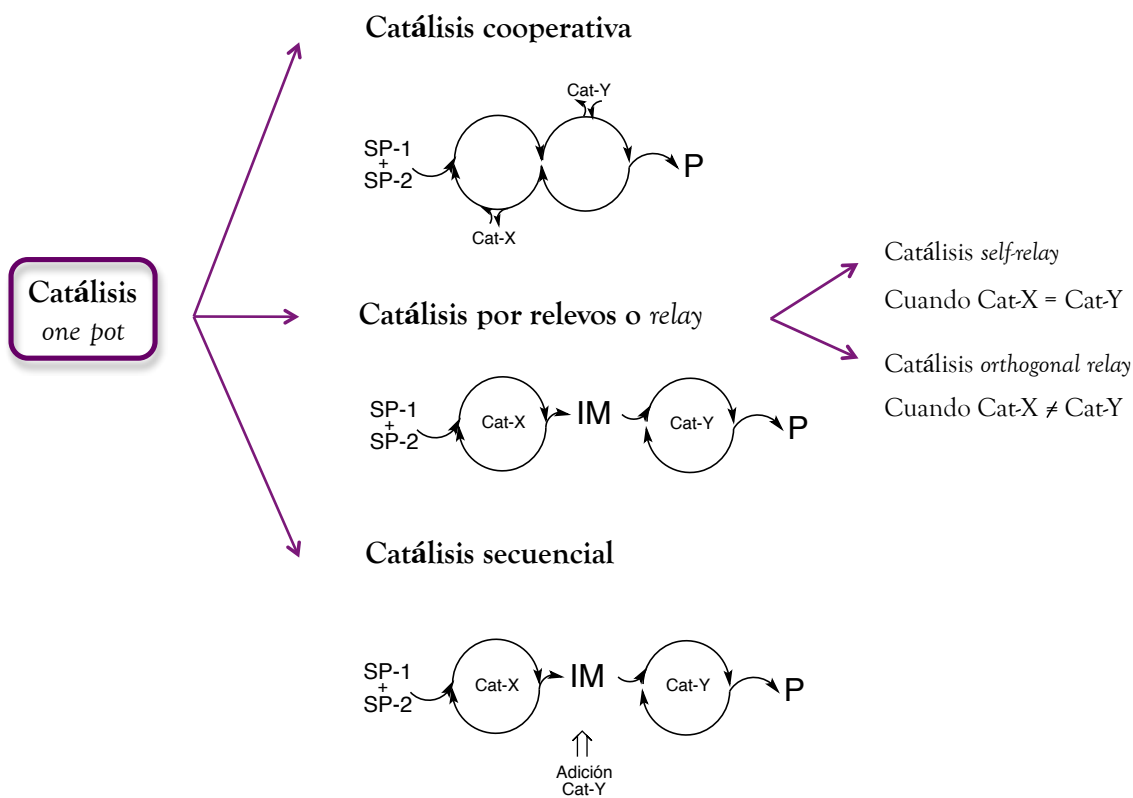
Este sencillo esquema propuesto por Fogg y dos Santos permite delimitar el campo que abarcan cada uno de los distintos tipos de reacciones *one-pot*.

Posteriormente, en el año 2012, Patil y colaboradores propusieron otra clasificación de las reacciones *one-pot* teniendo en cuenta el tipo de catálisis utilizada (Esquema 2.2)¹¹³:

Gajula, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211; f) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314.

¹¹² D. E. Fogg, E. N. dos Santos *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.

¹¹³ N.T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211.



Esquema 2.2.

-*Catálisis cooperativa*: Se trata de reacciones catalizadas por dos o más catalizadores presentes desde el principio del proceso que participan en el mismo ciclo catalítico y por lo tanto, el uso de un solo catalizador no daría lugar al producto deseado.

-*Catálisis por relevos o relay*: Consiste en la acción consecutiva de uno (*self relay*) o varios catalizadores (*orthogonal relay*) presentes en un mismo medio de reacción pero no participan en el mismo ciclo catalítico.

-*Catálisis secuencial*: Es el caso de reacciones catalizadas por catalizadores distintos que no comparten el mismo ciclo catalítico pero estos se adicionan uno a continuación del otro para evitar problemas de compatibilidad.

Ninguno de estos sistemas de clasificación de las reacciones *one-pot* propuestos es universalmente aceptado. Si atendemos al sistema de clasificación propuesto por Fogg y dos Santos basado en una secuencia lógica que mezcla conceptos relativos al tipo de mecanismo, número de catalizadores o momento de su inclusión en la reacción, una reacción *tándem* en donde se utilizan dos catalizadores distintos desde el principio,

se podría clasificar como reacciones *tándem* de tipo ortogonal. En cambio, si atendemos a la clasificación propuesta por Patil y colaboradores, el tipo de catálisis llevada a cabo en ese supuesto, es el de catálisis *orthogonal relay*. En ninguna de las clasificaciones propuestas se hace referencia a cambios de temperatura de la reacción, cuestión a tener en cuenta para evitar incompatibilidades entre catalizadores.

2.2. ANTECEDENTES

2.2.1. Combinación de organocatálisis y catálisis por metales de transición.

En los últimos años, la combinación de dos sistemas catalíticos distintos en un único proceso ha surgido como una herramienta sintética muy útil para el desarrollo de nuevas transformaciones que no serían posibles con los sistemas catalíticos simples, además de orientar la síntesis orgánica hacia métodos sintéticos más económicos y prácticos. En este sentido, se han combinado las ventajas de la organocatálisis y la catálisis por metales de transición con el objetivo de buscar transformaciones más valiosas, maximizando así su compatibilidad.¹¹⁴ Este concepto fue introducido por primera vez en el 2001¹¹⁵ y desde entonces ha suscitado un gran interés por parte de los químicos orgánicos en la búsqueda de nuevos sistemas catalíticos.

A pesar de la extremada simplicidad experimental de las reacciones tándem catalíticas¹¹¹ y sus numerosas ventajas, presentan una serie de retos desde el punto de vista conceptual: 1) compatibilidad de los catalizadores: entre ellos, pero además también con las demás especies reactivas (sustratos, disolventes, aditivos, intermedios); 2) total especificidad de cada catalizador para actuar estrictamente sobre el sustrato o intermedio para el que se ha diseñado, sin interferir en los ciclos catalíticos restantes ni con el resto de especies presentes en el medio.

Aunque la búsqueda de sistemas catalíticos duales presenta cierta dificultad, la combinación de la catálisis por metales de transición y la organocatálisis ha resultado ser una estrategia muy productiva para el desarrollo de nuevos procesos. Se han descrito diversas combinaciones catalíticas entre metales de transición y organocatalizadores de

¹¹⁴ Para revisiones bibliográficas sobre sistemas catalíticos duales complejos metálicos / organocatalizador, véanse: a) Y. J. Park, J.-W. Park, C.-H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222; b) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745; c) M. Klussmann *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7124; d) A. S. K. Hashmi, C. Hubbert, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1010; e) P. De Armas, D. Tejedor, F. García-Tellado, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1029; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1013; f) C. Zhong, X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999; g) J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422; h) M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350; i) C. C. Loh, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10212; j) Z. Han, C. Wang, L. Gong, en: *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, (Ed. K. Maruoka), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2012**, Vol. 2, p 697.

¹¹⁵ a) G. Chen, Y. Deng, L. Gong, A. Mi, X. Cui, Y. Jiang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1567; b) M. Nakoji, T. Kanayama, T. Okino, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3329.

distinta naturaleza (aminocatalizadores, ácidos de Brønsted, catalizadores nucleofílicos, catalizadores por transferencia de fase, etc.).¹¹⁶ Concretamente, se ha visto que los ácidos fosfóricos quirales son compatibles con una amplia variedad de metales de transición¹¹⁷ (Au¹¹⁸, Rh¹¹⁹, Pd¹²⁰, Ir¹²¹, Ag¹²²). Sin embargo, únicamente nos centraremos en los sistemas catalíticos binarios ácidos fosfóricos quirales / catalizadores de metátesis de rutenio en los que se utilice catálisis por relevos o *relay catalysis*.^{123,124}

La reacción de metátesis es uno de los procesos más empleados en la formación de enlaces carbono-carbono.¹²⁵ Consiste en una redistribución de dos dobles enlaces C-C en presencia de complejos metal-carbeno, produciendo un intercambio de grupos alquilideno (Figura 2.1). Gracias al desarrollo de nuevos catalizadores de rutenio¹²⁶ altamente reactivos frente a diversos sustratos olefinicos y a la vez compatibles con un mayor número de grupos funcionales (Figura 2.1), esta reacción ha experimentado un fuerte crecimiento en los últimos años en el campo de la síntesis orgánica. Prueba de su

¹¹⁶ Para una revisión bibliográfica reciente sobre la combinación de catálisis metálica / organocatálisis, véase: D.-F. Chen, Z.-Y. Han, X.-L. Zhou, L.-Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365.

¹¹⁷ Para una revisión bibliográfica reciente sobre la combinación de complejos metálicos / ácidos fosfóricos quirales en catálisis asimétrica, véase: Z.-P. Yang, W. Zhang, S.-L. You, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7785.

¹¹⁸ Para revisiones bibliográficas sobre sistemas catalíticos binarios complejos de Au / ácidos de Brønsted quirales, véanse: a) C. C. J. Loh, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10212; b) S. M. Inamdar, A. Konala, N. T. Patil, *Chem. Comm.* **2014**, DOI: 10.1039/c4cc04633a.

¹¹⁹ Ejemplos con Rh: a) X. Xu, J. Zhou, L. Yang, W. Hu, *Chem. Commun.* **2008**, 6564; b) W. Hu, X. Xu, J. Zhou, L. W.-J. Liu, H. Huang, J. Lu, L. Yang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782; c) M. Terada, Y. Toda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2093.

¹²⁰ Ejemplos con Pd: S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336.

¹²¹ a) T. Miura, Y. Nishida, M. Morimoto, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11497; b) R. Hemelaere, F. Carreaux, B. Carboni, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14518.

¹²² H. Zhang, L. Zhu, S. Wang, Z.-J. Yao, *J. Org. Chem.* **2014**, DOI: 10.1021/jo501196n.

¹²³ Para una secuencia *cross metathesis*/alquilación de Friedel–Crafts intramolecular, véase: a) Q. Cai, Z. A. Zhao, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7428. Para un proceso *cross metathesis*/ *aza*-Michael intramolecular, véase: b) Q. Cai, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8848; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8666. Para una secuencia *ring-closing metathesis*/isomerización/ reacción de Pictet–Spengler, véase: c) Q. Cai, X.-W. Liang, S.-G. Wang, J.-W. Zhang, X. Zhang, S.-L. You, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5022.

¹²⁴ Para ejemplos de *relay catalysis* con otros tipos de catalizadores de rutenio, véanse: a) K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452; b) Q.-A. Chen, M.-W. Chen, C.-B. Yu, L. Shi, D.-S. Wang, Y. Yang, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16432; c) Q.-A. Chen, D.-S. Wang, Y.-G. Zhou, Y. Duan, H.-J. Fan, Y. Yang, Z. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6126; d) Y. Toda, M. Terada, *Synlett* **2013**, *24*, 752; e) E. Ascic, R. G. Ohm, R. Petersen, M. R. Hansen, C. L. Hansen, D. Madsen, D. Tanner, T. E. Nielsen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3297.

¹²⁵ Para revisiones bibliográficas recientes sobre reacciones de metátesis: a) A. H. Hoveyda, S. J. Malcolmson, S. J. Meek, A. R. Zhugralin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 34; b) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746; c) S. P. Nolan, H. Clavier, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3305; d) S. Kress, S. Blechert, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4389; e) S. Kotha, M. K. Dipak, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397; f) A. Fürstner, *Science* **2013**, *341*, 1357.

¹²⁶ a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875; b) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974; c) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039; d) S. C. Poulsen, R. Madsen, *Synthesis* **2003**, 1.

relevancia 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*.¹²⁷

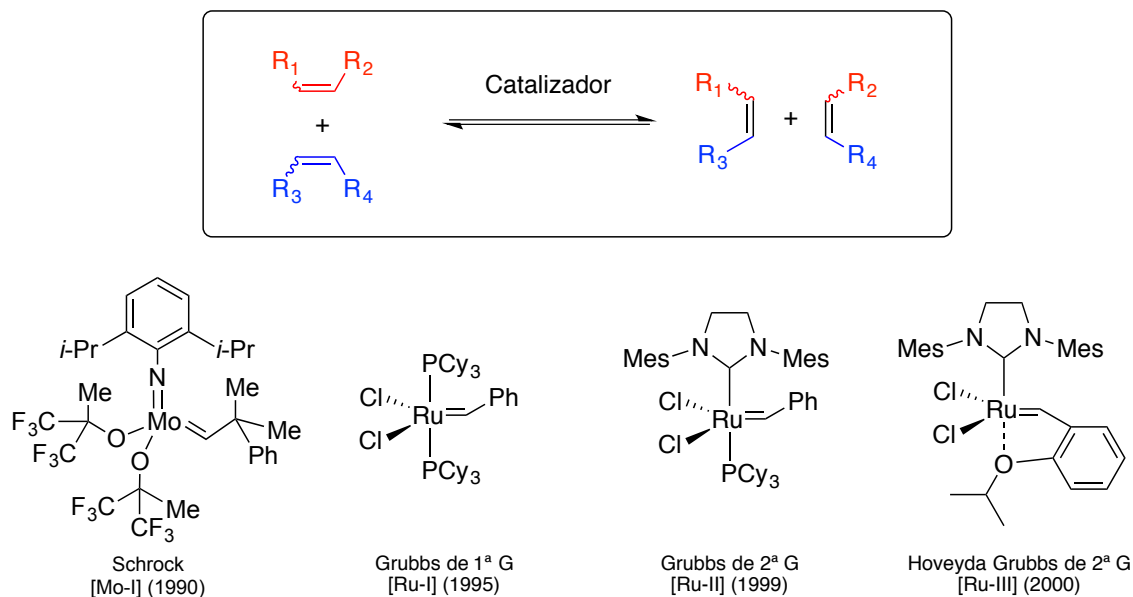
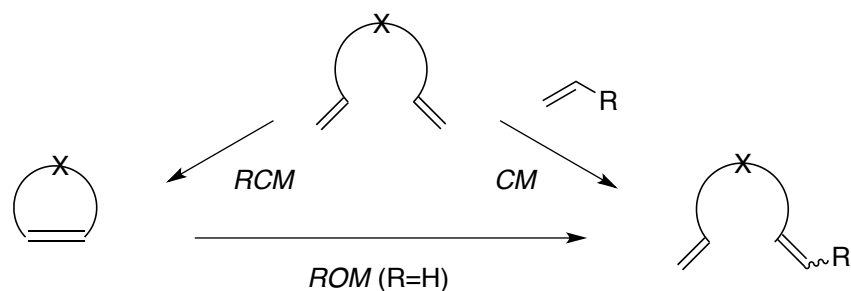


Figura 2.1.

Existen diferentes variantes de la reacción de metátesis según los sustratos de partida y el tipo de transformación resultante (Esquema 2.3): la metátesis cruzada o *cross metathesis* (CM), la metátesis con cierre de anillo o *ring closing metathesis* (RCM) y la metátesis con apertura de anillo o *ring opening metathesis* (ROM).



Esquema 2.3. Tipos de metátesis de olefinas

En el presente capítulo, se utilizará la RCM, proceso en el que dos dobles enlaces presentes en la misma molécula reaccionan entre sí para formar un ciclo (Esquema 2.4). Dicha reacción constituye una herramienta importante para la formación

¹²⁷ a) R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760; b) R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748.

de carbo- y heterociclos.¹²⁸ Además de la metátesis de olefinas, existen otras variantes dependiendo de la naturaleza de los componentes que participan. Así, se denomina metátesis de eninos¹²⁹ cuando participan un alqueno y un alquino y metátesis de diinos¹³⁰ cuando participan dos alquinos.

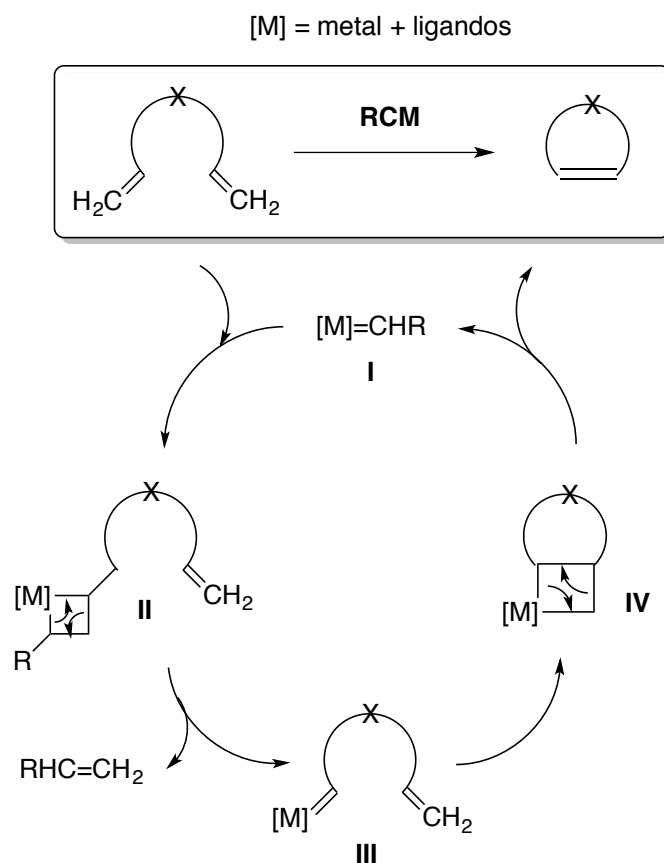
El mecanismo de la reacción de metátesis de olefinas fue publicado en 1971 por Chauvin y su propuesta sigue vigente hasta hoy.¹³¹ Para una RCM (Esquema 2.4), la reacción comienza con la formación del metalaciclobutano **II** por cicloadición [2+2] del catalizador **I** al enlace menos impedido estéricamente del dieno. Tras una ciclorreversión en la que se libera una olefina de bajo peso molecular (normalmente etileno), se forma el complejo metal-carbeno **III** que sufre una nueva cicloadición [2+2], en este caso intramolecular, que conduce al metalaciclobutano **IV**. Finalmente, una última ciclorreversión regenera el catalizador **I** liberando el producto de metátesis cíclico.

¹²⁸ Para revisiones bibliográficas sobre RCM, véanse: a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413; b) A. J. Phillips, A. D. Abell, *Aldrichim. Acta* **1999**, *32*, 75; c) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012; d) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18; e) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127; f) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2189.

¹²⁹ Para una revisión bibliográfica sobre metátesis de eninos, véase: S. T. Diver, A. J. Geissert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.

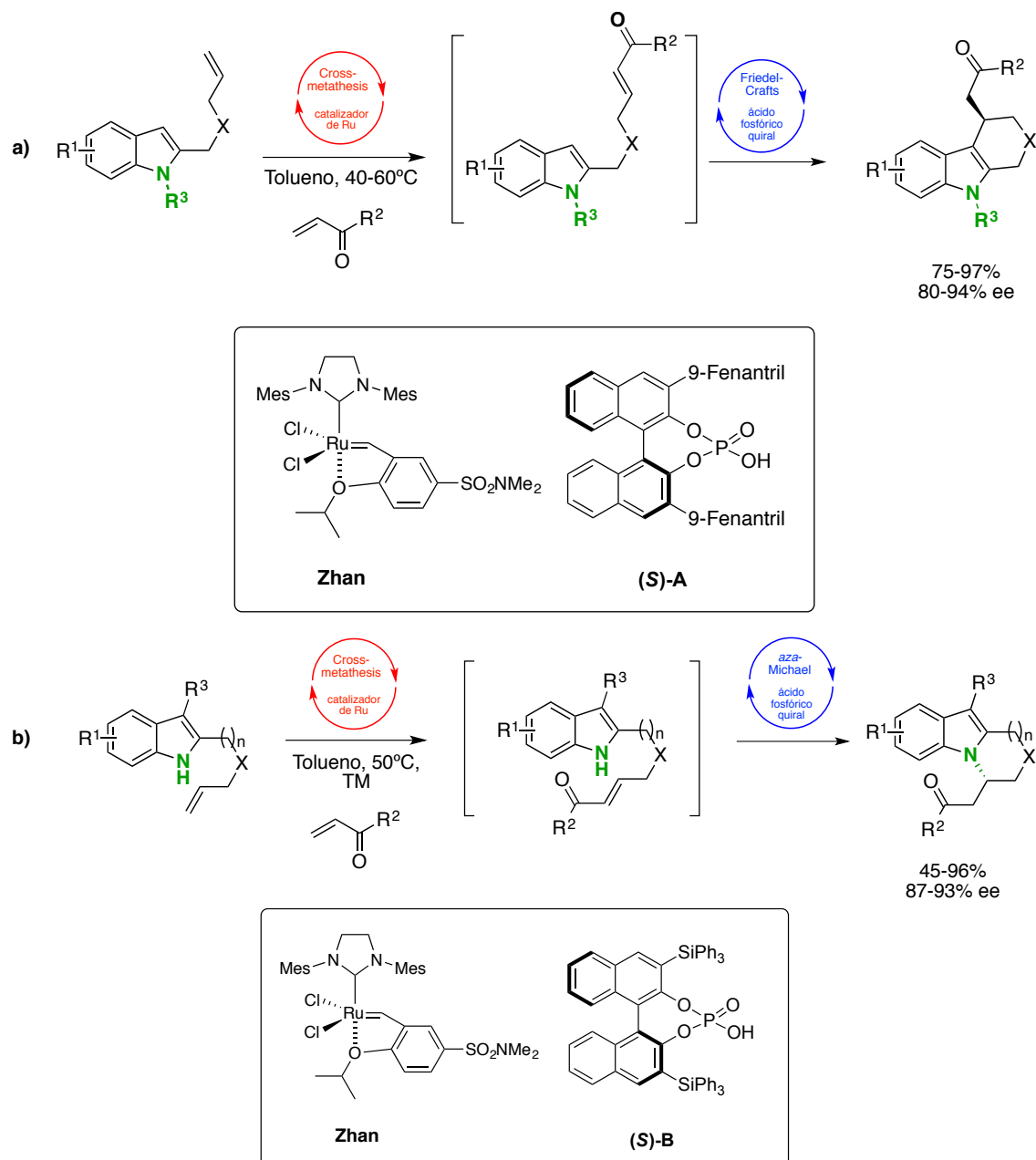
¹³⁰ a) G. Brizius, N. G. Pschirer, W. Steffen, K. Stitzer, H.-C. zur Loye, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12435; b) S. Lysenko, J. Volbeda, P. G. Jones, M. Tamm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6757.

¹³¹ J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.



El primer ejemplo en el que se utilizó la combinación de un catalizador de metátesis y un ácido fosfórico quiral en una *relay catalysis* fue descrito en el año 2009 por You y colaboradores.^{123a,132} En este estudio se lleva a cabo una síntesis asimétrica de indoles policíclicos a través de una metátesis cruzada de olefinas seguida de una alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva utilizando el sistema catalítico dual: ácido BINOL fosfórico (*S*)-A / catalizador de rutenio de Zhan (Esquema 2.5, ecuación a). Cabe destacar que en las reacciones con ácidos BINOL fosfóricos se suelen utilizar temperaturas bajas para un mayor enantiocontrol. Sin embargo, si nos fijamos en la alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva de este ejemplo, ésta transcurre a 40°C sin pérdida de enantioselectividad (se obtiene un 96% de ee tanto a -40°C, como a 40°C); esto permite llevar a cabo la reacción en condiciones de *relay catalysis* ya que el rutenio a baja temperatura no catalizaría la reacción de metátesis cruzada.

¹³² Para procesos tándem análogos catalizados por Ru en condiciones de *self-relay catalysis*, véase: J.-R. Chen, C.-F. Li, X.-L. An, J.-J. Zhang, X.-Y. Zhu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2523; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2489.



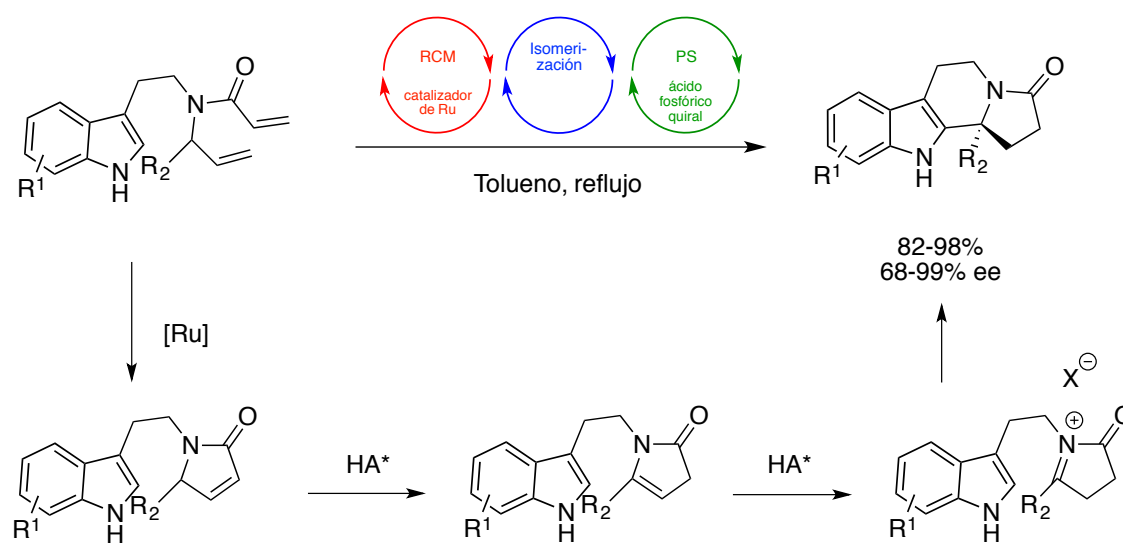
Esquema 2.5.

Un año más tarde, el mismo grupo, partiendo del correspondiente indol con el NH libre llevó a cabo una metátesis cruzada de olefina seguida en este caso de una adición *aza*-Michael intramolecular enantioselectiva^{123b, 133} utilizando un sistema catalítico binario similar: ácido BINOL fosfórico B / catalizador de rutenio de Zhan (Esquema 2.5, ecuación b). Como en el caso anterior, las altas temperaturas apenas afectan a la enantioselectividad, lo que permite llevar a cabo la reacción en condiciones

¹³³ Para un ejemplo de reacción tándem cross-metátesis/*aza*-Michael intramolecular en condiciones de *self-relay catalysis*, véase: S. Fustero, D. Jiménez, M. Sánchez-Roselló, C. del Pozo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6700.

de *relay catalysis*. La distinta reactividad del sustrato de partida en el caso a) y b) es debido a la protección del nitrógeno del indol. La posición C3 de un indol es la más reactiva de las tres posiciones reactivas (N1, C2, C3). En el caso a), al estar el nitrógeno protegido, tiene lugar una alquilación de la posición C3 (formación de un enlace C-C). En el caso b), el nitrógeno está libre por lo que la reacción transcurre por esta posición (formación de un enlace C-N). Además, la sustitución con un grupo electrón-dador de la posición C3, aumenta la nucleofilia del átomo de nitrógeno del indol.

El último ejemplo de *relay catalysis* en el que se utiliza específicamente ácidos fosfóricos quirales y catalizadores de rutenio es una reacción en cascada RCM/isomerización/Pictet-Spengler descrita por You en el 2012.^{123c} En este caso, se utiliza la combinación catalizador de Hoveyda Grubbs 2^a generación / ácido BINOL fosfórico (*S*)-B (Esquema 2.6).



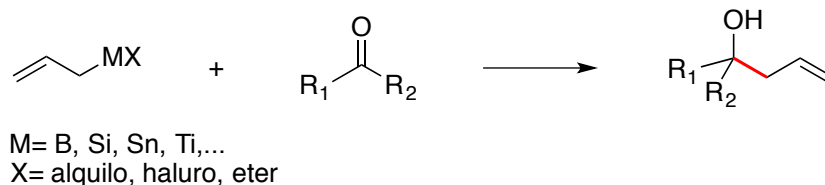
Esquema 2.6.

Cabe destacar que en la mayoría de los ejemplos de *relay catalysis* que utiliza un sistema binario complejo metálico / ácido fosfórico quiral, la reacción organocatalítica (proceso intramolecular) transcurre sobre el sustrato generado por catálisis por metales de transición (proceso intermolecular).

2.2.2. Alilboración enantioselectiva a compuestos carbonílicos.

La adición de un reactivo organometálico a un compuesto carbonílico representa un proceso importante en la síntesis orgánica ya que además de crearse un nuevo enlace C-C, se forma un nuevo grupo funcional y se genera un nuevo estereocentro. En

concreto, cuando se trata de un reactivo de alilación metálico, se forman alcoholes homoalílicos quirales que constituyen importantes *building blocks* en síntesis orgánica debido a la presencia del doble enlace que permite diversas transformaciones sintéticas (Esquema 2.7).¹³⁴

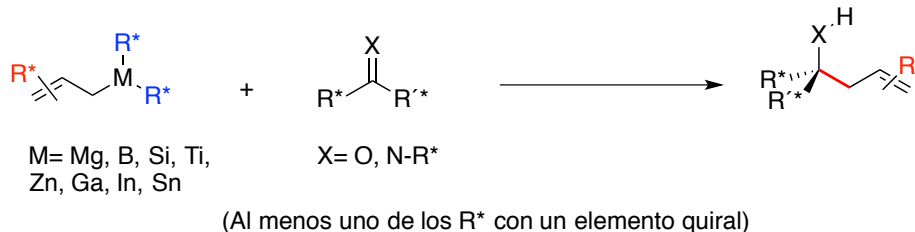


Esquema 2.7.

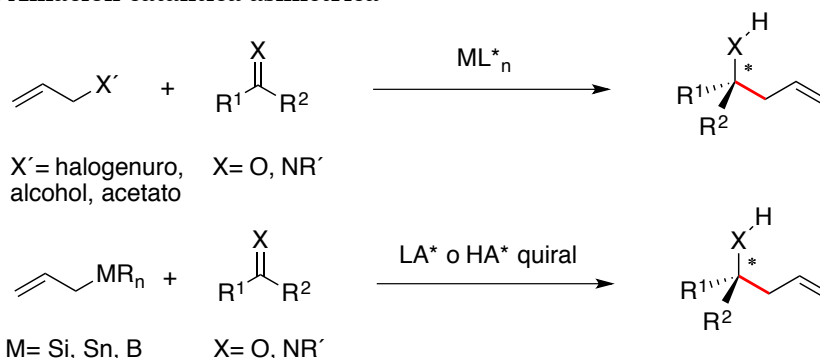
Es por ello que en la última década, este campo ha experimentado un gran desarrollo y se han descrito numerosos métodos de alilación enantioselectiva de compuestos carbonílicos.

Existen dos tipos de reacciones de alilación enantioselectiva: a) la alilación enantioselectiva controlada por un auxiliar quiral o un reactivo quiral y b) la alilación asimétrica catalizada por un ligando metálico quiral, un ácido de Lewis o un ácido de Brønsted quiral (Esquema 2.8).

A. Alilación asimétrica controlada por un auxiliar quiral o un reactivo quiral



B. Alilación catalítica asimétrica



Esquema 2.8.

¹³⁴ Para revisiones bibliográficas de reacciones de alilación catalíticas enantioselectivas de compuestos carbonílicos, véanse: a) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763; b) M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774; c) M. Yus, C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595.

En la presente Tesis Doctoral, se utilizaran exhaustivamente las adiciones enantioselectivas de alilboronatos a compuestos carbonílicos, por lo que vamos a hacer un breve repaso de su desarrollo.^{135,136} El primer ejemplo de alilboración fue descrito por Mikhailov y Bubnov y data del año 1964.¹³⁷ En este primer ejemplo, se utilizaron trialilboranos para llevar a cabo la reacción de alilación con aldehídos y cetonas dando lugar a alcoholes homoalílicos. En el año 1966, Gaudemar y colaboradores fueron los primeros en utilizar alilboronatos para la alilación de aldehídos.¹³⁸ Sin embargo, no fue hasta finales de los años 70 cuando se vio realmente la utilidad sintética de los alilboronatos con el estudio de la naturaleza regio- y diastereoespecífica de las adiciones de ambos isómeros crotilboronatos a aldehídos realizado por Hoffmann.¹³⁹ En 1983, Denmark y colaboradores propusieron un sistema de clasificación de los distintos reactivos de alilación en función de la naturaleza de la adición al compuesto carbonílico (Esquema 2.9).¹⁴⁰ Los reactivos alilborónicos pertenecientes al tipo I se caracterizan por una activación interna del carbonilo por el átomo de boro a través de un estado de transición de 6 miembros de tipo silla que refleja la relación *Z/E* del crotilboronato en la relación *sin/anti* del producto (similar al modelo de Zimmerman-Traxler para las reacciones aldólicas). En cambio, el mecanismo del tipo II consiste en un estado de transición abierto en el que el alil trialquilsilano o alil trialquilestaño reacciona con el aldehído activado por un ácido de Lewis externo.

¹³⁵ Para revisiones bibliográficas sobre la reacción de alilboración asimétrica, véanse: a) W. R. Roush, en: *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, p 1; b) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207; c) S. E. Denmark, N. G. Almstead, en: *Modern Carbonyl Chemistry*, (Ed.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p 299; d) S. R. Chemler, W. R. Roush, en: *Modern Carbonyl Chemistry*, (Ed.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Capítulo 10, p 403; e) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763; f) H. Lachance, D. G. Hall, *Org. React.* **2008**, *73*, 1; g) E. M. Carreira, L. Kvaerno, en: *Classics in Stereoselective Synthesis* Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, Capítulo 5, p 164.

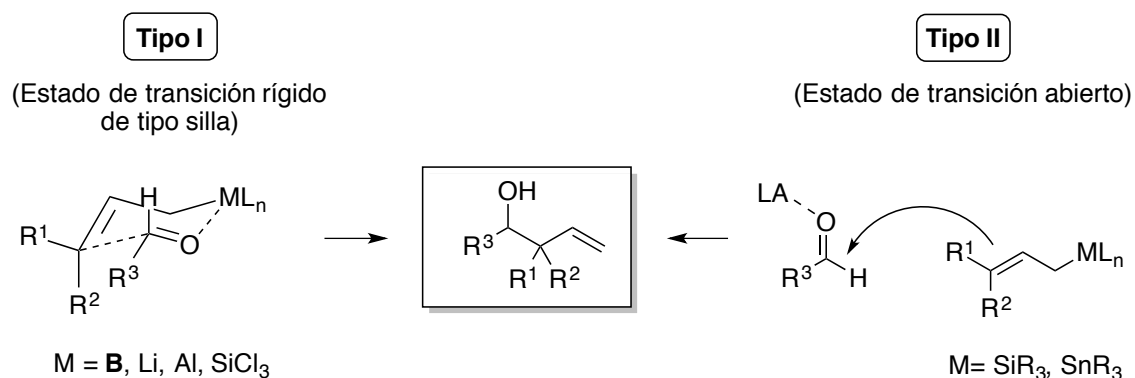
¹³⁶ Para una revisión bibliográfica sobre la alilboración catalítica enantioselectiva de compuestos carbonílicos, véase: H.-X. Huo, J. R. Duvall, M.-Y. Huang, R. Hong, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 303-320.

¹³⁷ B. M. Mikhailov, Y. N. Bubnov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, **1964**, 1874.

¹³⁸ E. Favre, M. C. C. Gaudemar, *C. R. Seances Acad. Sci., Ser. C* **1966**, *263*, 1543.

¹³⁹ a) R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 306; b) R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1309.

¹⁴⁰ S. E. Denmark, E. J. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1655.



Esquema 2.9.

Cabe destacar que los reactivos de alilación de tipo I son suficientemente ácidos de Lewis para activar al aldehído sin necesidad de adicionar ningún promotor, mientras que los reactivos de alilación de tipo II no pueden activar al aldehído por sí solos, necesitando la ayuda de un ácido de Lewis adicional. Además, la regioselectividad y la diastereoselectividad es mayor a través del mecanismo de tipo I que de tipo II. Por lo tanto, en el caso de la alilboración es posible obtener los alcoholes homoalílicos *sin* y *anti* de elevada pureza óptica a partir de los reactivos de alilboración (*Z*) y (*E*) respectivamente por tratarse de un proceso estereoespecífico; mientras que en el caso del estado de transición de tipo II, se obtendrán predominantemente la forma *sin* independientemente de la geometría del reactivo de partida.

La gran utilidad de los reactivos de boro quedó demostrada en la década de los 80, apareciendo una gran diversidad de reactivos borónicos quirales, la mayoría con simetría C_2 , los cuales consiguieron un elevado enantiocontrol en la reacción de alilboración. Algunos ejemplos representativos de este descubrimiento constituyen el borano derivado del pinano desarrollado por Brown (1983),¹⁴¹ los boronatos derivados del tartrato de Roush (1985),¹⁴² los derivados del borolano descritos por Masamune (1987),¹⁴³ los derivados de bis(sulfonamidas) de Corey (1989)¹⁴⁴ y más recientemente,

¹⁴¹ a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092; b) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293.

¹⁴² a) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186; b) W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339.

¹⁴³ a) J. García, B. Kim, S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4831; b) R. P. Short, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1892.

¹⁴⁴ a) E. J. Corey, C.-M. Yu, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495; b) E. J. Corey, C.-M. Yu, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 878.

otro tipo de dialquilboranos altamente efectivos descrito por Soderquist y colaboradores¹⁴⁵ (Figura 2.2).

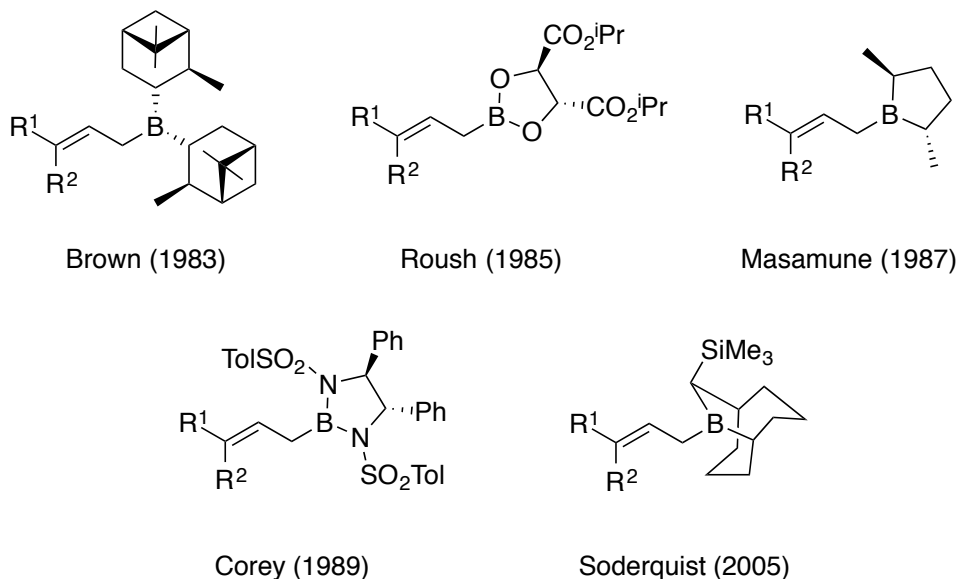
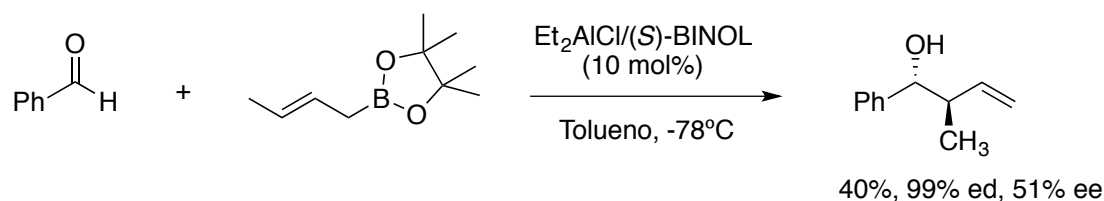


Figura 2.2

Sin embargo, el uso de dichos reactivos de alilboración requiere de cantidades estequiométricas del reactivo quiral, el cual es difícil de reutilizar. La idea de adicionar un ácido de Lewis para llevar a cabo la versión catalítica de esta reacción no era viable ya que potencialmente pasaríamos de un mecanismo de tipo I característico de los reactivos de alilboración a un mecanismo abierto de tipo II. Por lo tanto, no había razón para creer que la adición de un ácido de Lewis pudiese acelerar la reacción de alilboración. Uno de los primeros grupos en afrontar este reto fue el de Miyaura y colaboradores en el año 2002 describiendo una alilboración enantioselectiva catalítica de un aldehído utilizando una cantidad catalítica del complejo $\text{Et}_2\text{AlCl}/(S)\text{-BINOL}$ (Esquema 2.10).¹⁴⁶ La reacción sin ácido de Lewis no tiene lugar, lo que demuestra que, efectivamente, la presencia de un ácido de Lewis acelera la reacción. De esta forma, se obtuvieron los alcoholes homoalílicos con excelente diastereoselectividad pero moderado rendimiento y enantioselectividad.

¹⁴⁵ a) C. H. Burgos, E. Canales, K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8044; b) C. Lai, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11572; c) E. Canales, K. G. Prasad, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11572.

¹⁴⁶ T. Ishiyama, T.-A. Ahiko, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414.



Esquema 2.10.

Más tarde, Rauniyar y Hall, a partir de estudios experimentales y cinéticos, propusieron que la alilboración de aldehídos catalizada por un ácido de Lewis transcurre a través de un estado de transición bimolecular de seis miembros de tipo silla en el que el ión metal se coordina a uno de los oxígenos del boronato, probablemente al oxígeno pseudoecuatorial más accesible, en vez de coordinarse al oxígeno del carbonilo (Figura 2.3).¹⁴⁷

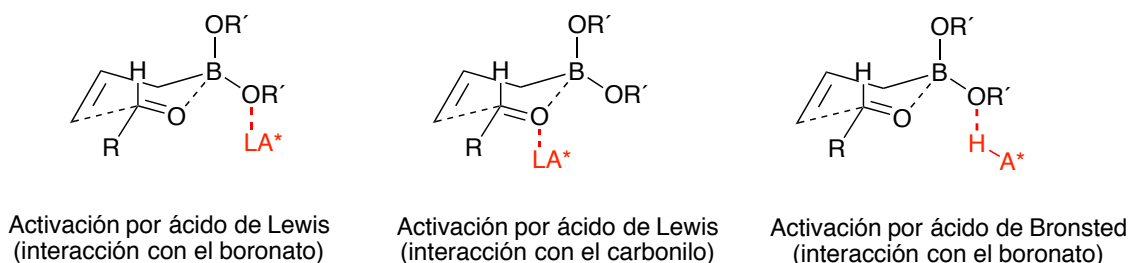


Figura 2.3.

Este modelo fue refinado por estudios computacionales (nivel B3LYP) llevados a cabo por Sakata y Fujimoto.¹⁴⁸ En este caso utilizan AlCl_3 que se coordina a uno de los oxígenos del boronato, reforzando la electrofilia del centro borónico, acelerando así la alilboración del aldehído.

A pesar del enorme esfuerzo dedicado en este campo a lo largo de más de dos décadas, seguía sin existir un método de alilboración catalítico que reuniese las siguientes características: general, quimioselectivo, de elevada diastereo- y enantioselectividad y práctico. Debido a que el uso de un ácido de Lewis tenía ciertas limitaciones, Hall y colaboradores probaron ácidos próticos más fuertes como el TfOH y consiguieron rendimientos casi cuantitativos en la reacción de alilboración con aldehídos¹⁴⁹ (99% de rendimiento frente a <5% con $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ¹⁵⁰). Por lo tanto, de forma

¹⁴⁷ V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4518.

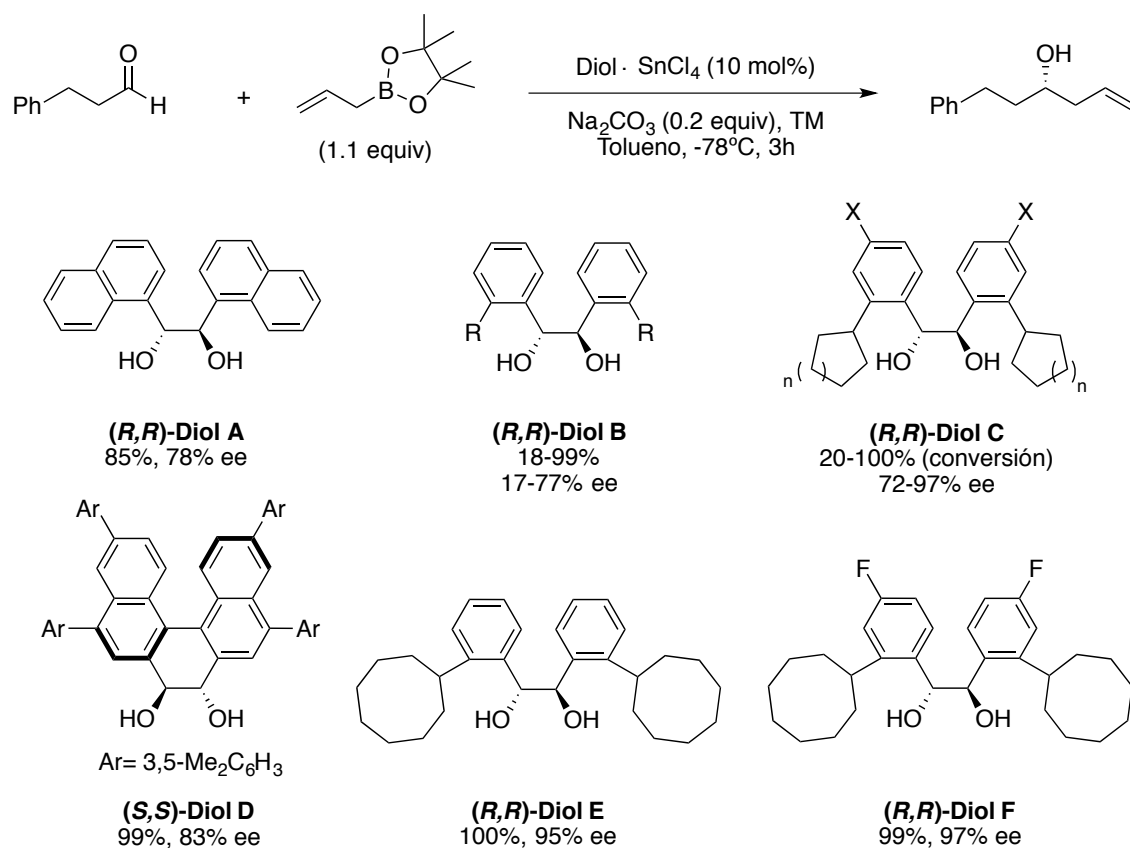
¹⁴⁸ K. Sakata, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12519.

¹⁴⁹ S.-H. Yu, M. J. Ferguson, R. McDonald, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12808.

¹⁵⁰ J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4412.

similar a los ácidos de Lewis, los ácidos de Brønsted son capaces de catalizar la alilboración protonando uno de los oxígenos del boronato (Figura 2.3).

A raíz de este resultado, el mismo grupo descubrió que la combinación de dioles quirales con simetría C_2 con SnCl_4 permite un alto nivel de inducción asimétrica en la alilboración de aldehídos con el éster borónico derivado del pinacol.¹⁵¹ Teniendo en cuenta factores estéricos y electrónicos, se probaron distintos dioles en la alilboración del 3-fenilpropanal en presencia de 10 mol% del complejo diol· SnCl_4 obteniéndose los mejores resultados con los dioles E y F (Esquema 2.11).



Esquema 2.11.

La combinación del diol y SnCl_4 permite formar un complejo de carácter ácido de Brønsted y quiral adecuado para llevar a cabo la reacción de forma catalítica. Yamamoto y Futatsugi introdujeron así el concepto de *catálisis ácida combinada*, concretamente la catálisis por ácidos de Brønsted asistida por ácidos de Lewis (BLA).¹⁵²

¹⁵¹ a) V. Rauniyar, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2426; b) V. Rauniyar, D. G. Hall, *Synthesis* **2007**, 3421; c) V. Rauniyar, H. Zhai, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8481; d) V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4236; e) U. Bhakta, E. Sullivan, D. G. Hall, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 678.

¹⁵² H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924.

En este sistema catalítico, la coordinación del SnCl_4 a los átomos de oxígeno del diol quiral restringe la orientación espacial de los protones hidroxílicos en el complejo formado, aumentando al mismo tiempo su acidez (Figura 2.4). Por lo tanto, los dioles quirales determinan la selectividad facial en la adición al aldehído a través de un estado de transición de 6 miembros de tipo silla con un elevado nivel de inducción asimétrica.

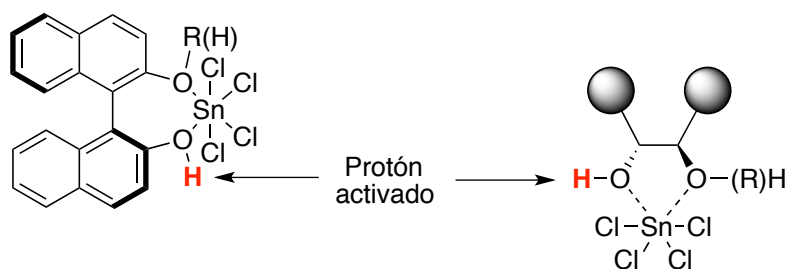


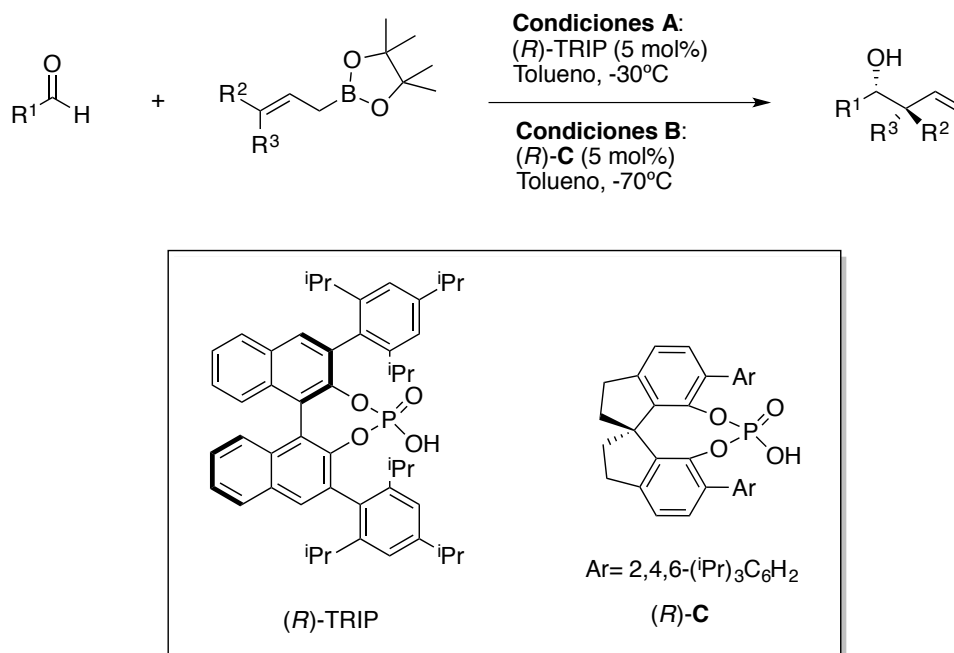
Figura 2.4.

Aunque la catálisis por ácidos de Brønsted asistida por ácidos de Lewis sigue siendo catálisis metálica, su modo de acción es similar al de un organocatalizador dador de enlaces de hidrógeno. De hecho, en el año 2010, Antilla y colaboradores describen la primera alilboración de aldehídos catalizada por un ácido fosfórico quiral con muy buenos rendimientos y altamente enantioselectiva.¹⁵³ La gran ventaja de este método de alilación organocatalítica es la estabilidad y la disponibilidad de los alilboronatos, así como de los catalizadores quirales; además, esta reacción tolera una gran variedad de aldehídos. Se probaron distintos ácidos fosfóricos quirales, siendo el (*R*)-TRIP el más efectivo para promover la alilación de aldehídos que transcurre a -30°C en tolueno (Esquema 2.12, condiciones A).

Más adelante, Hu y colaboradores encontraron un ácido fosfórico quiral derivado del SPINOL (*R*)-C que consigue mejorar las enantioselectividades de los sustratos utilizados en el trabajo original de Antilla entre un 1-18% de ee.¹⁵⁴ Lo más notable es la mejoría en el caso de los sustratos de tipo alifático (con el ciclohexanocarbaldehído se pasa de un 73% de ee a un 91% de ee). Este nuevo catalizador mantiene la alta reactividad a baja temperatura (Esquema 2.12, condiciones B).

¹⁵³ P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884.

¹⁵⁴ C.-H. Xing, Y.-X. Liao, Y. Zhang, D. Sabarova, M. Bassous, Q.-S. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1115.



Esquema 2.12.

De forma similar a otros ejemplos de alilboración,^{144,145,149} Antilla y colaboradores proponen que la reacción transcurre a través de un estado de transición de tipo silla de 6 miembros con la activación del oxígeno pseudoecuatorial del boronato mediante protonación por el ácido BINOL fosfórico (Figura 2.5, Modelo A). Sin embargo, este modelo parece muy flexible para dar lugar a una enantioselectividad tan alta, por lo que el grupo de Goodman, mediante cálculos teóricos híbridos DFT y QM/MM, sugiere que la reacción transcurre a través de un estado de transición que implica dos enlaces de hidrógeno cruciales (Figura 2.5, Modelo B): una interacción entre el grupo hidroxilo del ácido fosfórico y el oxígeno pseudoaxial del boronato cíclico y una segunda interacción por enlace de hidrógeno entre el oxígeno del grupo fosfato del catalizador y el hidrógeno del aldehído.¹⁵⁵

¹⁵⁵ M. N. Grayson, S. C. Pellegrinet, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2716.

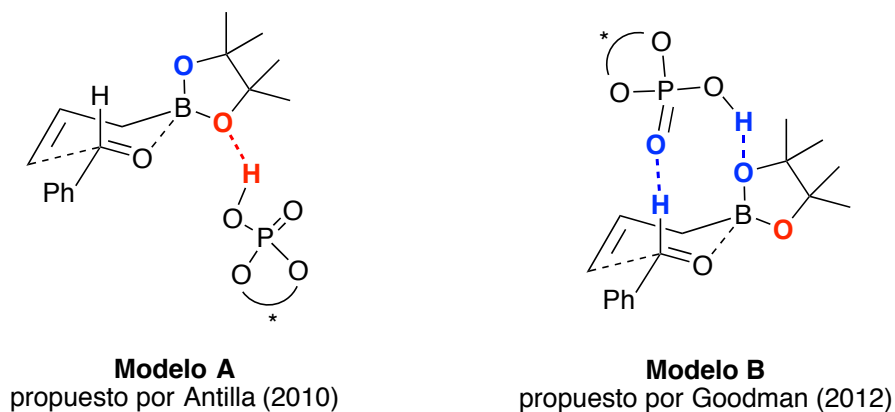
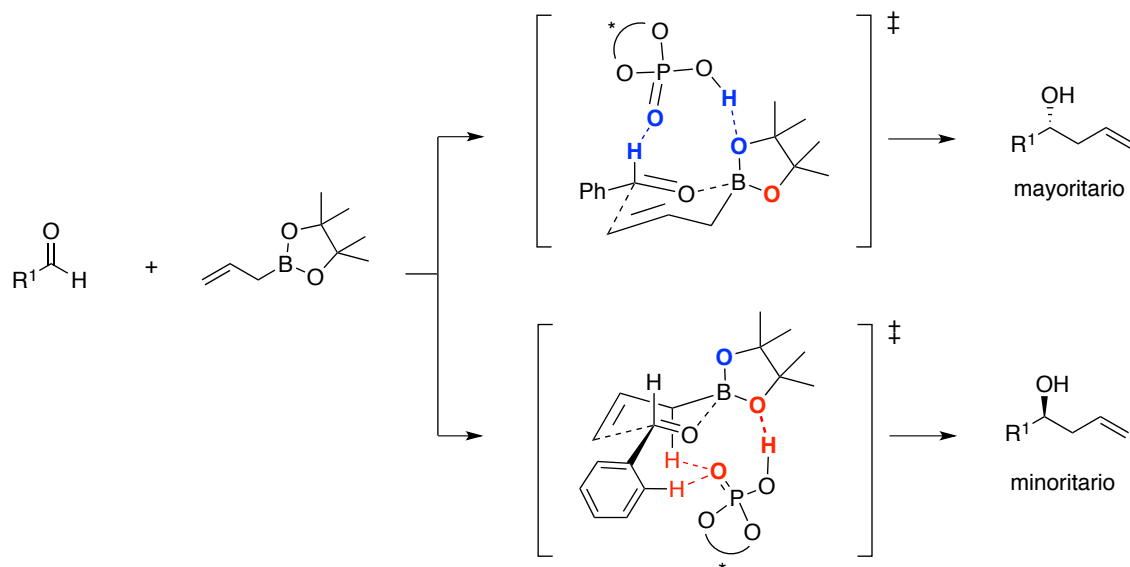


Figura 2.5.

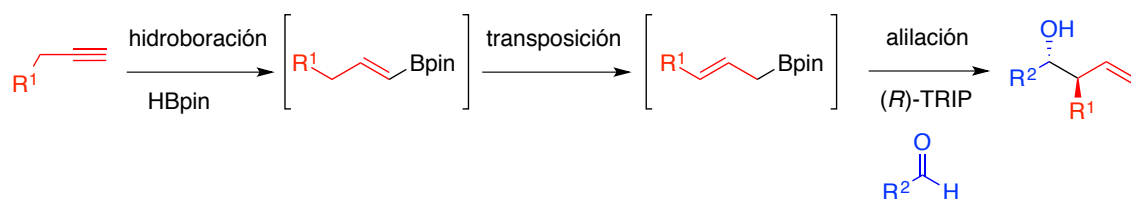
Posteriormente, Antilla y Houk volvieron a investigar el trabajo original de alilboración catalizada por TRIP utilizando la teoría del funcional de la densidad (B3LYP y B3LYP-D3).¹⁵⁶ Efectivamente, vieron que el estado de transición de menor energía de la alilboración catalizada por TRIP correspondía al modelo axial propuesto por Goodman, que siendo más rígido explicaría el excelente enantiocontrol; mientras que el modelo pseudoequatorial propuesto por Antilla explicaría la obtención del enantiómero minoritario (Esquema 2.13).



Los buenos resultados obtenidos por Antilla en la alilboración enantioselectiva catalítica han atraído la atención de otros grupos de investigación. Uno de ellos es el de

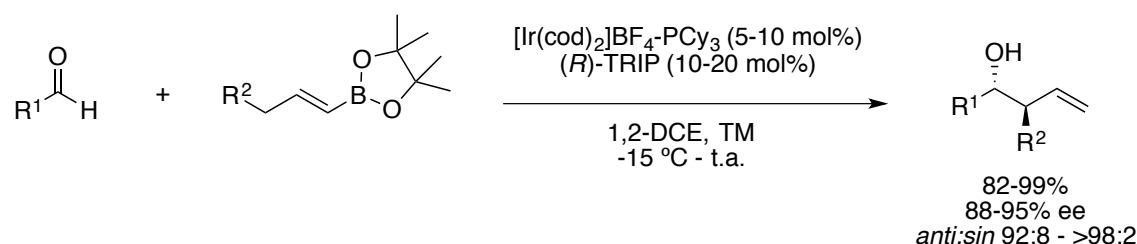
¹⁵⁶ P. Jain, H. Wang, K. N. Houk, J. C. Antilla, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1208.

Murakami y colaboradores que han descrito la síntesis enantio- y diastereoselectiva de alcoholes *anti*-homoalílicos a partir de alquinos terminales y aldehídos con un sistema binario complejo de iridio (I) catiónico / TRIP (Esquema 2.14).¹²¹



Esquema 2.14.

A partir de diversos (*E*)-vinilboronatos generados por hidrobioración del correspondiente alquino terminal, el complejo de iridio (I) catiónico cataliza la transposición obteniéndose (*E*)-alilboronatos que a su vez participan en la alilboración enantioselectiva de aldehídos catalizada por (*R*)-TRIP. Este último no interfiere con el complejo de iridio, lo que permite llevar a cabo la reacción bajo condiciones *relay* (Esquema 2.15).



Esquema 2.15.

2.2.3. Síntesis asimétrica del esqueleto de tipo tetrahidronaftaleno.

El esqueleto de tetrahidronaftaleno¹⁵⁷ constituye un importante *building block* en la síntesis de compuestos terapéuticamente importantes ya que está presente en numerosas moléculas bioactivas como la *podofilotoxina*¹⁵⁸, *dihidrexidina*, *pentazocina* o *afanorfina* (Figura 2.6).

¹⁵⁷ a) S. E. Snyder, et al. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2395; b) K. Kim, Y. Guo, G. A. Sulikowski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6866; c) A. Kamal, N. L. Gayatri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3359.

¹⁵⁸ A. Kamal, N. L. Gayatri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3359.

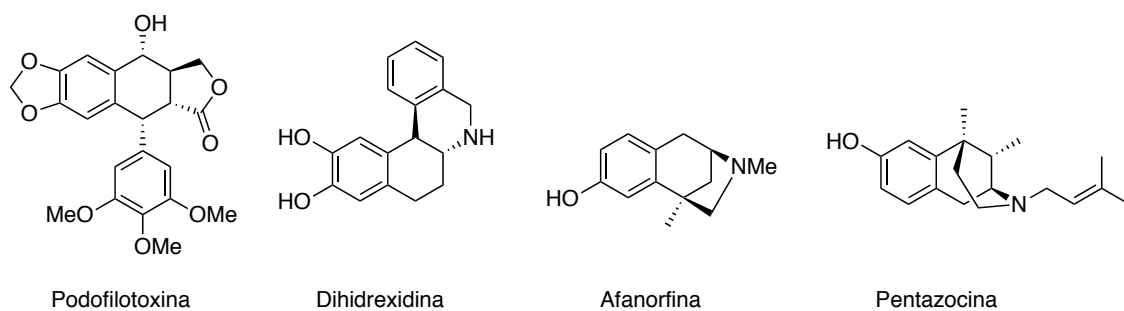
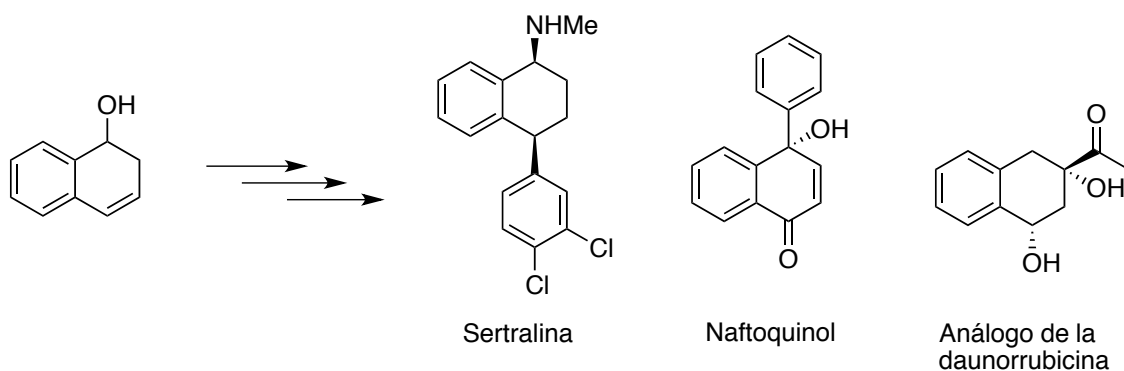


Figura 2.6.

Concretamente, el compuesto 1,2-dihidronaftalen-1-ol es uno de los intermedios clave en la síntesis de Lautens del antidepresivo *sertralina*¹⁵⁹ pero además también se ha demostrado su utilidad en la síntesis del esqueleto de tipo *naftoquinol*¹⁶⁰ o de los análogos de la *daunorrubicina* (anticancerígeno)¹⁶¹ (Esquema 2.16).



Esquema 2.16.

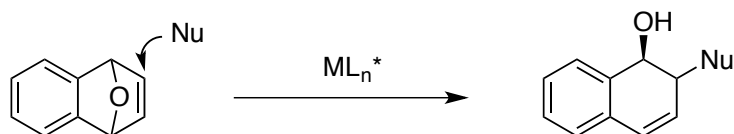
La estrategia sintética más extendida para acceder al 1,2-dihidronaftalen-1-ol es mediante la apertura nucleofílica del anillo oxabenzonorbornadieno utilizando distintos metales de transición (Esquema 2.17).¹⁶²

¹⁵⁹ a) M. Lautens, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5246; b) M. Lautens, T. Rovis, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8967; c) M. Lautens, J. T. Colucci, S. Hiebert, N. D. Smith, G. Bouchain, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879.

¹⁶⁰ A. Kwan, J. Stein, D. Carrico-Moniz, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3426.

¹⁶¹ E. Fan, W. Shi, T. L. Lowary, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2917.

¹⁶² Para una revisión bibliográfica sobre la reacción de alquenos oxabíclicos de apertura de anillo enantioselectiva catalizada por metales de transición, véase: M. Lautens, K. Fagnou, S. Hiebert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 48.



Nu = DIBAL-H, R_3Al , R_2Zn , $R'B(OR)_2$, $RMgX$

M = Ni, Zr, Ti, Pd, Cu, Rh

L^* = fosforamidatos, fosfinas, ozaxolinas

Esquema 2.17.

Entre los nucleófilos capaces de inducir esta transformación, los reactivos organolíticos¹⁶³ y cupratos¹⁶⁴ fueron los primeros nucleófilos utilizados, obteniéndose los productos de adición *sin* correspondientes como resultado del ataque *exo* al oxabicyclo. Más tarde, especies organometálicas más suaves como los fenilestannanos¹⁶⁵, trialquilaluminios¹⁶⁶, derivados de dialquilzinc¹⁶⁷, haluros de alquilzinc¹⁶⁸ y ácidos arilborónicos¹⁶⁹ en presencia de una variedad de catalizadores metálicos, también han resultado ser reactivos eficientes en la adición de apertura de anillo estereoselectiva *sin*. No obstante, también existen ejemplos con selectividad *anti*.¹⁷⁰

Para ilustrar esta metodología, se va a explicar más en detalle el trabajo descrito por Lautens en el que lleva a cabo una apertura de anillo reductiva de alquenos oxabicyclicos de forma regioselectiva y enantioselectiva utilizando DIBAL-H y un complejo de níquel-difosfina, concretamente, $Ni(COD)_2/BINAP$ (Esquema 2.18).¹⁷¹

¹⁶³ a) R. Caple, G. M.-S. Chen, J. D. Nelson, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2874; b) O. Arjona, R. F. de la Pradilla, E. García, A. Martín-Domenech, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6437; c) M. Lautens, C. Gajda, P. Chiu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1193.

¹⁶⁴ M. Lautens, A. C. Smith, A. S. Abd-El-Aziz, A. H. Huboux, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3523.

¹⁶⁵ K. Fugami, S. Hagiwara, H. Oda, M. Kosugi, *Synlett* **1998**, 477.

¹⁶⁶ D. B. Millward, G. Sammis, R. M. Waymouth, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3902.

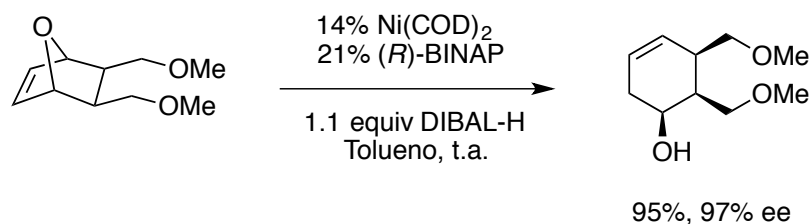
¹⁶⁷ a) M. Lautens, S. Hiebert, J.-L. Renaud, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1971; b) M. Lautens, J.-L. Renaud, S. Hiebert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1804; c) M. Lautens, S. Hiebert, J.-L. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6834.

¹⁶⁸ a) D. K. Rayabarapu, C.-F. Chiou, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1679; b) T. Imamoto, K. Sugitu, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934.

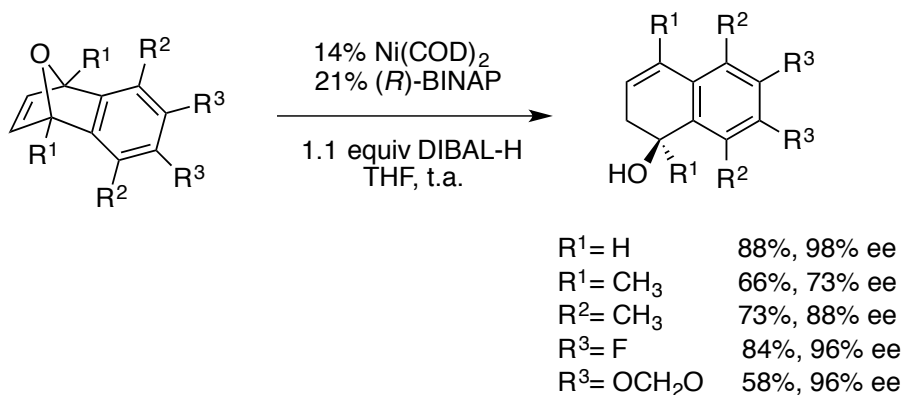
¹⁶⁹ a) M. Murakami, H. Igawa, *Chem. Commun.* **2002**, 390; b) M. Lautens, C. Dockendorff, K. Fagnou, A. Malicki, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1311.

¹⁷⁰ a) M. Lautens, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7170; b) M. Lautens, G. A. Schmid, A. Chau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8043; c) F. Bertozzi, M. Pineschi, F. Macchia, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2703; d) R. G. Arrayás, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1333.

¹⁷¹ M. Lautens, P. Chiu, S. Ma, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 532.

**Esquema 2.18.**

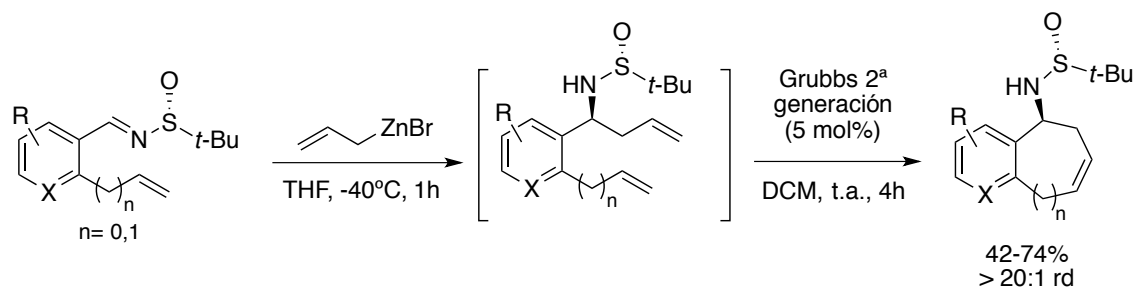
Esta secuencia hidrometalación / fragmentación se aplicó al oxobenzonorbornadieno obteniéndose el compuesto 1,2-dihidronaftalen-1-ol enantioméricamente puro que posteriormente se utilizó para la síntesis de la *sertralina* en siete pasos con un rendimiento global de 33% (Esquema 2.19).^{159a} Es de destacar que las condiciones anteriores dieron lugar a una mezcla compleja de productos incluyendo el producto deseado con moderada enantioselectividad. El cambio de tolueno a THF permite obtener mejores resultados, posiblemente debido a la menor acidez de Lewis del DIBAL-H en THF. De esta forma, se probaron distintos sustratos de partida observando que esta reacción es sensible al efecto estérico ya que la enantioselectividad disminuye notablemente al sustituir la posición alílica cabeza de puente.

**Esquema 2.19.**

Pese a los buenos resultados obtenidos con esta metodología en cuanto a estereoselectividad se refiere, cabe añadir que los sustratos de partida no son fácilmente accesibles. Otra limitación es que la monosustitución del anillo aromático no es posible ya que daría lugar a mezclas de regioisómeros.

En el contexto de la *síntesis orientada a la diversidad*, en nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la síntesis asimétrica de aminas de tipo

tetrahidronaftaleno mediante una reacción *one-pot* alilación / RCM utilizando el auxiliar quiral de Ellman para inducir quiralidad (Esquema 2.20).¹⁷²



Esquema 2.20.

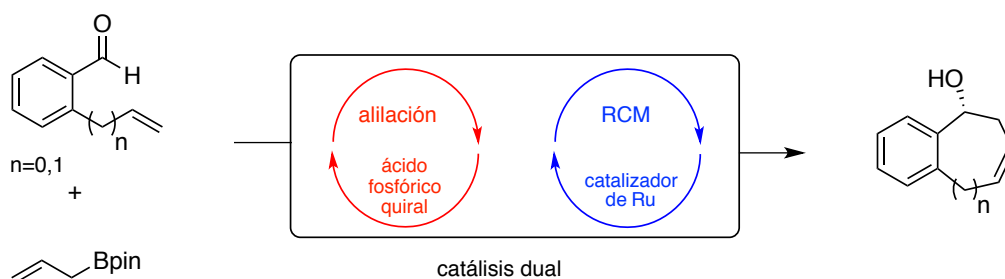
Además, también se ha desarrollado la secuencia *one-pot* partiendo del *o*-vinilbenzaldehído obteniéndose así un rendimiento global de los tres pasos de reacción mayor. Dicha metodología se ha aplicado a la síntesis de la *sertralina* como alternativa a la de Lautens (ver Esquema 2.16).

Adelantamos que en este capítulo se estudiará la secuencia sintética análoga para la síntesis asimétrica de alcoholes de tipo tetrahidronaftaleno pero en este caso, de forma tándem y mediante el uso de la catálisis enantioselectiva.

¹⁷² S. Fustero, R. Lázaro, L. Herrera, E. Rodríguez, N. Mateu, P. Barrio, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3770.

2.3. OBJETIVOS

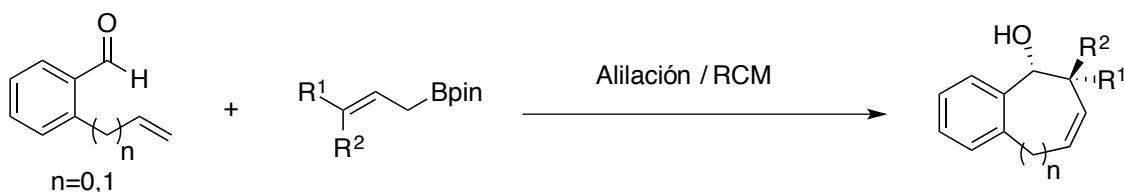
La finalidad de este segundo capítulo es el diseño y desarrollo de una nueva metodología tándem alilboración catalizada por el ácido fosfórico quiral (*R*)-TRIP / RCM en condiciones de *relay* catálisis (Esquema 2.21). En un primer momento, se estudiarán las condiciones óptimas de la reacción de alilboración enantioselectiva catalizada por (*R*)-TRIP/RCM sobre benzaldehídos *o*-sustituidos con un doble enlace en una posición remota variando los disolventes, la temperatura, etc., con el fin de definir las condiciones más adecuadas en lo que respecta tanto al rendimiento químico como al control estereoquímico.



Esquema 2.21.

Una vez establecidas las condiciones óptimas, se examinará el alcance de la reacción con objeto de generalizar el método para la síntesis de alcoholes homoalílicos benzofusionados quirales de 6 y 7 miembros, al igual que para la síntesis de alcoholes homoalílicos no benzofusionados.

Posteriormente, esta nueva metodología se aplicará a la variante análoga de crotilboración, tanto *cis* como *trans*, con la consecuente creación de dos nuevos estereocentros (Esquema 2.22).

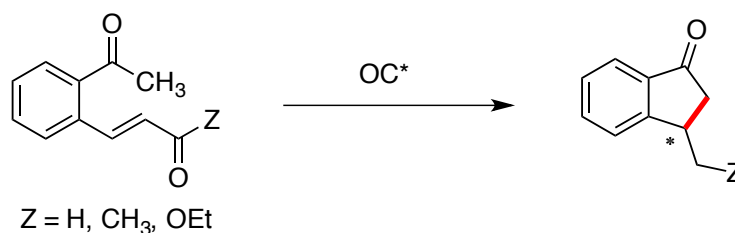


Esquema 2.22.

2.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.4.1. Resultados preliminares.

Como continuación del estudio sobre la síntesis asimétrica de indanonas descrita en el primer capítulo, el planteamiento inicial fue llevar a cabo la síntesis de indanonas en un único paso mediante organocatálisis (Esquema 2.23).

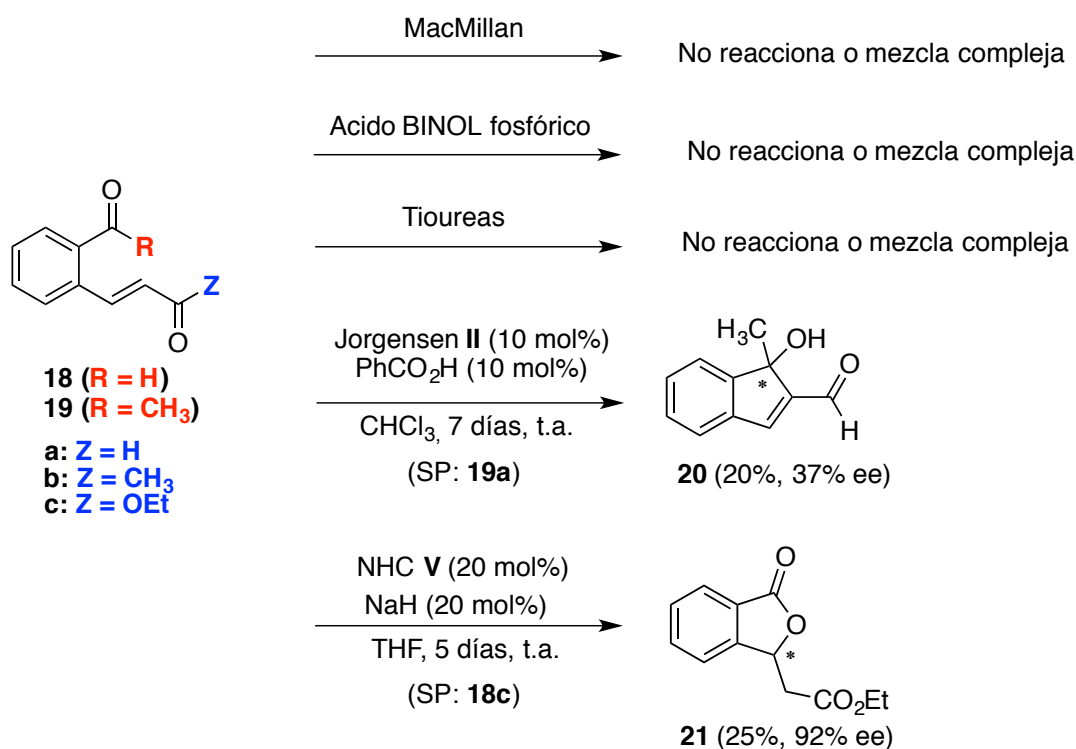
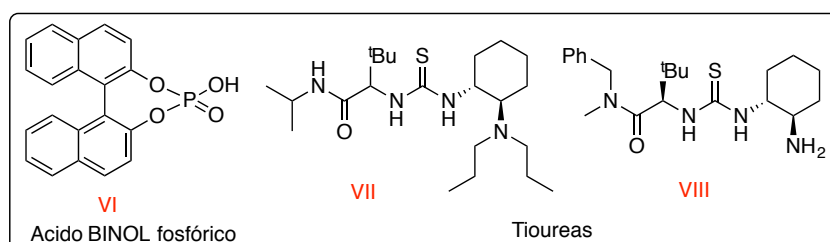
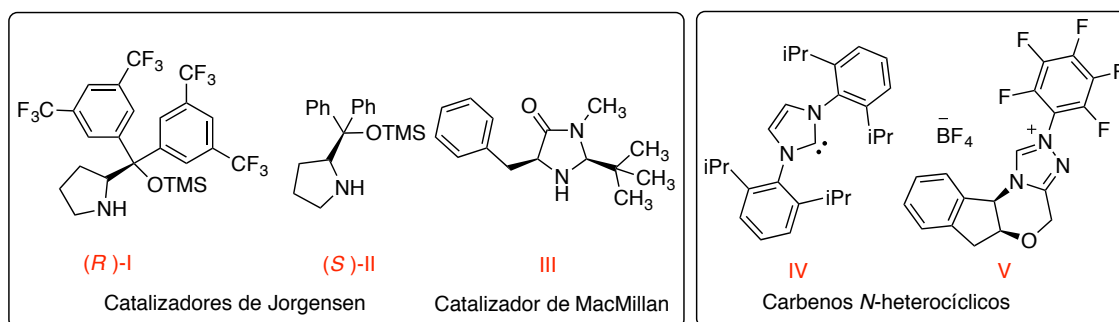


Esquema 2.23.

Para ello, sobre sustratos de partida de tipo cetona y aldehído *orto*-funcionalizados con un grupo aceptor de Michael (aldehído, cetona o éster α,β -insaturados) se probaron una gran variedad de organocatalizadores de distinta naturaleza (aminocatalizadores¹⁷³ como los catalizadores de Jørgensen **I** y **II**, la imidazolidinona de MacMillan **III**, los carbenos *N*-heterocíclicos¹⁷⁴ **IV** y **V**, los catalizadores dadores de hidrógeno⁴⁴ como el ácido BINOL fosfórico³⁸ **VI** y las tioureas **VII** y **VIII**) ya que dichos compuestos podrían dar lugar a otro tipo de reactividad, además de la esperada adición de Michael intramolecular (Esquema 2.24).

¹⁷³ Para una revisión bibliográfica sobre aminocatálisis asimétrica, véase: P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.

¹⁷⁴ Para revisiones bibliográficas sobre carbenos *N*-heterocíclicos como organocatalizadores, véanse: a) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162; b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; c) M. Fèvre, J. Pinaud, Y. Gnanou, J. Vignolle, D. Taton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2142.



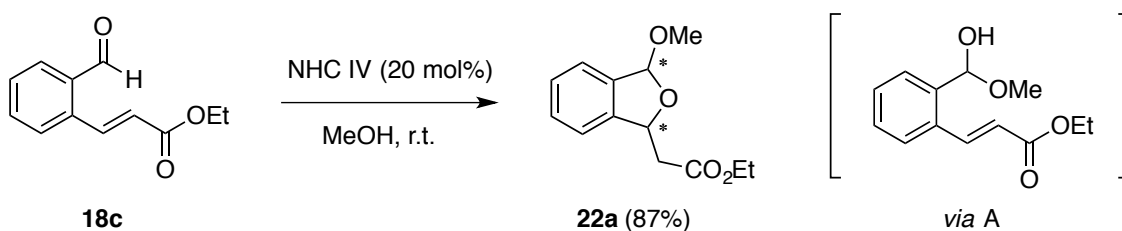
Esquema 2.24.

Mientras que con los catalizadores de Jorgensen I y II, se obtuvo el producto 20 resultado de una reacción de tipo Baylis-Hillman¹⁷⁵ utilizando el ácido benzoico como aditivo, con los NHC IV y V se obtuvo el producto 21 resultado de una reacción de tipo *oxa*-Michael intramolecular utilizando hidruro sódico para generar el carbeno. Sin

¹⁷⁵ Para una revisión bibliográfica sobre reacciones de Morita-Baylis-Hillman asimétricas organocatalíticas, véase: Y. Wei, M. Shi, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659.

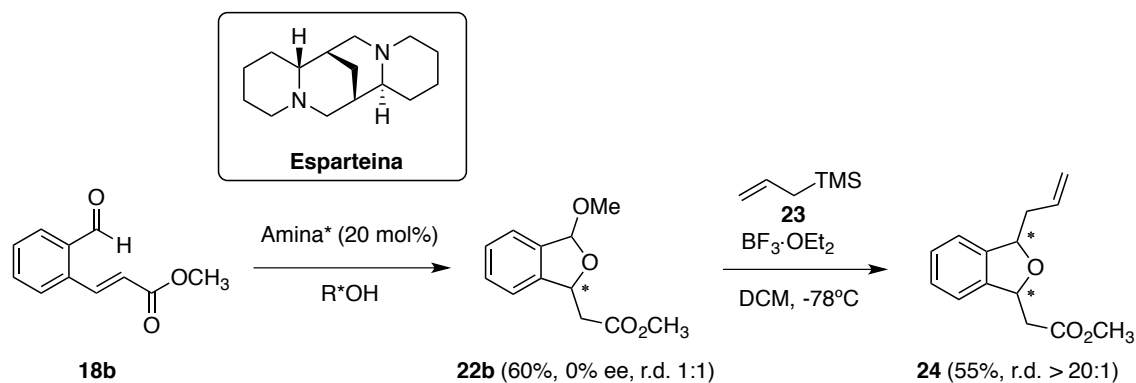
embargo, a pesar de los intentos realizados por optimizar las condiciones de reacción utilizando otros aditivos como el imidazol o el catalizador **II** con el OH libre en el primer caso, y un oxidante adicional (NMO, H₂O₂, O₂, CAN, MnO₂ y NaClO entre otros) en el segundo caso, los rendimientos y excesos enantioméricos en las mejores condiciones fueron bajos con una excepción como fue el caso de la reacción de tipo *oxa*-Michael intramolecular que se obtuvo con una enantioselectividad prometedora (92% ee).

En un intento por optimizar la reacción de tipo *oxa*-Michael intramolecular, con el NHC **IV** en metanol se obtuvo el isobenzofurano **22a** con buen rendimiento (Esquema 2.25). La formación de este producto se podría explicar a través del intermedio A en el que el NHC se comportaría simplemente como una base. Esta hipótesis quedó confirmada al llevar a cabo la reacción con una base común como la trietilamina.

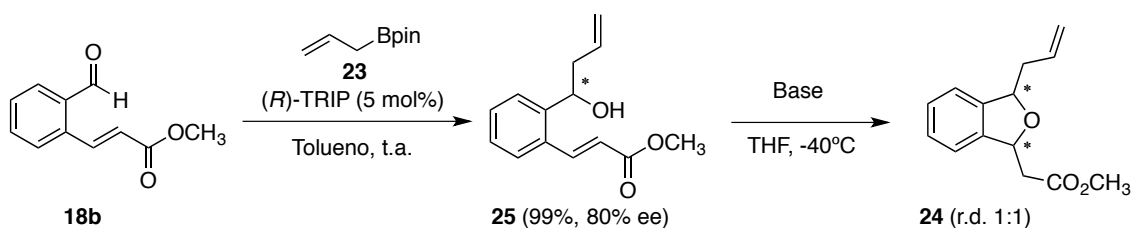


Esquema 2.25.

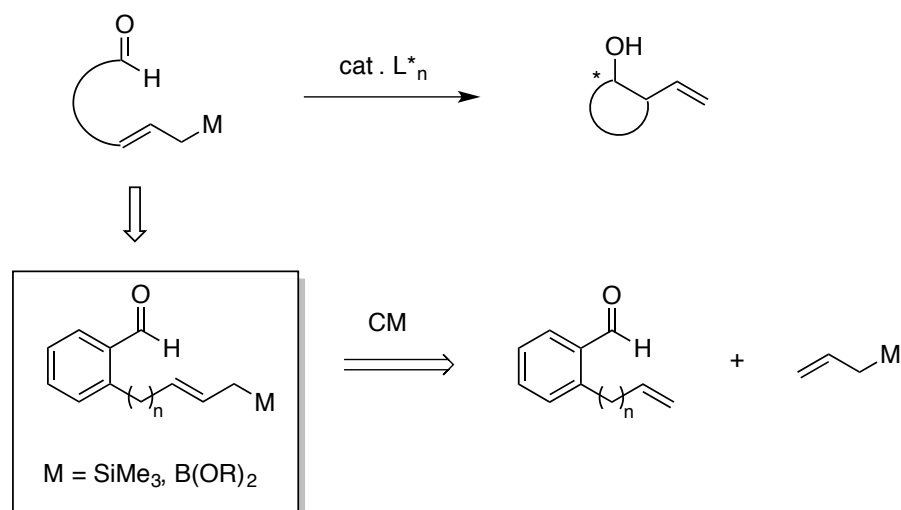
A la vista de este nuevo resultado, nos propusimos llevar a cabo la reacción de forma enantioselectiva ya que se había comprobado que la alilación posterior del acetal **22b** es diastereoselectiva (Esquema 2.26). Para ello, se probaron distintas aminas quirales (esparteína, quinidina, hidroquinidina y otras), aminoácidos quirales (β -Boc-alanina, L-Leucina y otros) y alcoholes quirales como disolvente (*N*-metilefedrina, etil-L-lactato, mentol). En la mayoría de los casos se recupera el sustrato de partida; únicamente la esparteína permitió obtener el compuesto **22b** pero de forma racémica (Esquema 2.26).



Alternativamente, se intentó la alilboración enantioselectiva catalizada por un ácido de Brønsted quiral como es el (*R*)-TRIP (ver Esquema 2.12), obteniéndose una enantioselectividad aceptable (Esquema 2.27). A continuación, para intentar llevar a cabo la adición de Michael intramolecular de forma diastereoselectiva se probaron distintas bases comunes (*t*-BuOK, DBU, TBAF, LHMDS, NaHMDS, KHMDS) a baja temperatura pero en todos los casos se obtuvo una mezcla no separables de diastereoisómeros en proporción 1:1.



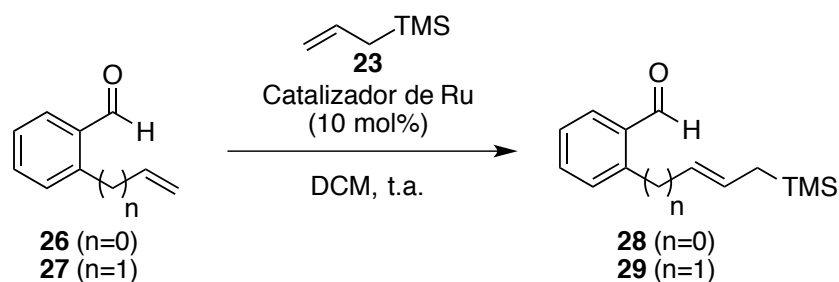
Después de una revisión bibliográfica sobre las reacciones de alilboración enantioselectiva catalítica a compuestos carbonílicos,¹³⁴⁻¹³⁶ se observó que no existía ningún ejemplo de la versión intramolecular de esta reacción; por lo tanto, se decidió orientar este estudio en esta dirección utilizando sustratos de partida de tipo alilsilanos y alilboranos fácilmente accesibles mediante una metátesis cruzada entre los benzaldehídos *o*-sustituidos con un doble enlace remoto y un reactivo de alilación derivado de silicio o boro (Esquema 2.28).



Esquema 2.28.

a) Sustratos de partida de tipo alilsilanos:

La síntesis de los alilsilanos con un doble enlace en una posición remota parte del *o*-vinilbenzaldehído y *o*-alilbenzaldehído, compuestos sintetizados según la metodología descrita en el capítulo anterior. A partir del *o*-vinilbenzaldehído **26** y *o*-alilbenzaldehído **27**, se llevó a cabo la metátesis cruzada a temperatura ambiente utilizando el catalizador de Grubbs 2^a generación y DCM como disolvente obteniéndose los productos **28** y **29** con rendimientos moderados (Tabla 2.1).

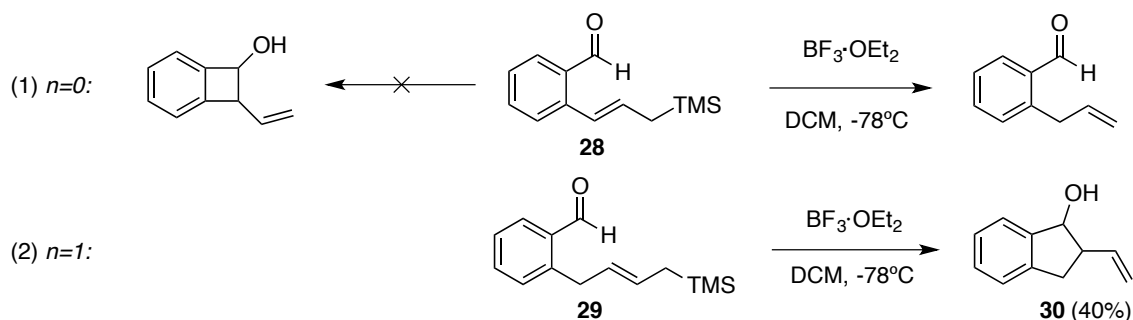


Entrada	n	Catalizador	Producto	Rto. (%) ^a
1	0	Grubbs 2 ^a G	28	40
2	1	Grubbs 2 ^a G	29	50
3	1	HG 2 ^a G	29	20

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna.

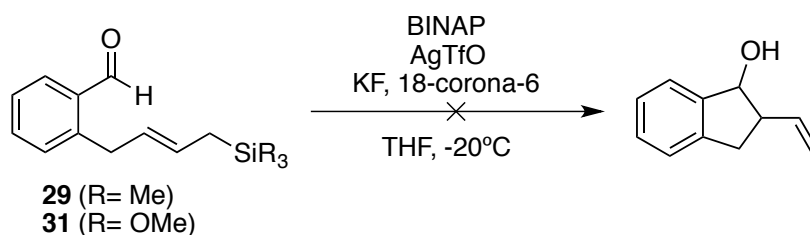
Tabla 2.1.

Una vez sintetizados los sustratos de partida de tipo alilsilano **28** y **29**, se estudió la alilación intramolecular utilizando el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis para activar el carbonilo. Mientras que con el compuesto **28** se obtuvo el *o*-alilbenzaldehído como producto no deseado, con el compuesto **29** se aisló el producto esperado **30** con un rendimiento moderado pero con total diastereoselectividad (Esquema 2.29).



Esquema 2.29.

El siguiente objetivo era llevar a cabo la reacción de manera enantioselectiva. Entre los distintos sistemas catalíticos descritos para la reacción de alilación en su versión intermolecular utilizando el aliltrimetilsilano como reactivo de alilación se eligió el desarrollado por Yamamoto¹⁷⁶ (BINAP/Ag(I)) ya que es un método bastante general. Sin embargo, a pesar de los intentos por llevar a cabo la reacción de forma efectiva (esto es utilizando otras fuentes de flúor como TBAF, otros ligandos como el *p*-Tol-BINAP, otros sustratos de partida derivados del trimetoxisilano), en todos los casos se recuperó el sustrato de partida (Esquema 2.30).



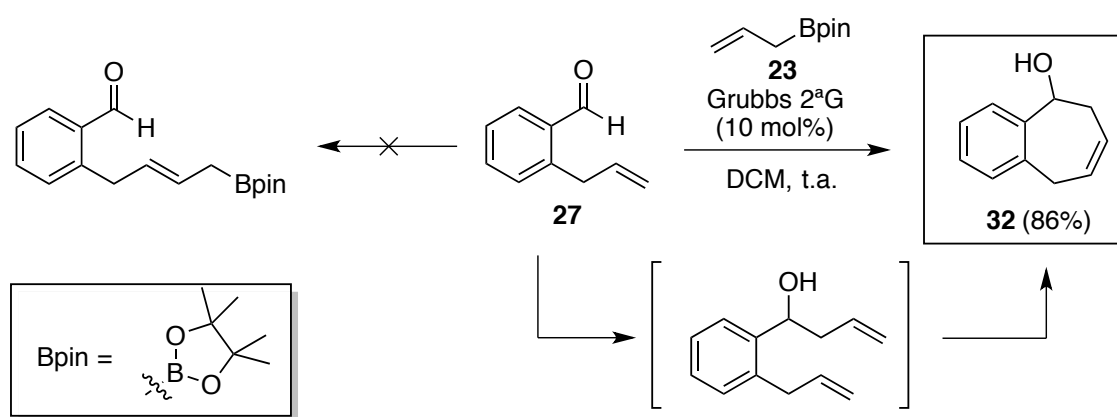
Esquema 2.30.

b) Sustratos de partida de tipo alilboronatos:

De manera análoga al apartado anterior, se pretendía sintetizar los correspondientes alilboronatos mediante metátesis cruzada entre el *o*-alilbenzaldehído

¹⁷⁶ M. Wadamoto, N. Ozasa, A. Yanagisawa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593.

27 y el éster alilborónico derivado del pinacol **23** para posteriormente intentar la alilación intramolecular. Sin embargo, no se obtuvo el producto de metátesis cruzada esperado, sino que se obtuvo el producto **32** que se explica mediante una alilación intermolecular seguida de metátesis de cierre de anillo dando lugar al producto observado en un proceso tándem (Esquema 2.31). Los catalizadores de Grubbs 1^a generación y Hoveyda-Grubbs de 2^a generación también permitieron llevar a cabo la reacción pero con rendimientos inferiores al 30%. Si bien el carácter ácido de Lewis de los catalizadores de metátesis basados en rutenio ya había sido descrito con anterioridad¹⁷⁷, esta reacción es interesante por ser el primer ejemplo en el que el carácter ácido de Lewis del catalizador de Grubbs prevalece sobre su reactividad habitual como catalizador de metátesis.



Esquema 2.31.

Cabe destacar que esta reacción de metátesis cruzada se probó con el *o*-vinilbenzaldehído **26** en las mismas condiciones recuperándose el sustrato de partida.

La obtención del producto inesperado **32** fue decisiva ya que ha dado lugar al comienzo de una nueva línea de investigación en nuestro grupo basada en la alilación asimétrica de compuestos carbonílicos e imínicos.¹⁷⁸

¹⁷⁷ S. Fustero, D. Jiménez, M. Sánchez-Roselló, C. del Pozo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6700-6701.

¹⁷⁸ a) S. Fustero, E. Rodríguez, R. Lázaro, L. Herrera, S. Catalán, P. Barrio, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1058; b) S. Fustero, R. Lázaro, L. Herrera, E. Rodríguez, N. Mateu, P. Barrio, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3770; c) S. Fustero, R. Lázaro, N. Aiguabella, A. Riera, A. Simón-Fuentes, P. Barrio, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1224.

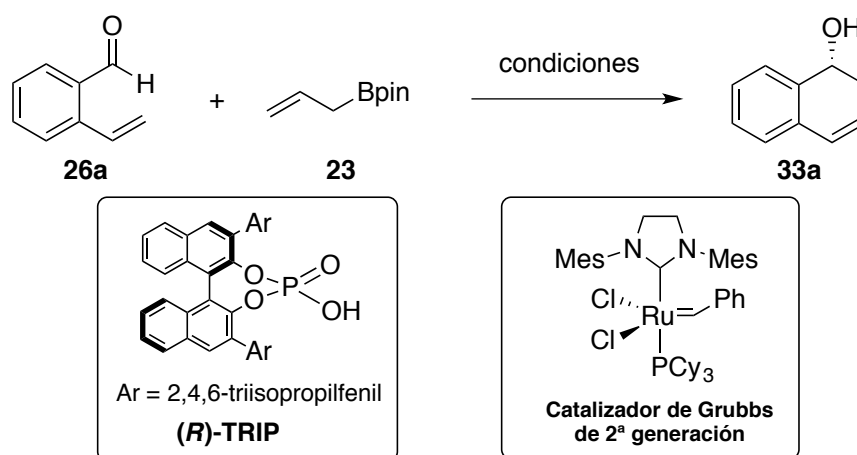
2.4.2. Diseño de la metodología tándem alilboración enantioselectiva/RCM para la síntesis de alcoholes homoalílicos benzofusionados de 6 miembros.

Aunque el proceso tándem anteriormente descrito es interesante por sí solo, la variante enantioselectiva tendría un valor añadido.

Para poder llevar a cabo la secuencia alilboración/RCM de forma enantioselectiva, la etapa de alilboración debe cumplir dos requisitos importantes: 1) el catalizador debe ser compatible con el rutenio; concretamente con el catalizador de Grubbs de 2ª generación y 2) la alilboración enantioselectiva debe transcurrir a baja temperatura para impedir la metátesis cruzada, además de evitar que el rutenio catalice la alilboración.

Como ya hemos visto en los antecedentes, la alilboración de aldehídos catalizada por un ácido de Brønsted quiral descrita por Antilla se ajusta a los requisitos necesarios ya que transcurre a -30°C y se ha descrito la compatibilidad de los ácidos fosfóricos quirales con el rutenio^{123,124}; por lo que se escogió el TRIP como catalizador para llevar a cabo la variante enantioselectiva de nuestra secuencia alilboración / RCM.

A pesar de que en el caso del *o*-vinilbenzaldehído **26a**, la reacción alilboración / RCM no tiene lugar de forma espontánea, se decidió utilizar este compuesto como sustrato de partida modelo para el diseño de la metodología alilboración enantioselectiva / RCM ya que de esta forma se accedería al esqueleto de tipo tetrahidronaftaleno que como ya hemos mencionado en los antecedentes, es un importante *building block* en la síntesis de compuestos terapéuticamente importantes¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ (Tabla 2.2).



Entrada	Condiciones	Disolvente	T (°C)	Rto. (%) ^a	ee (%) ^b
1	A	Tolueno	-30 a t.a.	78	98
2	B	Tolueno	-30 a t.a.	82	> 99
3	B	DCM	-30 a t.a.	77	98
4	B	DCM	90 (m.o.)	m.c. ^d	-
5	B	Tolueno	-78 a t.a.	85	98
6 ^c	B	Tolueno	-30 a t.a.	80	75

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Determinado por HPLC. ^c Reacción llevada a cabo con 1 mol% de (*R*)-TRIP. ^d Mezcla compleja.
 Condiciones A: 1) (*R*)-TRIP (5 mol%), 1h y 2) Grubbs 2^a generación (5 mol%), 3h; Condiciones B: (*R*)-TRIP (5 mol%) / Grubbs 2^a generación (5 mol%), 4-5 h (tiempo total para los 2 pasos de reacción).

Tabla 2.2.

En primer lugar, probamos la reacción por pasos *one-pot* para verificar la viabilidad de esta secuencia sobre el sustrato modelo vinilbenzaldehído **26a** y confirmar así la compatibilidad de ambos catalizadores en el mismo medio de reacción. De esta forma, primero se llevó a cabo la alilboración enantioselectiva en las condiciones óptimas descritas por Antilla [(*R*)-TRIP 5 mol%, tolueno, -30°C]¹⁵³. Una vez que se observa la desaparición del sustrato de partida y por lo tanto, la consiguiente formación del alcohol homoalílico intermedio mediante análisis por CCF, se adiciona el catalizador de Grubbs de 2^a generación (5 mol%) obteniéndose 1,2-dihidronaftalen-1-ol **31a** con buen rendimiento y excelente enantioselectividad (Tabla 2.2, entrada 1). A la vista de este resultado prometedor, se probó la reacción en condiciones de *relay catalysis*. Así, se trató a una mezcla del vinilbenzaldehído **26a**, (*R*)-TRIP (5 mol%) y el catalizador de Grubbs de 2^a generación (5 mol%) en tolueno a -30°C con el reactivo de alilboración **23** dando lugar al alcohol homoalílico intermedio que espontáneamente experimenta una RCM cuando, una vez terminada la alilación, se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente obteniéndose **33a** con buen rendimiento y excelente enantioselectividad (Tabla 2.2, entrada 2). Estos últimos resultados son una prueba de que las condiciones de *relay catalysis* tienen un efecto beneficioso en esta secuencia sintética ya que además de obtenerse una ligera mejoría en términos de enantioselectividad, también lo tiene en cuanto a rendimiento global de la secuencia de dos pasos (si aislamos el intermedio se obtiene un 80% de rendimiento y 98% ee; el tratamiento de éste con el catalizador de rutenio permite obtener **33a** con un 75% de

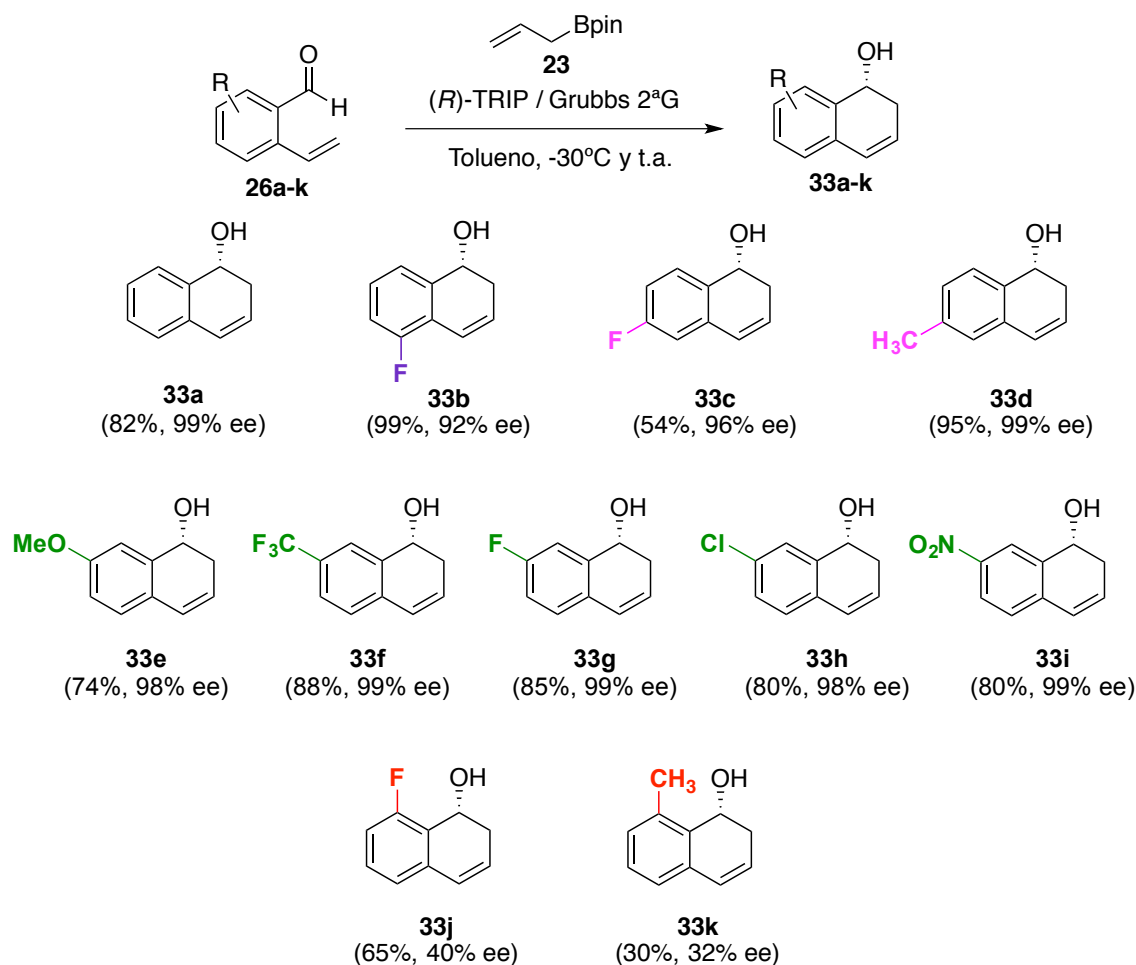
rendimiento y 98% ee \rightarrow 60% de rendimiento global). Para terminar de optimizar la reacción tándem, se varió el disolvente, la temperatura y la cantidad de catalizador. En primer lugar, utilizando DCM como disolvente se obtuvieron resultados comparables (Tabla 2.2, entrada 3). También se intentó el uso de la radiación por microondas a 90°C una hora en DCM para tratar de disminuir los tiempos de reacción; sin embargo, se obtuvo una mezcla compleja (Tabla 2.2, entrada 4). La disminución de la temperatura a -78°C tampoco resultó en ninguna mejoría (Tabla 2.2, entrada 5). Por lo tanto, las condiciones óptimas escogidas fueron tolueno a -30°C. Para terminar, se probó la reacción utilizando 1 mol% del ácido de Brønsted quirral pero la enantioselectividad disminuye considerablemente (Tabla 2.2, entrada 6); por lo tanto es necesario el uso de 5 mol% del catalizador para la obtención del producto enantioméricamente puro.

Para confirmar que la presente transformación es un proceso tándem, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente obteniéndose **33a** con un rendimiento de 68% y una enantioselectividad de 92% ee. Este resultado confirma que, en primer lugar, la alilboración es catalizada por el ácido de Brønsted quirral y a continuación, el complejo de rutenio cataliza la RCM.

La configuración absoluta del nuevo estereocentro formado se determinó como *R* por comparación con el valor de la rotación óptica descrito en la literatura para el compuesto **33a** ($[\alpha]_{\text{obs}} = +47.0$ (c 1.0; CHCl₃), $[\alpha]_{\text{lit}} = +37.0$ (c 1.0; CHCl₃; 78% ee)).¹⁷⁹

Una vez identificadas las condiciones óptimas de esta nueva metodología, dichas condiciones se aplicaron a varios *o*-vinilbenzaldehídos con sustituyentes de distinta naturaleza en las posiciones 3, 4, 5 y 6 del anillo aromático con el fin de estudiar el alcance y limitaciones del proceso tándem desarrollado (Esquema 2.32).

¹⁷⁹ L.-P. Li, D. K. Rayabarapu, M. Nandi, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1621.

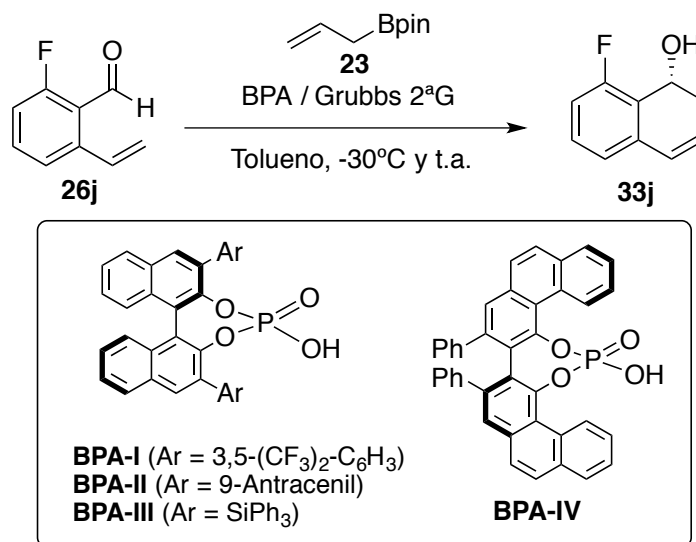


Esquema 2.32.

En primer lugar, se comprobó que tanto anillos aromáticos con grupos electrón-dadores, electrón-aceptores o halógenos en las posiciones 3, 4 y 5 son sustratos adecuados para esta reacción tándem obteniéndose buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 2.32, compuestos **33a-i**). Sin embargo, la sustitución de la posición 6 da lugar a una bajada drástica de la enantioselectividad (Esquema 2.32, compuestos **33j** y **33k**). La distinta naturaleza electrónica de los sustituyentes probados en esta posición nos hace pensar que el origen de la pérdida de enantiocontrol observada podría ser debida a factores estéricos ya que dicho factor, como veremos más adelante, es clave para determinar la conformación del estado de transición más estable.

De ser así, otro ácido BINOL fosfórico quiral distinto podría dar lugar a un estado de transición favorable para los casos en los que el *o*-vinilbenzaldehído esta sustituido en la posición 6. Por lo tanto, se probaron diversos ácidos fosfóricos comerciales tomando como sustrato modelo el 6-fluoro-2-vinilbenzaldehído **26j**

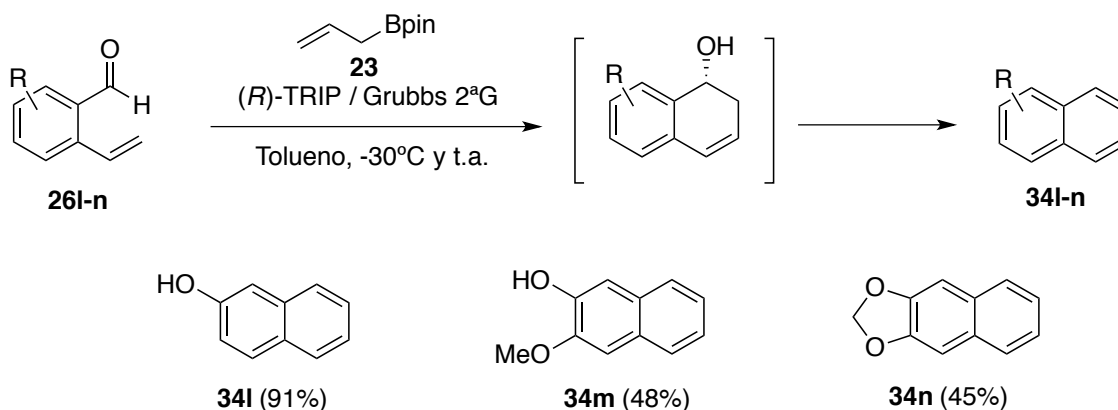
utilizando las mismas condiciones de reacción (Tabla 2.3). Sin embargo, en ningún caso se consiguió mejorar la enantioselectividad obtenida con el (*R*)-TRIP.



Entrada	BPA	Rto. (%)	ee (%)
1	(<i>R</i>)-TRIP	65	40
2	BPA-I	70	20
3	BPA-II	32	10
4	BPA-III	40	20
5	BPA-IV	82	16

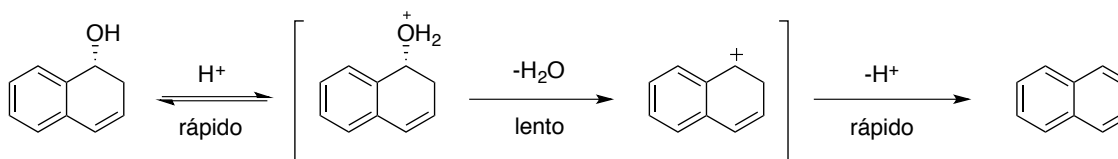
Tabla 2.3.

Otro caso a destacar en el estudio del alcance de la reacción es aquel en el que el anillo aromático está sustituido con uno o dos grupos electrón-dadores (Esquema 2.33). En estos casos no se consigue aislar el producto esperado, sino que se observa el producto de aromatización, lo que nos hace pensar que efectivamente se forma el producto pero aromatiza inmediatamente.



Esquema 2.33.

Este resultado no es de extrañar ya que el esqueleto 1,2-dihidronaftalen-1-ol, de por sí, es muy reactivo ya que su aromatización está favorecida en medio ácido¹⁸⁰. El mecanismo de la aromatización catalizada por ácido consiste en un primer paso de protonación del grupo hidroxilo seguido del paso determinante de la velocidad de reacción que es la formación del carbocatión intermedio que rápidamente desprotona para formar el naftaleno (Esquema 2.34).



Esquema 2.34.

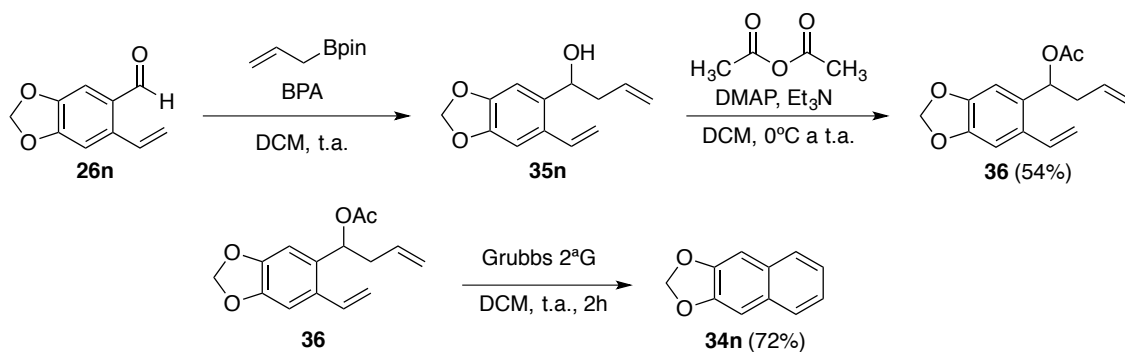
La estabilización aromática es un factor clave para la formación de los productos **34l-m** pero además, la presencia de grupos electrón-dadores en *para* contribuyen a la estabilización del carbocatión intermedio¹⁸¹ que es el paso determinante de la velocidad de reacción.

Grupos electrón dadores en *meta* no estabilizan la carga positiva del carbocatión intermedio, sin embargo la acidez del grupo fenol del compuesto **26l** si que podría contribuir a favorecer la aromatización. Cabe destacar que en este caso si que se consigue aislar el producto esperado cuando se lleva a cabo la reacción por pasos aislando el alcohol alílico intermedio; esto indica que la acidez del (*R*)-TRIP podría contribuir también a la aromatización del producto. Sin embargo, con el tiempo el producto aromatiza.

¹⁸⁰ a) D. R. Boyd, R. A. S. McMordie, N. D. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7822; b) S. N. Rao, R. A. M. O'Ferrall, S. C. Kelly, D. R. Boyd, R. Agarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5458.

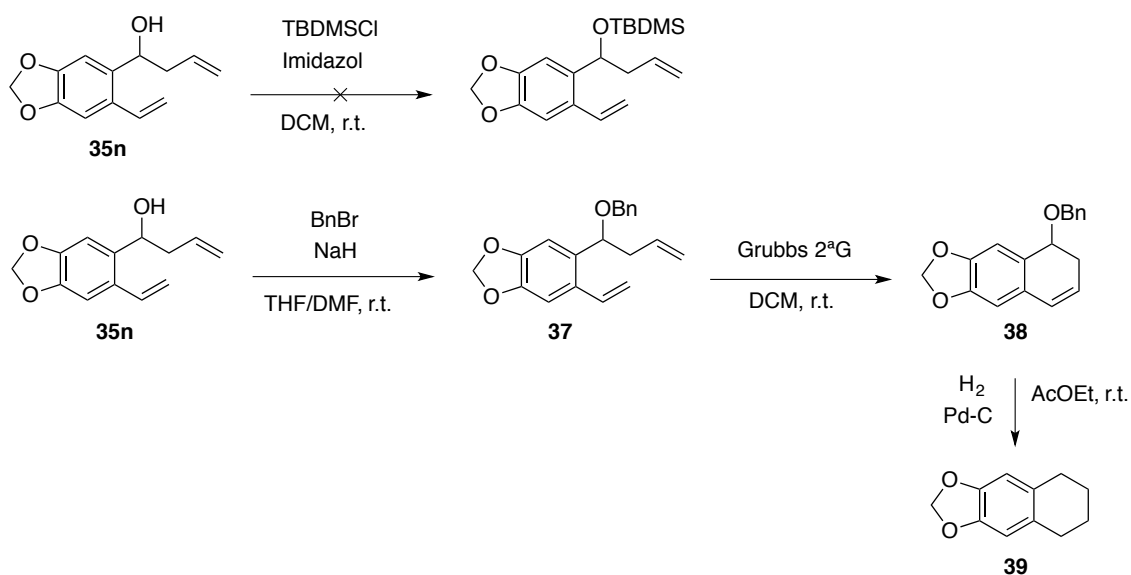
¹⁸¹ Para un trabajo en el que estudian el efecto resonante en la deshidratación por catálisis ácida, véase: J. S. Kudavalli, D. R. Boyd, N. D. Sharma, R. A. M. O'Ferrall, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9338.

Con el fin de conseguir sintetizar alcoholes homoalílicos benzofusionados con grupos electrón-dadores en *para* se protegió el OH con un grupo acetilo para evitar así la formación del carbocatión, sin embargo, en la RCM el producto aromatiza (Esquema 2.35).



Esquema 2.35.

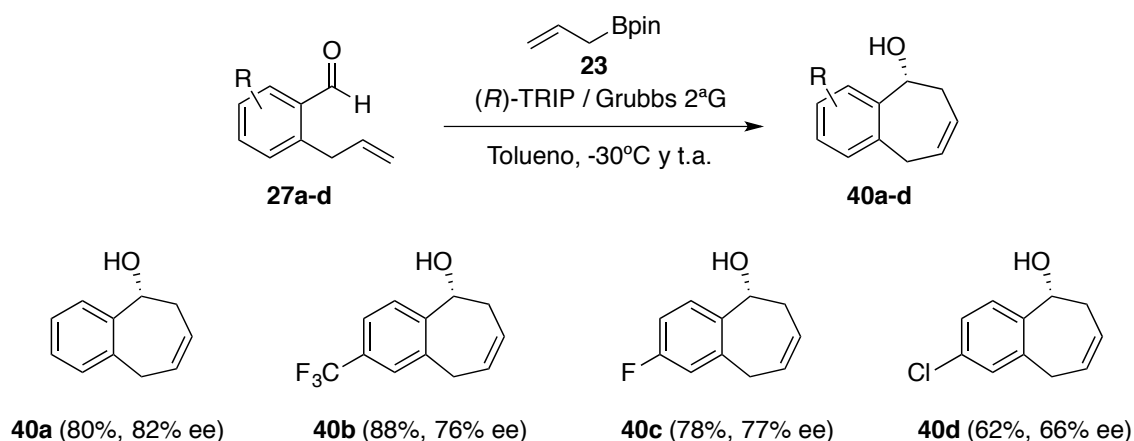
Ya que el grupo acetilo es buen grupo saliente y por lo tanto, no es un buen candidato para la protección del grupo hidroxilo, también se probaron otra clase de grupos protectores como el grupo bencilo o derivados del silicio (Esquema 2.36). Con el grupo bencilo sí que llegamos a obtener el producto deseado protegido **38**; sin embargo en la hidrogenación para desproteger el grupo hidroxilo, se observa el compuesto **39**. Al tratarse de un éter doblemente bencílico, además de hidrogenarse el doble enlace, se reduce el enlace C-O de la posición 1 del dihidronaftaleno.



Esquema 2.36.

2.4.3. Síntesis de alcoholes homoalílicos benzofusionados con otros tamaños de ciclo.

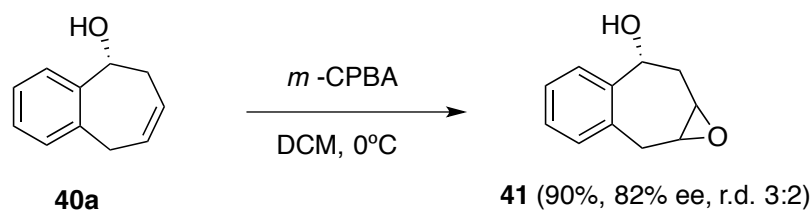
Con el objetivo de ampliar el alcance de la metodología, se procedió a estudiar la síntesis de los alcoholes homoalílicos benzofusionados de 7 miembros análogos ya que no existe ninguna metodología para acceder a este tipo de estructura, por lo que resulta una herramienta sintética muy interesante (Esquema 2.37). Por lo tanto, partiendo de los distintos *o*-alilbenzaldehídos sustituidos en la posición 4 **27a-d**, se obtuvieron los compuestos **40a-d** con buenos rendimientos pero moderadas enantioselectividades en la reacción tándem alilboración/RCM bajo las condiciones óptimas anteriormente mencionadas. De nuevo, la reacción tolera grupos electrón aceptores (Esquema 2.37, compuesto **40b**) y halógenos (Esquema 2.37, compuesto **40c** y **40d**).



Esquema 2.37.

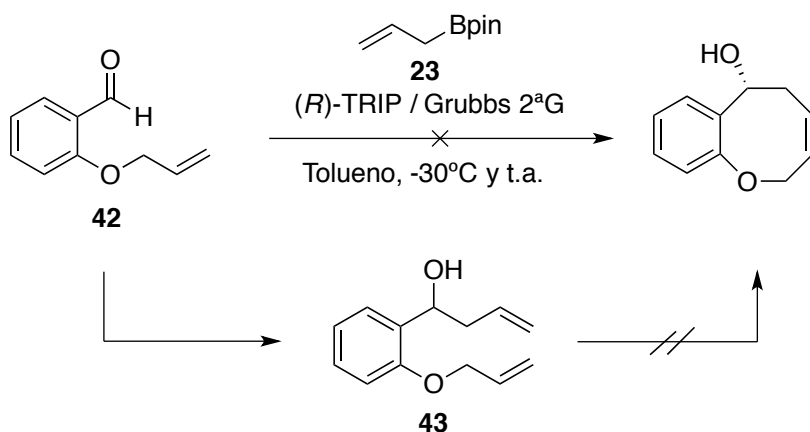
Al igual que en el caso del 6-fluorobenzaldehído **26j** (ver tabla 2.3), también se probaron los ácidos BINOL fosfóricos BPA-I, II, III y IV para intentar mejorar la enantioselectividad del proceso utilizando como sustrato de partida modelo el compuesto **27a** pero en ningún caso se consiguió mejorar el exceso enantiomérico. Por lo que de nuevo, se postuló que la moderada enantioselectividad es debida a factores estéricos. La introducción de un metileno bencílico no sólo aumenta el tamaño de la cadena y por lo tanto el volumen estérico, sino que además le proporciona una mayor flexibilidad a la cadena en la posición *orto* al sitio reactivo lo que puede contribuir a distorsionar el estado de transición rígido de tipo silla que se propone para esta transformación (ver apartado 2.4.6).

Para estudiar la reactividad de este tipo de compuestos, se llevó a cabo la epoxidación del compuesto **40a** obteniéndose un rendimiento del 90% pero una relación diastereoisomérica en proporción 3:2 (Esquema 2.38).



Esquema 2.38.

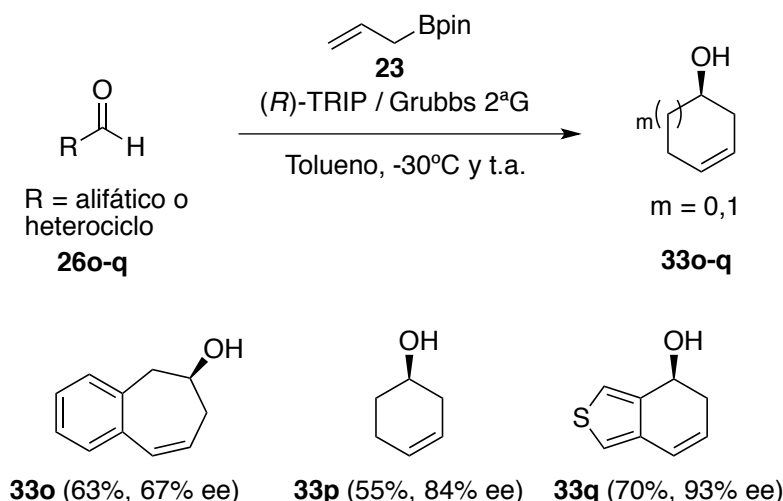
Otro tamaño de ciclo al que se intentó acceder es al ciclo de 8 pero la metodología en condiciones de *relay catalysis* no se pudo aplicar al compuesto comercial **42** aislándose el alcohol homoalílico intermedio **43** (Esquema 2.39). A partir de éste, se intentó la segunda etapa de RCM utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación, el de Grubbs de 1^a generación o el de Grubbs de 2^a generación pero en todos los casos la reacción no avanza, recuperándose el compuesto **43**.



Esquema 2.39.

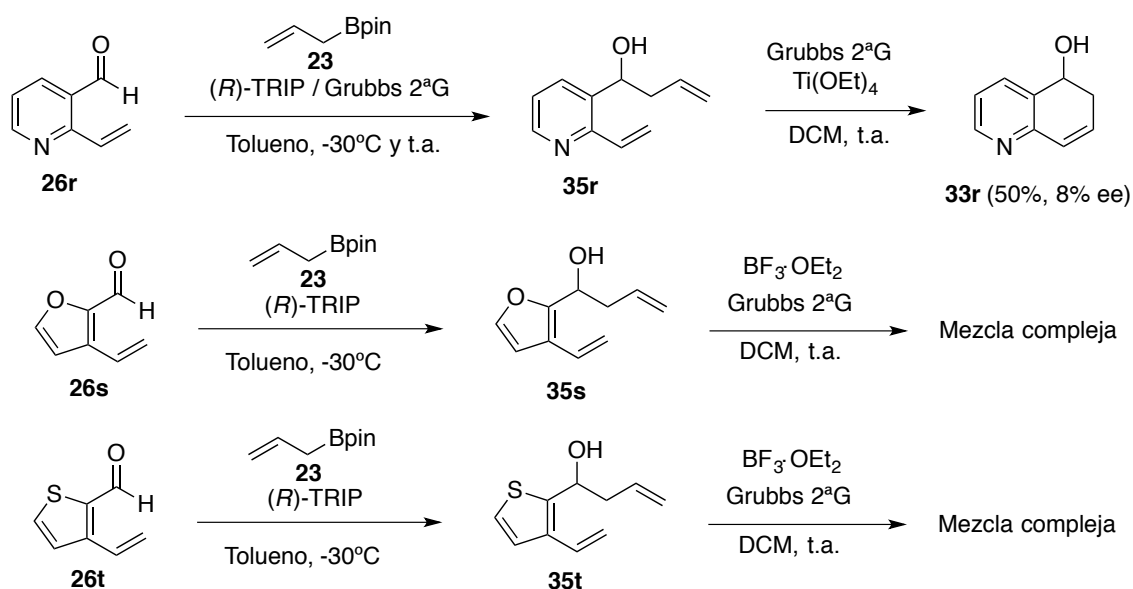
2.4.4. Síntesis de alcoholes homoalílicos no benzofusionados y determinación de la configuración absoluta.

Por último, la metodología se aplicó a aldehídos no benzofusionados como a los aldehídos de tipo alifáticos **26o** y **26p** o heterocíclicos **26q** obteniéndose rendimientos y enantioselectividades de moderadas a buenas (Esquema 2.40).



En los casos **33o-q**, la configuración absoluta se ha determinado a través del análisis de los correspondientes ésteres de Mosher (ver parte experimental 2.5.6) resultando dar la configuración opuesta en la reacción tandem alilboración catalizada por (*R*)-TRIP/RCM, hecho que ya había sido observado anteriormente.¹⁵³ En el caso del compuesto **33p**, el exceso enantiomérico se determinó por la integración de la señal del CF₃ de los ésteres de Mosher en los espectros de RMN de flúor.

Otros aldehídos heterocíclicos con los que se probó la metodología general fue con el derivado de piridina **26r**, de furano **26s** o de tiofeno **26t** (Esquema 2.41).

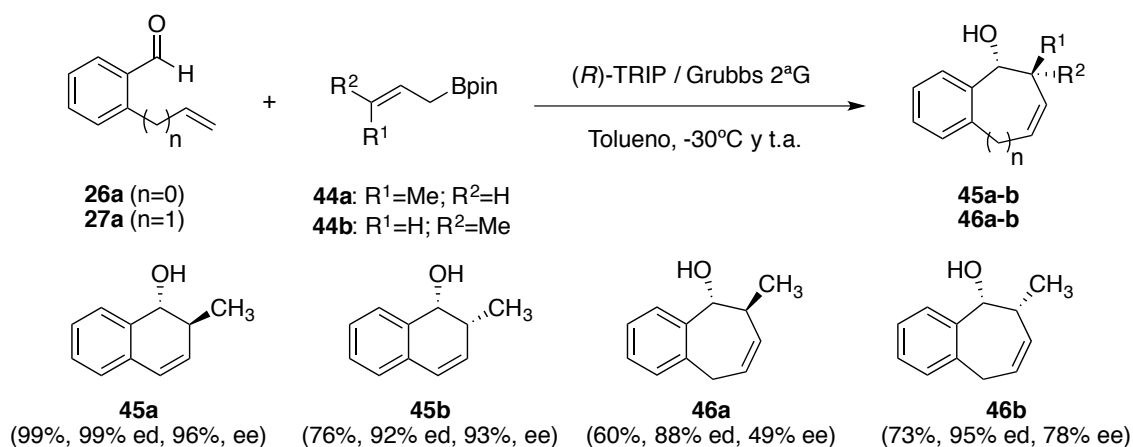


La metodología alilboración/RCM no se pudo aplicar a estos tres casos **26r-t**, recuperándose el alcohol homoalílico intermedio **35r** con un exceso enantiomérico bajo en el caso del compuesto **26r** y obteniéndose una mezcla compleja en los casos en los

que el heteroátomo esta en la posición 2 (compuestos **26s** y **26t**), posiblemente debido a la formación de quelatos con el rutenio. El producto deseado **33r** pudo obtenerse adicionando un ácido de Lewis como el $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ para evitar la desactivación del catalizador por coordinación del nitrógeno de la piridina al rutenio. De forma similar, se intentó ciclar los compuestos **35s** y **35t** utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pero de nuevo se obtuvo una mezcla compleja.

2.4.5. Metodología análoga crotilboración enantioselectiva / RCM.

Como una extensión a este trabajo, se estudió la metodología tándem análoga crotilboración / RCM utilizando los ésteres *cis*- y *trans*-crotilborónicos derivados del pinacol comerciales **44a** y **44b** respectivamente (Esquema 2.42).



Esquema 2.42.

Así, los vinil- y alilbenzaldehídos **26a** y **27a** respectivamente permiten la crotilboración asimétrica seguido de RCM bajo las condiciones *relay* generales para dar lugar a los derivados de 1,2-dihidronaftalenos disustituídos **45a-b** y **46a-b** con la consecuente creación de dos estereocentros. Mientras que los ciclos de seis benzofusionados **45a-b** se obtienen con buenos rendimientos y enantioselectividades como un único diastereoisómero, con los ciclos de siete tanto como el *trans* **46a** como el *cis* **46b** se observa una pérdida considerable del enantio- y diastereocontrol en la reacción, siendo más acentuada para el producto *trans* **46a**. Este resultado va en concordancia con los resultados obtenidos para los ciclos de siete en la alilboración (ver Esquema 2.37).

Como ya hemos visto en los antecedentes, se ha descrito otra metodología para acceder al esqueleto de tipo tetrahidronaftaleno (ver apartado 2.2.3); por lo tanto, los

compuestos **45a**¹⁸² y **45b**¹⁸³ ya han sido sintetizados enantioselectivamente anteriormente mediante la adición nucleofílica de un reactivo organometálico al oxabenzonorbonadieno, lo que nos ha permitido determinar la configuración absoluta del nuevo estereocentro formado en **45a** y **45b** por comparación con los datos espectroscópicos y físicos ya descritos.^{182a,183e} En cambio, para los compuestos **46a** y **46b** que no han sido descritos aún, se ha determinado la configuración absoluta del nuevo centro quiral por analogía con los resultados obtenidos para los compuestos **45a-b**, es decir, con el éster *cis*-crotilborónico **44a** se obtiene el producto *trans* y con el éster *trans*-crotilborónico **44b** se obtiene el producto *cis*.

Un hecho a resaltar es la diferencia de reactividad observada en el paso de metátesis por cierre de anillo para los productos *cis* y *trans* **45a-b**. Aunque el paso de crotilboración transcurre de forma similar para ambos, los intermedios **Ia** y **Ib** demuestran distintas velocidades de ciclación. Así, mientras que el intermedio **Ia** evoluciona al producto final en 4 horas, después del mismo tiempo de reacción el intermedio **Ib** se mantiene mayoritariamente sin reaccionar necesitando un 5 mol % extra de catalizador de Grubbs de 2ª generación para que la reacción termine. Esta diferencia en reactividad se puede explicar por las restricciones conformacionales inducidas por un grupo metilo extra (Figura 2.7).

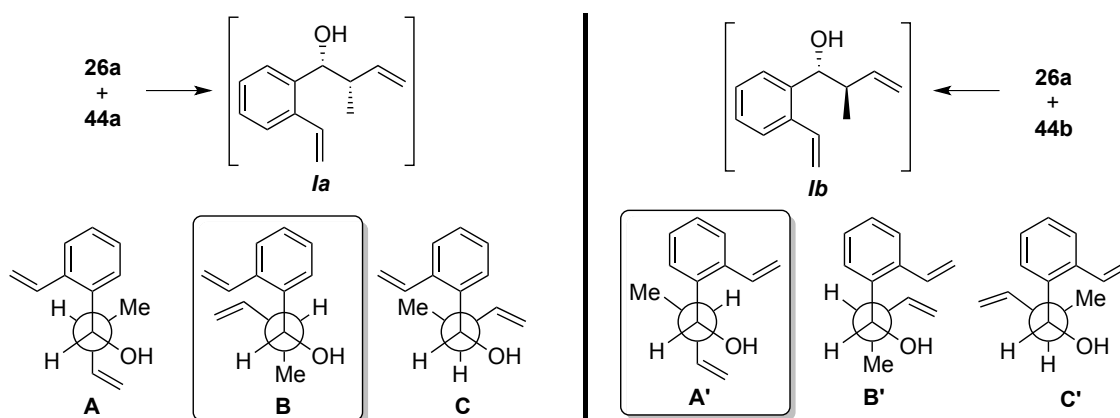


Figura 2.7.

Para el intermedio *sin Ia* la conformación preferida debería ser la B en donde los dos centros reactivos están dispuestos en la conformación *gauche*; mientras que para el

¹⁸² a) F. Bertozzi, M. Pineschi, F. Macchia, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2703; b) R. Millet, T. Bernardes, L. Palais, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3474.

¹⁸³ a) M. Lautens, J.-L. Renaud, S. Hiebert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1804; b) M. Lautens, S. Hiebert, J. L. Renaud, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1971; c) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4034; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3944; d) M. Lautens, S. Hiebert, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1437; e) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17938; f) T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934.

intermedio *anti Ib*, la conformación preferida es la A' en donde los dos extremos reactivos están en posición *anti*-periplanar, lo que dificulta la reacción entre ellos.

Para los ciclos de siete **46a** y **46b**, no se observa una diferencia significativa en los tiempos de reacción para el paso de metátesis por cierre de anillo, siendo en ambos casos más lento que para los ciclos de 6.

2.4.6. Estudio del estado de transición de la alilboración catalizada por (*R*)-TRIP.

Para explicar las altas enantioselectividades obtenidas en esta nueva metodología, proponemos un estado de transición de seis miembros de tipo silla para la alilboración, análogo al propuesto por Goodman¹⁵⁵ (Figura 2.8). En dicho estudio, se comparan las energías relativas de varios estados de transición posibles formando uno o dos enlaces de hidrógeno en el sistema modelo que consta del benzaldehído, el éster alilborónico derivado del pinacol y (*R*)-TRIP. El estado de transición de menor energía es el que está estabilizado al mismo tiempo por un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del catalizador y el oxígeno pseudoaxial del boronato cíclico, y otra interacción por enlace de hidrógeno entre el oxígeno del fosforilo y el hidrógeno del aldehído. La rigidez extra que proporciona esta doble interacción al sistema fija la conformación del estado de transición y, por lo tanto, conduce a un mayor enantiocontrol en la alilboración.

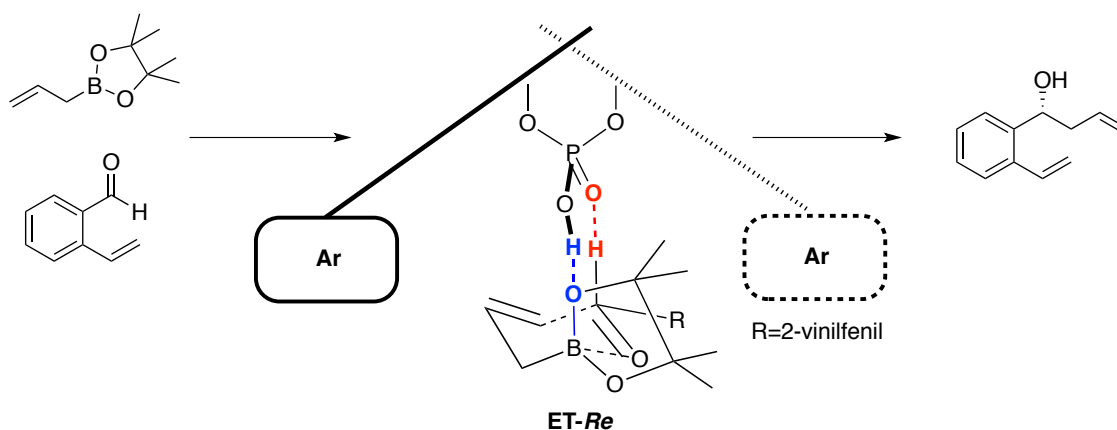


Figura 2.8.

Una vez definido el estado de transición de menor energía, hay que considerar la aproximación por la cara *Re* o la cara *Si* del aldehído. La aproximación por la cara *Re* está más favorecida que la aproximación por la cara *Si* por 6.7 kcal.mol⁻¹. Esta

diferencia energética es debida a que en la aproximación por la cara *Re*, el grupo pinacol se orienta hacia el bolsillo quiral vacío del catalizador y el sustituyente aldehído esta orientado hacia el grupo aromático voluminoso del catalizador, mientras que en la aproximación por la cara *Si*, el grupo pinacol se orienta hacia el grupo aromático voluminoso del catalizador, lo que desestabiliza el estado de transición.

En nuestro caso, la única diferencia con el modelo utilizado por Goodman es la presencia de un resto vinilo en la posición *orto*. La configuración absoluta obtenida en nuestra molécula modelo es la misma que se observa en las condiciones de Antilla (que son las utilizadas por Goodman para su sistema modelo); por lo que podemos deducir que el resto vinilo en *orto* no influye en la disposición espacial de las moléculas en el estado de transición, predeciblemente ocupando éste la disposición espacial más alejada. Sin embargo, las menores enantioselectividades obtenidas con los derivados del 2-alilbenzaldehído ponen de manifiesto que la elongación de la cadena en posición *orto* al centro reactivo comienza a distorsionar este estado de transición tan rígido.

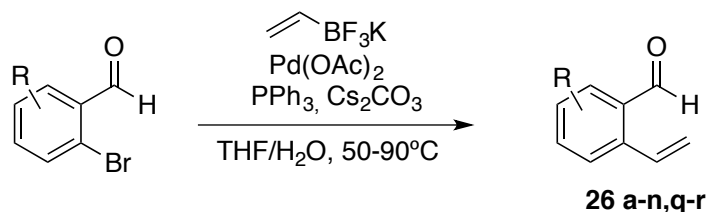
2.4.7. Conclusiones.

- Se ha desarrollado una nueva metodología tándem alilboración catalizada por el ácido fosfórico quirral (*R*)-TRIP / RCM en condiciones de *relay catalysis* a partir de sustratos de partida fácilmente accesibles como son los benzaldehídos *o*-sustituidos con un doble enlace en una posición remota. De este modo, se han sintetizado alcoholes homoalílicos benzofusionados quirales de 6 y 7 miembros, además de alcoholes homoalílicos no benzofusionados de tipo heterocíclico y alifáticos.
- Se ha aplicado la nueva metodología a la variante análoga de crotilboración, tanto *cis* como *trans*, con la consecuente creación de dos nuevos estereocentros en los alcoholes homalílicos benzofusionados de 6 y 7 miembros.

2.5. PARTE EXPERIMENTAL

2.5.1. Síntesis de los sustratos de partida **26a-n,q-r**.

Los sustratos de partida **26a-n,q-r** se sintetizaron a partir de los correspondientes *o*-bromobenzaldehídos a través de una reacción de Suzuki.



Procedimiento general A para la reacción de Suzuki:

A una disolución del correspondiente *o*-bromobenzaldehído (1.0 equiv) en THF/H₂O (9/1, 0.1M) en un tubo sellado, se adicionó Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), PPh₃ (0.1 equiv), viniltrifluoroborato potásico (1.2 equiv) y Cs₂CO₃ (3.0 equiv). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 min y a continuación, se agitó a la temperatura y durante el tiempo indicado en cada caso. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hidrolizó con H₂O y se extrajo tres veces la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

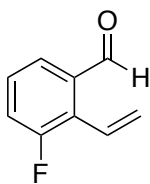
Los productos **26a, d, g, h, l, n, r** ya han sido descritos anteriormente siguiendo esta misma metodología.¹⁸⁴ El producto **26e** ha sido descrito a través de una reacción de Wittig.¹⁸⁵

Síntesis de 3-fluoro-2-vinilbenzaldehído (26b):

26b se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del 2-bromo-3-fluorobenzaldehído (400 mg, 2.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 170 mg (57%) de un aceite amarillo.

¹⁸⁴ **26a**: a) G. A. Molander, M. Rodríguez Rivero, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107; **26d, g, h, r**: b) N. R. Vautravers, D. D. Regent, B. Breit, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6635; **26n**: c) M. T. Trost, B. M. O'Boyle, D. Hund, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9772.

¹⁸⁵ D. H. Hartman, W. Halczenko, D. W. Cochran, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 556.

3-Fluoro-2-vinilbenzaldehído (26b):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₉ H ₇ FO
Masa molecular (g/mol):	150.15
Rendimiento (%):	57

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

5.56 (ddd, $J_1=17.7$ $J_2=J_3=1.2$, 1H), 5.72-5.76 (m, 1H), 7.02 (dd, $J_1=17.7$ $J_2=11.5$, 1H), 7.19-7.35 (m, 2H), 7.62 (dd, $J_1=7.7$ $J_2=1.5$, 1H), 10.16 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-115.6 (dd, $^3J_{FH}=10.0$, $^4J_{FH}=5.2$).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

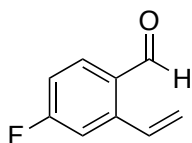
120.7 (d, $^2J_{CF}=22.9$, CH), 125.2 (d, $^4J_{CF}=5.7$, CH₂), 125.4 (d, $^3J_{CF}=3.3$, CH), 126.0 (d, $^4J_{CF}=2.2$, CH), 128.6 (d, $^3J_{CF}=8.6$, CH), 128.9 (d, $^2J_{CF}=14.2$, C), 135.4 (d, $^3J_{CF}=3.0$, C), 160.4 (d, $^1J_{CF}=250.5$, C), 191.2 (d, $^4J_{CF}=3.7$, CH).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₉H₇FO [M]⁺: 150.0481, encontrada: 150.0476.

Síntesis de 4-fluoro-2-vinilbenzaldehído (26c):

26c se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (500 mg, 2.5 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 260 mg (70%) de un aceite amarillo.

4-Fluoro-2-vinilbenzaldehído (26c):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₉ H ₇ FO
Masa molecular (g/mol):	150.15
Rendimiento (%):	70

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

5.48 (d, $J=11.0$, 1H), 5.65 (d, $J=17.3$, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.15 (dd, $J_1=9.9$ $J_2=2.5$, 1H), 7.45 (ddd, $J_1=17.4$ $J_2=10.9$ $J_3=1.0$, 1H), 7.77 (dd, $J_1=8.6$ $J_2=5.9$, 1H), 10.13 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-104.1 (td, $^3J_{FH}=8.5$, $^4J_{FH}=7.1$).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

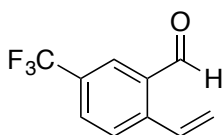
113.9 (d, $^2J_{CF}=22.5$, CH), 115.1 (d, $^2J_{CF}=22.2$, CH), 120.3 (s, CH₂), 129.4 (d, $^4J_{CF}=2.6$, C), 132.2 (d, $^4J_{CF}=1.8$, CH), 134.1 (d, $J_{CF}=10.1$, CH), 143.4 (d, $^3J_{CF}=9.2$, C), 165.8 (d, $^1J_{CF}=256.0$, C), 190.5 (CH).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₉H₇FO [M]⁺: 150.0481, encontrada: 150.0479.

Síntesis de 5-(trifluorometil)-2-vinilbenzaldehído (26f):

26f se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído (1.0 g, 4.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 600 mg (75%) de un aceite amarillo.

5-(Trifluorometil)-2-vinilbenzaldehído (26f):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₇ F ₃ O
Masa molecular (g/mol):	200.16
Rendimiento (%):	75

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

5.66 (d, *J*=11.5, 1H), 5.80 (d, *J*=17.8, 1H), 7.53 (dd, *J*₁=17.4 *J*₂=11.1, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.10-8.11 (m, 1H), 10.33 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-63.4 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

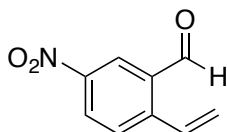
121.7 (CH₂), 123.5 (q, ¹*J*_{CF}=270.0, CF₃), 127.7 (q, ³*J*_{CF}=3.5, CH), 128.2 (CH), 129.9 (q, ³*J*_{CF}=3.5, CH), 130.2 (q, ²*J*_{CF}=33.6, C), 132.1 (CH), 132.8 (C), 143.6 (C), 190.7 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₇F₃O [M]⁺: 200.0449, encontrada: 200.0461.

Síntesis de 5-nitro-2-vinilbenzaldehído (26i):

26i se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del 2-bromo-5-nitrobenzaldehído (1.0 g, 4.4 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 522 mg (67%) de un sólido blanco.

5-Nitro-2-vinilbenzaldehído (26i):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₉ H ₇ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	177.16
Rendimiento (%):	67
Punto de fusión (°C):	45-47

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

5.74 (dd, $J_1=11.1$ $J_2=0.7$, 1H), 5.90 (dd, $J_1=17.4$ $J_2=0.8$, 1H), 7.57 (dd, $J_1=17.4$ $J_2=11.0$, 1H), 7.77 (d, $J=8.6$, 1H), 8.38 (ddd, $J_1=8.7$ $J_2=2.6$ $J_3=0.7$, 1H), 8.68 (d, $J=2.4$, 1H), 10.33 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

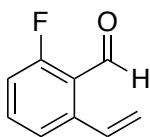
123.3 (CH₂), 126.1 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 131.7 (CH), 133.2 (C), 145.9 (C), 147.3 (C), 189.9 (CH).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₉H₇NO₃ [M]⁺: 177.0426, encontrada: 177.0436.

Síntesis de 6-fluoro-2-vinilbenzaldehído (26j):

26j se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (500 mg, 2.5 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 290 mg (78%) de un aceite amarillo.

6-Fluoro-2-vinilbenzaldehído (26j):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₉ H ₇ FO
Masa molecular (g/mol):	150.15
Rendimiento (%):	78

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

5.46 (dt, $J_1=11.1$ $J_2=1.0$, 1H), 5.70 (dd, $J_1=17.6$ $J_2=1.3$, 1H), 7.08 (ddd, $J_1=10.7$ $J_2=8.2$ $J_3=1.1$, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 10.51 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-121.7 (dd, $^3J_{\text{FH}}=10.8$, $^4J_{\text{FH}}=5.7$).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

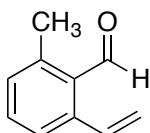
115.2 (d, $^2J_{\text{CF}}=21.8$, CH), 119.2 (CH₂), 121.1 (d, $^3J_{\text{CF}}=6.2$, C), 123.1 (d, $^4J_{\text{CF}}=3.6$, CH), 134.2 (d, $^4J_{\text{CF}}=2.7$, CH), 135.1 (d, $^3J_{\text{CF}}=10.2$, CH), 141.3 (C), 165.7 (d, $^1J_{\text{CF}}=258.4$, C), 189.0 (d, $^2J_{\text{CF}}=10.5$, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₉H₇FO [M]⁺: 150.0481, encontrada: 150.0490.

*Síntesis de 6-metil-2-vinilbenzaldehído (26k):*¹⁸⁶

26k se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del 2-bromo-6-metilbenzaldehído (200 mg, 1.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 124 mg (85%) de un aceite amarillo.

6-Metil-2-vinilbenzaldehído (26k):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₁₀ O
Masa molecular (g/mol):	146.19
Rendimiento (%):	85

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.60 (s, 3H), 5.47 (dd, $J_1=11.4$ $J_2=1.5$, 1H), 5.58 (dd, $J_1=17.3$ $J_2=1.5$, 1H), 7.17 (d, $J=7.7$, 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 10.55 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

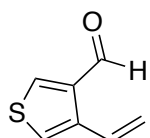
20.5 (CH₃), 119.2 (CH₂), 126.0 (CH), 131.2 (CH), 131.7 (C), 132.9 (CH), 134.7 (CH), 140.4 (C), 141.6 (C), 193.6 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₁₀O [M]⁺: 146.0732, encontrada: 146.0725.

Síntesis de 4-viniltiofeno-3-carbaldehído (26q):

26q se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del 4-bromotiofeno-3-carbaldehído (500 mg, 2.6 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 230 mg (64%) de un aceite amarillo.

4-Viniltiofeno-3-carbaldehído (26q):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₇ H ₆ SO
Masa molecular (g/mol):	138.18
Rendimiento (%):	64

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

5.21 (dd, $J_1=10.9$ $J_2=1.4$, 1H), 5.58 (dd, $J_1=17.6$ $J_2=1.4$, 1H), 7.16 (ddd, $J_1=17.6$ $J_2=11.0$ $J_3=0.8$, 1H),

¹⁸⁶ El compuesto 2-bromo-6-metilbenzaldehído necesario no es comercial, y se sintetizó en 3 pasos siguiendo la metodología ya descrita: E. Dubost, C. Fossey, T. Cailly, S. Rault, F. Fabis, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6414.

7.32 (ddd, $J_1=3.2$ $J_2=J_3=0.8$, 1H), 8.01 (d, $J=3.2$, 1H), 9.88 (d, $J=0.7$, 1H).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz) δ (ppm):

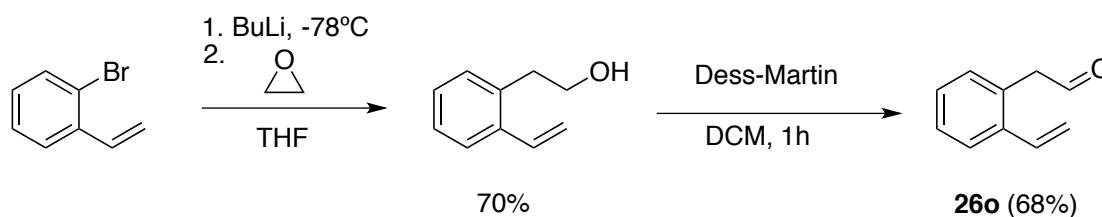
117.0 (CH_2), 123.0 (CH), 129.9 (CH), 139.6 (CH), 139.7 (C), 139.8 (C), 185.9 (CH).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_7\text{H}_6\text{SO}$ [$\text{M}]^+$: 138.0139, encontrada: 138.0142.

2.5.2. Síntesis del sustrato de partida 26o.

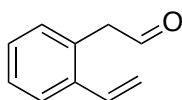
26o se sintetizó mediante una apertura de óxido de etileno utilizando el reactivo organolítico derivado del 2-bromoestireno¹⁸⁷ seguida de la oxidación del alcohol intermedio con el reactivo de Dess-Martin.



Procedimiento B para la oxidación con el reactivo de Dess-Martin:

A una disolución del 2-(2-vinilfenil)etan-1-ol (300 mg, 2.0 mmoles) en DCM (0.1M), se adicionó el periodinano (1.5 equiv.) en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla de reacción con diel éter y se hidrolizó con 1.3M de NaOH acuoso. A continuación, se separó la fase orgánica y se extrajo varias veces con 1.3M de NaOH. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se llevó el pH a 7. Éstas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 con una mezcla hexano:AcOEt en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 240 mg (82%) de un aceite incoloro.

2-(2-Vinilfenil)etanal (26o):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$
Masa molecular (g/mol):	146.19
Rendimiento (%):	82

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm):

¹⁸⁷ R. R. Cesati III, J. de Armas, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 395.

3.72 (d, $J=2.3$, 2H), 5.32 (dd, $J_1=10.9$ $J_2=1.3$, 1H), 5.64 (dd, $J_1=17.2$ $J_2=1.3$, 1H), 6.81 (dd, $J_1=17.3$ $J_2=11.0$, 1H), 9.64 (t, $J=2.2$, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

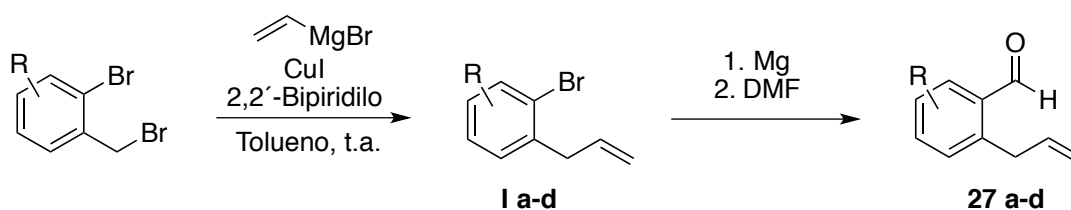
48.2 (CH_2), 116.9 (CH_2), 126.2 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 129.4 (C), 130.7 (CH), 133.8 (C), 137.6 (C), 199.0 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 146.0732, encontrada: 146.0727.

2.5.3. Síntesis de los sustratos de partida 27a-d.

Los sustratos de partida *o*-alilbenzaldehídos **27a-d** se sintetizaron a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por cobre seguido de una reacción de formilación.¹⁸⁸



El compuesto **27a** ya ha sido descrito anteriormente siguiendo esta metodología.¹⁸⁸

Procedimiento general C para la reacción de acoplamiento cruzado:

A una disolución del correspondiente bromuro de *o*-bromobencilo en THF (20 mmoles, 0.7M), se adicionó ioduro de cobre (10 mol%) y 2,2'-bipiridina (10 mol%). A continuación, se enfrió a 0°C y se adicionó el bromuro de vinilmagnesio (1.5 equiv) de forma rápida, lo que produce un oscurecimiento inmediato de la mezcla de reacción. Ésta se agitó durante 2 horas permitiendo alcanzar la temperatura ambiente durante este tiempo y después, se agitó 3 horas más. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó adicionando NH_4Cl sólido seguido de 30 ml de dietil éter y 30 ml de agua. La mezcla se transfirió a un vaso de precipitados y se añadió 0,75 ml de amoniaco acuoso concentrado. Tras 1.5 horas de agitación, se separó la fase orgánica y la fase acuosa de azul intenso se extrajo 4 veces con dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 5% y posteriormente, con una disolución saturada de NaHCO_3 . Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a

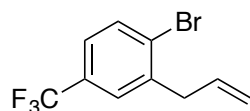
¹⁸⁸ J. Knight, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 979.

vacío. El crudo de reacción se purificó mediante destilación por horno de bolas a presión reducida.

Síntesis de 2-alil-1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno (Ib):

Ib se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo del 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzeno (1.23 g, 3.9 mmol). El crudo de reacción se purificó mediante destilación por horno de bolas a presión reducida (300°C, 13 mbar), obteniéndose 550 mg (54%) de un aceite incoloro.

2-Alil-1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno (Ib):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₈ BrF ₃
Masa molecular (g/mol):	265.07
Rendimiento (%):	54

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

3.56 (d, *J*=6.5, 2H), 5.12 (ddd, *J*₁=17.1 *J*₂=3.2 *J*₃=1.6, 1H), 5.19 (ddd, *J*₁=10.1 *J*₂=2.8 *J*₃=1.4, 1H), 5.96 (ddt, *J*₁=16.8 *J*₂=10.1 *J*₃=6.5, 1H), 7.33 (dd, *J*₁=8.3 *J*₂=2.1, 1H), 7.48 (d, *J*=2.0, 1H), 7.67 (d, *J*=8.3, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-63.1 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

40.1 (CH₂), 117.6 (CH₂), 123.9 (q, ¹*J*_{CF}=270.4, CF₃), 124.5 (q, ³*J*_{CF}=3.7, CH), 127.0 (q, ³*J*_{CF}=3.7, CH), 128.4 (C), 130.0 (q, ²*J*_{CF}=32.8, C), 133.3 (CH), 134.4 (CH), 140.6 (C).

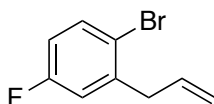
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₈BrF₃ [M]⁺: 263.9761, encontrada: 263.9769.

Síntesis de 2-alil-1-bromo-4-fluorobenceno (Ic):

Ic se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo del 1-bromo-2-(bromometil)-4-fluorobenceno (2.0 g, 7.5 mmol). El crudo de reacción se purificó mediante destilación por horno de bolas a presión reducida (300°C, 13 mbar), obteniéndose 838 mg (52%) de un aceite incoloro.

2-Alil-1-bromo-4-fluorobenceno (Ic):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₈ BrF
Masa molecular (g/mol):	215.07

Rendimiento (%): 52

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

3.48 (dt, $J_1=6.3$ $J_2=1.4$, 2H), 5.11 (ddd, $J_1=17.0$ $J_2=3.3$ $J_3=1.6$, 1H), 5.17 (ddd, $J_1=10.1$ $J_2=3.0$ $J_3=1.3$, 1H), 5.94 (ddt, $J_1=16.7$ $J_2=10.1$ $J_3=6.6$, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.97 (dd, $J_1=9.5$ $J_2=3.2$, 1H), 7.49 (dd, $J_1=8.9$ $J_2=5.5$, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-115.5 (ddd, $^3J_{\text{FH}}=9.4$ $^3J_{\text{FH}}=7.9$ $^4J_{\text{FH}}=5.5$).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

40.2 (CH₂), 114.9 (d, $^2J_{\text{CF}}=22.9$, CH), 117.2 (d, $^2J_{\text{CF}}=22.9$, CH), 117.3 (CH₂), 118.5 (d, $^4J_{\text{CF}}=3.1$, C), 133.7 (d, $^3J_{\text{CF}}=8.0$, CH), 134.7 (CH), 141.6 (d, $^3J_{\text{CF}}=8.0$, C), 162.0 (d, $^1J_{\text{CF}}=250.9$, C).

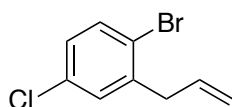
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₈BrF [M]⁺: 213.9793, encontrada: 213.9804.

Síntesis de 2-alil-1-bromo-4-clorobenceno (Id):

Id se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo del 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (1.0 g, 3.5 mmol). El crudo de reacción se purificó mediante destilación por horno de bolas a presión reducida (300°C, 13 mbar), obteniéndose 284 mg (35%) de un aceite incoloro.

2-Alil-1-bromo-4-clorobenceno (Id):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₉ H ₈ BrCl
Masa molecular (g/mol):	231.52
Rendimiento (%):	35

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

3.47 (dt, $J_1=6.6$ $J_2=1.3$, 2H), 5.10 (ddd, $J_1=17.0$ $J_2=3.2$ $J_3=1.6$, 1H), 5.16 (ddd, $J_1=10.0$ $J_2=2.8$ $J_3=1.3$, 1H), 5.93 (ddt, $J_1=16.7$ $J_2=10.1$ $J_3=6.5$, 1H), 7.06 (dd, $J_1=8.5$ $J_2=2.6$, 1H), 7.21 (d, $J=2.6$, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

40.0 (CH₂), 117.4 (CH₂), 122.3 (C), 127.9 (CH), 130.2 (CH), 133.3 (C), 133.7 (CH), 134.6 (CH), 141.2 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₉H₈BrCl [M]⁺: 229.9498, encontrada: 229.9511.

Procedimiento general D para la reacción de formilación:

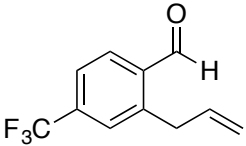
A una disolución del correspondiente *o*-alilbromobenceno **Ia-d** en THF (0.2M) a -78°C, se adicionó BuLi (1 equiv.) gota a gota. Tras 30 minutos de agitación, se añadió DMF

(1.5 equiv) y después de 5 minutos de agitación, se agitó una hora más a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo tres veces la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando una mezcla Hexano:AcOEt como eluyente.

Síntesis de 2-alil-4-(trifluorometil)benzaldehído (27b):

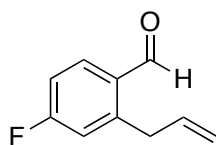
27b se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo del compuesto **Ib** (550 mg, 2.1 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 256 mg (57%) de un aceite incoloro.

2-Alil-4-(trifluorometil)benzaldehído (27b):

	Estado físico:	Aceite incoloro
	Fórmula empírica:	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$
	Masa molecular (g/mol):	214.19
	Rendimiento (%):	57
^1H-RMN (CDCl_3, 300 MHz) δ (ppm):		
3.87 (d, $J=6.1$, 2H), 5.01 (ddd, $J_1=17.1$ $J_2=3.1$ $J_3=1.6$, H), 5.16 (ddd, $J_1=10.2$ $J_2=2.9$ $J_3=1.4$, 1H), 5.96-6.09 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.9$, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$, 1H), 10.32 (s, 1H).		
^{19}F-RMN (CDCl_3, 282.4 MHz) δ (ppm):		
-63.8 (s).		
^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.5 MHz) δ (ppm):		
36.3 (CH_2), 117.43 (CH_2), 123.4 (q, $^1J_{\text{CF}}=271.6$, CF_3), 123.8 (q, $^3J_{\text{CF}}=3.7$, CH), 127.9 (q, $^3J_{\text{CF}}=3.7$, CH), 131.5 (CH), 135.0 (q, $^2J_{\text{CF}}=32.9$, C), 135.9 (CH), 136.2 (C), 142.9 (CH), 191.1 (C).		
EMAR (EI^+):		
Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 214.0605, encontrada: 214.0626.		

Síntesis de 2-alil-4-fluorobenzaldehído (27c).

27c se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo del compuesto **Ic** (800 mg, 3.7 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 340 mg (56%) de un aceite incoloro.

2-Alil-4-fluorobenzaldehído (27c):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₉ FO
Masa molecular (g/mol):	164.18
Rendimiento (%):	56

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

3.81 (dt, $J_1=6.3$ $J_2=1.5$, 2H), 5.02 (ddt, $J_1=17.0$ $J_2=J_3=1.7$, 1H), 5.13 (ddt, $J_1=10.1$ $J_2=J_3=1.5$, 1H), 5.99 (ddt, $J_1=16.9$ $J_2=10.2$ $J_3=6.3$, 1H), 6.97-7.09 (m, 2H), 7.86 (dd, $J_1=8.5$ $J_2=6.0$, 1H), 10.17 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-104.0 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

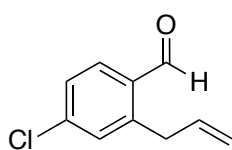
36.3 (d, $^4J_{CF}=1.1$, CH₂), 114.1 (d, $^2J_{CF}=21.9$, CH), 117.1 (CH₂), 117.8 (d, $^2J_{CF}=22.0$, CH), 130.4 (d, $^4J_{CF}=2.7$, C), 134.5 (d, $^3J_{CF}=10.0$, CH), 135.9 (CH), 145.8 (d, $^3J_{CF}=8.8$, C), 165.9 (d, $^1J_{CF}=256.6$, CF), 190.5 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₉FO [M]⁺: 164.0637, encontrada: 164.0632.

Síntesis de 2-alil-4-clorobenzaldehído (27d):

27d se sintetizó mediante el procedimiento general D partiendo del compuesto **Id** (284 mg, 1.2 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 95 mg (44%) de un aceite incoloro.

2-Alil-4-clorobenzaldehído (27d):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₉ ClO
Masa molecular (g/mol):	180.63
Rendimiento (%):	44

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

3.71 (dt, $J_1=6.2$ $J_2=1.4$, 2H), 4.94 (ddt, $J_1=17.1$ $J_2=J_3=1.6$, 1H), 5.06 (ddt, $J_1=10.1$ $J_2=J_3=1.4$, 1H), 5.86-5.99 (m, 1H), 7.22 (d, $J=2.0$, 1H), 7.29 (dd, $J_1=8.2$ $J_2=2.1$, 1H), 7.71 (d, $J=8.3$, 1H), 10.12 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

36.1 (CH₂), 117.2 (CH₂), 127.2 (CH), 131.0 (CH), 132.2 (C), 132.8 (CH), 135.9 (CH), 140.3 (C), 144.0 (C), 190.9 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₉ClO [M]⁺: 180.0342, encontrada: 180.0340.

2.5.4. Síntesis de los alcoholes homoalílicos benzofusionados de 6 y 7 miembros **33a-r** y **40a-d**.

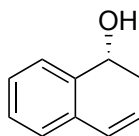
Procedimiento general E para la alilboración/RCM:

A una disolución del correspondiente *o*-vinil u *o*-alilbenzaldehído, **26a-r** ó **27a-d** respectivamente, en tolueno (0.1M), se adicionó (*R*)-TRIP (5 mol%) y catalizador de Grubbs de 2^a generación (5 mol%). Después de enfriar la mezcla a -30°C, se añadió el éster alilborónico derivado del pinacol (1.2 equiv) gota a gota. Cuando se completa el primer paso de alilboración (aproximadamente una hora), se deja subir la temperatura a 24°C y se sigue el progreso de la reacción por CCF. Una vez consumido el intermedio de la reacción (aproximadamente 3 horas), se evaporan los disolventes a presión reducida para dar lugar al crudo de reacción que posteriormente se purifica por cromatografía *flash*. El exceso enantiomérico del correspondiente alcohol homoalílico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 98:2 como eluyente y 1 mL/min de flujo, salvo cuando se indique lo contrario.

Síntesis de (R)-1,2-Dihydronaphthalen-1-ol (33a):

33a se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.2 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 27 mg (82%) de un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.¹⁸⁹ El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: t_r (mayor.)= 27.6 min, t_r (menor.)= 24.6 min. La configuración absoluta del estereocentro se definió como *R* por comparación con el valor de la rotación óptica descrito en la literatura para el compuesto **33a** ($[\alpha]_{\text{obs}} = +47.0$ (c 1.0; CHCl₃), $[\alpha]_{\text{lit}} = +37.0$ (c 1.0; CHCl₃; 78% ee)).¹⁸⁹

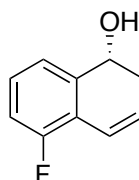
¹⁸⁹ L.-P. Li, D. K. Rayabarapu, M. Nandi, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1621.

(R)-1,2-Dihydronaphthalen-1-ol (33a):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₁₀ O
Masa molecular (g/mol):	146.19
Rendimiento (%):	82
Exceso enantiomérico (%):	> 99
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 47.0 (c 1.0; CHCl ₃)

Síntesis de (R)-5-fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33b):

32b se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 3-fluoro-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.20 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 34 mg (99%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 21.4 min, tr (menor.)= 19.6 min.

(R)-5-Fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33b):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₉ FO
Masa molecular (g/mol):	164.18
Rendimiento (%):	99
Exceso enantiomérico (%):	92
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +35.8 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	50-52 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.82 (d, *J*=5.5, OH), 2.59-2.64 (m, 2H), 4.79 (t, *J*=5.7, 1H), 6.07 (dt, *J*₁=9.7 *J*₂=4.3, 1H), 6.81 (dt, *J*₁=9.8 *J*₂=1.9, 1H), 7.00 (ddd, *J*₁=9.6 *J*₂=7.4 *J*₃=2.1, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-123.1 (dd, ³*J*_{FH}=9.7 ⁴*J*_{FH}=4.8).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

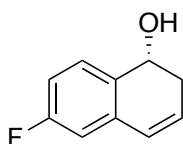
32.3 (CH₂), 67.1 (d, ⁴*J*_{CF}=3.2, CH), 115.2 (d, ²*J*_{CF}=21.4, CH), 119.2 (d, ³*J*_{CF}=5.4, CH), 120.5 (d, ²*J*_{CF}=14.4, C), 122.4 (d, ⁴*J*_{CF}=3.2, CH), 126.1 (d, ⁴*J*_{CF}=2.0, CH), 128.4 (d, ³*J*_{CF}=8.3, CH), 138.3 (d, ³*J*_{CF}=3.6, C), 158.3 (d, ¹*J*_{CF}=249.0, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₉FO [M-H₂O]⁺: 146.0532, encontrada: 146.0531.

Síntesis de (R)-6-fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33c):

33c se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 4-fluoro-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.20 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 18 mg (54%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general (hexano:isopropanol 99.5:0.5 como eluyente): tr (mayor.)= 89.4 min, tr (menor.)= 83.2 min.

(R)-6-Fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33c):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₉ FO
Masa molecular (g/mol):	164.18
Rendimiento (%):	54
Exceso enantiomérico (%):	96
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +33.3 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	72-75 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.58 (m, 2H), 4.77 (t, *J*=5.3, 1H), 6.06 (dt, *J*₁=9.8 *J*₂=4.0, 1H), 6.51 (d, *J*=9.6, 1H), 6.83 (dd, *J*₁=9.3 *J*₂=2.6, 1H), 6.92 (td, *J*₁=8.5 *J*₂=2.6, 1H), 7.33 (dd, *J*₁=8.3 *J*₂=5.7, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-114.5 (td, ³*J*_{FH}=9.0 ⁴*J*_{FH}=5.7).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

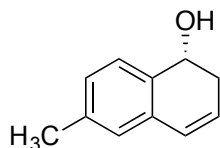
32.7 (CH₂), 66.9 (CH), 113.3 (d, ²*J*_{CF}=22.0, CH), 113.9 (d, ²*J*_{CF}=21.5, CH), 126.5 (d, ⁴*J*_{CF}=2.2, CH), 126.9 (CH), 128.8 (d, ³*J*_{CF}=8.5, CH), 132.0 (d, ⁴*J*_{CF}=3.1, C), 134.7 (d, ³*J*_{CF}=8.3, C), 162.8 (d, ¹*J*_{CF}=245.6, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₉FO [M]⁺: 164.0637, encontrada: 164.0638.

Síntesis de (R)-6-metil-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33d):

33d se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 4-metil-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.19 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 29 mg (95%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 22.8 min, tr (menor.)= 25.5 min.

(R)-6-Metil-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33d):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₂ O
Masa molecular (g/mol):	160.22
Rendimiento (%):	95
Exceso enantiomérico (%):	99
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 28.9 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	82-85 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.36 (s, 3H), 2.59-2.64 (m, 2H), 4.77 (t, *J*=5.2, 1H), 5.97-6.03 (m, 1H), 6.54 (d, *J*=9.6, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.07 (d, *J*=7.6, 1H), 7.27 (d, *J*=7.6, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

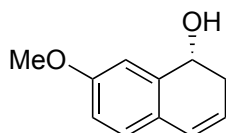
21.2 (CH₃), 32.8 (CH₂), 67.4 (CH), 125.4 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 132.6 (C), 133.4 (C), 138.2 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₁₂O [M]⁺: 160.0888, encontrada: 160.0885.

Síntesis de (R)-7-metoxi-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33e):

33e se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 5-metoxi-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.18 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 24 mg (74%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: *tr* (mayor.)= 37.4 min, *tr* (menor.)= 33.1 min.

(R)-7-Metoxi-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33e):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₂ O ₂
Masa molecular (g/mol):	176.21
Rendimiento (%):	74
Exceso enantiomérico (%):	98
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 8.8 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.79 (d, *J*=6.2, OH), 2.49-2.53 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.70 (t, *J*=5.7, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H), 6.45 (d, *J*=9.6, 1H), 6.76 (dd, *J*₁=8.3 *J*₂=2.6, 1H), 6.92 (d, *J*=2.6, 1H), 7.00 (d, *J*=8.3, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

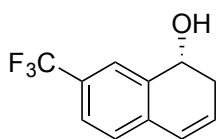
32.5 (CH₂), 55.3 (CH₃), 68.2 (CH), 112.5 (CH), 113.4 (CH), 122.6 (CH), 125.9 (C), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 138.1 (C), 159.1 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₁₂O₂ [M-H₂O]⁺: 158.0732, encontrada: 158.0729.

Síntesis de (R)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33f):

33f se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 5-(trifluorometil)-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 28 mg (88%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general (hexano:isopropanol 99:1 como eluyente): tr (mayor.)= 22.8 min, tr (menor.)= 20.8 min.

(R)-7-(Trifluorometil)-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33f):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₉ F ₃ O
Masa molecular (g/mol):	214.19
Rendimiento (%):	88
Exceso enantiomérico (%):	99
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +21.0 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	77-80 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.92 (s a, OH), 2.57 (ddd, *J*₁=6.1 *J*₂=4.3 *J*₃=1.7, 2H), 4.80 (t, *J*=5.7, 1H), 6.05-6.11 (m, 1H), 6.53 (d, *J*=9.7, 1H), 7.15 (d, *J*=7.9, 1H), 7.48 (dd, *J*₁=7.9 *J*₂=1.1, 1H), 7.61 (d, *J*=0.5, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-62.9 (s).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

32.5 (CH₂), 67.2 (CH), 124.1 (q, ¹*J*_{CF}=271.7, CF₃), 123.6 (q, ³*J*_{CF}=3.8, CH), 125.2 (q, ³*J*_{CF}=3.8, CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 128.19 (CH), 129.3 (q, ²*J*_{CF}=32.5, C), 136.0 (C), 137.0 (C).

EMAR (EI⁺):

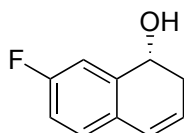
Calculada para C₁₁H₉F₃O [M]⁺: 214.0605, encontrada: 214.0600.

Síntesis de (R)-7-fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33g):

33g se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 5-fluoro-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.20 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía

flash con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 28 mg (85%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: t_r (mayor.)= 19.9 min, t_r (menor.)= 18.1 min.

(R)-7-Fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33g):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₉ FO
Masa molecular (g/mol):	164.18
Rendimiento (%):	85
Exceso enantiomérico (%):	99
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +30.6 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	90-92 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.54-2.58 (m, 2H), 4.77 (t, $J=6.4$, 1H), 5.92-5.98 (m, 1H), 6.51 (dt, $J_1=9.6$ $J_2=1.8$, 1H), 6.95 (td, $J_1=8.5$ $J_2=2.6$, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-114.1 (td, $^3J_{FH}=8.8$ $^4J_{FH}=5.6$).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

32.3 (CH₂), 67.7 (CH), 113.7 (d, $^2J_{CF}=22.3$, CH), 114.8 (d, $^2J_{CF}=21.5$, CH), 124.4 (d, $^4J_{CF}=2.5$, CH), 126.4 (CH), 128.0 (d, $^3J_{CF}=7.9$, CH), 129.0 (d, $^4J_{CF}=3.1$, C), 138.9 (d, $^3J_{CF}=6.8$, C), 162.1 (d, $^1J_{CF}=247.0$, C).

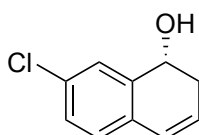
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₉FO [M]⁺: 164.0637, encontrada: 167.0638.

Síntesis de (R)-7-cloro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33h):

33h se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 5-cloro-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.18 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 30 mg (91%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: t_r (mayor.)= 19.2 min, t_r (menor.)= 17.9 min.

(R)-7-Cloro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33h):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₉ ClO
Masa molecular (g/mol):	180.63
Rendimiento (%):	91

Exceso enantiomérico (%):	98
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +8.3$ (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	82-84 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.80 (d, $J=6.9$, OH), 2.58 (ddd, $J_1=6.1$ $J_2=4.3$ $J_3=1.8$, 2H), 4.77 (t, $J=6.2$, 1H), 6.00 (dt, $J_1=9.7$ $J_2=4.1$, 1H), 6.51 (d, $J=9.6$, 1H), 7.04 (d, $J=8.1$, 1H), 7.24 (dd, $J_1=8.2$ $J_2=2.3$, 1H), 7.39 (d, $J=2.0$, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

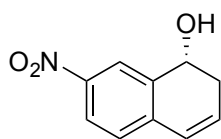
32.4 (CH₂), 67.4 (CH), 125.8 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 131.2 (C), 132.8 (C), 138.1 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₉ClO [M]⁺: 180.0342, encontrada: 180.0345.

Síntesis de (R)-7-nitro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33i):

33i se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 5-nitro-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.17 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 26 mg (80%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general (hexano: isopropanol 95:5 como eluyente): tr (mayor.)= 24.0 min, tr (minor.)= 22.3 min.

(R)-7-Nitro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33i):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₉ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	191.19
Rendimiento (%):	80
Exceso enantiomérico (%):	99
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +34.9$ (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	75-77 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.17 (d, $J=6.3$, OH), 2.62-2.67 (m, 2H), 4.91 (t, $J=6.5$, 1H), 6.25 (dt, $J_1=9.6$ $J_2=4.3$, 1H), 6.61 (dt, $J_1=10.1$ $J_2=1.8$, 1H), 7.23 (d, $J=8.3$, 1H), 8.12 (dd, $J_1=8.3$ $J_2=2.4$, 1H), 8.28 (d, $J=2.4$, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

32.5 (CH₂), 67.0 (CH), 121.8 (CH), 123.6 (CH), 126.2 (CH), 126.9 (CH), 130.7 (CH), 137.8 (C), 139.0 (C), 146.8 (C).

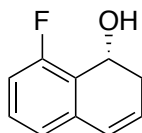
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₉NO₃ [M-H₂O]⁺: 173.0477, encontrada: 173.0428.

Síntesis de (R)-8-fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33j):

33j se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 6-fluoro-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.20 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 21 mg (65%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 26.1 min, tr (menor.)= 27.4 min.

(R)-8-Fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33j):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₉ FO
Masa molecular (g/mol):	164.18
Rendimiento (%):	65
Exceso enantiomérico (%):	40
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +28.8 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	74-76 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.56 (dddd, J₁=18.8 J₂=5.6 J₃=J₄=2.8, 1H), 2.76 (dddd, J₁=18.7 J₂=5.9 J₃=2.0 J₄=0.7, 1H), 5.17 (d, J=5.4, 1H), 6.03-6.10 (m, 1H), 6.60 (dt, J₁=9.7 J₂=2.3, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-123.2 (ddd, ¹J_{FH}=8.9 ²J_{FH}=5.7 ³J_{FH}=1.8).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

31.7 (CH₂), 59.1 (d, ³J_{CF}=4.1, CH), 114.4 (d, ²J_{CF}=22.4, CH), 122.0 (d, ²J_{CF}=16.2, C), 122.5 (d, ⁴J_{CF}=3.0, CH), 126.0 (d, ⁴J_{CF}=3.6, CH), 126.3 (CH), 129.7 (d, ³J_{CF}=8.9, CH), 134.6 (d, ³J_{CF}=4.8, C), 160.1 (d, ¹J_{CF}=246.5, C).

EMAR (EI⁺):

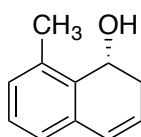
Calculada para C₁₀H₉FO [M]⁺: 164.0637, encontrada: 167.0641.

Síntesis de (R)-8-metil-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33k):

33k se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 6-metil-2-vinilbenzaldehído (30 g, 0.21 mmol) aislándose 12 mg del alcohol intermedio homoalílico (30%). Posteriormente, a una disolución de este último en DCM (0.1M), se adicionó catalizador de Grubbs de 2^a generación (10 mol%). Una vez consumido el intermedio de la reacción, se evaporan los disolventes a presión reducida para dar lugar

al crudo de reacción que posteriormente se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 8 mg (82%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 21.7 min, tr (menor.)= 18.4 min.

(R)-8-Metil-1,2-dihidronaftalen-1-ol (33k):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₂ O
Masa molecular (g/mol):	160.22
Rendimiento (%):	25 (2 etapas)
Exceso enantiomérico (%):	32
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +17.9 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	80-83 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.63 (d, *J*=7.6, OH), 2.56 (ddt, *J*₁=18.9 *J*₂=5.3 *J*₃=2.9, 1H), 2.78 (ddd, *J*₁=18.5 *J*₂=5.9 *J*₃=1.8, 1H), 4.97 (t, *J*=6.2, 1H), 5.98 (dddd, *J*₁=9.4 *J*₂=5.9 *J*₃=2.3 *J*₄=1.0, 1H), 6.57 (dd, *J*₁=9.6 *J*₂=3.0, 1H), 7.00 (d, *J*=7.4, 1H), 7.09 (d, *J*=7.2, 1H), 7.2 (t, *J*=7.5, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

18.3 (CH₃), 32.7 (CH₂), 62.7 (CH), 124.6 (CH), 125.1 (CH), 127.4 (CH), 128.3 (CH), 129.8 (CH), 132.5 (C), 133.4 (C), 136.2 (C).

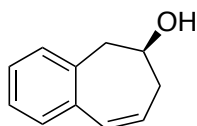
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₁₂O [M-H₂O]⁺: 142.0783, encontrada: 142.0776.

Síntesis de (S)-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-6-ol (33o):

33o se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 2-(2-vinilfenil)etanal (30 g, 0.21 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 21 mg (63%) de un aceite marrón. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 38.4 min, tr (menor.)= 45.5 min.

(S)-6,7-Dihidro-5H-benzo[7]anulen-6-ol (33o):



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₂ O
Masa molecular (g/mol):	160.22
Rendimiento (%):	63

Exceso enantiomérico (%):	67
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = -45.2$ (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.39 (dddd, $J_1=17.6$ $J_2=7.0$ $J_3=5.0$ $J_4=1.9$, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 5.86 (dt, $J_1=12.0$ $J_2=5.1$, 1H), 6.51 (dt, $J_1=12.0$ $J_2=1.8$, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

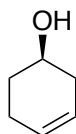
39.7 (CH₂), 44.0 (CH₂), 71.6 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 130.2 (CH), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 135.4 (C), 136.6 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₁₂O [M]⁺: 160.0888, encontrada: 160.0890.

Síntesis de (R)-ciclohex-3-en-1-ol (33p):

33p se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del pent-4-enal (20 g, 0.24 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 21 mg (55%) de un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.¹⁹⁰ El exceso enantiomérico se determinó por la integración de las señales de CF₃ de los diastereoisómeros de los ésteres de Mosher en sus espectros de RMN de ¹⁹F.

(R)-Ciclohex-3-en-1-ol (33p):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₆ H ₁₀ O
Masa molecular (g/mol):	98.14
Rendimiento (%):	55
Exceso enantiomérico (%):	84
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = -14.3$ (c 1.0; CHCl ₃)

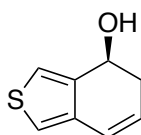
Síntesis de (S)-4,5-dihidrobenczo[c]tiofen-4-ol (33q):

32q se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 4-viniltiofeno-3-carbaldehído (30 g, 0.22 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente,

¹⁹⁰ J. Schulz, D. Gani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 657.

obteniéndose 23 mg (70%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 29.6 min, tr (menor.)= 26.4 min.

(S)-4,5-Dihidrobenzo[c]tiofen-4-ol (33q):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₈ H ₈ OS
Masa molecular (g/mol):	152.21
Rendimiento (%):	70
Exceso enantiomérico (%):	93
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -36.0 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	58-60 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.81 (s a, OH), 2.50-2.58 (m, 2H), 4.93 (t, *J*=5.9, 1H), 5.88 (dt, *J*₁=9.7 *J*₂=4.2, 1H), 6.57-6.61 (m, 1H), 7.01 (d, *J*=2.8, 1H), 7.23 (dt, *J*₁=2.8 *J*₂=0.8, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

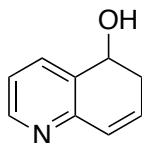
33.8 (CH₂), 65.7 (CH), 119.7 (CH), 121.3 (CH), 123.1 (CH), 124.7 (CH), 135.5 (C), 139.6 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₈H₈OS [M-H₂O]⁺: 134.0190, encontrada: 134.0201.

Síntesis de 5,6-dihidroquinolin-5-ol (33r):

33r se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 2-vinilnicotinaldehído (30 mg, 0.23 mmol) aislándose 23 mg del alcohol homoalílico intermedio (58%). Posteriormente, a una disolución de este último en DCM (0.1M), se adicionó catalizador de Grubbs de 2^a generación (10 mol%) y Ti(OEt)₄ (10 mol%). Una vez consumido el intermedio de la reacción, se evaporan los disolventes a presión reducida para dar lugar al crudo de reacción que posteriormente se purifica por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 14 mg (73%) de un aceite marrón. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando hexano:isopropanol 95:5 como eluyente: tr (mayor.)= 51.5 min, tr (menor.)= 47.1 min.

5,6-Dihidroquinolin-5-ol (33r):

Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₉ H ₉ NO
Masa molecular (g/mol):	147.18
Rendimiento (%):	42 (2 etapas)
Exceso enantiomérico (%):	8

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.60-2.65 (m, 2H), 4.89 (t, $J=6.6$, 1H), 6.27 (dt, $J_1=9.8$ $J_2=4.2$, 1H), 6.68 (d, $J=9.9$, 1H), 7.13 (dd, $J_1=7.6$ $J_2=4.9$, 1H), 7.70 (dd, $J_1=7.6$ $J_2=1.5$), 8.40 (dd, $J_1=4.9$ $J_2=1.5$).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

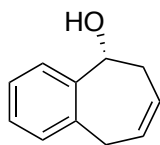
32.6 (CH₂), 67.2 (CH), 122.3 (CH), 128.9 (CH), 130.7 (CH), 132.4 (C), 134.1 (CH), 148.6 (CH), 152.0 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₉H₉NO [M]⁺: 147.0684, encontrada: 147.0684.

Síntesis de (R)-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (40a):

40a se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 2-alilbenzaldehído (30 g, 0.21 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 27 mg (80%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 22.8 min, tr (menor.)= 31.0 min.

(R)-6,9-Dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (40a):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₂ O
Masa molecular (g/mol):	160.22
Rendimiento (%):	80
Exceso enantiomérico (%):	82
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = -12.5$ (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	55-57 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.98 (s a, OH), 2.23-2.34 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 3.18 (dd, $J_1=16.8$ $J_2=7.3$, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 5.25 (dd, $J_1=10.4$ $J_2=3.7$, 1H), 5.39-5.46 (m, 1H), 5.64-5.72 (m, 1H), 6.99 (d, $J=7.3$, 1H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.39 (d, $J=7.5$, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

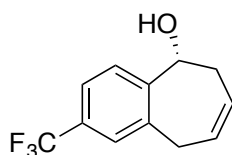
33.5 (CH₂), 38.0 (CH₂), 70.3 (CH), 123.7 (CH), 125.9 (CH), 126.6 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 128.1 (CH), 138.4 (C), 143.2 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₁₂O [M-H]⁺: 159.0810, encontrada: 159.0811.

Síntesis de (R)-2-(trifluorometil)-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (40b):

40b se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 2-alil-4-(trifluorometil)benzaldehído (30 g, 0.14 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 28 mg (88%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 19.1 min, tr (menor.)= 17.8 min.

(R)-2-(Trifluorometil)-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (40b):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ O
Masa molecular (g/mol):	228.21
Rendimiento (%):	88
Exceso enantiomérico (%):	76
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -29.4 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	52-54 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.11 (s a, OH), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.64-2.75 (m, 1H), 3.26 (dd, *J*₁=16.9 *J*₂=7.6, 1H), 3.70 (ddt, *J*₁=17.2 *J*₂=6.6 *J*₃=3.4, 1H), 5.43 (dt, *J*₁=9.9 *J*₂=3.0, 1H), 5.49-5.56 (m, 1H), 5.71-5.80 (m, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=8.0, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-62.8 (s).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

33.3 (CH₂), 38.0 (CH₂), 70.0 (CH), 123.5 (q, ³*J*_{CF}=4.0, CH), 124.1 (CH), 124.4 (q, ¹*J*_{CF}=272.2, CF₃), 124.7 (q, ³*J*_{CF}=4.0, CH), 125.2 (CH), 126.8 (CH), 129.0 (q, ²*J*_{CF}=32.1, C), 139.0 (C), 147.2 (C).

EMAR (EI⁺):

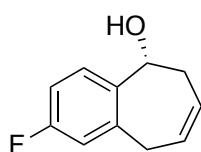
Calculada para C₁₂H₁₁F₃O [M]⁺: 228.0762, encontrada: 228.0777.

Síntesis de (R)-2-Fluoro-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (40c):

40c se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 2-alil-4-fluoro-

benzaldehído (30 g, 0.18 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 25 mg (78%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 0.8 mL/min de flujo: tr (mayor.)= 28.6 min, tr (menor.)= 25.3 min.

(R)-2-Fluoro-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (40c):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₁ FO
Masa molecular (g/mol):	178.21
Rendimiento (%):	78
Exceso enantiomérico (%):	77
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -30.7 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	77-79 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.06 (s a, OH), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.24 (dd, *J*₁=16.8 *J*₂=7.2, 1H), 3.59 (ddt, *J*₁=16.8 *J*₂=6.6 *J*₃=3.4, 1H), 5.31 (dd, *J*₁=10.3 *J*₂=3.7, 1H), 5.48-5.56 (m, 1H), 5.70-5.79 (m, 1H), 6.80 (dd, *J*₁=9.3 *J*₂=2.6, 1H), 6.93 (td, *J*₁=8.5 *J*₂=2.7, 1H), 7.43 (dd, *J*₁=8.5 *J*₂=5.8, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-117.3 (td, ³*J*_{FH}=8.9 ⁴*J*_{FH}=5.9).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

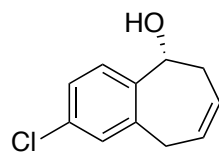
33.3 (d, ⁴*J*_{CF}=1.1, CH₂), 38.1 (CH₂), 70.0 (CH), 112.7 (d, ²*J*_{CF}=20.7, CH), 115.2 (d, ²*J*_{CF}=21.5, CH), 125.3 (CH), 125.5 (d, ³*J*_{CF}=8.3, CH), 126.9 (CH), 138.9 (d, ⁴*J*_{CF}=3.0, C), 140.6 (d, ³*J*_{CF}=7.3, C), 161.6 (d, ¹*J*_{CF}=244.7, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₁₁FO [M]⁺: 178.0794, encontrada: 178.0791.

Síntesis de (R)-2-cloro-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (40d):

40d se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del 2-alil-4-cloro-benzaldehído (30 g, 0.17 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 20 mg (62%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99.5:0.5 como eluyente y 0.8 mL/min de flujo: tr (mayor.)= 65.6 min, tr (menor.)= 58.3 min.

(R)-2-Cloro-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (40d):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₁ ClO
Masa molecular (g/mol):	194.66
Rendimiento (%):	62
Exceso enantiomérico (%):	66
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +2.0 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	79-82 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.07 (s a, OH), 2.27-2.40 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 3.19 (dd, $J_1=16.8$ $J_2=7.4$, 1H), 3.60 (ddt, $J_1=16.7$ $J_2=6.5$ $J_3=3.0$, 1H), 5.32 (d, $J=10.5$, 1H), 5.48-5.55 (m, 1H), 5.69-5.78 (m, 1H), 7.07 (d, $J=2.1$, 1H), 7.22 (dd, $J_1=8.2$ $J_2=2.2$, 1H), 7.42 (d, $J=8.2$, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

33.1 (CH₂), 38.0 (CH₂), 69.7 (CH), 125.3 (2xCH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 128.1 (CH), 132.3 (C), 140.1 (C), 141.8 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₁₁ClO [M-H₂O]⁺: 176.0393, encontrada: 176.0384.

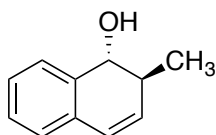
2.5.5. Síntesis de los alcoholes homoalílicos benzofusionados de 6 y 7 miembros con dos estereocentros 45a-b y 46a-b.

Procedimiento general F para la reacción tandem crotilboración/RCM:

A una disolución del *o*-vinilbenzaldehído **26a** u *o*-alilbenzaldehído **27a** en tolueno (0.1M), se adicionó (*R*)-TRIP (5 mol%) y catalizador de Grubbs de 2^a generación (5 mol% para la síntesis del compuesto **45a** y dos porciones de 5 mol% para la síntesis de los compuestos **45b** y **46a-b**). Después de enfriar la mezcla a -30°C, se añadió el correspondiente éster crotilborónico derivado del pinacol **44a** o **44b** (1.5 equiv) gota a gota. Cuando se completa el primer paso de crotilboración (aproximadamente una hora), se deja subir la temperatura a 24°C y se sigue el progreso de la reacción por CCF. Una vez consumido el intermedio de la reacción (aproximadamente 3 horas para el compuesto **45a** y 6 horas para **45b** y **46a-b**), se evaporan los disolventes a presión reducida para dar lugar al crudo de reacción que posteriormente se purifica por cromatografía *flash*. El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución en las condiciones descritas para cada caso.

Síntesis de (1R,2S)-2-metil-1,2-dihidronaftalen-1-ol (45a):

45a se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo del *o*-vinilbenzaldehído **26a** (25 mg, 0.19 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 30 mg (99%) de un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.¹⁹¹ El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 98:2 como eluyente y 0.8 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 19.9 min, tr (menor.)= 17.9 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 288.3$ (c 1.0; CHCl₃). El valor de la rotación óptica descrito en la literatura para el enantiómero contrario (1*S*,2*R*) es: $[\alpha]_{\text{lit}} = - 242.6$ (c 0.69; CHCl₃; 91% ee).¹⁹¹

(1*R*,2*S*)-2-Metil-1,2-dihidronaftalen-1-ol (45a):

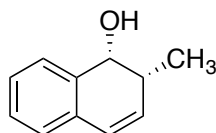
Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₂ O
Masa molecular (g/mol):	160.22
Rendimiento (%):	99
Exceso diastereomérico (%):	99
Exceso enantiomérico (%):	96
Rotación específica:	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 288.3$ (c 1.0; CHCl ₃)

Síntesis de (1R,2R)-2-metil-1,2-dihidronaftalen-1-ol (45b):

45b se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo del *o*-vinilbenzaldehído **26a** (25 mg, 0.19 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 23 mg (76%) de un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.¹⁹² El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 0.8 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 32.5 min, tr (menor.)= 34.4 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 64.4$ (c 1.0; CHCl₃). El valor de la rotación óptica descrito en la literatura para el mismo enantiómero (1*R*,2*R*) (97% ee) es: $[\alpha]_{\text{lit}} = - 160.0$ (c 0.24; CHCl₃).¹⁹²

¹⁹¹ R. Millet, T. Bernardes, L. Palais, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3474.

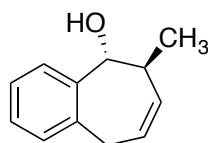
¹⁹² S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17938.

(1*R*,2*R*)-2-Metil-1,2-dihidronaftalen-1-ol (45b):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₂ O
Masa molecular (g/mol):	160.22
Rendimiento (%):	76
Exceso diastereomérico (%):	92
Exceso enantiomérico (%):	93
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 64.4 (c 1.0; CHCl ₃)

Síntesis de (5*R*,6*S*)-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ol (46a):

46a se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del *o*-alilbenzaldehído **27a** (30 mg, 0.21 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 21 mg (60%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99.5:0.5 como eluyente y 0.8 mL/min de flujo: tr (mayor.)= 43.0 min, tr (menor.)= 40.4 min. En este caso, el exceso diastereomérico se determinó mediante la integración de las señales de los diastereoisómeros en el espectro de RMN de ¹H.

(5*R*,6*S*)-6-Metil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-ol (46a):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₁₄ O
Masa molecular (g/mol):	174.24
Rendimiento (%):	60
Exceso diastereomérico (%):	88
Exceso enantiomérico (%):	49
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +48.7 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	95-97 °C

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.10 (d, *J*=7.0, 3H), 2.11 (d, *J*=3.8, OH), 2.47-2.56 (m, 1H), 3.45 (dd, *J*₁=5.5 *J*₂=1.7, 2H), 4.89 (dd, *J*₁=8.3 *J*₂=3.0, 1H), 5.36-5.42 (m, 1H), 5.75 (dtd, *J*₁=11.3 *J*₂=5.6 *J*₃=1.9, 1H), 7.08 (dd, *J*₁=7.3 *J*₂=1.3, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 7.40 (dd, *J*₁=7.4 *J*₂=1.6, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

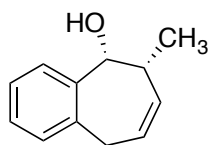
19.1 (CH₃), 33.5 (CH₂), 40.7 (CH), 76.4 (CH), 124.7 (CH), 125.8 (CH), 126.3 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 133.1 (CH), 140.1 (C), 141.5 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₂H₁₄O [M+H]⁺: 175.1045, encontrada: 175.1054.

Síntesis de (5R,6R)-6-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (46b):

46b se sintetizó mediante el procedimiento general partiendo del *o*-alilbenzaldehído **27a** (30 mg, 0.21 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 26 mg (73%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 98:2 como eluyente y 1 mL/min de flujo: tr (mayor.)= 17.6 min, tr (menor.)= 10.9 min.

(5R,6R)-6-Metil-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol (46b):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₁₄ O
Masa molecular (g/mol):	174.24
Rendimiento (%):	73
Exceso diastereomérico (%):	95
Exceso enantiomérico (%)	78
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -34.1 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

0.86 (d, *J*=7.1, 3H), 1.93 (d, *J*=3.8, OH), 2.68-2.78 (m, 1H), 3.25 (dd, *J*₁=17.1 *J*₂=7.2, 1H), 3.61 (ddd, *J*₁=17.5 *J*₂=*J*₃=3.2, 1H), 5.38 (dd, *J*₁=*J*₂=3.4, 1H), 5.45 (ddd, *J*₁=11.7 *J*₂=4.7 *J*₃=2.6, 1H), 5.67-5.75 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=7.3, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=7.3, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

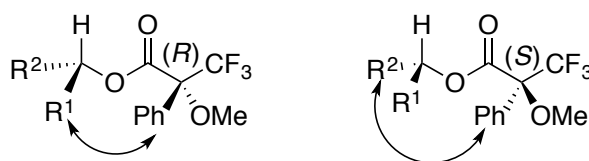
14.9 (CH₃), 33.7 (CH₂), 39.4 (CH), 73.3 (CH), 124.4 (CH), 125.6 (CH), 126.1 (CH), 126.9 (CH), 128.3 (CH), 133.3 (CH), 138.2 (C), 140.9 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₂H₁₄O [M+H]⁺: 175.1045, encontrada: 175.1050.

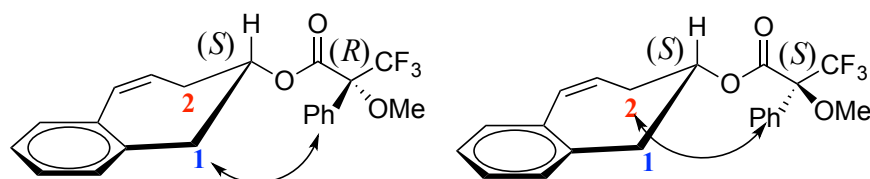
2.5.6. Determinación de la configuración absoluta de los productos **33o**, **33p** y **33q**: análisis de los ésteres de Mosher.

La configuración absoluta de 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-6-ol (**33o**), ciclohexenol (**33p**) y 4,5-dihidrobenzo[*c*]tiofen-4-ol (**33q**) se ha determinado mediante el método de los ésteres de Mosher modificado.¹⁹³ El fundamento de este método está basado en el hecho de que los ésteres de Mosher ocupan predominantemente la conformación en la que el éster adopta una conformación antiperiplanar respecto al enlace O-CO y una conformación sincoplanar entre el CF₃ y el protón del alcohol secundario. El grupo fenilo del MTPA ejerce un efecto de apantallamiento magnético en los protones vecinos próximos a él. Por lo tanto, los protones en R² serán apantallados por el grupo fenilo en el éster (*S*) y de la misma forma, los protones en R¹ serán apantallados por el grupo fenilo en el éster (*R*). Por eso, el signo de $\Delta\delta^{SR} (= \delta^S - \delta^R)$ será positivo para los protones situados en R¹ y negativo para los protones en R².



La derivatización del producto **33o** a los correspondientes ésteres de Mosher ha permitido establecer su configuración absoluta. Los resultados de RMN de ¹H para ambos diastereoisómeros se recogen en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4. Análisis de los ésteres de Mosher para el producto **33o**.



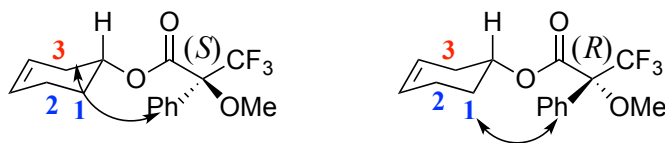
¹⁹³ a) I. Ohtani, T. Kusumi, M. O. Ishitsuka, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3147; b) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1296.

	δ éster- <i>S</i>	δ éster- <i>R</i>	$\Delta \delta^{SR}$	
			ppm	Hz (500MHz)
H ₁	3.22	3.09	+0.13	+39
H ₁ '	3.10	3.02	+0.08	+23
H ₂	2.65	2.70	-0.05	-13
H ₂ '	2.43	2.51	-0.08	-21

Para H-1, los valores de $\Delta \delta^{SR}$ son positivos lo que indica que están localizados en R¹, mientras que para H-2 son negativos, y por lo tanto, están localizados en R². Estas observaciones nos permiten determinar la configuración absoluta del producto **33o** como (*S*).

De forma similar, la Tabla 2.5 recoge los datos de RMN de ¹H para los diastereoisómeros del compuesto **33p**.

Tabla 2.5. Análisis de los ésteres de Mosher para el producto **33p**.



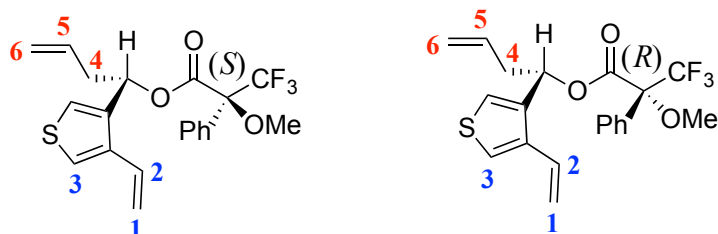
	δ éster- <i>S</i>	δ éster- <i>R</i>	$\Delta \delta^{SR}$	
			ppm	Hz (500MHz)
H ₁	1.94-2.04	1.86-1.95	+0.09	+30
H ₁ '	1.79-1.91	1.74-1.85	+0.06	+15
H ₂	2.15-2.21	2.08-2.16	+0.06	+30
H ₃	2.37-2.49	2.41-2.53	-0.04	-12
H ₃ '	2.07-2.22	2.17-2.30	-0.09	-21

En este caso, los valores de $\Delta \delta^{SR}$ positivos para los protones H1-2 por lo que podemos concluir que están localizados en R¹ y negativos para los protones H3, y por lo tanto, localizados en R². Estas observaciones nos permiten determinar la configuración absoluta del compuesto **33p** como (*R*). Señalar que la inversión de la configuración absoluta respecto al compuesto **33o** es únicamente debido a las reglas de prioridad.

Respecto al compuesto **33q**, su derivatización a los correspondientes ésteres de Mosher no es posible, por lo que la configuración absoluta se determinó a partir del

intermedio abierto (4-viniltiofen-3-il)but-3-en-1-ol. Los datos de RMN de ^1H quedan recogidos en la Tabla 2.6.

Tabla 2.6. Análisis de los ésteres de Mosher para el producto **33q**.

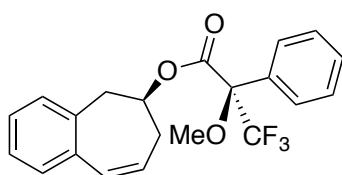


	δ éster- <i>S</i>	δ éster- <i>R</i>	$\Delta \delta^{SR}$	
			ppm	Hz (300MHz)
H ₁	5.24	5.21	+0.03	+10
H _{1'}	5.59	5.55	+0.04	+12
H ₂	6.76	6.68	+0.08	+24
H ₃	7.24	7.02	+0.22	+68
H ₄	2.56-2.74	2.58-2.77	-0.03	-10
H ₅	5.55-5.69	5.66-5.81	-0.12	-35
H ₆	5.04	5.14	-0.10	-30
H _{6'}	5.00	5.09-5.11	-0.10	-30

Los valores de $\Delta \delta^{SR}$ son positivos para los protones H₁-3 lo que indica que están localizados en R¹ y negativos para los protones H₄-6, y por lo tanto, localizados en R². Estas observaciones nos permiten determinar la configuración absoluta del (4-viniltiofen-3-il)but-3-en-1-ol, producto de la reacción del 4-viniltiofeno-3-carbaldehído con el éster alilborónico derivado del pinacol en presencia del (*R*)-TRIP, como (*S*).

(*R*)-((*S*)-6,7-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il) fenilpropanoato:

3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ O ₃
Masa molecular (g/mol):	376.38
Rendimiento (%):	70
Exceso diastereomérico (%):	68
Rotación específica:	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37.5$ (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.51 (dddd, $J_1=17.1$ $J_2=7.2$ $J_3=5.2$ $J_4=1.8$, 1H), 2.70 (dt, $J_1=17.0$ $J_2=5.1$, 1H), 3.02 (dd, $J_1=14.0$ $J_2=3.3$, 1H), 3.09 (dd, $J_1=14.0$ $J_2=7.5$, 1H), 3.47 (q, $J=1.1$, 3H), 5.46-5.54 (m, 1H), 5.87 (dt, $J_1=11.7$ $J_2=5.3$, 1H), 6.56 (dt, $J_1=11.8$ $J_2=1.6$, 1H), 7.07-7.24 (m, 4H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

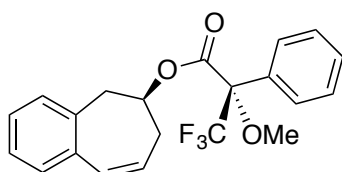
-72.3 (s).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

35.1 (CH₂), 39.9 (CH₂), 55.3 (CH₃), 77.6 (CH), 84.5 (q, $^2J_{CF}=27.7$, C), 123.2 (q, $^1J_{CF}=287.6$, CF₃), 126.3 (CH), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (2xCH), 129.5 (CH), 129.9 (CH), 130.2 (CH), 131.4 (CH), 132.1 (C), 134.5 (C), 136.6 (C), 165.8 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₂₁H₁₉F₃O₃ [M+Na]⁺: 399.1179, encontrada: 399.1185.

(S)-((S)-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-6-il) fenilpropanoato:**3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-**

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ O ₃
Masa molecular (g/mol):	376.38
Rendimiento (%):	85
Exceso diastereomérico (%):	67
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +8.9$ (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

2.43 (dddd, $J_1=17.4$ $J_2=6.8$ $J_3=5.2$ $J_4=1.7$, 1H), 2.65 (dt, $J_1=18.6$ $J_2=5.0$, 1H), 3.10 (dd, $J_1=13.8$ $J_2=3.1$, 1H), 3.22 (dd, $J_1=14.0$ $J_2=8.1$, 1H), 3.42 (q, $J=1.2$, 3H), 5.43-5.52 (m, 1H), 5.78-5.86 (m, 1H), 6.55 (dt, $J_1=11.8$ $J_2=1.7$, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.36-7.48 (m, 5H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

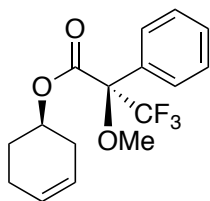
-72.1 (s).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

35.2 (CH₂), 39.9 (CH₂), 55.2 (CH₃), 77.4 (CH), 84.5 (q, $^2J_{CF}=27.7$, C), 123.2 (q, $^1J_{CF}=288.7$, CF₃), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 128.4 (2xCH), 129.5 (CH), 130.0 (CH), 130.3 (CH), 131.1 (CH), 132.2 (C), 134.5 (C), 136.7 (C), 165.8 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₂₁H₁₉F₃O₃ [M+Na]⁺: 399.1179, encontrada: 399.1182.

(R)-((R)-ciclohex-3-enil) 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato:

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ O ₃
Masa molecular (g/mol):	314.30
Rendimiento (%):	78
Exceso diastereomérico (%):	82
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = -53.4 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.41-2.53 (m, 1H), 3.56 (q, *J*=1.2, 3H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.54-5.61 (m, 1H), 5.67-5.74 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 2H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

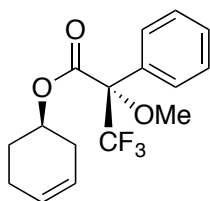
-72.1 (s).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

22.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 55.3 (CH₃), 72.3 (CH), 84.4 (q, ¹*J*_{CF}=27.5, C), 122.8 (CH), 123.3 (q, ¹*J*_{CF}=288.7, CF₃), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (2xCH), 129.5 (CH), 132.5 (C), 166.0 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₆H₁₇F₃O₃ [M+Na]⁺: 337.1022, encontrada: 337.1031.

(S)-((R)-ciclohex-3-enil) 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato:

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ O ₃
Masa molecular (g/mol):	314.30
Rendimiento (%):	72
Exceso diastereomérico (%):	84
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +12.3 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

1.79-1.91 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 3H), 2.37-2.49 (m, 1H), 3.55 (q, *J*=1.2, 3H), 5.25-5.33 (m, 1H), 5.52-5.59 (m, 1H), 5.65-5.71 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-72.2 (s).

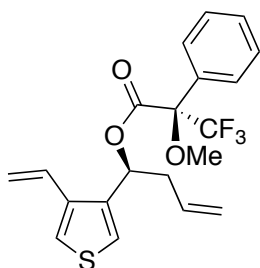
¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

23.1 (CH₂), 27.1 (CH₂), 30.2 (CH₂), 55.3 (CH₃), 72.5 (CH), 84.6 (q, ²*J*_{CF}=27.4, C), 123.0 (CH), 123.3 (q, ¹*J*_{CF}=288.2, CF₃), 126.7 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (2xCH), 129.5 (CH), 132.4 (C), 166.0 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para $C_{16}H_{17}F_3O_3$ $[M+Na]^+$: 337.1022, encontrada: 337.1024.

(R)-((S)-1-(4-viniltiofen-3-il)but-3-enil) 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato:



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	$C_{20}H_{19}F_3O_3S$
Masa molecular (g/mol):	396.42
Rendimiento (%):	95
Exceso diastereomérico (%):	97
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +6.5$ (c 1.0; $CHCl_3$)

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ (ppm):

2.58-2.77 (m, 2H), 3.56 (q, $J=1.3$, 3H), 5.09-5.11 (m, 1H), 5.14 (dq, $J_1=9.7$ $J_2=1.3$, 1H), 5.21 (dd, $J_1=10.9$ $J_2=1.5$, 1H), 5.55 (dd, $J_1=17.4$ $J_2=1.5$, 1H), 5.66-5.81 (m, 1H), 6.16 (dd, $J_1=8.0$ $J_2=5.4$, 1H), 6.68 (ddd, $J_1=17.4$ $J_2=10.9$ $J_3=0.8$, 1H), 7.02 (dd, $J_1=3.2$ $J_2=0.6$, 1H), 7.28 (dd, $J_1=3.3$ $J_2=0.7$, 1H), 7.30-7.44 (m, 5H).

^{19}F -RMN ($CDCl_3$, 282.4 MHz) δ (ppm):

-71.9 (s).

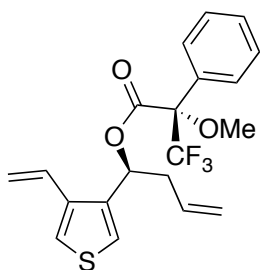
^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz) δ (ppm):

39.8 (CH_2), 55.7 (CH), 73.1 (CH_3), 84.6 (q, $^2J_{CF}=27.6$, C), 116.1 (CH_2), 118.7 (CH_2), 121.5 (CH), 123.3 (q, $^1J_{CF}=288.4$, CF_3), 123.7 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 128.2 (2x CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 132.1 (C), 132.7 (CH), 137.6 (C), 138.3 (C), 165.6 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para $C_{20}H_{19}F_3O_3S$ $[M+Na]^+$: 419.0899, encontrada: 419.0901.

(S)-((S)-1-(4-viniltiofen-3-il)but-3-enil) 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato:



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	$C_{20}H_{19}F_3O_3S$
Masa molecular (g/mol):	396.42
Rendimiento (%):	86
Exceso diastereomérico (%):	97
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +17.5$ (c 1.0; $CHCl_3$)

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ (ppm):

2.55-2.73 (m, 2H), 3.47 (q, $J=1.2$, 3H), 4.99-5.00 (m, 1H), 5.04 (dq, $J_1=6.2$ $J_2=1.3$, 1H), 5.24 (dd, $J_1=10.9$ $J_2=1.5$, 1H), 5.55-5.69 (m, 2H), 6.22 (dd, $J_1=7.7$ $J_2=5.6$, 1H), 6.75 (ddd, $J_1=17.3$ $J_2=10.0$ $J_3=0.8$, 1H), 7.24 (dd, $J_1=3.2$ $J_2=0.6$, 1H), 7.31-7.46 (m, 5H).

^{19}F -RMN ($CDCl_3$, 282.4 MHz) δ (ppm):

-71.7 (s).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz) δ (ppm):

39.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 72.7 (CH), 116.2 (CH_2), 118.8 (CH_2), 121.7 (CH), 123.3 (q, $^1J_{\text{CF}}=288.2$, CF_3), 124.2 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 128.3 (2x CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 132.3 (C), 132.3 (CH), 137.6 (C), 138.5 (C), 165.8 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 419.0899, encontrada: 419.0904.

Capítulo 3:

Síntesis enantioselectiva de alcoholes benzofusionados en el marco de la Síntesis orientada a la diversidad (SOD)

3.1. INTRODUCCIÓN

Como ya se ha mencionado en la introducción general, la *síntesis orientada a la diversidad* se basa en el desarrollo de nuevas estrategias que permitan acceder a moléculas con diversidad estructural.^{69,70} En este sentido, han surgido dos estrategias principales para alcanzar diversidad estructural: la estrategia que utiliza ramificación de caminos, también llamada *aproximación basada en reactivos*,¹⁹⁴ en la que un sustrato de partida particular es convertido en diversas estructuras utilizando reactivos distintos; y por el contrario, la estrategia que utiliza caminos plegables, también llamada *aproximación basada en sustratos*,¹⁹⁵ en la que una colección de sustratos de partida con distintas ramificaciones portadoras de la información estructural precodificada (llamados elementos σ) es transformada en diversas estructuras utilizando el mismo reactivo (Figura 3.1).

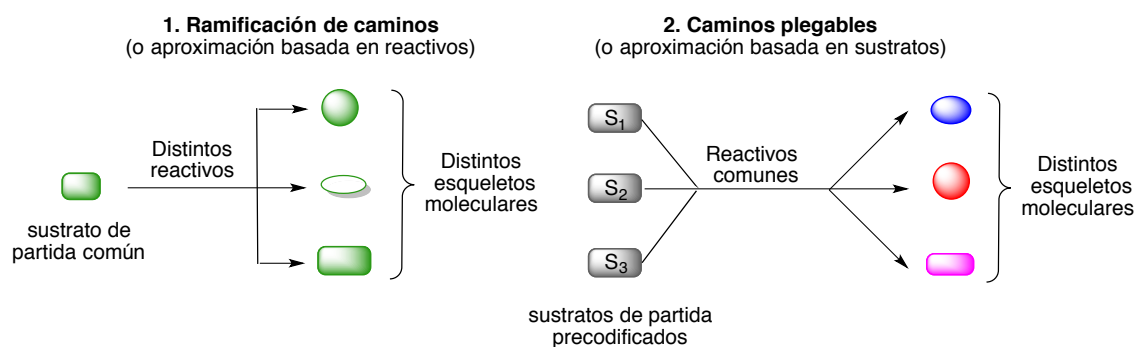


Figura 3.1.

Más recientemente, Schreiber y colaboradores han descrito una estrategia que combina las dos aproximaciones, llamada “*construye/acopla/empareja*”.^{196, 197} Esta

¹⁹⁴ a) E. E. Wyatt, S. Fergus, W. R. J. D. Galloway, A. Bender, D. J. Fox, A. T. Plowright, A. S. Jessiman, M. Welch, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2006**, 3296; b) G. L. Thomas, R. J. Spandl, F. G. Glansdorp, M. Welch, A. Bender, J. Cockfield, J. A. Lindsey, C. Bryant, D. F. J. Brown, O. Loiseleur, H. Rudyk, M. Ladlow, D. R. Spring, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2808.

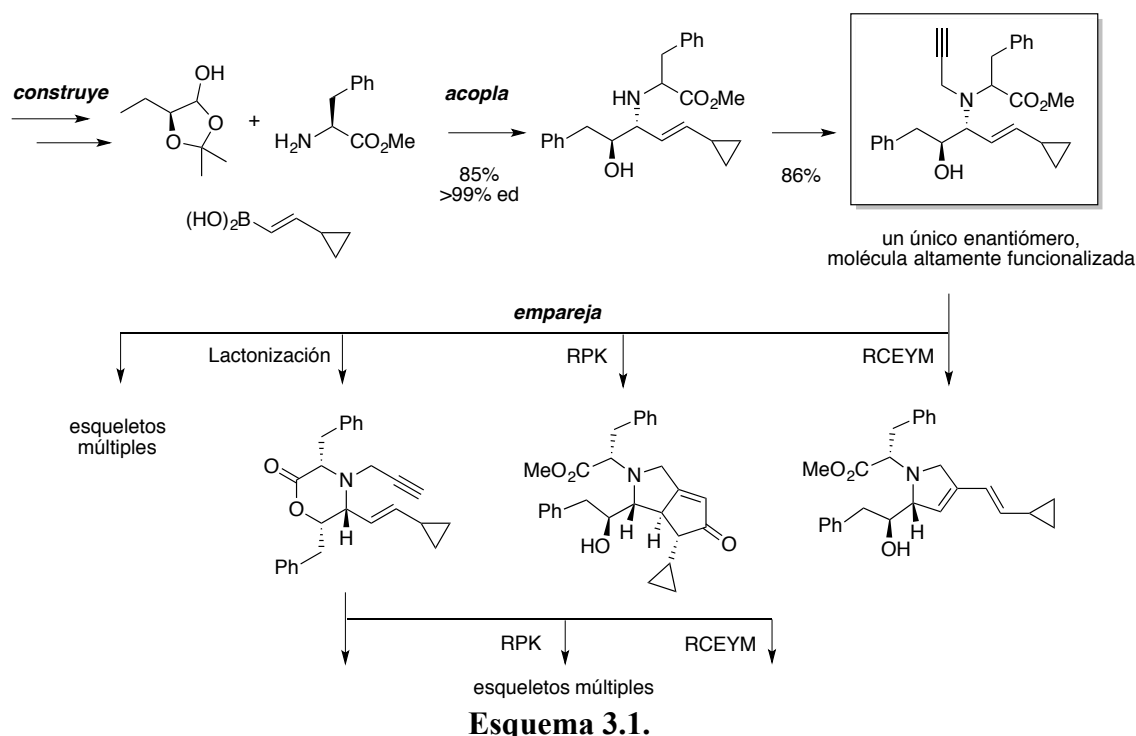
¹⁹⁵ a) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, 302, 613; b) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14095; c) H. Oguri, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2005**, 7, 47.

¹⁹⁶ Para una revisión bibliográfica de la estrategia “*construye/acopla/empareja*” dentro de la *síntesis orientada a la diversidad*, véase: T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 48.

¹⁹⁷ a) N. Kumagai, G. Muncipinto, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3635; b) J. M. Mitchell, J. T. Shaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1722; c) A. Hercouet, F. Berrée, C. H. Lin, L. Toupet, B. Carboni, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1717; d) A. K. Franz, P. D. Dreyfuss, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1020; e) S. Shang, H. Iwadare, D. E. Macks, L. M. Ambrosini, D. S. Tan, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1895; f) E. Comer, E. Rohan, L. Deng, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2123; g) T. Luo, S. L.

estrategia requiere de un primer paso para la construcción de las unidades de partida quirales requeridas. A continuación, se sintetiza una molécula altamente funcionalizada por acoplamiento de varias de las unidades de partida, habitualmente utilizando reacciones multicomponentes, ya que éstas constituyen una herramienta útil para la síntesis de moléculas complejas de forma rápida. Finalmente, mediante emparejamiento de las distintas partes de la molécula altamente funcionalizada utilizando reacciones específicas de grupos funcionales generamos distintos esqueletos moleculares.

Para ilustrar esta última estrategia, se ha escogido una publicación de Schreiber, uno de los pioneros en este campo, en el que describe una ruta sintética corta y eficiente para acceder a 15 tipos de esqueletos distintos a partir de aminoalcoholes altamente funcionalizados utilizando diversas reacciones de ciclación intramoleculares (Esquema 3.1).^{197a} De esta forma, una reacción de Petasis de 3 componentes seguida de propargilación de la amina resultante da lugar a moléculas altamente funcionalizadas que posteriormente serán capaces de participar predeciblemente en distintos caminos de reacción mediante el empleo de condiciones de reacción apropiadas cuidadosamente diseñadas, permitiendo alcanzar diversidad estructural y estereoquímica rápidamente.



Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5667; h) T. Uchida, M. Rodriguez, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1559; h) S. Dandapani, J. T. Lowe, E. Comer, L. A. Marcaurelle, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8042.

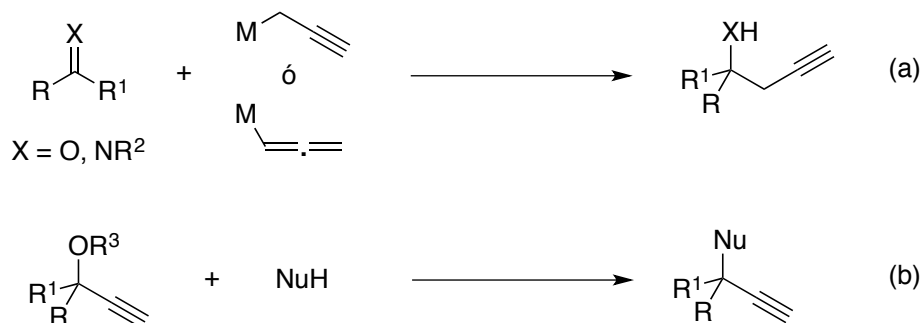
Además de por su trascendencia, se ha escogido este trabajo debido a que, para alcanzar complejidad estructural, se utilizan algunas de las reacciones que se llevarán a cabo en este capítulo como la reacción de metátesis por cierre de anillo de eninos o *ring-closing enyne metathesis* (RCEYM) o la reacción de Pauson-Khand (RPK) (Esquema 3.1). Estas y otras reacciones se comentarán brevemente a continuación.

3.2. ANTECEDENTES

3.2.1. Propargilación enantioselectiva de compuestos carbonílicos.

La reacción de propargilación¹⁹⁸ es una reacción clave en síntesis orgánica dado que permite la formación de un nuevo enlace C-C y adiciona a la molécula un resto alquino que puede ser funcionalizado posteriormente participando en reacciones de acoplamiento cruzado y metátesis, entre otras.¹⁹⁹ Esta reacción se caracteriza por condiciones de reacción suaves y tolerancia a una gran variedad de grupos funcionales. Así, los productos resultantes de esta reacción pueden ser intermedios sintéticos muy valiosos.

Estas reacciones pueden ser clasificadas *grosso modo* en dos tipos, dependiendo de si el equivalente propinilo actúa como nucleófilo o electrófilo. El primer tipo consiste en la propargilación de compuestos carbonílicos e iminas con reactivos organometálicos como las especies propargil o alenil metal (Esquema 3.2, ecuación a). El segundo se basa en la sustitución propargílica directa de alcoholes propargílicos o derivados con nucleófilos (Esquema 3.2, ecuación b).



Esquema 3.2.

En concreto, la reacción de carbonilos con propargil o alenil metales da lugar a alcoholes homopropargílicos quirales que son intermedios de reacción altamente funcionalizados con aplicación en la síntesis total de una amplia variedad de productos

¹⁹⁸ a) H. Yamamoto. En *Comprehensive Organic Synthesis*; C. H. Heathcock, Eds; Pergamon: Oxford, U.K., **1991**; Vol. 2, p 81; b) J. Tsuji, T. Mandai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *34*, 2589; c) J. A. Marshall, B. W. Gung, M. L. Grachan. En *Modern Allene Chemistry*; N. Krause, A. S. K. Hashmi, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**; p 493; d) G. W. Kabalka, M. L. Yao, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 28; e) N. Ljungdahl, N. Kann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 642; f) Y. Miyake, S. Uemura, Y. Nishibayashi, *Chem Cat Chem* **2009**, *1*, 342.

¹⁹⁹ Para algunos ejemplos recientes, véanse: a) B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485; b) A. Francais, A. Leyva, G. Etxebarria-Jardi, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 340.

naturales incluyendo la (-)-*histrionicotoxina*,²⁰⁰ *cochliomicina A*²⁰¹ y (+)-*boronolido*²⁰² (Figura 3.2).

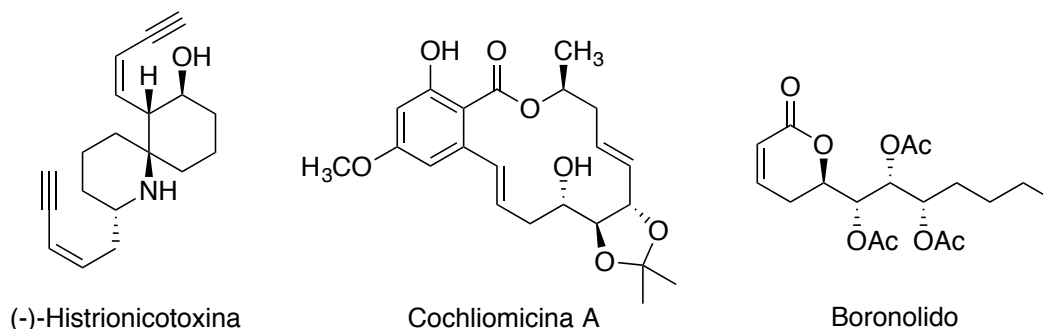


Figura 3.2.

De manera complementaria a la alilboración, vamos a hacer un breve estudio del desarrollo de las reacciones de propargilboración enantioselectivas de compuestos carbonílicos,²⁰³ ya que dichas reacciones serán las utilizadas en el presente capítulo, además de la alilboración. Cabe señalar que pese a que la adición de reactivos alénicos a compuestos carbonílicos transcurre por un mecanismo similar al de la reacción análoga con reactivos alílicos, se han desarrollado metodologías más útiles e innovadoras para sintetizar alcoholes homoalílicos, mientras que las metodologías para acceder a alcoholes homopropargílicos se han dilatado por dos razones: 1) la reactividad de los productos propargílicos es menor en comparación con la de los productos alílicos, por lo que puede resultar menos atractivo; y 2) las dificultades asociadas al control de la regioselectividad que explicaremos a continuación.

El primer ejemplo descrito de una propargilación de compuestos carbonílicos data del año 1950.²⁰⁴ Prévost y colaboradores observaron que la reacción de reactivos de Grignard alénicos con compuestos carbonílicos daba lugar a mezclas de carbinoles β -acetilénico y α -alénico. Estos problemas de regioselectividad de la propargilación de compuestos carbonílicos son debidos a que los compuestos organometálicos propargílicos pueden reorganizarse fácilmente para dar lugar a los correspondientes análogos alénicos; esto genera mezclas de los dos reactivos, los cuales a su vez, reaccionan con los sustratos carbonílicos dando lugar a mezclas de los carbinoles β -

²⁰⁰ Y. Adachi, N. Kamei, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4446.

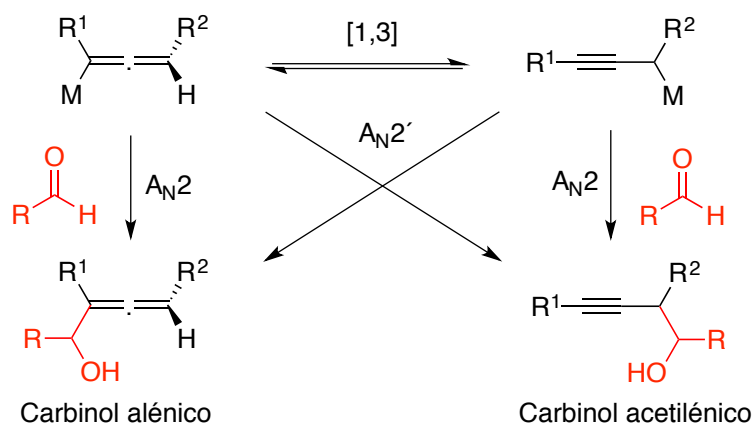
²⁰¹ L. Wang, Y. Gao, J. Liu, C. Cai, Y. Du, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2616.

²⁰² Y. Kurogome, Y. Hattori, H. Makabe, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2822.

²⁰³ Para una revisión bibliográfica de la reacción de propargilación asimétrica catalítica, véase: C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914.

²⁰⁴ a) C. Prévost, M. Gaudemar, J. Honigberg, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1950**, *230*, 1186; (b) J. H. Wotiz, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1639.

acetilénico y α -alénico. La reacción de los compuestos organometálicos propargílicos o sus análogos alénicos transcurre a través de un camino A_{N2} o $A_{N2'}$ para dar lugar a las mezclas de carbinos (Esquema 3.3).



Esquema 3.3.

Desde su aparición en 1950, una amplia variedad de reactivos organometálicos (Li,²⁰⁵ Al,²⁰⁶ Mg,²⁰⁷ Zn,²⁰⁸ Ti,^{8,209} Si,²¹⁰ Sn²¹¹) se han aplicado a las reacciones de propargilación pero únicamente nos vamos a centrar en los reactivos borónicos, los cuales fueron descubiertos por Gaudemar y colaboradores en el año 1966.¹³⁸

El uso de alenilboronatos en la reacción de propargilación permite superar los problemas de regioselectividad comentados más arriba ya que su adición a compuestos carbonílicos suele tener lugar a través de un estado de transición quelado (proceso $A_{N2'}$) dando lugar al deseado alcohol β -acetilénico de forma regioselectiva (Figura 3.3).²¹²

²⁰⁵ a) F. Mercier, R. Epsztein, S. Holand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 690; b) E. J. Corey, C. Rücker, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 719; c) C. Bour, J. Suffert, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1390.

²⁰⁶ a) D. Guillermin-Dron, M. L. Capmau, W. Chodkiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 37; b) N. R. Pearson, G. Hahn, G. Zweifel, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3364.

²⁰⁷ a) J.-L. Moreau, M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2171; b) M. Saniere-Karila, M. L. Capmau, W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 3371; c) C. Lambert, P. von Ragué Schleyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1129.

²⁰⁸ a) G. Zweifel, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4565; b) J.-F. Poisson, J. F. Normant, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6553; c) F. Chemla, F. Ferreira, V. Hebbe, E. Stercklen, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1385; d) F. Chemla, F. Ferreira, *Synlett* **2006**, 2613.

²⁰⁹ K. Furuta, M. Ishiguro, R. Haruta, N. Ikeda, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2768.

²¹⁰ R. L. Danheiser, D. J. Carini, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3925.

²¹¹ a) M. Lequan, G. Guillermin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 54, 153; b) T. Mukaiyama, T. Harada, *Chem. Lett.* **1981**, 621; c) A. McCluskey, I. W. Muderawan, M. Young; D. J. Young, *Synlett* **1998**, 909; d) M. Banerjee, S. Roy, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2137.

²¹² a) M. Saniere-Karila, M. L. Capmau, W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 3371; b) E. Favre, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 92, 17; c) b) J.-L. Moreau. En *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds*; S. Patai, Eds.; Wiley: New York, **1980**; p 363; d) M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2225.

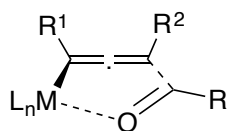
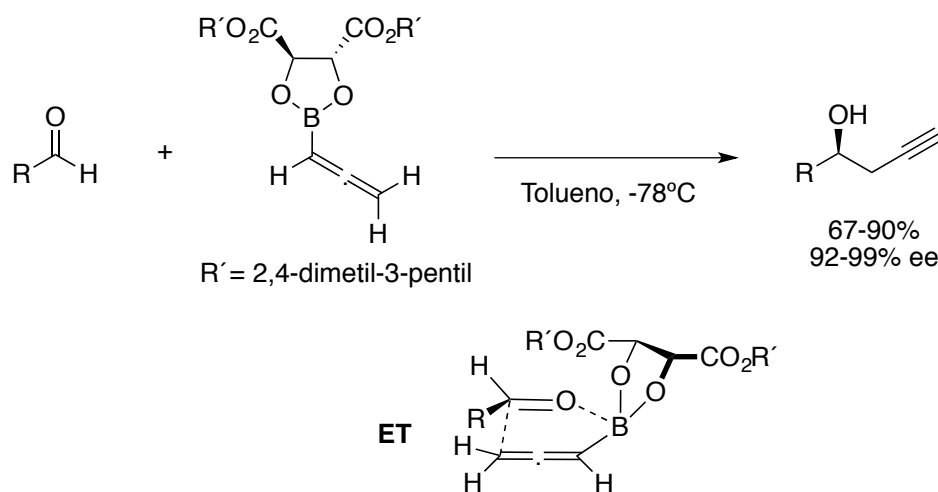


Figura 3.3.

A pesar de que la propargilboración enantioselectiva de carbonilos ha sido menos desarrollada que la alilboración, en los últimos años ha experimentado un significativo progreso. Los primeros métodos de propargilación asimétrica de compuestos carbonílicos se basan en el uso de derivados organometálicos alénicos quirales, siendo el primer método descrito por Yamamoto y colaboradores en 1982.²¹³ En este primer ejemplo, se lleva a cabo la adición de ésteres alenilborónicos quirales derivados de tartratos modificados (análogos a los reactivos de alilboración quirales desarrollados por Roush que se han descrito en los antecedentes del capítulo anterior) a aldehídos obteniendo los correspondientes alcoholes β -acetilénicos con excelentes regio- y enantioselectividad (Esquema 3.4).



Esquema 3.4.

La reacción puede tener lugar por la posición α o γ del reactivo alenilborónico debido a sus propiedades nucleofílicas ambivalentes pero como ya hemos mencionado anteriormente, la regioselectividad está controlada por la adición del reactivo al aldehído a través de un estado de transición cíclico quelado (ET). Según el estado de transición más favorecido, la estereoselectividad está influenciada por la presencia del éster de tartrato voluminoso en el éster alenilborónico ya que el grupo alcoxi del tartrato podría impedir la aproximación por la cara *Re* del aldehído.

²¹³ a) R. Haruta, M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7667; b) N. Ikeda, I. Arai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483.

Otros ejemplos representativos de reactivos de propargilboración quirales son los formados a partir del 1,2-difenil-1,2-diaminoetano de Corey (1990)²¹⁴ y más recientemente, otro tipo de dialquilboranos descrito por Soderquist (2005)²¹⁵ (Figura 3.4).

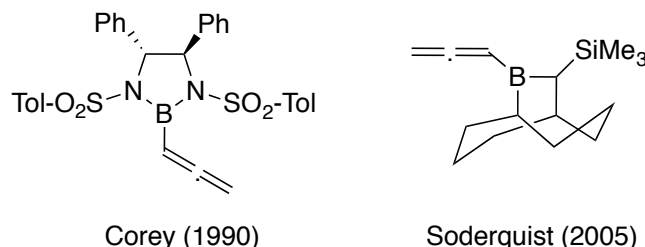
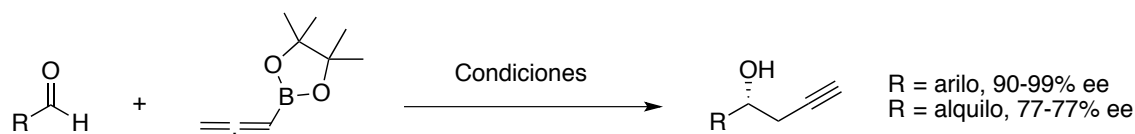


Figura 3.4.

A pesar del enorme esfuerzo dedicado en los últimos años a desarrollar metodologías para la propargilación enantioselectiva catalítica de aldehídos,²¹⁶ los métodos estereoselectivos existentes hasta la fecha presentaban varios inconvenientes como el uso estequiométrico del inductor quiral, la dificultad de preparación e inestabilidad de los reactivos de propargilación y la posible toxicidad de los productos secundarios derivados del uso de catalizadores metálicos.

En este contexto y como una extensión de la alilboración catalizada por un ácido fosfórico quiral, en el 2012, Antilla y Reddy describen independientemente el uso del ácido fosfórico quiral, (*R*)-TRIP, como un catalizador eficiente para la propargilación de aldehídos utilizando alenilboronatos. Esta metodología resulta atractiva ya que dichos reactivos son comerciales, relativamente estables y no tóxicos (Esquema 3.5).^{217,218}



Antilla: (*R*)-TRIP 20 mol%, tolueno -20°C, T. M., 4 días
Reddy: (*R*)-TRIP 5 mol%, ciclohexano 10°C, 12h

Esquema 3.5.

²¹⁴ E. J. Corey, C.-M. Yu, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 878.

²¹⁵ C. Lai, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 799.

²¹⁶ a) S. E. Denmark, T. Wynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6199; b) D. L. Usanov, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8169; c) D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. L. Tan, W. J. Tang, A. G. Capacci, S. Rodriguez, J. H. J. Song, H. Lee, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7600; d) J. Chen, B. Captain, N. Takenaka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1654; e) B. M. Trost, M.-Y. Ngai, G. Dong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1900.

²¹⁷ P. Jain, H. Wang, K. N. Houk, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1391.

²¹⁸ L. R. Reddy, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1142.

Aunque las condiciones de reacción son distintas (el disolvente, la temperatura, el uso de tamiz molecular y los tiempos de reacción), ambas reacciones con el mismo catalizador dan lugar a los correspondientes alcoholes homopropargílicos con excelentes rendimientos y enantioselectividades tanto para aldehídos aromáticos como alifáticos. El uso del alenilboronato permite obtener un control completo de la regioselectividad.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con el (*R*)-TRIP en la reacción de propargilación, no está claro el modelo que permite explicar las buenas enantioselectividades obtenidas. De la misma forma que para la reacción de alilboración, Antilla propone, basándose en cálculos DFT, que la reacción transcurre a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros con la activación del oxígeno pseudoecuatorial del boronato mediante protonación por el ácido BINOL fosfórico (Modelo A, Figura 3.5). Para tratar de explicar el origen de la enantioselectividad, comparan los estados de transición diastereoméricos del ataque por la cara *Re* o por la cara *Si* y observan que la selectividad preferente por la cara *Re* es resultado de una mayor distorsión del complejo catalizador-boronato originada por una mayor repulsión entre los grupos isopropilo del catalizador y los grupos metilo del anillo dioxaborolano. Por lo tanto, la inducción asimétrica podría ser racionalizada por esas diferencias en energías de distorsión originadas por interacciones estéricas. Sin embargo, al igual que para la alilboración, las altas enantioselectividades observadas no pueden explicarse mediante un único punto de unión entre el catalizador y el sustrato. Reddy, a su vez, en su trabajo original propone un estado de transición de tipo bote de 6 miembros que implica dos puntos de interacción (Modelo B, Figura 3.5): un puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del catalizador y el oxígeno del aldehído, y una segunda interacción entre el oxígeno del grupo fosfato y el hidrógeno del aldehído. A pesar de ser un modelo más acertado por ser menos flexible, no lleva a cabo ningún estudio para explicar las altas enantioselectividades obtenidas.

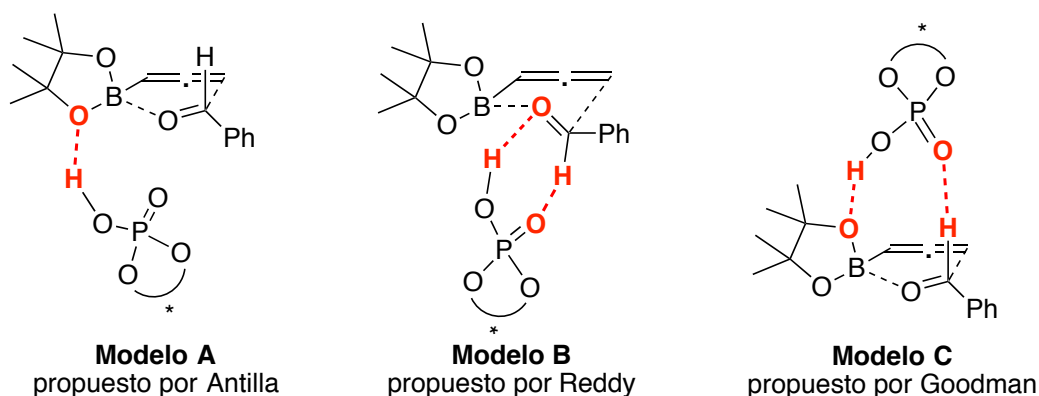


Figura 3.5.

Posteriormente, los cálculos DFT llevados a cabo recientemente por Goodman indican que la reacción transcurre a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros con un puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del catalizador y el oxígeno pseudoaxial del boronato cíclico y una interacción adicional entre el oxígeno del grupo fosfato del catalizador y el hidrógeno del aldehído (Figura 3.5, Modelo C).²¹⁹ Este modelo, análogo al propuesto para la alilboración,¹⁵⁵ está favorecido energéticamente por ser un estado de transición de menor energía que los propuestos en los trabajos originales (Figura 3.5, Modelos A y B). El origen de la fuerte selectividad por el alcohol homopropargílico (*R*) es debido a las repulsiones estéricas desfavorables entre los grupos metilo del éster de pinacol y los grupos aromáticos voluminosos del catalizador en la aproximación por la cara *Si* en el estado de transición más estable (Figura 3.5, Modelo C) en comparación con la aproximación por la cara *Re*, en donde los grupos metilo del éster de pinacol se orientan hacia el bolsillo quiral vacío (Figura 3.6).

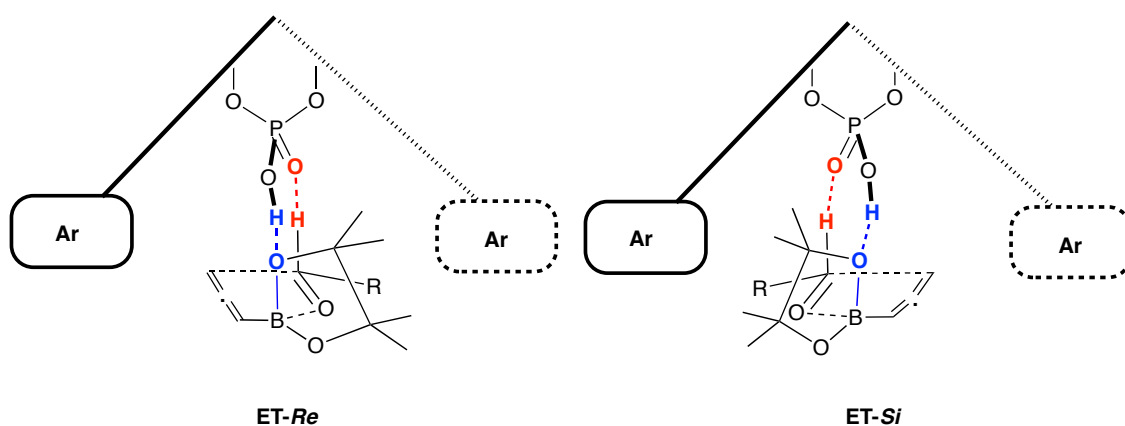


Figura 3.6.

²¹⁹ M. N. Grayson, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6142.

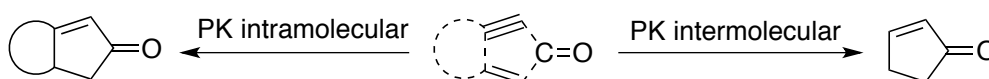
3.2.2. Algunas reacciones utilizadas en la síntesis orientada a la diversidad para acceder a complejidad estructural.

Como ya hemos comentado en la introducción, a partir de moléculas altamente funcionalizadas es posible obtener diversos esqueletos moleculares utilizando reacciones específicas de los grupos funcionales que se han introducido a tal efecto, como son la reacción de Pauson-Khand, la RCEYM o la hidroalcoxilación intramolecular, reacciones que se explicarán brevemente a continuación.

3.2.2.1. Reacción de Pauson-Khand (RPK).

Los 1,*n*-eninos son intermedios sintéticos versátiles que juegan un papel muy importante en la síntesis de moléculas complejas ya que pueden participar en procesos catalizados por metales de transición dando lugar a productos cíclicos altamente funcionalizados. Así, por ejemplo, estos compuestos son los sustratos de partida en la reacción de Pauson-Khand intramolecular.

La reacción de Pauson-Khand es formalmente una cicloadición [2+2+1] promovida por cobalto entre un alqueno y un alquino con inserción de una molécula de monóxido de carbono para dar lugar a una ciclopentenona.²²⁰ Esta reacción, descubierta por Pauson y Khand en el año 1973, es hoy en día una herramienta importante para aumentar la complejidad molecular ya que se forman tres nuevos enlaces C-C y uno o dos ciclos, según se trate de la versión inter- o intramolecular (Esquema 3.6).



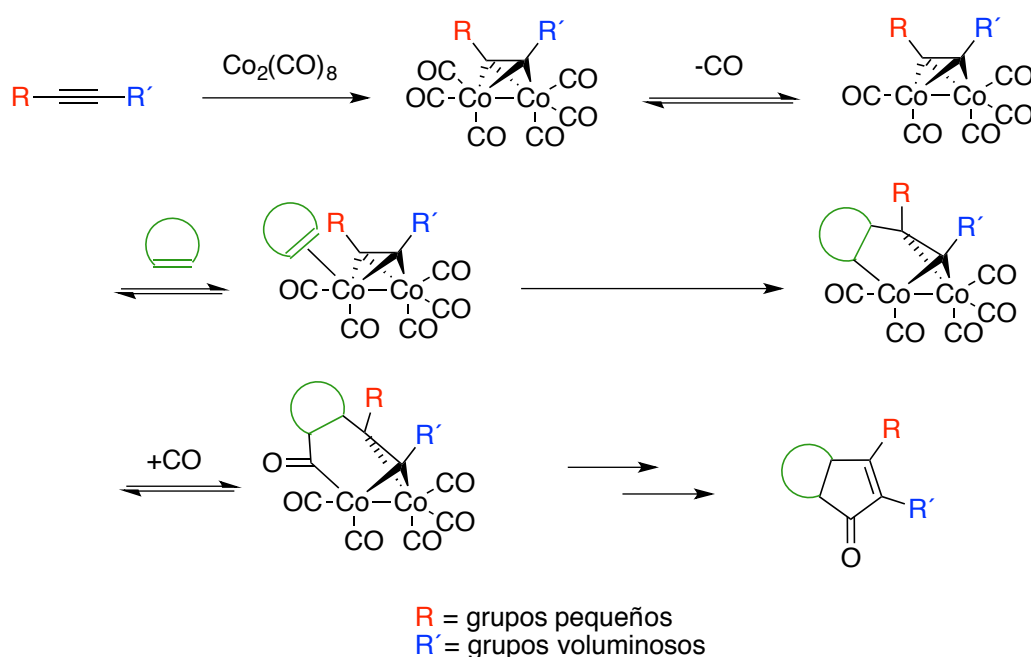
Esquema 3.6.

Al principio se llevaba a cabo la reacción calentando los sustratos a altas temperaturas con cantidades estequiométricas de cobalto octacarbonilo obteniéndose una eficiencia baja. La principal limitación venía del lado de la olefina puesto que tan solo las muy tensionadas como el norborneno reaccionaban satisfactoriamente mientras que los alquinos presentaban menos restricciones. La regioselectividad era predecible desde el lado del alquino, situándose mayoritariamente el sustituyente más voluminoso

²²⁰ Para revisiones bibliográficas sobre la reacción de Pauson-Khand, véanse: a) J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32; b) H.-W. Lee, F.-Y. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 789; c) *The Pauson-Khand reaction: Scope, variations and applications*. Wiley **2012**. Editor R. Rios Torres. ISBN 978-0-470970768.

en el carbono contiguo a la cetona. Por el contrario, las olefinas no simétricas conducían a mezclas de regioisómeros.

El mecanismo de la reacción de Pauson-Khand fue propuesto por Magnus en el año 1985 y sigue aceptándose a día de hoy a pesar de no haber podido aislar intermedios de reacción, más que el complejo de cobalto-hexacarbonilalquino (Esquema 3.7).²²¹ La reacción tiene dos etapas importantes comenzando con la pérdida de un ligando carbonilo, que al ser fuertemente endotérmica, constituye la etapa determinante de la velocidad de reacción. Los intentos de acelerar la reacción han incidido en esta fase intentando estabilizar el estado de transición y labilizar los ligandos carbonilo mediante el uso de promotores (*N*-óxidos, DMSO, el uso de luz ultravioleta, entre otros). La siguiente etapa consiste en la coordinación de la olefina en la vacante en la esfera de coordinación del cobalto e inserción de ésta en el enlace C-Co formando así el cobaltaciclo, etapa determinante para el resultado regio- y estereoquímico. Posteriormente, se inserta un carbonilo y tras una eliminación reductora, se libera la ciclopentenona.



Esquema 3.7.

²²¹ Para la propuesta mecanística original, véase: a) P. Magnus, L.-M. Príncipe, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4851. Para una revisión bibliográfica reciente, véase: b) X. C. Cambeiro, M. A. Pericás en *The Pauson-Khand reaction: Scope, variations and applications*. Wiley **2012**. Editor R. Rios Torres. ISBN 978-0-470970768

A lo largo de los últimos años, se han hecho esfuerzos por mejorar las condiciones de reacción llevando a cabo la reacción de forma catalítica²²² utilizando una atmósfera de monóxido de carbono y tamices moleculares²²³ como promotores de la reacción. Se ha visto que la adición de tamices moleculares produce un aumento significativo del rendimiento de la reacción debido a que éstos podrían ser capaces de adsorber pequeñas moléculas como el monóxido de carbono ayudando así a la recuperación del catalizador de cobalto. Más recientemente, se ha estudiado el uso de aldehídos y derivados del ácido fórmico como fuente de CO.²²⁴ Además, se ha conseguido aumentar la utilidad sintética de la reacción ampliando su alcance utilizando olefinas pobres en electrones (con sustituyentes como cetonas, ésteres, nitrilos, sulfóxidos entre otros), eninos conectados a través de anillos aromáticos, olefinas exocíclicas, enaminas y, muy significativamente los alenos. También, se han unido diversos metales de transición (Mo, W, Zr, Ir, Ti, Ru, Rh) al arsenal disponible para llevar a cabo esta reacción.²²⁵

La reacción de Pauson-Khand se ha utilizado como paso clave en la síntesis de diversos productos naturales como prostaglandinas,²²⁶ esteroides,²²⁷ y de otras moléculas como el *ileabetoxazol*²²⁸ o el *ingenol*²²⁹ entre muchos otros, pero se va a destacar el trabajo descrito recientemente por Pericás²³⁰ en donde se preparan compuestos estructuralmente relacionados²³¹ con los que se sintetizaran en este capítulo (Esquema 3.8). A partir de una *o*-alquilacetofenona, llevan a cabo una reacción tándem alilación asimétrica catalizada por un complejo BINOLato-Ti soportado en un nuevo polímero seguido de una reacción de Pauson-Khand intramolecular utilizando

²²² Para una revisión bibliográfica sobre la reacción de Pauson-Khand catalítica, véase: T. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2328.

²²³ a) L. Pérez-Serrano, L. Casarrubios, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187; b) J. Blanco-Urgoiti, L. Casarrubios, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5763.

²²⁴ a) T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580; b) H.-W. Lee, A. S. C. Chan, F.-Y. Kwong, *Chem. Commun.* **2007**, 2633.

²²⁵ F. L. Lam, H. W. Lee, J. Wang, F. Y. Kwong en *The Pauson-Khand reaction: Scope, variations and applications*. Wiley **2012**. Editor R. Rios Torres. ISBN 978-0-470970768.

²²⁶ a) A. Vázquez-Romero, L. Cardenas, E. Blasi, X. Verdaguer, A. Riera, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3104; b) A. Vázquez-Romero, X. Verdaguer, A. Riera, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1716.

²²⁷ a) Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8264; b) M. Katora, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 646.

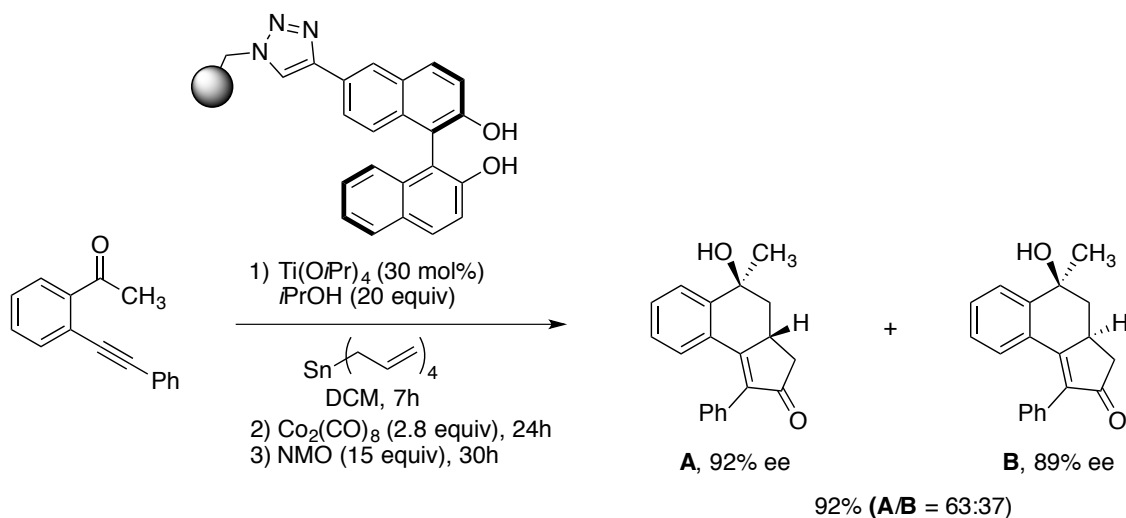
²²⁸ D. R. Williams, A. A. Shah, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8829.

²²⁹ S. J. McKerrall, L. Jørgensen, C. A. Kuttruff, F. Ungeheuer, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5799.

²³⁰ J. Yadav, G. R. Stanton, X. Fan, J. R. Robinson, E. J. Schelter, P. J. Walsh, M. A. Pericás, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7122.

²³¹ Para otro trabajo en el que preparan productos estructuralmente relacionados mediante una reacción de Pauson-Khand, véase: A. Patin, P. Belmont, *Synthesis* **2005**, 2400.

NMO como promotor de la reacción, obteniéndose los dos diastereoisómeros con buenos rendimientos y enantioselectividades.



Esquema 3.8.

3.2.2.2. RCEYM.

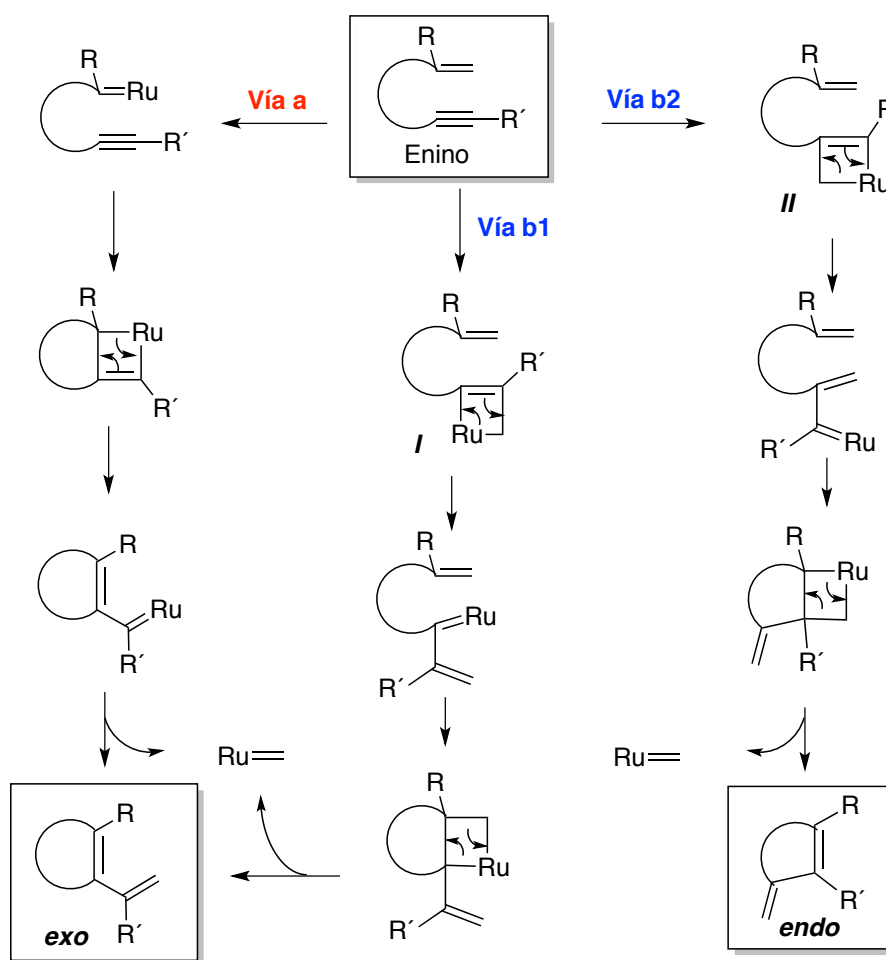
Además de la reacción de Pauson-Khand, otra reacción de 1,n-eninos que ha encontrado aplicabilidad sintética es la RCEYM ya que permite la conversión selectiva de este tipo de sustratos en alquencilicloalquenos conjugados, accediendo así a complejidad molecular de forma elegante.²³² La metátesis de eninos, 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 aunque con rendimiento moderado.²³³ El desarrollo posterior de catalizadores de tipo carbeno de rutenio con una gran tolerancia de grupos funcionales ha permitido mejorar la selectividad y el alcance de este tipo de reacciones. A diferencia de la metátesis de olefinas promovida por fenómenos entrópicos, la de eninos esta gobernada por factores entálpicos, siendo el principal la estabilidad del dieno conjugado que se produce; además, durante el proceso no se libera ningún subproducto olefínico, convirtiéndose así en una transformación átomo-económica.

El mecanismo por el cual transcurren las reacciones de metátesis de eninos no está demasiado claro debido a que no se sabe con certeza si el carbeno metálico se une

²³² Para una revisión bibliográfica sobre la metátesis por cierre de anillo de eninos, véase: H. Villar, M. Frings, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 55.

²³³ a) T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 737; b) T. M. Sivavec, T. J. Katz, *Organometallics* **1989**, 8, 1620.

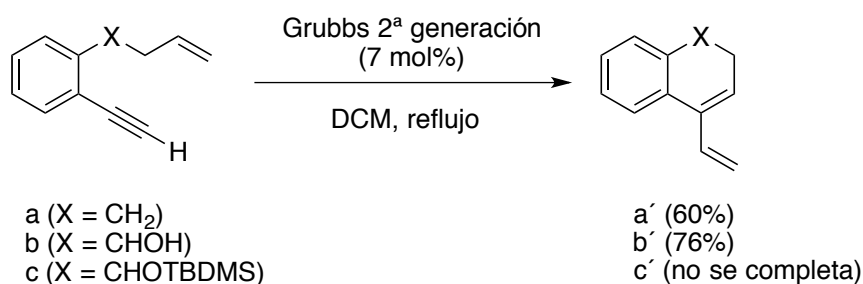
en primer lugar al alqueno o al alquino.²³⁴ Hasta ahora, los mecanismos más aceptados son los siguientes: en el primero de ellos (*vía a*), la especie catalítica activa se une al alqueno y a partir de ahí, se produce una secuencia de cicloadiciones [2+2]-ciclorreversiones que conducen a la formación del 1,3-dieno observado. 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 terminal 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 *exo* o *endo* respectivamente (Esquema 3.9).



Esquema 3.9.

²³⁴ a) O. S. Lee, K. H. Kim, J. Kim, K. Kwon, T. Ok, H. Ihee, H.-Y. Lee, J.-H. Sohn, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8242; b) F. Nuñez-Zarur, X. Solans-Monfort, L. Rodríguez-Santiago, M. Sodupe, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *3*, 206; c) F. Nuñez-Zarur, X. Solans-Monfort, L. Rodríguez-Santiago, R. Pleixats, M. Sodupe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7506.

Esta reacción ha sido utilizada ampliamente en la síntesis de números carbo- y heterociclos.²³⁵ Un trabajo a destacar por la analogía estructural con los sustratos que se van a presentar en este capítulo es el de Pérez-Castells en el que se lleva a cabo una RCEYM sobre sustratos de partida de tipo homoalílos aromáticos *o*-sustituídos con un alquino terminal (Esquema 3.10).²³⁶ Sintetizan ciclos de distintos tamaños optimizando para cada caso las condiciones de reacción (catalizador, disolvente) obteniéndose para los ciclos de 6 eslabones los mejores resultados con el catalizador de Grubbs de 2ª generación en DCM.



Esquema 3.10.

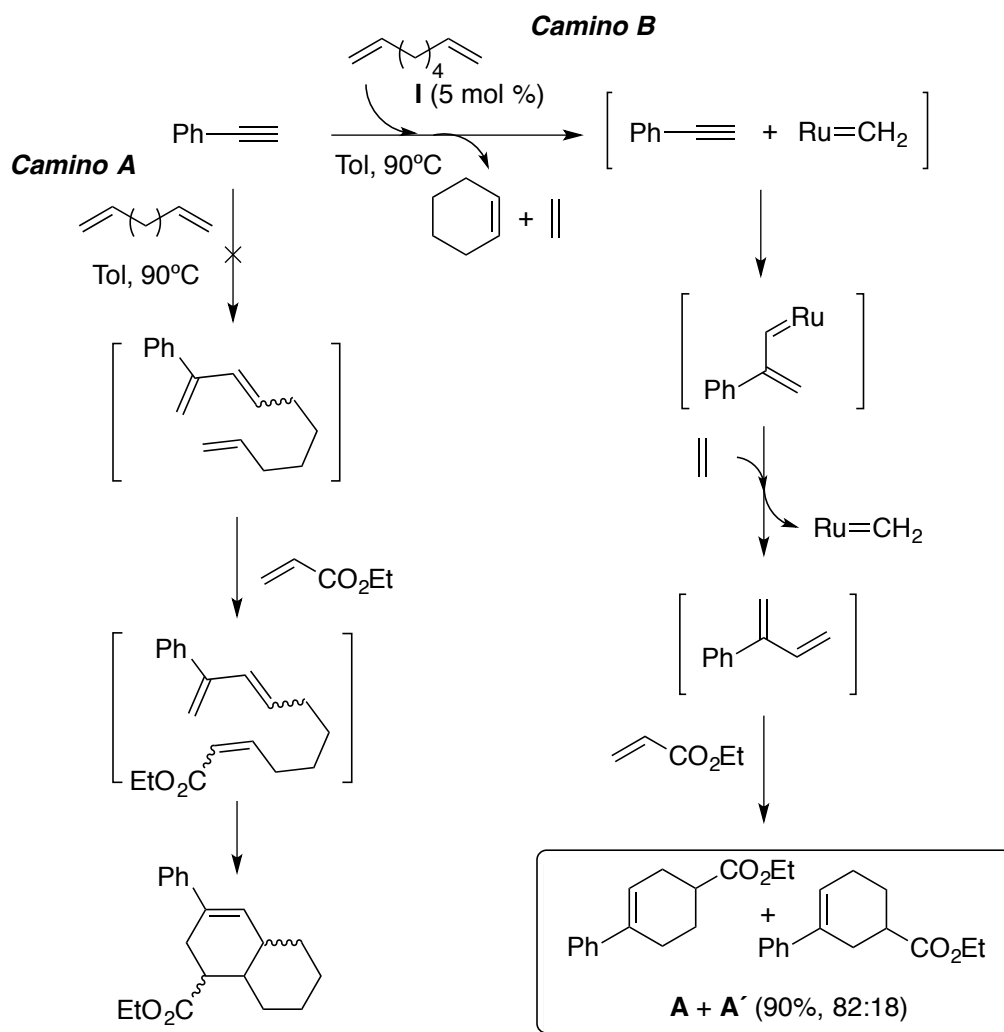
El efecto beneficioso del uso de una atmósfera de etileno en los rendimientos de la RCEYM fue descubierto por Mori.²³⁷ En este sentido, nuestro grupo observó que el etileno generado en la RCM del 1,7-octadieno puede servir como una fuente de etileno *in situ*, hecho que se observó de forma fortuita al intentar llevar a cabo una metátesis cruzada de eninos entre el fenilacetileno y el 1,7-octadieno (Esquema 3.11).²³⁸ Estando la RCM del 1,7-octadieno (Camino B) más favorecida que la metátesis cruzada esperada (Camino A), se obtuvieron los productos A y A', resultado de una reacción *tándem* metátesis cruzada de eninos/Diels-Alder.

²³⁵ Para una revisión bibliográfica de las aplicaciones sintéticas de la reacción de metátesis de eninos, véase: S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.

²³⁶ M. Rosillo, G. Domínguez, L. Casarrubios, U. Amador, J. Pérez-Castells, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084.

²³⁷ M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082.

²³⁸ a) S. Fustero, P. Bello, J. Miró, A. Simón, C. del Pozo, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10991; b) S. Fustero, P. Bello, J. Miró, M. Sánchez-Roselló, G. Haufe, C. del Pozo, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2688.



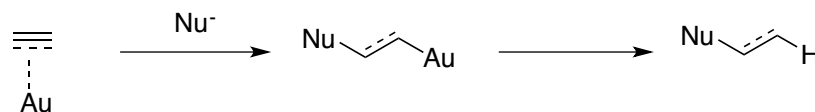
Esquema 3.11.

3.2.2.3. Hidroalcoxilación.

La funcionalización selectiva de enlaces múltiples C-C es un método ampliamente utilizado en la síntesis de estructuras complejas. En este sentido, los procesos de adición nucleofílica catalizados por sales y complejos de oro han surgido como una herramienta muy útil para la funcionalización directa de alquenos, alquinos y alenos desarrollando transformaciones innovadoras en las cuales se alcanza un alto nivel de complejidad molecular a partir de moléculas sencillas.²³⁹ En estas transformaciones, la peculiaridad de las especies de Au(I) y Au(III) radica en su capacidad para activar enlaces C-C múltiples como un ácido de Lewis π permitiendo la formación de nuevos enlaces C-C, C-O, C-N y C-S por ataque nucleofílico al sistema insaturado activado de

²³⁹ Para revisiones bibliográficas recientes sobre la catálisis del oro, véanse: a) D. Qian, J. Zhang, *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 280; b) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902; c) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657; d) M. Bandini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358.

forma inter- o intramolecular con notables niveles de control de la quimio-, regio- y estereoselectividad (Esquema 3.12).



Esquema 3.12.

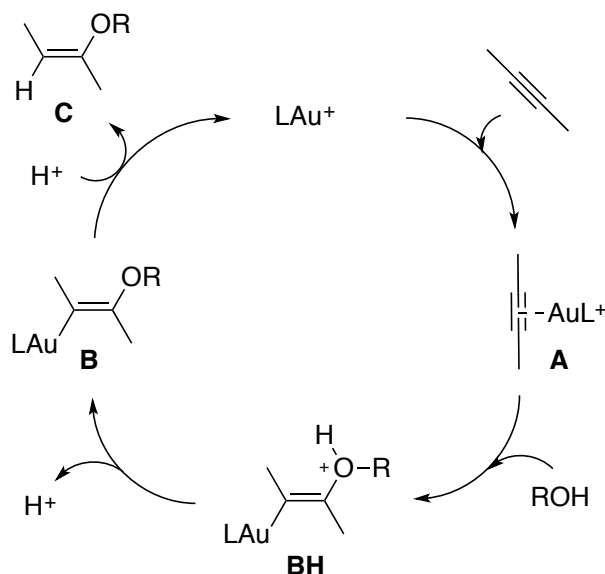
Sin embargo, esta superioridad del oro para inducir la activación de enlaces π no es el único factor que explica su elevada actividad y eficacia, sino también el hecho de que los complejos de oro no tienden a dar β -eliminaciones de hidruro, lo que les diferencia del resto de metales utilizados en catálisis, la alta compatibilidad con diferentes grupos funcionales, condiciones de reacción suaves y estabilidad hacia procesos de oxido-reducción; todos estos factores hacen que la catálisis con oro sea utilizada como paso clave en la síntesis de productos naturales²⁴⁰ y como poderosa herramienta para alcanzar complejidad molecular.

Las adiciones nucleofílicas son el patrón de reactividad más común entre las reacciones orgánicas catalizadas por oro y una de las más significativas es la reacción de hidroalcoxilación de alquinos catalizada por complejos de Au(I) catiónico. Dicha reacción fue descrita por primera vez en el año 1998²⁴¹ y transcurre a través de 3 etapas de reacción²⁴²: en primer lugar, el complejo de oro interacciona con el sistema π del alquino activando así al sustrato para el ataque nucleofílico por un alcohol (inter- o intramolecularmente). A continuación, el ataque nucleofílico en *anti* da lugar a la formación de la especie intermedia oro-vinílica **B** con la consecuente liberación de un protón. Por último, mediante protodemetalación se libera el enol éter **C** y el catalizador de oro (Esquema 3.13).

²⁴⁰ Para una revisión bibliográfica de la catálisis de oro utilizada en síntesis total, véase: M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448.

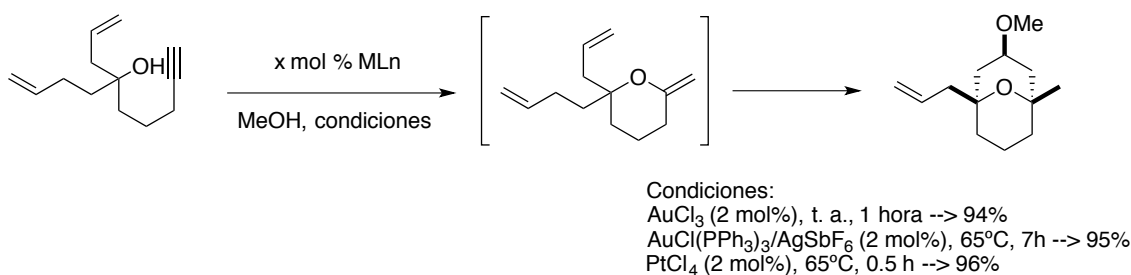
²⁴¹ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

²⁴² Para un estudio mecanístico de la reacción de hidroalcoxilación de alquinos catalizada por oro, véase: A. Zhdanko, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1918.



Esquema 3.13.

Para ilustrar este tipo de reacciones, vamos a destacar un trabajo en el que se ha desarrollado un proceso en cascada catalizado por complejos de oro o platino que implica una reacción de hidroalcoxilación seguida de una ciclación de tipo Prins (Esquema 3.14).²⁴³ Con ambos complejos metálicos se obtiene un único diastereoisómero con resultados similares. Cabe destacar que las sales de oro en sus dos estados de oxidación Au(I) y Au(III) son capaces de catalizar dicho proceso utilizando condiciones de reacción más suaves para el Au(III).

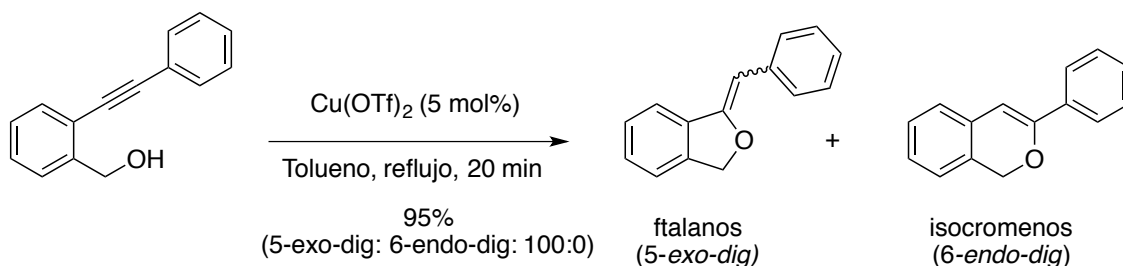


Esquema 3.14.

Pero no sólo las especies de oro y de plata son capaces de catalizar esta reacción, sino que otros metales como el cobre son capaces de activar el triple enlace para favorecer el ataque nucleofílico. Un ejemplo de ello es la síntesis regioselectiva de fitalanos vía una hidroalcoxilación intramolecular 5-*exo-dig* catalizada por Cu(OTf)₂ a

²⁴³ a) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091; b) J. Barluenga, A. Fernández, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11660.

partir de alcoholes 2-(etinil)bencílicos estructuralmente relacionados con los que se van a describir en este capítulo (Esquema 3.15).²⁴⁴



Esquema 3.15.

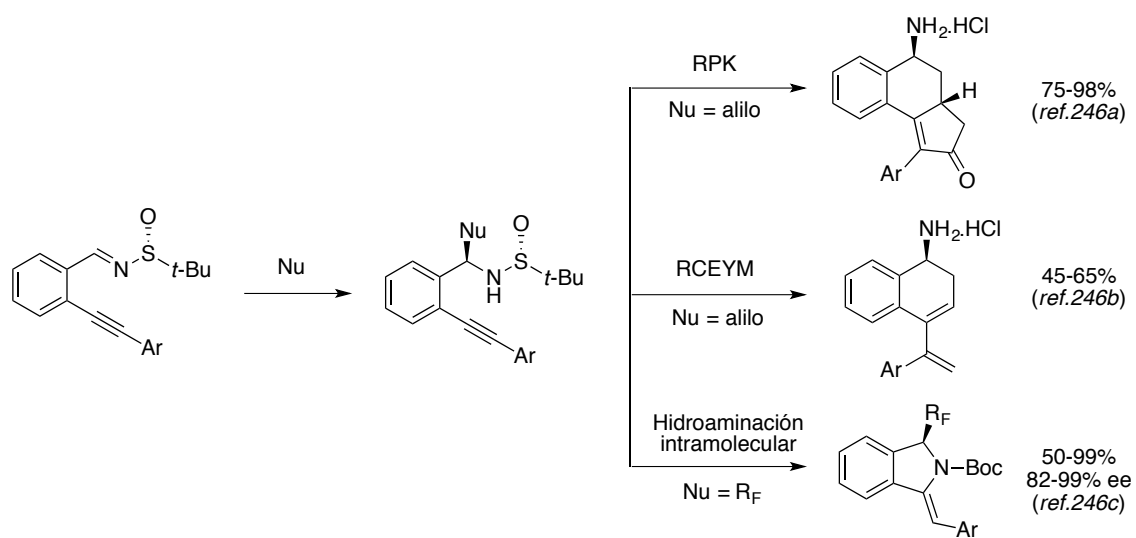
Aunque esta reacción ha sido estudiada por varios grupos,²⁴⁵ en la mayoría de los casos no se observa una completa regioselectividad por lo que se obtienen mezclas de isocromenos y ftalatos. De hecho, en este trabajo además de Cu(OTf)_2 , también se han probado otros ácidos de Lewis carbofilicos como el AuBr_3 , In(OTf)_3 , PtCl_2 , NiBr_2 entre otros, obteniéndose mezclas de productos 5-*exo-dig* y 6-*endo-dig* en todos los casos, excepto con el Cu(OTf)_2 que se obtiene únicamente el producto 5-*exo-dig* con buen rendimiento.

En un estudio más amplio en el marco de la *síntesis orientada a la diversidad*, en nuestro grupo de investigación se sintetizaron las *terc*-butilsulfinilimas derivadas de los *o*-alquinilbenzaldehídos que se van a utilizar en este capítulo. Sobre éstas, se realizó un estudio paralelo para la obtención de los correspondientes derivados de aminas en lugar de alcoholes, obteniendo así diversidad molecular a partir de una misma molécula (Esquema 3.16).²⁴⁶

²⁴⁴ C. Praveen, C. Iyyappan, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4767.

²⁴⁵ Para algunos ejemplos recientes, véase: a) A. Varela-Fernández, C. González-Rodríguez, J. A. Varela, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350; b) S. Y. Seo, X. Yu, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 263; c) R. Mancuso, S. Mehta, B. Gabriele, G. Salerno, W. S. Jenks, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 897.

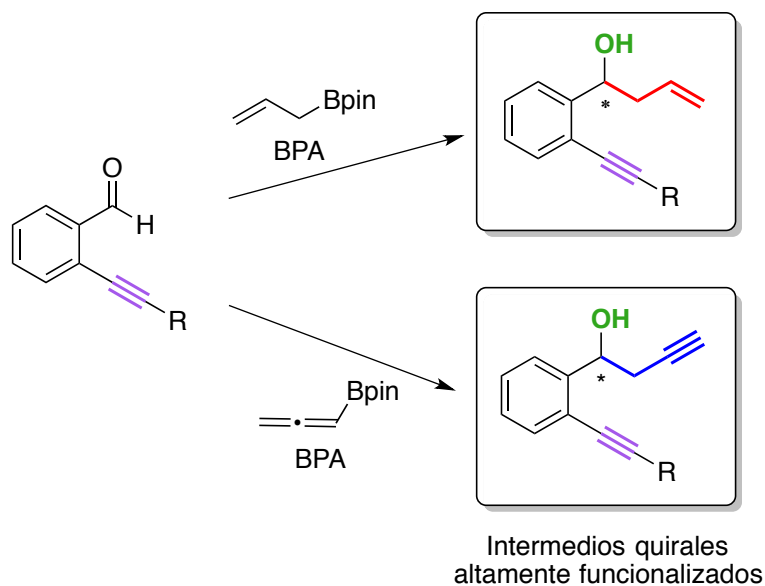
²⁴⁶ a) S. Fustero, R. Lázaro, N. Aiguabella, A. Riera, A. Simón-Fuentes, P. Barrio, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1224; b) Resultados pendientes de publicar, *Tesis doctoral de Rubén Lázaro en curso*; c) S. Fustero, I. Ibáñez, P. Barrio, M. A. Maestro, S. Catalán, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 832.



Esquema 3.16.

3.3. OBJETIVOS

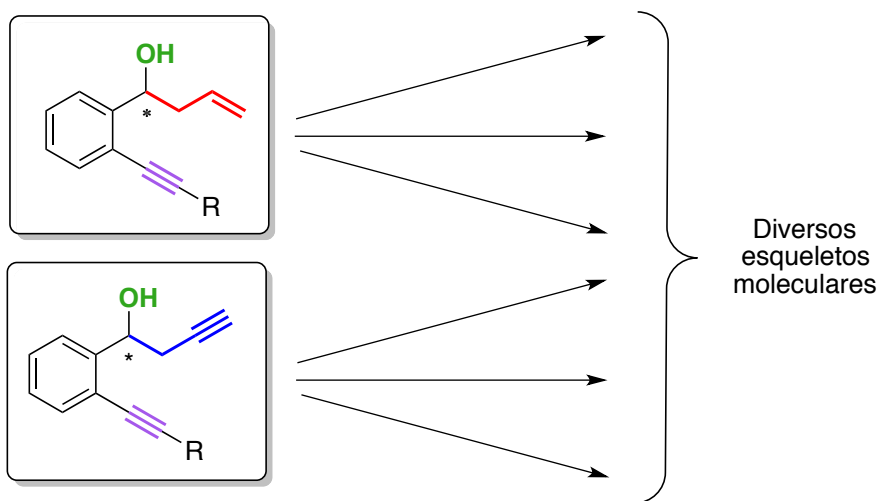
Como continuación del capítulo anterior y en el marco de la *síntesis orientada a la diversidad*, el objetivo de este capítulo es llevar a cabo un estudio de la alilboración enantioselectiva catalizada por un ácido de Brønsted quiral, el (*R*)-TRIP, sobre derivados de *o*-alquinilbenzaldehydos. Por un lado, se evaluará la influencia que tiene la sustitución del triple enlace en la enantioselectividad y por otro lado, se buscarán las condiciones óptimas que permitirán obtener alcoholes homoalilílicos aromáticos sustituidos en la posición *orto* con un triple enlace con buenos rendimientos y enantioselectividades. En paralelo, se realizará un estudio análogo de la reacción de propargilación, obteniéndose en este caso alcoholes homopropargílicos aromáticos (Esquema 3.17).



Esquema 3.17.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de cada reacción, se examinará su alcance con objeto de generalizar el método para la síntesis de alcoholes homoalilílicos y homopropargílicos aromáticos *o*-alquinil quirales.

Por último, a partir de éstos intermedios quirales altamente funcionalizados, se llevarán a cabo distintas reacciones específicas de los grupos funcionales introducidos a tal efecto con el objetivo de obtener diversidad estructural (Esquema 3.18).

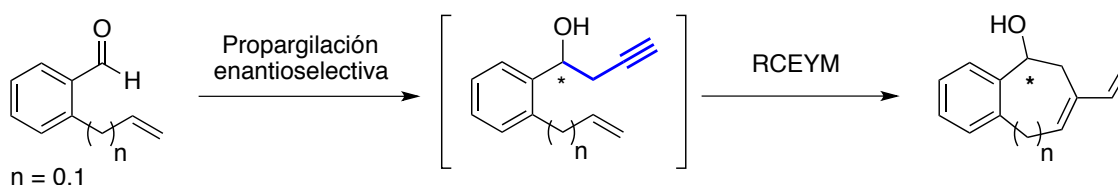


Esquema 3.18.

3.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.4.1. Resultados preliminares.

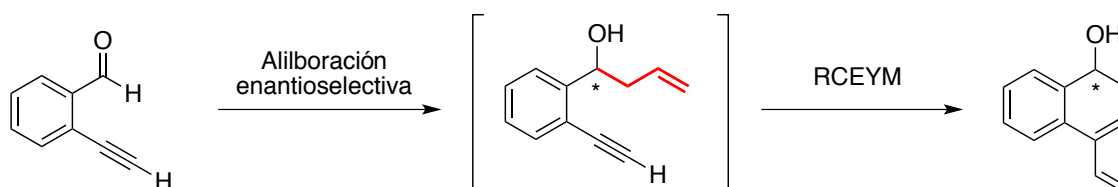
Como continuación lógica del estudio de la metodología tandem alilboración enantioselectiva / RCM descrito en el capítulo anterior, nuestra idea inicial era llevar a cabo una metodología análoga propargilación enantioselectiva / RCEYM a partir de los mismos sustratos de partida (Esquema 3.19).



Esquema 3.19.

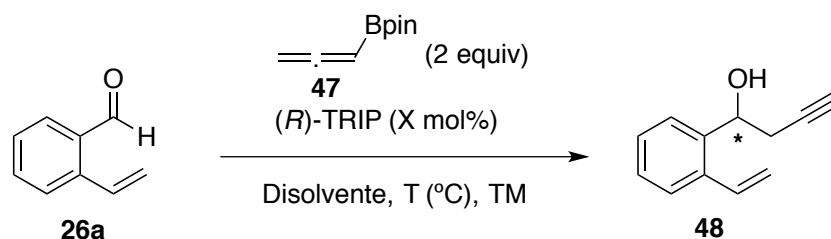
Partiendo del *o*-vinil y *o*-alilbenzaldehídos y utilizando la reacción de propargilación, se obtendrían alcoholes homopropargílicos enínicos que podrían participar posteriormente en una reacción de metátesis por cierre de anillo de eninos.

A su vez, partiendo de *o*-alquínilbenzaldehídos y llevando a cabo una secuencia alilboración enantioselectiva / RCEYM se obtendrían los regioisómeros correspondientes (Esquema 3.20).



Esquema 3.20.

En primer lugar, se estudió la reacción de propargilación enantioselectiva utilizando el *o*-vinilbenzaldehído **26a** como sustrato de partida modelo. Para ello, los métodos escogidos fueron los descritos por Reddy²¹⁸ y Antilla²¹⁷ en los que se utiliza el reactivo alenilboronato junto con el catalizador (*R*)-TRIP, métodos para la propargilación de aldehídos que como ya hemos mencionado en el apartado 3.2. permiten un elevado control de la regio- y enantioselectividad. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 3.1.



Entrada	X (mol%)	Disolvente	T (°C)	Rto. (%) ^a	ee (%) ^b
1	20	Tolueno	-20	n.d. ^c	14
2	5	Ciclohexano	10	74	70
3	5	Me-Ciclohexano	-30	n.d.	32
4	5	Ciclopentano	-30	40	2
5	5	F ₈ -Tolueno	-30	42	2
6	5	Ciclohexano	0	72	73
7	10	Ciclohexano	0	n.d.	72
8	5	Ciclohexano (sin TM)	0	40	2
9	5	Ciclohexano 1M	0	n.d.	59
10	5	Ciclohexano 0.04M	0	70	73

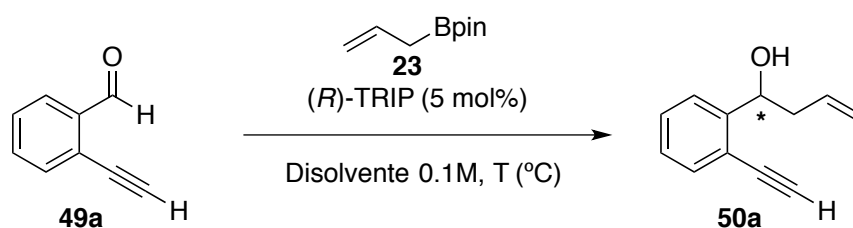
^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Determinado por HPLC. ^c No determinado.

Tabla 3.1.

Como punto de partida, se probaron las condiciones óptimas descritas por Antilla y Reddy sobre nuestro sustrato modelo **26a** (Tabla 3.1, entradas 1 y 2, respectivamente) observando diferencias significativas en cuanto a estereoselectividad se refiere: en las condiciones óptimas de Antilla en las que utilizan tolueno como disolvente se observó un exceso enantiomérico bajo, mientras que en las condiciones óptimas de Reddy en las que utilizan ciclohexano como disolvente se obtiene un exceso enantiomérico prometedor de 70%. A continuación, con el objetivo de mejorar el enantiocontrol de la reacción, se probaron otros disolventes de la misma naturaleza que el ciclohexano, como el metilciclohexano y el ciclopentano (Tabla 3.1, entradas 3 y 4, respectivamente) y el F₈-tolueno (Tabla 3.1, entrada 5) pero en todos los casos se observó una pérdida total del enantiocontrol. Por lo tanto, establecido el ciclohexano como el disolvente óptimo de la reacción, se trató de ajustar las variables temperatura,

cantidad de catalizador y concentración de la disolución (Tabla 3.1, entradas 6-10) pero únicamente se consiguió mejorar ligeramente el resultado obtenido en las condiciones óptimas de Reddy (Tabla 3.1, entrada 2) al bajar la temperatura a 0°C (Tabla 3.1, entrada 6).

Posteriormente, con el objetivo de sintetizar los productos regioisoméricos mediante una secuencia alilboración enantioselectiva / RCEYM partiendo del *o*-alquinilbenzaldehído, se intentó llevar a cabo la alilboración enantioselectiva sobre el *o*-alquinilbenzaldehído **49a** (Tabla 3.2).



Entrada	Disolvente	T (°C)	Rto. (%) ^a	ee (%) ^b
1	Tolueno	-30	61	52
2	Tolueno	-78	68	40
3	DCM	-30	91	63
4	Ciclopentano	-30	68	13
5 ^c	Ciclohexano	0	11	24
6	F ₃ -Tolueno	-30	58	12
8	F ₈ -Tolueno	-30	38	38

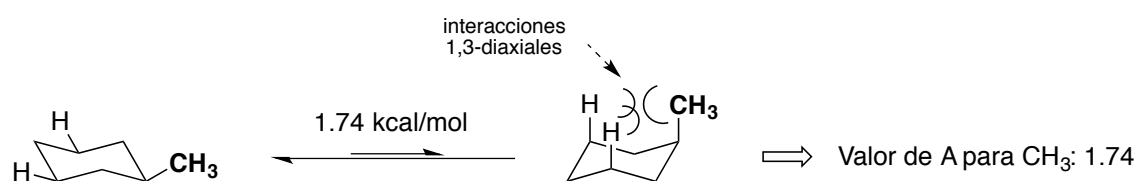
^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Determinado por HPLC. ^c Se utilizó tamiz molecular como aditivo.

Tabla 3.2.

Se comenzó probando las condiciones óptimas de Antilla para la alilboración de aldehídos catalizada por (*R*)-TRIP¹⁵³ (tolueno, -30°C) que han resultado ser también las óptimas para la metodología alilboración enantioselectiva / RCM desarrollada en el capítulo anterior. Sin embargo, en el caso del *o*-alquinilbenzaldehído **49a** únicamente se obtiene un moderado exceso enantiomérico de 52% (Tabla 3.2, entrada 1). Al disminuir la temperatura de la reacción a -78°C, se consigue una ligera mejoría del rendimiento acompañado de una pérdida considerable de la enantioselectividad (Tabla 3.2, entrada 2). Al no obtenerse buenos resultados con el tolueno, se probaron otros disolventes

(Tabla 3.2, entradas 3-8) pero sólo el DCM permite mejorar los resultados en cuanto a rendimiento y estereoselectividad se refiere, aunque manteniendo un exceso enantiomérico moderado (Tabla 3.2, entrada 3).

Se va a hacer un breve inciso para explicar brevemente el concepto de energía conformacional ($-\Delta G^\circ$) o valores de A (en inglés, *A-values*), concepto que se utilizará a continuación para tratar de explicar los últimos resultados. En la conformación de silla de un ciclohexano monosustituído, los sustituyentes prefieren la posición ecuatorial debido a que en la posición axial, los sustituyentes experimentarían interacciones estéricas con los hidrógenos sinaxiales en los carbonos C(3) y C(5), es lo que se llama interacciones 1,3-diaxiales (Esquema 3.21).



Esquema 3.21.

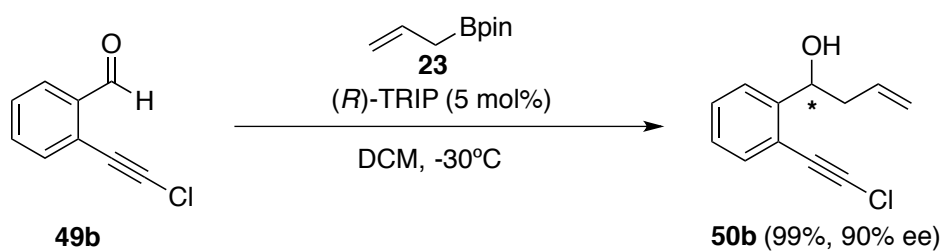
La diferencia de energía libre de Gibbs (ΔG) entre la conformación de mayor energía (sustitución axial) y la conformación de menor energía (sustitución ecuatorial) es el valor de A para ese sustituyente en particular. Los valores de A son valores numéricos utilizados para determinar la orientación más estable de los átomos en una molécula, además de tomarse como referencia para estimar el volumen estérico de ese sustituyente. El valor de A o de energía conformacional es la energía necesaria para colocar el sustituyente en la posición axial. Por lo tanto, cuanto mayor sea el volumen estérico de un sustituyente, mayor serán las interacciones 1,3-diaxiales y mayor será el valor de A de éste.

A raíz de los resultados obtenidos en el capítulo anterior, se ha podido concluir que el volumen estérico es un factor determinante en el enantiocontrol de la alilboración de benzaldehídos *o*-sustituídos. Por lo tanto, tomando los valores de A del vinilo (1.49 kcal/mol) y del etinilo (0.41-0.52 kcal/mol) como estimación del volumen estérico,²⁴⁷ se esperaba obtener un elevado enantiocontrol en la alilboración del *o*-etinilbenzaldehído. No obstante, únicamente se consigue un moderado 63% ee en el mejor de los casos. Recordemos que la alilboración de un aldehído catalizada por (*R*)-TRIP transcurre a través de un estado de transición de 6 miembros en el que existe una doble interacción por puentes de hidrógeno entre el catalizador y el aldehído (ver

²⁴⁷ E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, 1993, p. 696.

apartados 2.2.2 y 2.4.6). Por lo tanto, una posible explicación a la moderada enantioselectividad obtenida en el caso del *o*-etinilbenzaldehído es la mayor acidez del hidrógeno del triple enlace terminal en la posición *orto* que podría interactuar con el catalizador ya que éste es mejor dador de enlace de hidrógeno que el aldehído. De esta forma, el estado de transición más estable se distorsionaría resultando en una pérdida del enantiocontrol.

Para intentar demostrar que el origen de este menor enantiocontrol puede deberse a la capacidad del protón acetilénico para formar enlaces de hidrógeno, se preparó un compuesto que no tuviese hidrógenos ácidos y que presentase el menor impedimento estérico posible como el compuesto **49b** sustituido con un cloro (valor de A del cloro = 0.43). Éste se sometió a la alilboración catalizada por (*R*)-TRIP en las condiciones óptimas (DCM, -30°C), obteniéndose un excelente rendimiento y alta enantioselectividad (90% ee) (Esquema 3.22). Este resultado apoya tanto la hipótesis de dependencia de la enantioselectividad respecto al volumen estérico como la posible participación del protón ácido acetilénico en la formación de enlaces de hidrógeno.



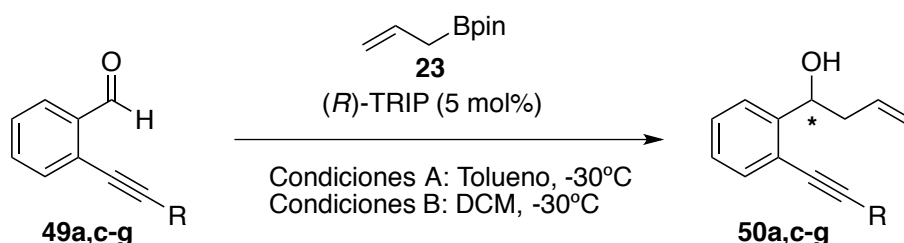
Esquema 3.22.

A la vista de estos resultados y con el objetivo de introducir un triple enlace en el alcohol homoalílico intermedio para una mayor versatilidad sintética, se impuso el estudio de la influencia de la sustitución del triple enlace en la enantioselectividad de la alilboración.

3.4.2. Estudio de la influencia de la sustitución del triple enlace de los *o*-alquinilbenzaldehídos en la enantioselectividad de la alilboración catalizada por (*R*)-TRIP.

Ya que el *o*-etinilbenzaldehído **49a** presenta una limitación intrínseca para dar lugar a enantioselectividades elevadas en la reacción de alilboración catalizada por (*R*)-TRIP, nos propusimos variar la sustitución del triple enlace para estudiar su influencia en la enantioselectividad. Para dicho estudio, se escogieron las dos mejores condiciones

de la optimización anterior: tolueno, -30°C y DCM, -30°C (Tabla 3.2, entradas 1 y 3 respectivamente) ya que ambos disolventes son de naturaleza distinta y podrían dar lugar a variaciones sustanciales en la enantioselectividad de la reacción. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 3.3.



Entrada	R	Condiciones	Producto	Rto. (%) ^a	ee (%) ^b
1	H	A	50a	61	52
2	H	B	50a	91	63
3	Bu	A	50c	79	78
4	Bu	B	50c	40	78
5	Cy	A	50d	30	28
6	Cy	B	50d	98	76
7	Ph	A	50e	90	74
8	Ph	B	50e	99	90
9	TMS	A	50f	80	37
10	TMS	B	50f	99	53
11	TIPS	A	50g	83	7
12	TIPS	B	50g	91	5

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Determinado por HPLC.

Tabla 3.3.

En las condiciones A, se observa que la enantioselectividad obtenida con la mayoría de sustratos de partida correlaciona con su tamaño excepto en el caso del compuesto **49a** (que ya hemos explicado en el apartado 3.4.1) y **49e** que a pesar de tener un grupo aromático relativamente voluminoso ($A = 2.8$ kcal/mol) conduce a buenas enantioselectividades. Así, el incremento del tamaño del sustituyente del triple enlace (representado por su correspondiente valor de A: H (0 kcal/mol) < Bu (≈ 1.80

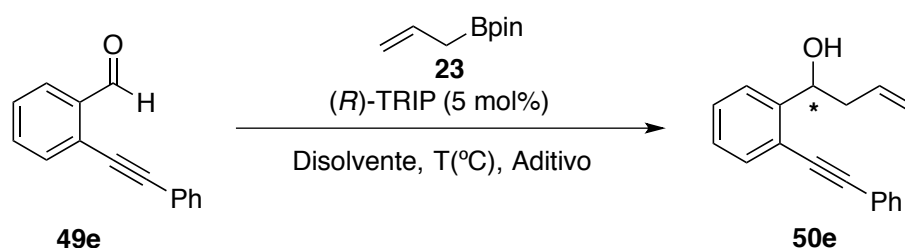
kcal/mol)²⁴⁸ < Cy (2.2 kcal/mol) \approx Ph (2.8 kcal/mol) < TIPS²⁴⁹) resulta en una disminución de la enantioselectividad. Hemos intentado racionalizar la relativa elevada enantioselectividad obtenida con el sustituyente fenilo (Tabla 3.3, entrada 7) teniendo en cuenta otros efectos además del estérico. Una posible explicación sería que el grupo fenilo podría interactuar por π -stacking con el esqueleto binaftilo del catalizador, aumentando así la rigidez del estado de transición y resultando en una selectividad mayor a la esperada. Un dato que podría apoyar esta hipótesis es la menor enantioselectividad obtenida con el compuesto **49d** (Tabla 3.3, entrada 5) ya que además de tener un volumen estérico ligeramente inferior al compuesto **49e**, se suprimiría la aromaticidad de éste último y por lo tanto, las interacciones π -stacking con el catalizador, responsables de su mayor enantioselectividad. En paralelo, se estudió la reacción llevada a cabo en un disolvente no aromático como el DCM (Tabla 3.3, condiciones B) que podría magnificar el efecto de π -stacking entre el sustrato de partida **49e** ya que éste no podría competir con el grupo fenilo como en el caso del tolueno. Si analizamos los resultados en las condiciones B, se observa un aumento considerable de la enantioselectividad para el compuesto **49e** (Tabla 3.3, entrada 8) y por lo tanto, se podría concluir que, efectivamente, el uso de un disolvente no competitivo beneficia la enantioselectividad en el compuesto **49e**, lo que apoya nuestra hipótesis de un posible π -stacking entre el grupo fenilo y el esqueleto binaftilo del catalizador.

3.4.3. Optimización y alcance de la alilboración enantioselectiva catalizada por (*R*)-TRIP sobre *o*-alquinilbenzaldehídos aril sustituidos.

Dada la enantioselectividad prometedora obtenida con el compuesto **49e** en la alilboración enantioselectiva catalizada por el (*R*)-TRIP (90% ee), se procedió a la optimización de la reacción ajustando las variables temperatura y uso de tamiz molecular como aditivo (Tabla 3.4).

²⁴⁸ Teniendo en cuenta el ligero incremento del valor de A entre el metilo (1.74 kcal/mol) y el etilo (1.79 kcal/mol), se puede esperar un incremento aún más atenuado al aumentar la longitud de la cadena de los sustituyentes lineales.

²⁴⁹ No se ha encontrado el valor de A para el TIPS en la literatura. Sin embargo, las velocidades relativas de desprotección mediante solvólisis catalítica (expresada como $1/k_{rel}$) para los alcoholes protegidos como los correspondientes sililéteres, TMS (1) frente a TIPS (700000), nos dan una idea aproximada del mayor volumen estérico del grupo TIPS. P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, **1994**, p. 189.



Entrada	Disolvente	T (°C)	Aditivo	Rto. (%) ^a	ee (%) ^b
1	Tolueno	-30	-	90	74
2	DCM	-30	-	99	90
3	DCM	-78	-	65	86
4	DCM	25	-	95	84
5	DCM	-30	TM	99	99

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Determinado por HPLC.

Tabla 3.4.

Establecido el DCM como un disolvente adecuado para esta reacción debido a su naturaleza no-aromática, se trató de mejorar la enantioselectividad variando la temperatura. Sin embargo, tanto la disminución (Tabla 3.4, entrada 3) como el aumento de la temperatura (Tabla 3.4, entrada 4) no permiten mejorar la enantioselectividad obtenida con el DCM a -30°C (Tabla 3.4, entrada 2). En cambio, el uso de tamiz molecular como aditivo permite alcanzar un rendimiento y enantioselectividad excelentes (Tabla 3.4, entrada 5).

La configuración absoluta del nuevo estereocentro formado en esta reacción se determinó mediante análisis por difracción de rayos X del compuesto **50e**. Para ello, los monocristales de este compuesto se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución de hexano. El resultado del análisis mostró que la configuración absoluta del nuevo estereocentro es *R* (Figura 3.7).

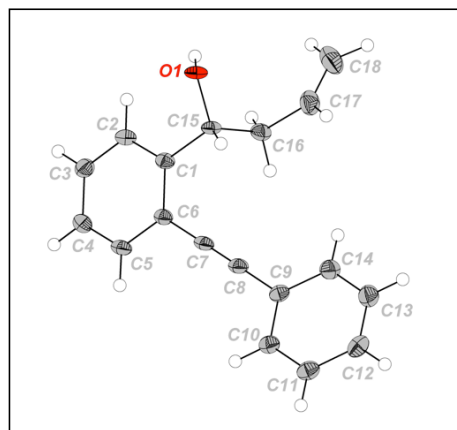
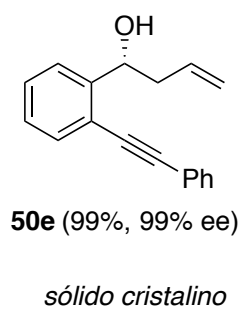
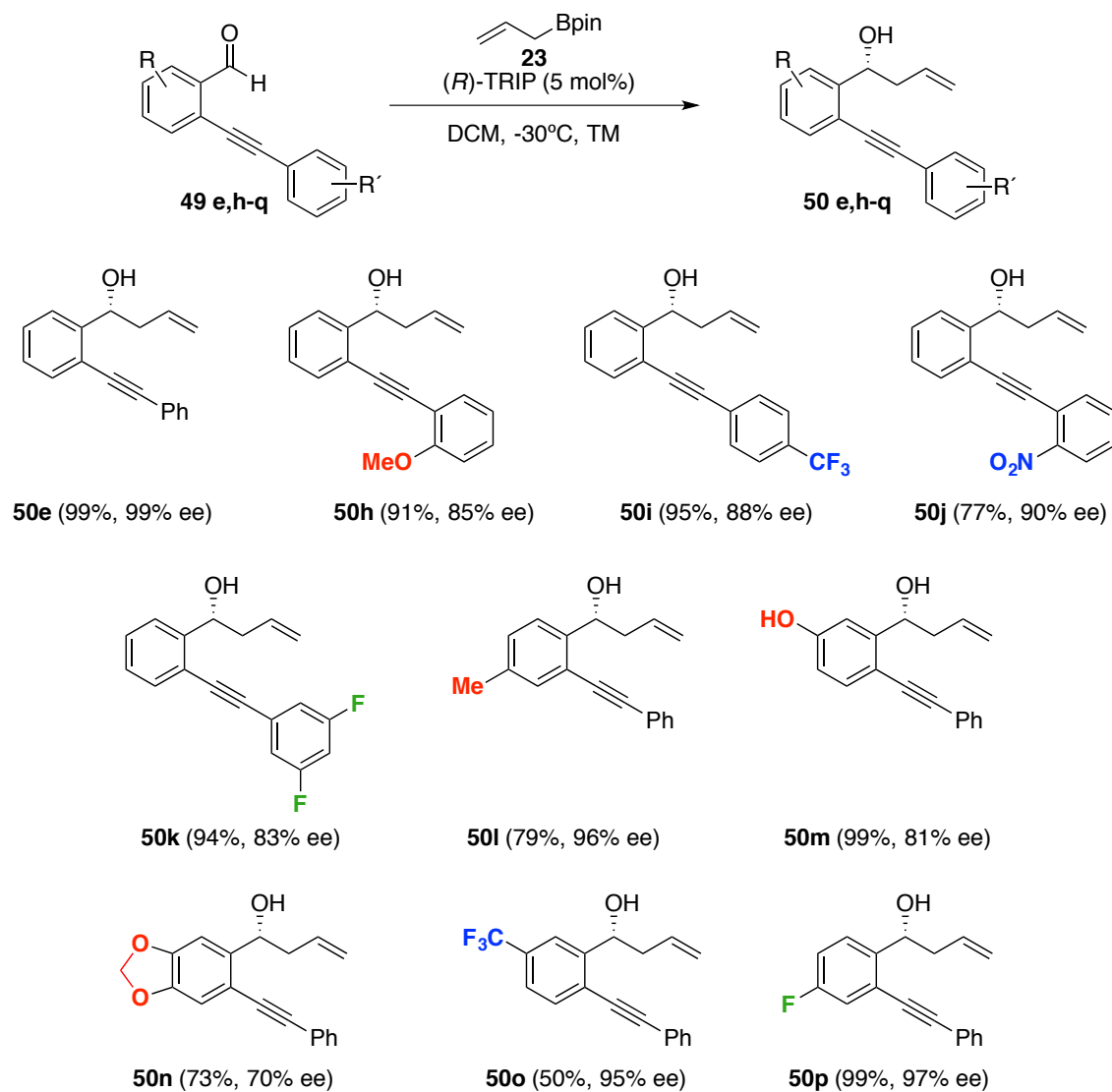


Figura 3.7.

Cabe señalar que la configuración absoluta obtenida en la alilboración enantioselectiva catalizada por (*R*)-TRIP sobre compuestos *o*-alquinilbenzaldehídos es la misma que la obtenida sobre compuestos *o*-vinilbenzaldehídos y benzaldehídos simples. Esto nos hace pensar que la reacción transcurre a través de un estado de transición análogo (ver apartados 2.2.2 y 2.4.6).

Una vez optimizada la reacción, se procedió a estudiar su alcance variando la sustitución en ambos anillos aromáticos (Esquema 3.23).



Esquema 3.23.

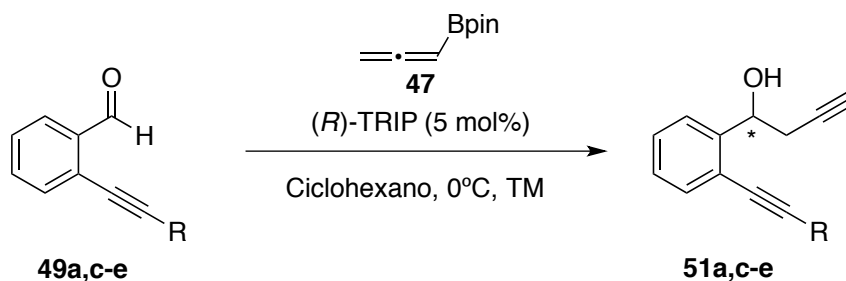
En primer lugar, se estudió la introducción de sustituyentes en el anillo aromático de la posición β del alquino y se observó que la reacción tolera tanto grupos electrón-dadores (**50h**), como grupos electrón-atractores (**50i,j**) o halógenos (**50k**) en las posiciones *orto* (**50h,j**), *meta* (**50k**) y *para* (**50i**). En todos los casos, se obtienen buenos rendimientos aunque se observa una notable disminución de la enantioselectividad (83-90% ee), lo que está de acuerdo con la hipótesis del π -stacking. En segundo lugar, se varió la sustitución del anillo aromático principal observándose que, mientras un grupo electrón-dador débil mantiene el elevado enantiocontrol (**50l**), si aumentamos la habilidad electrón-dadora, la enantioselectividad empieza a disminuir (**50m,n**), haciéndose este hecho más notable cuando el anillo aromático está sustituido con dos grupos electrón-dadores (**50n**). En cambio, la introducción de grupos electrón-atractores

(50o) o halógenos en el anillo aromático (50p) no afecta a la elevada enantioselectividad observada en esta reacción.

3.4.4. Propargilación enantioselectiva sobre *o*-alquinilbenzaldehídos.

En paralelo al estudio de la alilboración anterior, se llevó a cabo la menos estudiada reacción de propargilación, pero no por ello, menos importante. Debido a la enantioselectividad moderada observada en el caso de la propargilación catalizada por (*R*)-TRIP sobre el *o*-vinilbenzaldehído **26a** (ver apartado 3.4.1), se continuó el estudio de esta reacción sobre los *o*-alquinilbenzaldehídos, con el fin de obtener otro tipo de intermedios quirales altamente funcionalizados. En este caso, se obtendrían diinos que podrían participar en otro tipo de procesos intramoleculares.

En primer lugar, como en el caso de la alilboración, se estudió la influencia de la sustitución del triple enlace de los *o*-alquinilbenzaldehídos en la enantioselectividad de la reacción de propargilación catalizada por (*R*)-TRIP. Para ello, se escogieron las condiciones óptimas resultantes del estudio de la reacción de propargilación sobre el *o*-vinilbenzaldehído **26a** (ver apartado 3.4.1) y se aplicaron a distintos *o*-alquinilbenzaldehídos. Los resultados quedan recogidos en la tabla 3.5.



Entrada	R	Producto	Rto. (%) ^a	ee (%) ^b
1	H	51a	75	25
2	Bu	51c	70	28
3	Cy	51d	81	51
4	Ph	51e	90	88

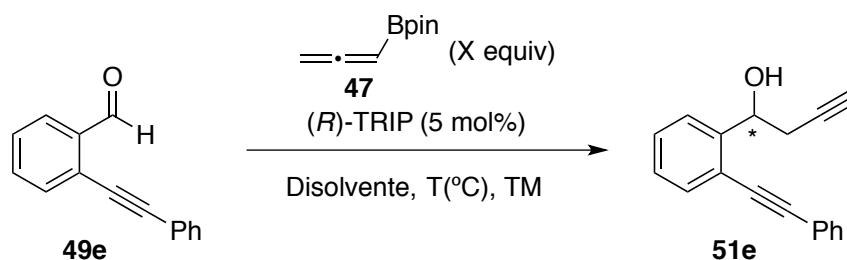
^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Determinado por HPLC.

Tabla 3.5.

Igual que en el caso de la alilboración catalizada por (*R*)-TRIP sobre *o*-vinilbenzaldehídos se pudo racionalizar la enantioselectividad sobre la base de efectos estéricos (representado por su correspondiente valor de A: H (0 kcal/mol) < Bu (\approx 1.80

kcal/mol) < Cy (2.2 kcal/mol) \approx Ph (2.8 kcal/mol) < TIPS), en este caso no se observa una correlación clara entre el tamaño del sustituyente y la enantioselectividad. No obstante, los resultados obtenidos en el caso de los compuestos **49a** y **49e** (Tabla 3.5, entradas 1 y 4, respectivamente) si que se podrían explicar de la misma forma que para la alilboración. En el caso del compuesto **49a**, de nuevo, se observa una baja enantioselectividad que se podría explicar por la mayor acidez del hidrógeno del triple enlace terminal en la posición *orto* (Tabla 3.5, entrada 1). Y en el caso del compuesto **49e**, la reacción de propargilación transcurre con una enantioselectividad prometedora, a pesar de ser el fenilo un grupo aromático relativamente voluminoso ($A = 2.8$ kcal/mol) (Tabla 3.5, entrada 4). Por lo tanto, de nuevo, el grupo fenilo podría interactuar por π -stacking con el esqueleto binaftilo del catalizador, aumentando así la rigidez del estado de transición y resultando en una selectividad mayor a la esperada atendiendo únicamente a factores estéricos.

Después de obtener con el compuesto **49e** una enantioselectividad prometedora en la propargilación con el (*R*)-TRIP, se prosiguió el estudio con la optimización de la reacción. La tabla 3.6 recoge los resultados.



Entrada	X	Disolvente	T (°C)	Rto. (%) ^a	ee (%) ^b
1	2	Ciclohexano	0	99	88
2	2	Tolueno	-30	81	91
3	2	DCM	-30	70	66
4	2	F ₈ -Tolueno	-30	68	54
5	2	Tolueno	-78	60	80
6	1.2	Tolueno	-30	64	94
7	3	Tolueno	-30	73	87

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Determinado por HPLC.

Tabla 3.6.

Además del ciclohexano, también se probaron otros disolventes (Tabla 3.6, entradas 2-4), obteniéndose con el tolueno una leve mejoría de la enantioselectividad acompañada de una notable disminución del rendimiento (Tabla 3.6, entrada 2). Cabe señalar que este resultado no sostiene nuestra hipótesis del π -stacking ya que al ser el tolueno un disolvente aromático, éste podría competir con el grupo fenilo en su interacción con el esqueleto binaftilo del catalizador y por lo tanto, disminuir la enantioselectividad, pero no es el caso. Por lo tanto, en la reacción de propargilación sobre *o*-alquinilbenzaldehídos no está claro el efecto que gobierna la enantioselectividad. Para terminar la optimización, se ajustaron las variables temperatura de la reacción y cantidad del reactivo de propargilación. El uso de temperaturas más bajas no permitió mejorar los resultados (Tabla 3.6, entrada 5). En cuanto a la cantidad del reactivo de propargilación, mientras que el uso de cantidades menores mejora ligeramente la enantioselectividad, a expensas del rendimiento químico (Tabla 3.6, entrada 6), al utilizar cantidades mayores disminuye la enantioselectividad (Tabla 3.6, entrada 7). Por lo tanto, las condiciones de la entrada 6 fueron las escogidas como óptimas.

La configuración absoluta del nuevo estereocentro formado se determinó mediante análisis por difracción de rayos X del compuesto **51e**. Para ello, los monocristales de este compuesto se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución de hexano. El resultado del análisis mostró que la configuración absoluta del nuevo estereocentro es *R* (Figura 3.8).

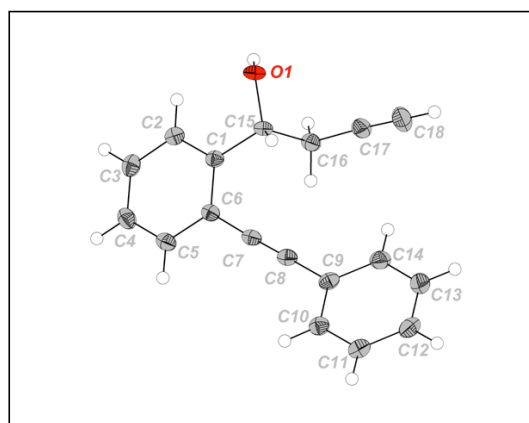
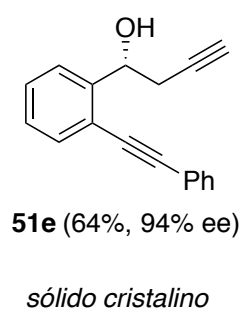
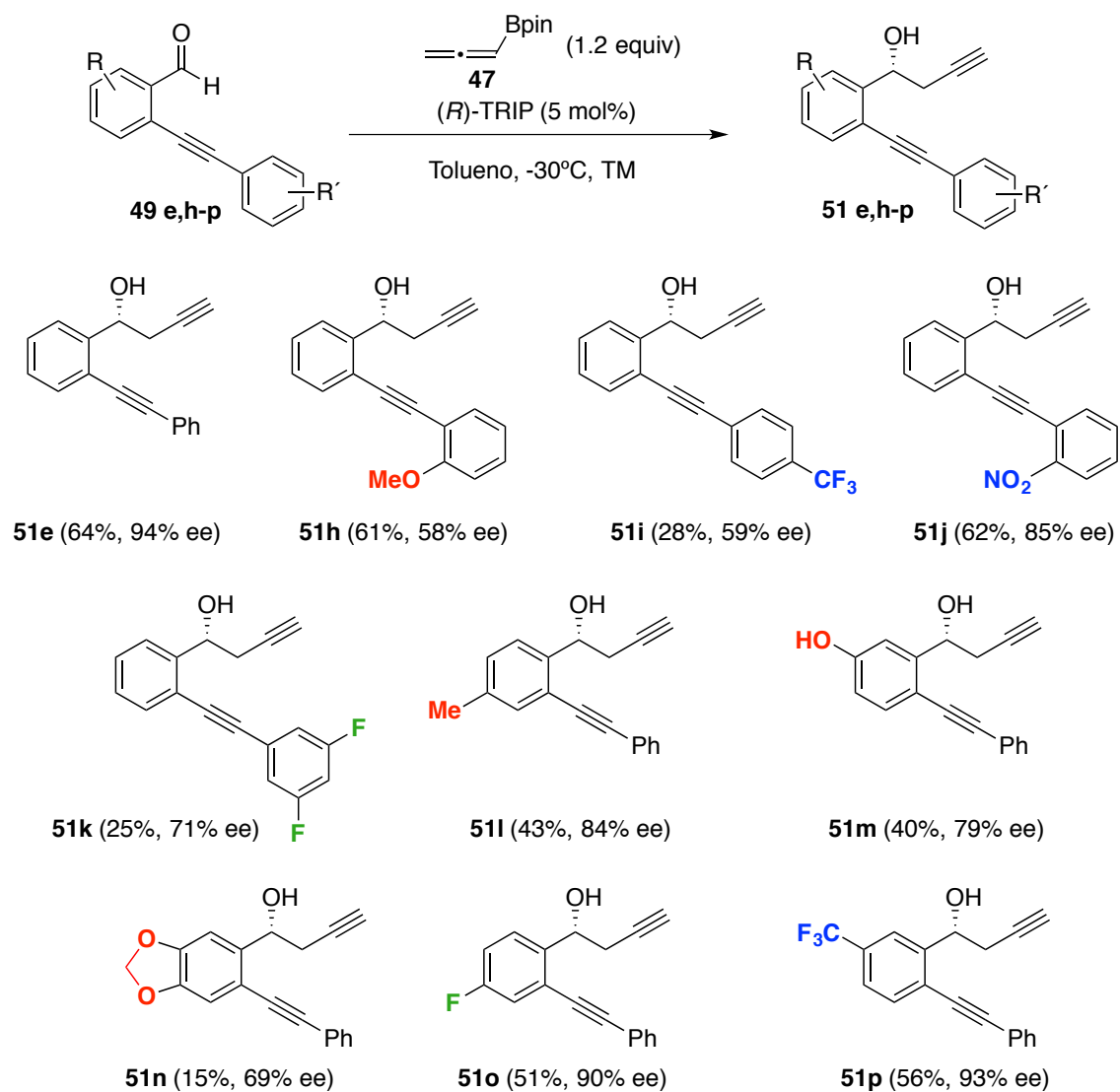


Figura 3.8.

El alcance de la reacción se llevó a cabo aplicando las condiciones óptimas (Tabla 3.6, entrada 6) a una serie de *o*-alquinilbenzaldehídos con distintos sustituyentes en ambos anillos aromáticos (Esquema 3.24).



Esquema 3.24.

Se varió tanto la sustitución del anillo aromático de la posición β del alquino (**51h-k**) como la sustitución del anillo aromático principal (**51l-p**), observándose que la reacción tolera la sustitución en ambos anillos aromáticos aunque en todos los casos, los rendimientos son de bajos a moderados y las enantioselectividades de moderadas a buenas, siendo estos resultados significativamente peores que los correspondientes al estudio análogo sobre la alilboración (ver esquema 3.23).

3.4.5. Síntesis Orientada a la Diversidad a partir de los alcoholes homoalílicos enínicos y alcoholes homopropargilos diénicos.

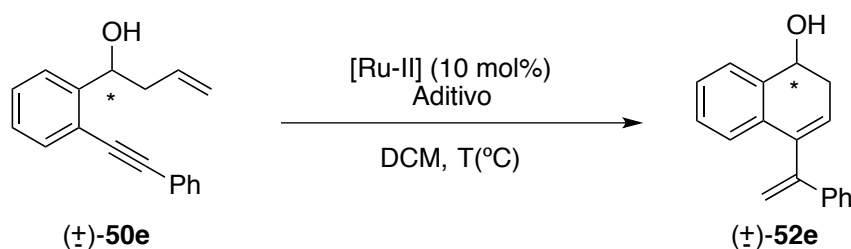
Tanto el estudio de la optimización y alcance de la reacción de alilboración enantioselectiva catalizada por (*R*)-TRIP a partir de *o*-alquinilbenzaldehídos como el estudio análogo de la reacción de propargilación ha permitido la síntesis asimétrica de

alcoholes homoalílicos y homopropargílicos *o*-sustituídos por un triple enlace. Como ya hemos mencionado en el apartado 3.1, debido a su alta funcionalización, éstos serían adecuados para la síntesis orientada a la diversidad dentro de la estrategia “construye/acopla/empareja”.

En primer lugar, se estudió la reactividad del alcohol homoalílico enínico **50e**; concretamente, este compuesto presenta 3 grupos funcionales distintos, los cuales podrían participar en una amplia variedad de transformaciones intramoleculares; comenzamos este estudio con la metátesis por cierre de anillo de eninos (RCEYM).

3.4.5a. RCEYM.

Para llevar a cabo dicha reacción, se probaron distintas condiciones sobre el compuesto **50e**, resultados que se recogen en la Tabla 3.7. Para simplificar este estudio, se partió del compuesto **50e** racémico.



Entrada	T (°C)	Aditivo	Tiempo (h)	Rto. (%) ^a
1	t.a.	-	24	10
2	45	-	12	20
3	45	etileno	24	47
4	45	1,7-octadieno	24	41 ^b
5	45	1,7-octadieno	16	76 ^c
6	90 (m.o.)	1,7-octadieno	3	57

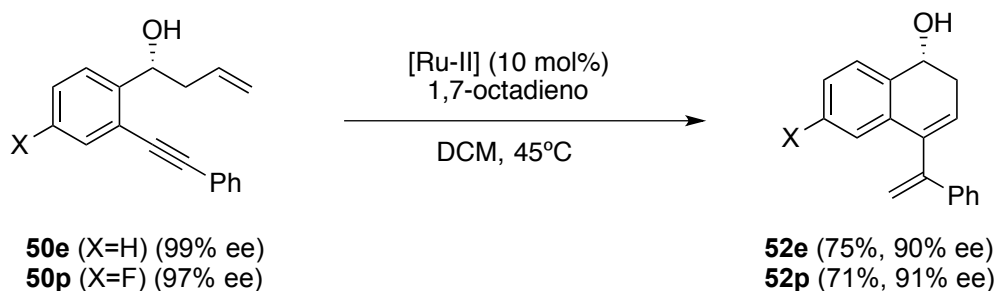
^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Reacción llevada a cabo a reflujo. ^c Reacción llevada a cabo en tubo sellado

Tabla 3.7.

Como punto de partida de la optimización, se escogieron las condiciones de reacción descritas por Pérez-Castells para sustratos de partida estructuralmente muy relacionados (catalizador de Grubbs de 2^a generación [Ru-II], DCM) (Esquema 3.10).²³⁶ Se empezó probando la reacción a temperatura ambiente pero se recupera mayoritariamente el sustrato de partida acompañado de una pequeña cantidad del

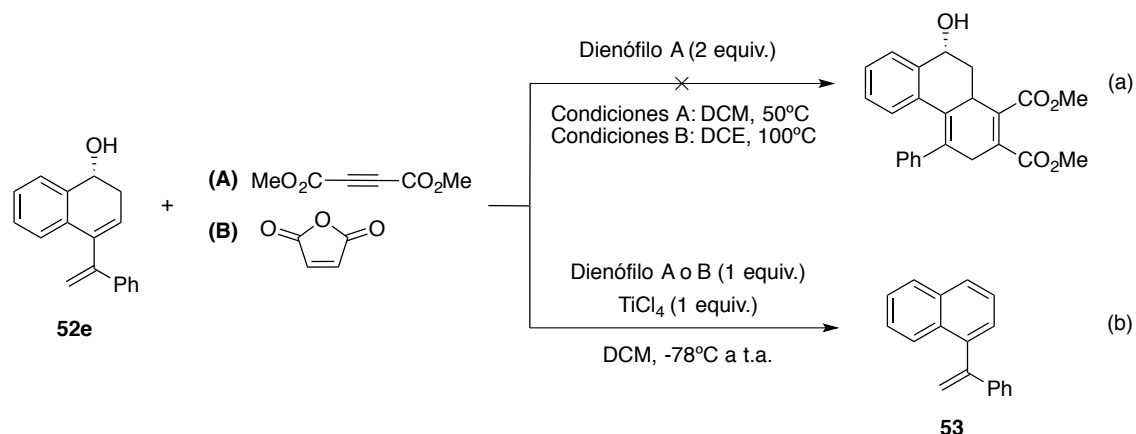
producto de metátesis (Tabla 3.7, entrada 1). El incremento de la temperatura de reacción permite mejorar la reactividad pero el rendimiento sigue siendo bajo (Tabla 3.7, entrada 2). A continuación, se comprobó el efecto beneficioso del uso de una atmósfera de etileno en la RCEYM,²³⁷ observándose una clara mejoría del rendimiento de reacción (Tabla 3.7, entrada 3). También, se probó el uso del 1,7-octadieno como fuente de etileno *in situ*:²³⁸ mientras que la reacción llevada a cabo bajo una presión de nitrógeno positiva da lugar a resultados similares (Tabla 3.7, entrada 4), en un tubo sellado el rendimiento de la reacción mejora considerablemente obteniéndose un 76% (Tabla 3.7, entrada 5). Con el objetivo de disminuir los tiempos de reacción, se probó el uso de la irradiación por microondas pero no se consiguieron mejores resultados (Tabla 3.7, entrada 6).

A continuación, se probaron las condiciones de reacción optimizadas (Tabla 3.7, entrada 5) sobre los compuestos enantioméricamente enriquecidos **50e** y **50p**, obteniéndose los productos esperados con buen rendimiento aunque con una ligera pérdida del exceso enantiomérico (Esquema 3.25).



Esquema 3.25.

Los 1,3-dienos **52e,p** resultantes de la RCEYM son sustratos adecuados para la reacción de Diels-Alder. Por lo tanto, en un intento por incrementar aún más la complejidad molecular de éstos, se probó la reacción de Diels-Alder intermolecular con los dienófilos simétricos **A** y **B** a través de la cual, el dieno **52e** generado en la RCEYM daría lugar a otros sistemas policíclicos (Esquema 3.26).



Esquema 3.26.

En primer lugar, se probó la reacción de Diels-Alder con 2 equivalentes del dienófilo **A** en las condiciones A y B pero se recupera el sustrato de partida (Esquema 3.26, ecuación a). Por lo tanto, se intentaron las condiciones descritas por Pérez-Castells para compuestos estructuralmente muy relacionados, en las que utilizan el dienófilo **B** y un equivalente de ácido de Lewis como cocatalizador.²³⁶ Sin embargo, en el caso del compuesto **52e**, se observa la aromatización del producto dando lugar al compuesto **53** (Esquema 3.26, ecuación b). Este hecho ya había sido observado dada la gran tendencia de este tipo de compuestos a aromatizar mediante deshidratación en condiciones ácidas (ver esquema 2.32, capítulo 2). No obstante, una posible explicación para la baja reactividad de estos dienos en procesos de Diels-Alder sea su dificultad para adquirir la disposición *s-cis* requerida por impedimento estérico entre los hidrógenos *orto* del fenilo y del anillo aromático del espaciador (Figura 3.9).

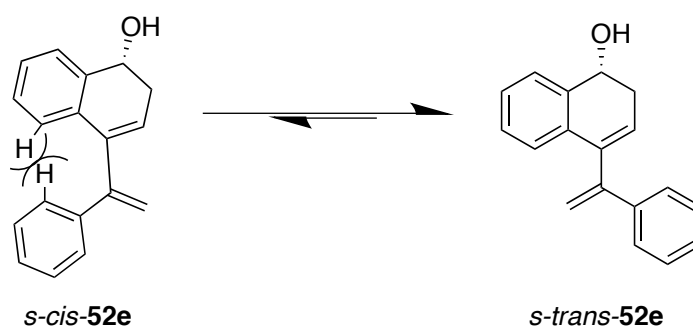
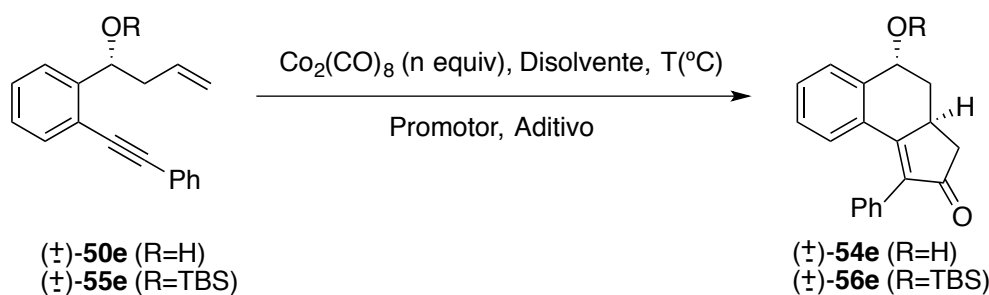


Figura 3.9.

3.4.5b. Reacción de Pauson-Khand.

El estudio de la diversificación molecular a partir del sustrato modelo altamente funcionalizado **50e** prosiguió con otra reacción típica de eninos: la reacción de Pauson-Khand intramolecular. Los resultados de este estudio quedan recogidos en la tabla 3.8.



Entrada	R	n	Disolvente	T(°C)	Promotor	Aditivo	Rto. (%) ^a	r.d. ^b
1	H	1	Tolueno	t.a./80	DMSO	-	76	7:1
2	H	1	DCM	t.a.	NMO	-	78	9:1
3	H	0.2	DCE	80	CO	-	-	-
4	H	0.2	Tolueno	65	CO	TM	85	6:1
5	H	0.2	DCE	65	CO	TM	76	7:1
6	TBS	1	DCM	t.a.	NMO	-	85	>20:1

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b Determinado en el espectro de RMN de ¹H.

Tabla.3.8.

Como primera aproximación, se llevó a cabo la reacción en condiciones estequiométricas en tolueno a temperatura ambiente para formar el complejo cobalto-hexacarbonilalquino, y a continuación, a 80°C utilizando DMSO como promotor (Tabla 3.8, entrada 1). De esta forma, se obtiene el producto deseado **54e** con buen rendimiento pero moderada diastereoselectividad. Con el objetivo de mejorar la relación diastereomérica, se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente en DCM utilizando NMO como promotor, resultando en una mejora de la diastereoselectividad manteniendo el buen rendimiento (Tabla 3.8, entrada 2). Posteriormente, se intentó la reacción en condiciones catalíticas. Para ello, se utilizaron cantidades catalíticas de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ bajo atmósfera de CO^{250} pero se recuperó el sustrato de partida (Tabla 3.8, entrada 3). Por lo tanto, se probaron las condiciones descritas por Pérez-Castells en las que se utiliza tamiz molecular como adsorbente de CO^{224} tanto en tolueno como en DCE (Tabla 3.8, entradas 4 y 5, respectivamente), alcanzando el producto deseado con buen rendimiento pero aún moderada enantioselectividad. Por último, el uso de un grupo protector voluminoso para el alcohol en las condiciones óptimas (Tabla 3.8,

²⁵⁰ K. Hiroi, T. Watanabe, R. Kawagishi, I. Abe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 797.

entrada 2) permitió obtener un buen diastereocontrol en la reacción de Pauson-Khand intramolecular (Tabla 3.8, entrada 6).

La configuración relativa del nuevo estereocentro formado en el compuesto **56e** se determinó mediante un experimento de NOE con irradiación selectiva del protón en posición cabeza de puente a 3.53 ppm al que hemos llamado H_a . En la Figura 3.10, se exponen los valores de los desplazamientos de los protones más significativos del espectro de ^1H -RMN del compuesto **56e** (además de los valores de acoplamiento J que son decisivos para la asignación de señales) y las interacciones NOE observadas al irradiar H_a .

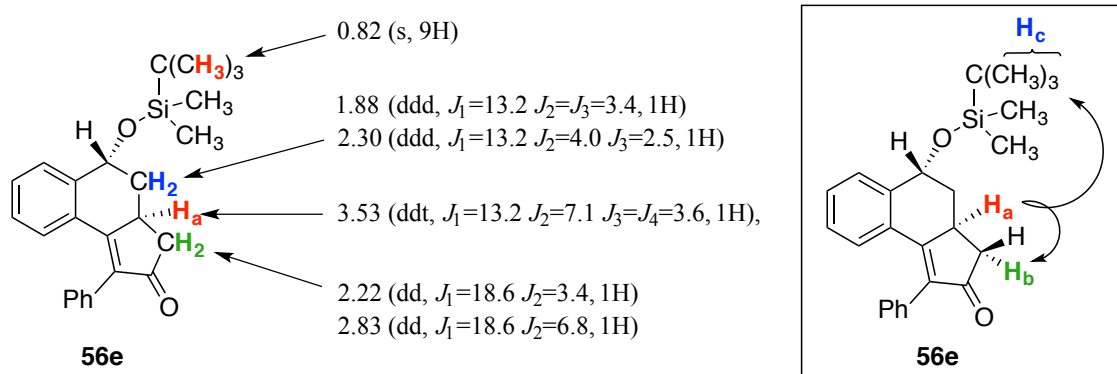
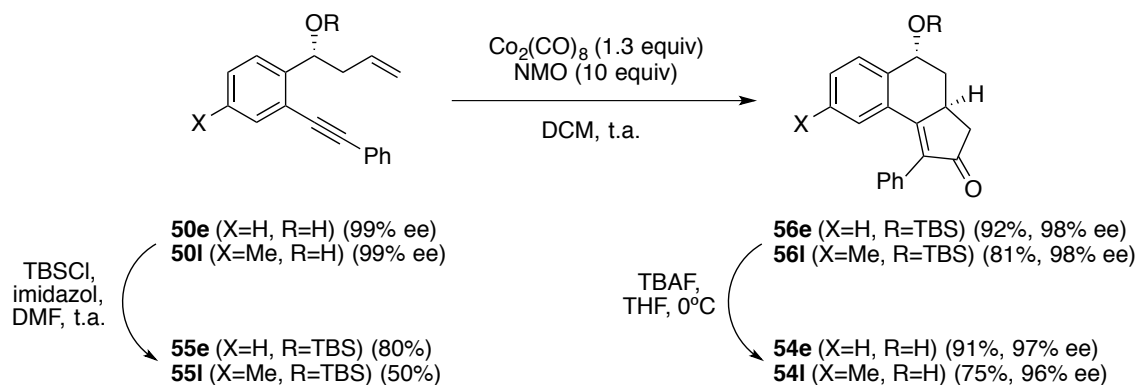


Figura 3.10.

Al irradiar el protón en cabeza de puente H_a , se observan señales claras de interacciones NOE únicamente con uno de los protones del metileno vecinal al que hemos llamado H_b y con los protones del *terc*-butilo a los que hemos llamado H_c . De la interacción NOE entre los protones H_a y H_c , podemos deducir que ambos protones se encuentran en posición *sin* ya que se encuentran lejos en el espacio y la única manera en la que podría existir una interacción de tipo NOE, es que estuviesen del mismo lado respecto del plano del anillo. Este resultado concuerda con la configuración relativa observada en la reacción de Pauson-Khand de compuestos estructuralmente relacionados.²⁵¹

Tras el estudio anterior de la reacción de Pauson-Khand sobre el compuesto **50e**, se probaron las condiciones óptimas de reacción (Tabla 3.8, entrada 6) sobre los compuestos enantioméricamente enriquecidos (Esquema 3.27).

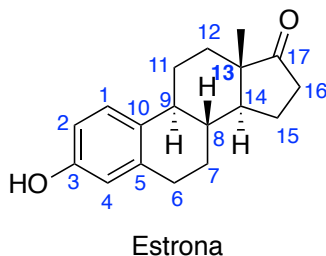
²⁵¹ a) J. Blanco-Urgoiti, L. Casarrubios, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5763; b) A. Patin, P. Belmont, *Synthesis* **2005**, 2400.



Esquema 3.27.

Partiendo de los compuestos enantioméricamente puros **50e** y **50l**²⁵², se protegió el alcohol con el grupo voluminoso *tert*-butildimetilsililo para dar lugar a los compuestos **55e** y **55l**, los cuales fueron sometidos a las condiciones óptimas para la reacción de Pauson-Khand. De esta forma, se obtuvieron los productos **56e** y **56l** como un único diastereoisómero, manteniendo la información quiral del sustrato de partida. Por último, la eliminación del grupo protector transcurre sin pérdidas de pureza óptica, accediendo así a los productos de Pauson-Khand **54e** y **54l** enantioméricamente puros.

Si nos fijamos en el esqueleto de los esteroides, como por ejemplo, la *estrona* (Esquema 3.28), muchos de ellos poseen un metilo en la posición 13.

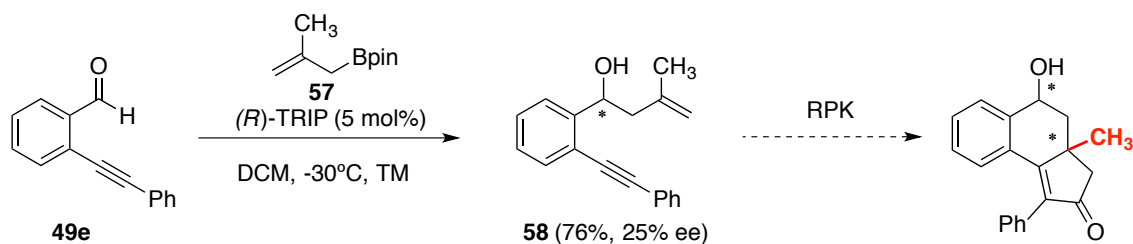


Esquema 3.28.

Es por ello que se intentó llevar a cabo la *meta*-alilboración enantioselectiva sobre el compuesto **49e** ya que la posterior Pauson-Khand intramolecular daría lugar a un esqueleto interesante desde el punto de vista biológico (Esquema 3.29). Así, se utilizaron las condiciones óptimas de la reacción de alilboración con (*R*)-TRIP sobre el

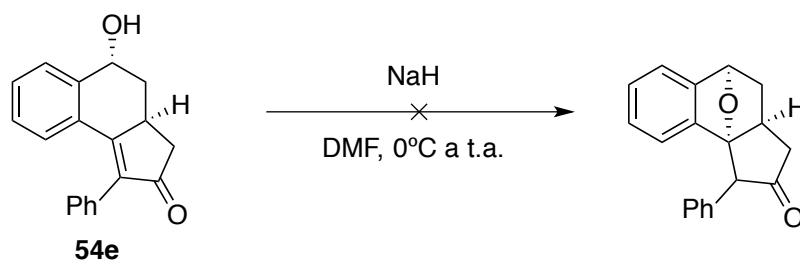
²⁵² Originalmente, la reacción de alilboración enantioselectiva sobre el compuesto **48l** dio lugar a **49l** con un exceso enantiomérico de 96%. Sorprendentemente, después de 3 meses, se volvió a medir la enantioselectividad, obteniendo un 99% de ee. Una explicación a este hecho puede ser la auto-desproporción de enantiómeros descrita por Soloshonok. Si bien el punto de ebullición de ambos enantiómeros puros es idéntico, el de un enantiómero puro y el de la mezcla racémica puede no serlo debido a la formación de agregados oligoméricos que en el caso de la mezcla racémica son diastereoisoméricos a los del enantiómero puro. Es un efecto análogo al que permite enriquecer un compuesto ópticamente puro mediante recristalización. Para un trabajo seminal, véase: a) V. A. Soloshonok, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 766; para una revisión bibliográfica, véase: b) J. Han, D. J. Nelson, A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Current Organic Synthesis* **2011**, *8*, 310.

sustrato **49e** (Tabla 3.4, entrada 5); sin embargo, no se obtuvo un buen enantiocontrol en la reacción de *meta*-alilboración.



Esquema 3.29.

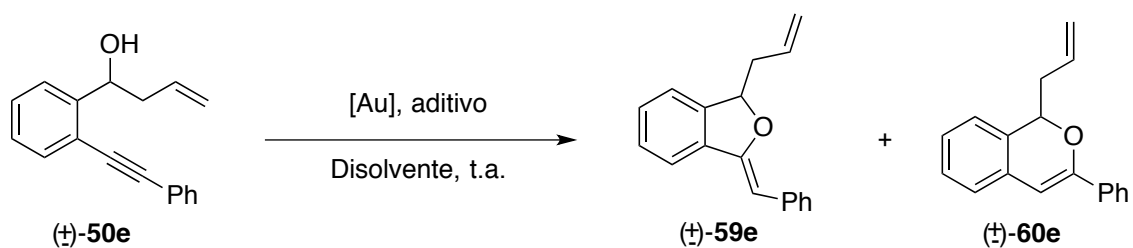
Con el fin de acceder a otro tipo de esqueleto molecular a partir de los productos de Pauson-Khand **54**, se intentó la ciclación intramolecular utilizando el NaH como base para desprotonar el alcohol (Esquema 3.30). Sin embargo, se recuperó el sustrato de partida, posiblemente debido a la extrema rigidez del compuesto **54e** y por lo tanto, dicho proceso conlleva un elevado coste de energía ya que el grupo OH y la enona se encuentran lejos en el espacio.



Esquema 3.30.

3.4.5c. Hidroalcoxilación intramolecular.

A continuación, se estudió la hidroalcoxilación intramolecular catalizada por oro del triple enlace (Tabla 3.9). Para ello, se probaron distintas especies de oro.



Entrada	[Au]	Aditivo	Disolvente	59e (%) ^a	60e (%) ^a
1	AuCl ₃	-	MeOH	n.d. ^b	n.d.
2	PPh ₃ AuCl	AgOTf	DCM	65	20

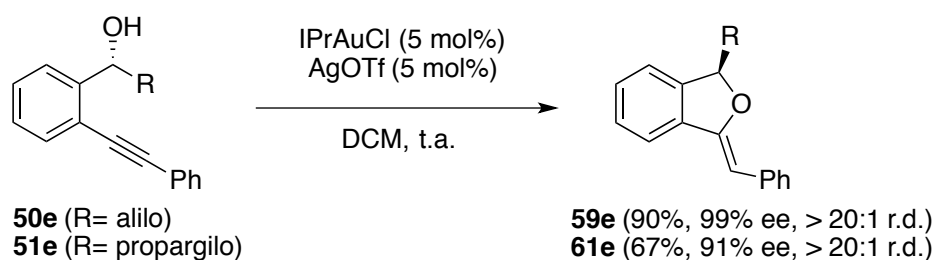
3	IPrAuCl	AgOTf	DCM	95	4
4	SPhosAuNTf ₂	-	DCM	70	20

^a Rendimiento de producto aislado mediante cromatografía de columna. ^b No determinado.

Tabla 3.9.

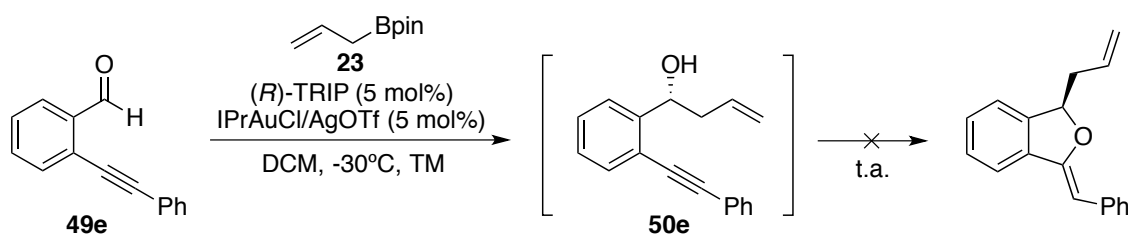
Para empezar, se probó la reacción utilizando una especie de oro (III) (Tabla 3.9, entrada 1) y una especie de oro (I) catiónica generada *in situ* mediante tratamiento con una sal de plata (Tabla 3.9, entrada 2), obteniéndose mejores resultados con la especie de oro (I). Sin embargo, en ambos casos se observa una mezcla de los ciclos 5-*exo* **59e** y 6-*endo* **60e**. Con el objetivo de evaluar su efecto en la regioselectividad, se probaron otras especies de oro (I) catiónicas: el IPrAuCl con un ligando de tipo carbeno *N*-heterocíclico (Tabla 3.9, entrada 3) y una especie de oro (I) con un ligando biarilfosfina voluminoso (Sphos) que había resultado ser el catalizador óptimo en un trabajo previo en nuestro grupo^{246c} (Tabla 3.9, entrada 4). En ambos casos, se consiguió mejorar los resultados, siendo más notable el efecto observado en la regioselectividad con el catalizador de tipo carbeno (Tabla 3.9, entrada 3).

Una vez optimizada la reacción, se aplicaron las condiciones óptimas (Tabla 3.9, entrada 3) a los compuestos **50e** y **51e** enantioméricamente puros observándose un único diastereoisómero, conservando la pureza óptica durante la reacción de hidroalcoxilación intramolecular catalizada por oro (Esquema 3.31).



Esquema 3.31.

Como ya se mencionó en el apartado 2.2.2, se ha demostrado la compatibilidad entre los catalizadores de oro y los ácidos BINOL fosfóricos,¹¹⁸ por lo que se pensó que la secuencia alilboración enantioselectiva/hidroalcoxilación intramolecular catalizada por oro podría llevarse a cabo en condiciones de *relay catalysis* de forma análoga a la metodología alilboración enantioselectiva/RCM descrita en el capítulo 2; esta posibilidad se estudió utilizando las condiciones de reacción de la entrada 3 (Tabla 3.9).

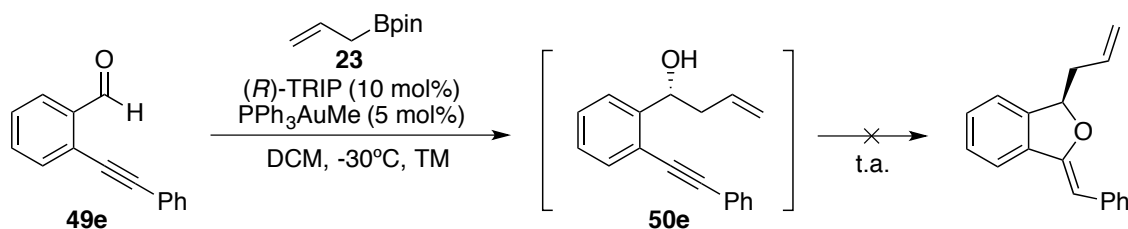


Esquema 3.32.

La reacción de alilboración catalizada por *(R)*-TRIP en presencia del complejo de oro catiónico (previamente preformado) transcurrió en una hora a -30°C. Una vez consumido el sustrato de partida, se permite alcanzar la temperatura ambiente para que pueda tener lugar la siguiente reacción. Sin embargo, mientras que la reacción de hidroalcoxilación por pasos transcurre en pocos minutos, en condiciones de *relay catalysis*, tras una hora de reacción, el alcohol homoalílico intermedio se descompone. Por lo tanto, se podría pensar que el origen de tal descomposición es debido a la especie de plata.

Para tratar de evitar el uso de la plata y por lo tanto, la descomposición del alcohol homoalílico intermedio, se probaron otras condiciones en las que el propio ácido BINOL fosfórico quiral genera la especie de oro catiónica.²⁵³ Para ello, se utiliza un sistema catalítico combinado generado *in situ* a partir de PPh₃AuMe y un ácido fosfórico quiral.^{253a} Al protonarse el complejo de oro en presencia del ácido, se forma el oro catiónico liberándose metano como subproducto, el cual no interferiría en nuestra reacción. De esta forma, al consumirse un equivalente del ácido BINOLfosfórico para generar el oro catiónico, se ha de utilizar 10 mol% del ácido.

Al llevar a cabo la reacción de *relay catalysis* en estas condiciones (Esquema 3.33), se evita la descomposición del alcohol homoalílico intermedio pero la reacción de hidroalcoxilación no tiene lugar, recuperándose el intermedio de reacción **50e**.



Esquema 3.33.

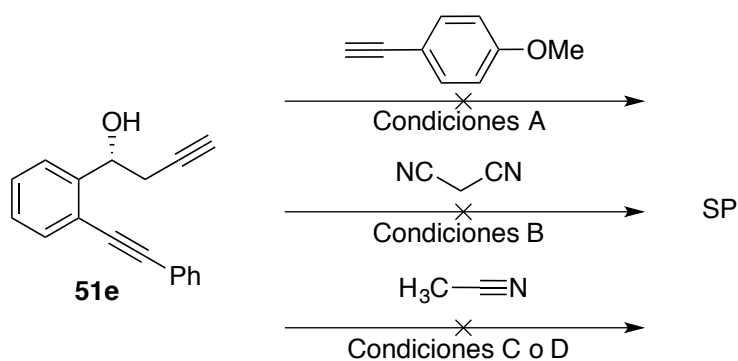
²⁵³ Para ejemplos recientes del empleo de ácidos BINOL fosfóricos para la formación de especies de oro catiónicas, véanse: a) H. Wu, Y.-P. He, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 460; b) J. Calleja, A. B. González-Pérez, A. R. de Lera, R. Álvarez, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 996.

3.4.5d. Otras aplicaciones.

• Cicloadición [2+2+2]:

Debido al alto grado de funcionalización del producto **51e** resultante de la reacción de propargilación sobre el compuesto **49e**, éste podría participar en otras transformaciones intramoleculares, además de la hidroalcoxilación intramolecular (ver Esquema 3.31).

Al ser el compuesto **51e** un diino, se probó la reacción de cicloadición de diinos [2+2+2] catalizada por distintos metales de transición²⁵⁴ pero en todos los casos se recupera el sustrato de partida (Esquema 3.34).



Condiciones A: [Ru-I], DCM, reflujo

Condiciones B: [Ru-III], DCE, 90°C

Condiciones C: Ni(COD)₂ (3 mol%), Xantphos (3 mol%), tolueno, t.a.

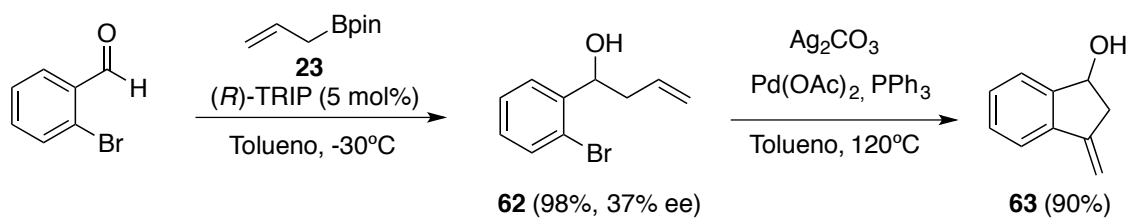
Condiciones D: Ni(COD)₂ (5 mol%), IMes (10 mol%), tolueno, t.a.

Esquema 3.34.

• Heck intramolecular:

Después de haber estudiado en los capítulos 2 y 3 el uso de aldehídos *o*-funcionalizados (*o*-vinil y *o*-alquínil, respectivamente) sintetizados a partir de *o*-bromobenzaldehídos, nos planteamos utilizar éste como sustrato para la alilboración ya que por si solo es un sustrato de partida *o*-funcionalizado interesante que daría lugar a intermedios altamente funcionalizados que podrían participar, por ejemplo, en una reacción de Heck intramolecular (Esquema 3.35). Por lo tanto, se llevó a cabo la alilación del *o*-bromobenzaldehído que transcurre con baja enantioselectividad. De este modo, el derivado de indano **63** obtenido mediante la subsiguiente reacción de Heck intramolecular, no se pudo obtener de forma enantiopura.

²⁵⁴ Condiciones A: a) W. Yuan, Y. Wei, M. Shi, *ChemistryOpen* **2013**, 2, 63; Condiciones B: b) S. Medina, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4982; Condiciones C: c) P. Kumar, S. Prescher, J. Louie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10694; Condiciones D: d) R. M. Stolley, M. T. Maczka, J. Louie, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3815.



Esquema 3.35.

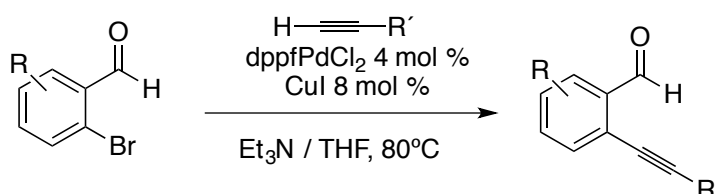
3.4.6. Conclusiones.

- Se ha realizado un estudio para evaluar la influencia de la sustitución del triple enlace de los *o*-alquinilbenzaldehídos en la enantioselectividad de la alilboración catalizada por el (*R*)-TRIP; de dicho estudio, se han extraído las siguientes conclusiones: a) el exceso enantiomérico del producto obtenido correlaciona inversamente con el volumen estérico del sustituyente del triple enlace excepto cuando este es H ó fenilo; b) únicamente los sustratos que presentan un triple enlace sustituido con un grupo aromático dan lugar a buenas enantioselectividades.
- Sobre el sustrato modelo **49e** (aquel que presenta el triple enlace sustituido con un resto fenilo), se ha optimizado la reacción de alilboración catalizada por (*R*)-TRIP. Posteriormente, se ha estudiado el alcance de esta reacción, obteniéndose así, una pequeña quimioteca de compuestos quirales altamente funcionalizados.
- En paralelo, se desarrolló un estudio análogo de la reacción de propargilación catalizada por (*R*)-TRIP sobre *o*-alquinilbenzaldehídos. Al igual que en el caso de la alilboración, se llevó a cabo la optimización sobre el *o*-alquinilbenzaldehído sustituido con fenilo **49e** y, a continuación, se estudió el alcance de la reacción.
- Por último, sobre algunos de los productos obtenidos, se ha llevado a cabo con éxito la RCEYM, la reacción de Pauson-Khand y la hidroalcoxilación intramolecular catalizada por oro, accediendo así a diversos esqueletos moleculares de forma estereoselectiva.

3.5. PARTE EXPERIMENTAL

3.5.1. Síntesis de los sustratos de partida **49a,c-g**.

Los sustratos de partida **49a,c-p** se sintetizaron a partir de los correspondientes *o*-bromobenzaldehídos a través de una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira.



Procedimiento general A para la reacción de Sonogashira:

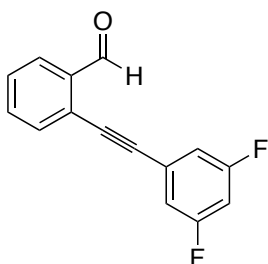
A una disolución del correspondiente *o*-bromobenzaldehído en Et₃N:THF en proporción 10:1 (0.5M), se adicionó el correspondiente alquino (1.3 equiv.), CuI (15 mol%) y (dppf)PdCl₂ (10 mol %). La mezcla de reacción se agitó a 80°C siguiendo el avance de la reacción por cromatografía de capa fina (CCF). Cuando desaparece el sustrato de partida (aproximadamente 2-3 horas), se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

Los compuestos **49a-j,l-o** ya han sido descritos anteriormente siguiendo la misma metodología.²⁵⁵

*Síntesis de 2-((3,5-difluorofenil)etnil)benzaldehído (**49k**).*

49k se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del *o*-bromobenzaldehído (500 mg, 2.7 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose mg (65%) de un sólido blanco.

²⁵⁵ **49a, e, f, l, n:** a) J. H. Park, S. V. Bhilare, S. W. Youn, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2228. **49c, m:** b) G. Dyker, W. Stirner, G. Henkel, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1433. **49d:** c) A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlich, M. Wietek, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456. **49g:** d) M. Schmitt, C. Vavilala, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4865. **49h:** e) M. Alfonsi, M. Dell'Acqua, D. Facoetti, A. Arcadi, G. Abbiati, E. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2852. **49i:** f) N. T. Patil, A. K. Mutyala, P. G. V. V. Lakshmi, P. V. K. Raju, B. Sridhar, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1999. **49j:** g) M. Saifuddin, S. Samala, D. G. Venkata Krishna, B. Kundu, *Synthesis* **2013**, *45*, 1553. **49o:** h) N. T. Patil, A. K. Mutyala, P. G. V. V. Lakshmi, P. V. K. Raju, B. Sridhar, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1999.

2-((3,5-Difluorofenil)etnil)benzaldehído (49k):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₈ F ₂ O
Masa molecular (g/mol):	242.22
Rendimiento (%):	65
Punto de fusión (°C):	63-65

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

6.85 (tt, $J_1=8.9$ $J_2=2.3$, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 1H), 10.57 (d, $J=0.8$, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-109.5 (m).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

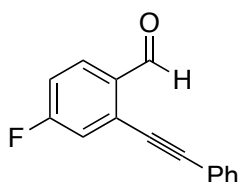
86.8 (C), 93.6 (t, $^4J_{CF}=4.0$, C), 105.2 (t, $^2J_{CF}=25.3$, CH), 114.6 (d, $^2J_{CF}=17.9$, CH), 114.7 (d, $^2J_{CF}=17.8$, CH), 125.0 (t, $^3J_{CF}=11.5$, C), 125.5 (C), 127.7 (CH), 129.3 (CH), 133.4 (CH), 133.8 (CH), 136.0 (C), 162.7 (d, $^1J_{CF}=249.4$, C), 162.8 (d, $^1J_{CF}=249.6$, C), 191.0 (CH).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₅H₈F₂O [M+H]⁺: 243.0616, encontrada: 243.0614.

Síntesis de 4-fluoro-2-(feniletinil)benzaldehído (49p).

49p se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del 2-bromo-4-fluorobenzalaldehído (500 mg, 2.5 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 400 mg (73%) de un sólido blanco.

4-Fluoro-2-(feniletinil)benzaldehído (48p):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₉ FO
Masa molecular (g/mol):	224.23
Rendimiento (%):	73
Punto de fusión (°C):	34-36

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

7.11-7.18 (m, 1H), 7.32 (dd, $J_1=9.0$ $J_2=2.5$, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.98 (dd, $J_1=8.7$ $J_2=5.9$, 1H), 10.57 (d, $J=0.8$, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-103.3 (td, $^3J_{\text{FH}}=8.4$ $^4J_{\text{FH}}=6.1$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

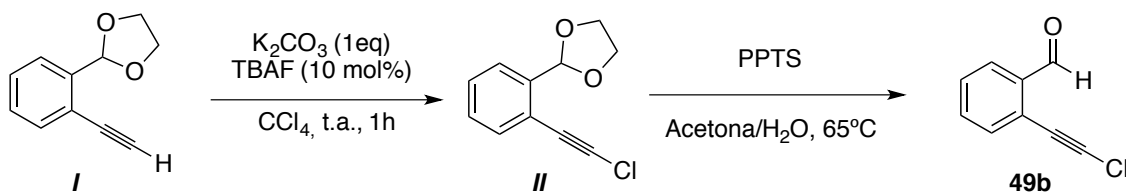
83.7 (d, $^4J_{\text{CF}}=3.1$, C), 97.4 (C), 116.5 (d, $^2J_{\text{CF}}=22.2$, CH), 119.7 (d, $^2J_{\text{CF}}=23.4$, CH), 121.8 (C), 128.6 (2xCH), 129.3 (C), 129.4 (CH), 130.1 (d, $^3J_{\text{CF}}=10.3$, CH), 131.8 (2xCH), 132.6 (d, $^4J_{\text{CF}}=3.1$, C), 165.7 (d, $^1J_{\text{CF}}=257.0$, C), 190.0 (CH).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 225.0710, encontrada: 225.0707.

3.5.2. Síntesis del sustrato de partida 49b.

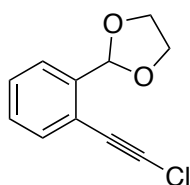
El compuesto **49b** se sintetizó mediante la siguiente secuencia sintética partiendo del compuesto **I** que ya ha sido descrito anteriormente.²⁵⁶



Procedimiento B para la reacción de cloración:

A una disolución del compuesto **I** (200 mg, 1.15 mmol) en CCl_4 (2M), se adicionó K_2CO_3 (1 equiv.) y TBAF (10 mol%). Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajeron tres veces la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando hexano:AcOEt en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 230 mg (96%) de un aceite incoloro.

2-(2-(Cloroetil)fenil)-1,3-dioxolano (II):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}_2$
Masa molecular (g/mol):	208.64
Rendimiento (%):	96

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm):

3.98-4.10 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 7.23-7.49 (m, 4H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

²⁵⁶ L. Sun, Y. Zhu, P. Lu, Y. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5894.

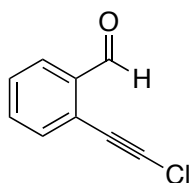
65.6 (2xCH₂), 66.9 (C), 72.2 (C), 101.9 (CH), 121.3 (C), 126.3 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 133.1 (CH), 139.7 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₉ClO₂ [M+H]⁺: 209.0364, encontrada: 209.0360.

Procedimiento C para la reacción de desprotección:

A una disolución del compuesto **II** (100 mg, 0.48 mmol) en una mezcla de acetona/agua en proporción 10:1 (0.1M), se adicionó PPTS (20 mol%) y se calentó a 65°C durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina la acetona a vacío, se diluye con acetato de etilo y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando hexano:AcOEt en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 75 mg (95%) de un sólido amarillo.

2-(Cloroetil)benzaldehído (49b):

Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₉ H ₅ ClO
Masa molecular (g/mol):	164.59
Rendimiento (%):	95
Punto de fusión (°C):	32-34°C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

7.43-7.49 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 1H), 10.46 (d, *J*=0.8, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

65.4 (C), 75.0 (C), 125.5 (C), 127.4 (CH), 128.9 (CH), 133.7 (CH), 133.8 (CH), 136.7 (C), 191.1 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₉H₅ClO [M]⁺: 165.0102, encontrada: 165.0093.

3.5.3. Síntesis asimétrica de los alcoholes 50a-p.*Procedimiento general D para la reacción de alilboración enantioselectiva:**Condiciones D1:*

A una disolución del correspondiente *o*-alquinilbenzaldehído **49a-p** en tolueno (0.1M), se añadió (*R*)-TRIP (5 mol%) y se enfrió la mezcla de reacción a -30°C, seguido de la adición del éster alilborónico derivado del pinacol **23** (1.2 equiv). Una vez consumido el

intermedio de la reacción (aproximadamente una hora), se evaporan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente. El exceso enantiomérico del correspondiente alcohol homoalílico **50a-p** se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 98:2 como eluyente y 1 mL/min de flujo, salvo cuando se indique lo contrario.

Condiciones D2:

Procedimiento análogo a las condiciones A pero en DCM.

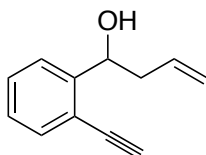
Condiciones D3 (óptimas):

Procedimiento análogo a las condiciones A pero en DCM y adicionando tamiz molecular activado de 5Å (50 mg / 0.1 mmol de **49**) antes de añadir el éster alilborónico derivado del pinacol **23**.

Síntesis de 1-(2-etinilfenil)but-3-en-1-ol (**50a**):

50a se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D2) partiendo de **49a** (20 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 24 mg (91%) de un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.²⁵⁷ El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99.5:0.5 como eluyente y 0.8 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 49.3 min, tr (menor.)= 46.1 min.

1-(2-Etinilfenil)but-3-en-1-ol (**50a**):

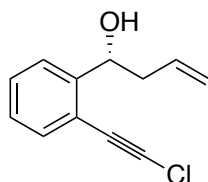


Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₁₂ O
Masa molecular (g/mol):	172.23
Rendimiento (%):	91
Exceso enantiomérico (%):	62

²⁵⁷ J. Blanco-Urgoiti, D. Abdi, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron* **2008**, 64, 67.

Síntesis del (R)-1-(2-(cloroetil)fenil)but-3-en-1-ol (50b):

50b se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D2) partiendo de **49b** (25 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 30 mg (99%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 14.3 min, tr (menor.)= 12.1 min.

(R)-1-(2-(Cloroetil)fenil)but-3-en-1-ol (50b):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₁₁ ClO
Masa molecular (g/mol):	206.67
Rendimiento (%):	99
Exceso enantiomérico (%):	90
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +79.7 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión:	39-41 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.10-2.13 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 1H), 5.13-5.21 (m, 3H), 5.87 (dddd, $J_1=17.0$ $J_2=10.4$ $J_3=7.7$ $J_4=6.5$, 1H), 7.22 (td, $J_1=7.5$ $J_2=1.4$, 1H), 7.37 (td, $J_1=7.6$ $J_2=1.4$, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

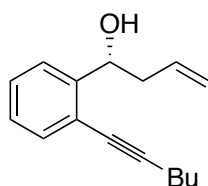
42.9 (CH₂), 61.2 (C), 71.0 (CH), 72.62 (C), 118.5 (CH₂), 119.4 (C), 125.3 (CH), 127.1 (CH), 129.0 (CH), 132.7 (CH), 134.4 (CH), 146.3 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₂H₁₁ClO [M-OH]⁺: 189.0466, encontrada: 189.0455.

Síntesis del (R)-1-(2-(hex-1-in-1-il)fenil)but-3-en-1-ol (50c):

50c se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D1) partiendo de **49c** (25 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 23 mg (78%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 0.8 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 30.7 min, tr (menor.)= 18.1 min.

(R)-1-(2-(Hex-1-in-1-il)fenil)but-3-en-1-ol (50c):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₂₀ O
Masa molecular (g/mol):	228.33
Rendimiento (%):	79
Exceso enantiomérico (%):	78

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

0.96 (t, *J*=7.2, 3H), 1.43-1.65 (m, 4H), 2.20 (s a, OH), 2.39-2.49 (m, 3H), 2.61-2.70 (m, 1H), 5.13-5.21 (m, 3H), 5.80-5.94 (m, 1H), 7.19 (td, *J*₁=7.5 *J*₂=1.4, 1H), 7.29 (td, *J*₁=7.6 *J*₂=1.5, 1H), 7.38 (dd, *J*₁=7.5 *J*₂=1.5, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

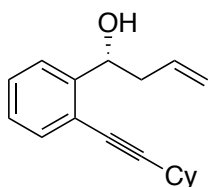
13.6 (CH₃), 19.2 (CH₂), 22.0 (CH₂), 30.8 (CH₂), 42.6 (CH₂), 71.3 (CH), 78.2 (C), 95.8 (C), 118.0 (CH₂), 121.2 (C), 125.1 (CH), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 132.2 (CH), 134.8 (CH), 145.4 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₆H₂₀O [M-OH]⁺: 211.1481, encontrada: 211.1476.

Síntesis del 1-(2-(ciclohexiletinil)fenil)but-3-en-1-ol (50d):

50d se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D2) partiendo de **49d** (25 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 30 mg (98%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99.1:0.9 como eluyente y 0.8 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 26.1 min, tr (menor.)= 16.3 min.

(R)-1-(2-(Ciclohexiletinil)fenil)but-3-en-1-ol (50d):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₂ O
Masa molecular (g/mol):	254.37
Rendimiento (%):	98
Exceso enantiomérico (%):	76

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.27-1.34 (m, 3H), 1.44-1.53 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 2H), 2.21 (s a, OH), 2.32-2.43 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 5.06-5.15 (m, 3H), 5.73-5.87 (m, 1H), 7.12 (td, *J*₁=7.5 *J*₂=1.4, 1H), 7.22 (td, *J*₁=7.6 *J*₂=1.5, 1H), 7.31 (dd, *J*₁=7.6 *J*₂=1.3, 1H), 7.40 (dd, *J*₁=7.8 *J*₂=1.3, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

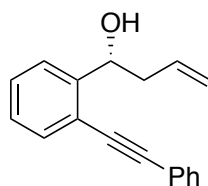
24.8 (2xCH₂), 25.9 (CH₂), 29.7 (CH), 32.6 (2xCH₂), 42.6 (CH₂), 71.4 (CH), 78.2 (C), 99.9 (C), 118.1 (CH₂), 121.2 (C), 125.1 (CH), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 132.1 (CH), 134.9 (CH), 145.4 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₂₂O [M-H]⁺: 253.1587, encontrada: 253.1589.

Síntesis de 1-(2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-ol (50e):

50e se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49e** (25 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 29 mg (99%) de un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.²⁵⁸ El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 17.5 min, tr (menor.)= 14.4 min.

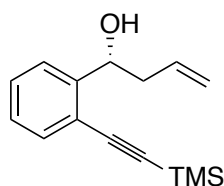
(R)-1-(2-(Feniletinil)fenil)but-3-en-1-ol (50e):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₆ O
Masa molecular (g/mol):	248.32
Rendimiento (%):	99
Exceso enantiomérico (%):	99
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 129.0 (c 1.0; CHCl ₃)

Síntesis del 1-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50f):

50f se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D2) partiendo de **49f** (30 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 36 mg (99%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99.5:0.5 como eluyente y 0.8 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 58.3 min, tr (menor.)= 45.6 min.

²⁵⁸ N. Asao, T. Asano, T. Ohishi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4817.

1-(2-((Trimetilsilil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50f):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₂₀ OSi
Masa molecular (g/mol):	244.41
Rendimiento (%):	99
Exceso enantiomérico (%):	53

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

0.26 (s, 9H), 2.16 (s a, OH), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 5.14-5.22 (m, 3H), 5.87 (dddd, $J_1=16.8$ $J_2=10.2$ $J_3=7.7$ $J_4=6.5$, 1H), 7.20 (td, $J_1=7.5$ $J_2=1.3$, 1H), 7.34 (td, $J_1=7.6$ $J_2=1.3$, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

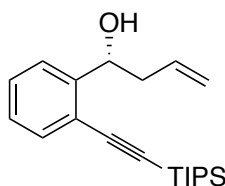
-0.1 (3xCH₃), 42.7 (CH₂), 71.3 (CH), 99.9 (C), 102.7 (C), 118.2 (CH₂), 120.2 (C), 125.2 (CH), 126.9 (CH), 128.9 (CH), 132.4 (CH), 134.7 (CH), 146.2 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₅H₂₀OSi [M+H]⁺: 245.1356, encontrada: 245.1357.

Síntesis del 1-(2-((triisopropilsilil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50g):

50g se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D2) partiendo de **49g** (30 mg, 0.1 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 30 mg (91%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano como eluyente y 0.8 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 36.0 min, tr (minor.)= 31.8 min.

1-(2-((Triisopropilsilil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50g):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₃₂ OSi
Masa molecular (g/mol):	328.57
Rendimiento (%):	91
Exceso enantiomérico (%):	5

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.14 (s, 21H), 2.30 (d, $J=3.9$, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.70 (dddt, $J_1=14.1$ $J_2=6.5$ $J_3=4.1$ $J_4=1.4$, 1H), 5.14-5.21 (m, 2H), 5.25 (dt, $J_1=8.3$ $J_2=4.0$, 1H), 5.85 (dddd, $J_1=16.7$ $J_2=10.2$ $J_3=7.8$ $J_4=6.3$, 1H), 7.21 (td, $J_1=7.5$ $J_2=1.4$, 1H), 7.34 (td, $J_1=7.6$ $J_2=1.5$, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

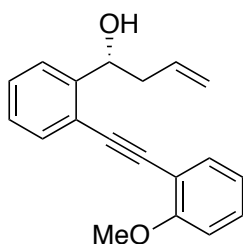
11.3 (3xCH), 18.7 (6xCH₃), 42.8 (CH₂), 71.2 (CH), 96.1 (C), 104.5 (C), 118.4 (CH₂), 120.6 (C), 125.2 (CH), 126.9 (CH), 128.7 (CH), 133.0 (CH), 134.5 (CH), 145.9 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₂₁H₃₂OSi [M+H]⁺: 329.2295, encontrada: 329.2302.

Síntesis del (R)-1-(2-((2-metoxifenil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50h):

50h se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49h** (30 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 32 mg (91%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando hexano:isopropanol 95:5 como eluyente: tr (mayor.)= 16.6 min, tr (menor.)= 14.1 min.

(R)-1-(2-((2-Metoxifenil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50h):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₈ O ₂
Masa molecular (g/mol):	278.35
Rendimiento (%):	91
Exceso enantiomérico (%):	85
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 37.9 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.59-2.70 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 3.05 (d, *J*=6.0, OH), 3.92 (s, 3H), 5.10-5.21 (m, 3H), 5.85-5.98 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=8.8, 1H), 6.97 (td, *J*₁=7.5 *J*₂=1.0, 1H), 7.25 (td, *J*₁=7.4 *J*₂=1.5, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

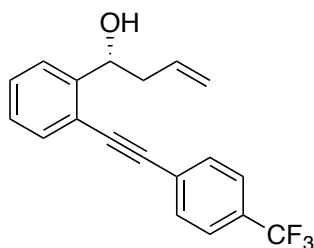
42.2 (CH₂), 55.7 (CH₃), 72.5 (CH), 91.1 (C), 91.6 (C), 110.5 (CH), 112.3 (C), 117.7 (CH₂), 120.6 (CH), 120.7 (C), 126.0 (CH), 127.0 (CH), 128.4 (CH), 129.9 (CH), 132.3 (CH), 132.8 (CH), 135.1 (CH), 145.8 (C), 160.0 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₉H₁₈O₂ [M-OH]⁺: 261.1274, encontrada: 261.1273.

Síntesis del (R)-1-(2-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50i):

50i se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49i** (30 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 34 mg (99%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 99.1:0.9 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 26.2 min, tr (menor.)= 24.6 min.

(R)-1-(2-((4-(Trifluorometil)fenil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50i):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ O
Masa molecular (g/mol):	316.32
Rendimiento (%):	99
Exceso enantiomérico (%):	88
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 77.2 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	83-85

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.22 (td, $J_1=3.5$ $J_2=1.4$, 1H), 2.50 (dddt, $J_1=14.1$ $J_2=8.5$ $J_3=7.5$ $J_4=1.1$, 1H), 2.72 (dddt, $J_1=14.1$ $J_2=6.7$ $J_3=4.1$ $J_4=1.4$, 1H), 5.16-5.24 (m, 2H), 5.30 (dt, $J_1=8.1$ $J_2=3.9$, 1H), 5.91 (dddd, $J_1=16.9$ $J_2=10.2$ $J_3=7.6$ $J_4=6.6$, 1H), 7.30 (td, $J_1=7.5$ $J_2=1.4$, 1H), 7.41 (td, $J_1=7.6$ $J_2=1.4$, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 5H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-62.3 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

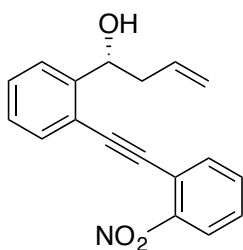
43.0 (CH₂), 71.3 (CH), 89.4 (C), 93.0 (C), 118.5 (CH₂), 119.7 (C), 123.9 (q, $^1J_{CF}=272.1$, CF₃), 125.4 (CH), 125.4 (q, $^3J_{CF}=3.6$, 2xCH), 126.9 (C), 127.2 (CH), 129.3 (CH), 130.1 (q, $^2J_{CF}=33.0$, C), 131.6 (2xCH), 132.3 (CH), 134.5 (CH), 146.0 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₉H₁₅F₃O [M-OH]⁺: 299.1042, encontrada: 299.1044.

Síntesis del (R)-1-(2-((2-nitrofenil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50j):

50j se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49j** (30 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 27 mg (77%) de un aceite verdoso. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 16.6 min, tr (menor.)= 18.0 min.

(R)-1-(2-((2-Nitrofenil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50j):

Estado físico:	Aceite verdoso
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	293.32
Rendimiento (%):	77
Exceso enantiomérico (%):	90
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 79.3 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.36 (d, $J=3.5$, OH), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 5.15-5.18 (m, 1H), 5.20 (ddt, $J_1=8.4$ $J_2=2.0$ $J_3=1.2$, 1H), 5.37 (dt, $J_1=7.8$ $J_2=3.6$, 1H), 5.96 (dddd, $J_1=16.8$ $J_2=10.3$ $J_3=7.9$ $J_4=6.3$, 1H), 7.30 (ddd, $J_1=7.5$ $J_2=J_3=3.6$, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 3H), 7.72 (dd, $J_1=7.8$ $J_2=1.5$, 1H), 8.11 (dd, $J_1=8.3$ $J_2=1.3$, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

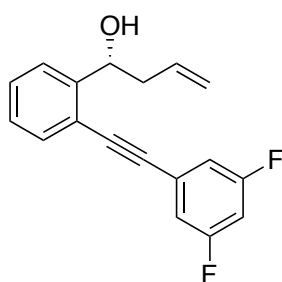
43.1 (CH₂), 70.8 (CH), 89.4 (C), 95.0 (C), 118.5 (CH₂), 118.7 (C), 119.6 (C), 124.8 (CH), 125.6 (CH), 127.2 (CH), 128.7 (CH), 129.7 (CH), 132.9 (2xCH), 134.7 (CH), 134.7 (CH), 146.5 (C), 149.1 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₅NO₃ [M-OH]⁺: 276.1019, encontrada: 276.1022.

Síntesis del (R)-1-(2-((3,5-difluorofenil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50k):

50k se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49k** (30 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 33 mg (94%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 0.8 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 44.2 min, tr (menor.)= 42.7 min.

(R)-1-(2-((3,5-Difluorofenil)etnil)fenil)but-3-en-1-ol (50k):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₄ F ₂ O
Masa molecular (g/mol):	284.31
Rendimiento (%):	94
Exceso enantiomérico (%):	83
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +85.3$ (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	80-83

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.22 (s a, OH), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.20-5.28 (m, 2H), 5.90 (dddd, $J_1=17.0$ $J_2=10.4$ $J_3=7.6$ $J_4=6.6$, 1H), 6.82 (tt, $J_1=8.9$ $J_2=2.4$, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.27 (td, $J_1=7.5$ $J_2=1.3$, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-109.9 (ddd, $^3J_{FH}=8.9$ $^3J_{FH}=6.4$ $^5J_{FH}=1.4$).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

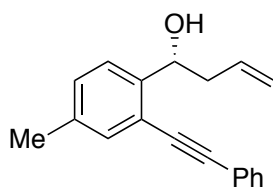
43.0 (CH₂), 71.2 (CH), 88.9 (C), 92.1 (t, ⁴J_{CF}=3.9, C), 104.6 (t, ²J_{CF}=25.3, CH), 114.3 (d, ²J=17.6, CH), 114.4 (d, ²J=17.8, CH), 118.5 (CH₂), 119.5 (C), 125.4 (CH), 125.7 (t, ³J_{CF}=11.7, C), 127.2 (CH), 129.4 (CH), 132.3 (CH), 134.4 (CH), 146.0 (C), 162.7 (d, ¹J_{CF}=250.0, C), 162.8 (d, ¹J_{CF}=249.5, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₄F₂O [M-OH]⁺: 267.0980, encontrada: 267.0979.

Síntesis del (R)-1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-ol (50l):

50l se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49l** (30 mg, 0.14 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 28 mg (80%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 6.7 min, tr (menor.)= 5.7 min.

(R)-1-(4-Metil-2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-ol (50l):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₈ O
Masa molecular (g/mol):	262.35
Rendimiento (%):	80
Exceso enantiomérico (%):	96
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +93.8 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	70-72

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.25 (s a, OH), 2.35 (s, 3H), 2.51 (dddt, J₁=14.1 J₂=8.5 J₃=7.6 J₄=1.1, 1H), 2.72 (dddt, J₁=13.8 J₂=6.8 J₃=4.3 J₄=1.3, 1H), 5.14-5.23 (m, 2H), 5.27 (dd, J₁=8.3 J₂=4.3, 1H), 5.92 (dddd, J₁=16.9 J₂=10.1 J₃=7.5 J₄=6.6, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 4H), 7.44 (d, J=8.0, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

20.8 (CH₃), 42.9 (CH₂), 71.3 (CH), 87.2 (C), 94.1 (C), 118.1 (CH₂), 120.2 (C), 123.2 (C), 125.2 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (2xCH), 129.6 (CH), 131.4 (2xCH), 132.6 (CH), 134.8 (CH), 136.7 (C), 142.8 (C).

EMAR (EI⁺):

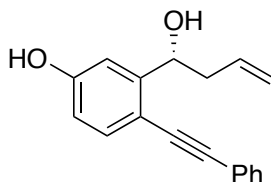
Calculada para C₁₉H₁₈O [M-OH]⁺: 245.1325, encontrada: 245.1325.

Síntesis del (R)-3-(1-hidroxibut-3-en-1-il)-4-(feniletinil)fenol (50m):

50m se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49m** (30 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 35 mg (99%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó empleando una

columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm column), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 16.6 min, tr (minor.)= 19.3 min.

(R)-3-(1-Hidroxibut-3-en-1-il)-4-(feniletinil)fenol (50m):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₆ O ₂
Masa molecular (g/mol):	264.32
Rendimiento (%):	99
Exceso enantiomérico (%):	81
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 73.8 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	84-86

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.46 (dt, *J*₁=14.5 *J*₂=7.8, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.74 (s a, OH), 5.14-5.22 (m, 2H), 5.28 (dd, *J*₁=8.3 *J*₂=4.0, 1H), 5.82-5.96 (m, 1H), 6.43 (s a, OH), 6.73 (dd, *J*₁=8.3 *J*₂=2.6, 1H), 7.08 (d, *J*=2.6, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.45-7.50 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

42.5 (CH₂), 71.6 (CH), 86.9 (C), 93.2 (C), 112.4 (CH), 112.4 (C), 114.7 (CH), 118.6 (CH₂), 123.3 (C), 128.1 (CH), 128.4 (2xCH), 131.2 (2xCH), 133.9 (CH), 134.3 (CH), 147.3 (C), 156.4 (C).

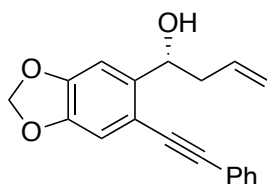
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₆O₂ [M-OH]⁺: 247.1117, encontrada: 247.1124.

Síntesis del (R)-1-(6-(feniletinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)but-3-en-1-ol (50n):

50n se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49n** (30 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 26 mg (73%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 68.9 min, tr (minor.)= 63.7 min.

(R)-1-(6-(Feniletinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)but-3-en-1-ol (50n):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₆ O ₃
Masa molecular (g/mol):	292.33
Rendimiento (%):	73
Exceso enantiomérico (%):	70
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 95.5 (c 1.0;

CHCl₃)

Punto de fusión (°C): 83-85

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.18 (d, $J=2.5$, OH), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.66 (dddt, $J_1=13.7$ $J_2=6.7$ $J_3=4.2$ $J_4=1.3$, 1H), 5.14-5.23 (m, 2H), 5.25-5.28 (m, 1H), 5.90 (dddt, $J_1=16.9$ $J_2=10.2$ $J_3=7.6$ $J_4=6.5$, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

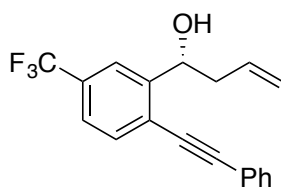
43.0 (CH₂), 71.1 (CH), 87.0 (C), 93.1 (C), 101.4 (CH₂), 106.1 (CH), 111.3 (CH), 113.4 (C), 118.3 (CH₂), 123.2 (C), 128.2 (CH), 128.4 (2xCH), 131.3 (2xCH), 134.6 (CH), 141.3 (C), 146.4 (C), 148.4 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₉H₁₆O₃ [M-OH]⁺: 275.1067, encontrada: 275.1068.

Síntesis del (R)-1-(2-(feniletinil)-5-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-ol (50o):

50o se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49o** (30 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 17 mg (50%) de un sólido amarillento. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 12.7 min, tr (menor.)= 8.7 min.

(R)-1-(2-(Feniletinil)-5-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-ol (50o):

Estado físico:	Sólido amarillento
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ O
Masa molecular (g/mol):	316.32
Rendimiento (%):	50
Exceso enantiomérico (%):	95
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +85.3$ (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	72-74

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.23 (s a, OH), 2.45 (dddt, $J_1=14.1$ $J_2=8.7$ $J_3=7.8$ $J_4=1.0$, 1H), 2.77 (dddt, $J_1=14.2$ $J_2=6.5$ $J_3=3.8$ $J_4=1.3$, 1H), 5.19-5.26 (m, 2H), 5.33 (dd, $J_1=8.5$ $J_2=3.7$, 1H), 5.85-5.98 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.87-7.88 (m, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-63.2 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

42.8 (CH₂), 70.8 (CH), 85.7 (C), 96.8 (C), 119.0 (CH₂), 122.4 (q, $^3J_{CF}=4.1$, CH), 122.4 (C), 123.8 (q, $^3J_{CF}=3.7$, CH), 124.0 (q, $^1J_{CF}=272.2$, CF₃), 124.1 (q, $^4J_{CF}=1.3$, C), 128.6 (2xCH), 129.0 (CH), 130.3 (q,

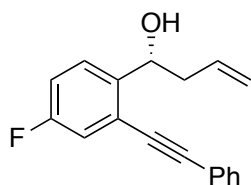
$^2J_{CF}=33.1$, C), 131.6 (2xCH), 132.4 (CH), 134.1 (CH), 146.5 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₉H₁₅F₃O [M-OH]⁺: 299.1042, encontrada: 299.1046.

Síntesis del (R)-1-(4-fluoro-2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-ol (50p):

50p se sintetizó mediante el procedimiento general D (condiciones D3) partiendo de **49p** (30 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 34 mg (99%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 19.0 min, tr (menor.)= 13.4 min.

(R)-1-(4-Fluoro-2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-ol (50p):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₅ FO
Masa molecular (g/mol):	266.32
Rendimiento (%):	99
Exceso enantiomérico (%):	97
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 100.3 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	89-91

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.27 (s a, OH), 2.47 (dddt, $J_1=14.1$ $J_2=8.6$ $J_3=7.7$ $J_4=1.1$, 1H), 2.70 (dddt, $J_1=14.1$ $J_2=6.7$ $J_3=4.2$ $J_4=1.3$, 1H), 5.16 (t, $J=1.2$, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 5.27 (dd, $J_1=8.2$ $J_2=4.2$, 1H), 5.90 (dddd, $J_1=16.9$ $J_2=10.3$ $J_3=7.7$ $J_4=6.6$, 1H), 7.07 (td, $J_1=8.5$ $J_2=2.7$, 1H), 7.21 (dd, $J_1=9.2$ $J_2=2.7$, 1H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.49-7.55 (m, 3H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-116.0 (td, $^3J_{FH}=8.7$ $^4J_{FH}=5.8$).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

42.9 (CH₂), 70.8 (CH), 85.8 (d, $^4J_{CF}=3.3$, C), 95.3 (C), 115.9 (d, $^2J_{CF}=21.1$, CH), 118.5 (CH₂), 118.5 (d, $^2J_{CF}=22.9$, CH), 122.1 (d, $^3J_{CF}=9.7$, C), 122.6 (C), 127.1 (d, $^3J_{CF}=8.7$, CH), 128.5 (2xCH), 128.8 (CH), 131.5 (2xCH), 134.4 (CH), 141.6 (d, $^4J_{CF}=3.2$, C), 161.3 (d, $^1J_{CF}=245.9$, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₅FO [M-OH]⁺: 249.1074, encontrada: 249.1075.

3.5.4. Síntesis asimétrica de los alcoholes homopropargílicos 51a,c-e,h-p.

Procedimiento experimental E para la reacción de propargilación (condiciones utilizadas en el estudio de la influencia de la sustitución del triple enlace en la enantioselectividad):

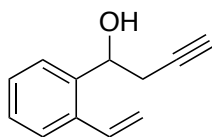
A una disolución del *o*-vinilbenzaldehído **26a** ó del correspondiente *o*-alquinilbenzaldehído **49a,c-d** en ciclohexano (0.1M), se adicionó tamiz molecular activado de 5Å (50 mg / 0.1 mmol de **49**) y se agitó 5 minutos. A continuación, se añadió (*R*)-TRIP (5 mol%) y se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, seguido de la adición del éster alenilborónico derivado del pinacol **23** (1.2 equiv). Una vez consumido el intermedio de la reacción (aproximadamente 3-5 horas), se evaporan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente. El exceso enantiomérico del correspondiente alcohol homopropargílico **48** y **51a,c-d** se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 98:2 como eluyente y 1 mL/min de flujo, salvo cuando se indique lo contrario.

Procedimiento experimental F para la reacción de propargilación (condiciones optimizadas):

Mismo procedimiento experimental E pero utilizando tolueno como disolvente y enfriando a -30°C.

Síntesis del 1-(2-vinilfenil)but-3-in-1-ol (48):

48 se sintetizó mediante el procedimiento general E partiendo de **26a** (20 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 19 mg (72%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 0.8 mL/min de flujo: tr (mayor.)= 43.9 min, tr (menor.)= 36.4 min.

1-(2-Vinilfenil)but-3-in-1-ol (48):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₁₂ O
Masa molecular (g/mol):	172.23
Rendimiento (%):	72
Exceso enantiomérico (%):	73

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.10 (t, $J=2.6$, 1H), 2.60 (dd, $J_1=8.1$ $J_2=2.6$, 1H), 2.64 (dd, $J_1=4.6$ $J_2=2.6$, 1H), 5.20 (dd, $J_1=8.1$ $J_2=4.6$, 1H), 5.36 (dd, $J_1=11.0$ $J_2=1.4$, 1H), 5.63 (dd, $J_1=17.3$ $J_2=1.4$, 1H), 7.04 (dd, $J_1=17.3$ $J_2=11$, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

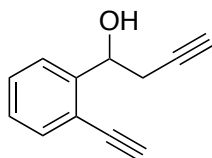
28.6 (CH₂), 69.0 (CH), 71.0 (CH), 80.8 (C), 117.1 (CH₂), 125.2 (CH), 126.4 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 133.8 (CH), 135.7 (C), 139.3 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₂H₁₂O [M-H]⁺: 171.0810, encontrada: 171.0804.

Síntesis del 1-(2-etinilfenil)but-3-in-1-ol (51a):

51a se sintetizó mediante el procedimiento general E partiendo de **49a** (20 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 19 mg (75%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando hexano:isopropanol 99:1 como eluyente: *tr* (mayor.)= 34.3 min, *tr* (menor.)= 37.4 min.

1-(2-Etinilfenil)but-3-in-1-ol (51a):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₁₀ O
Masa molecular (g/mol):	170.21
Rendimiento (%):	75
Exceso enantiomérico (%):	25

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.09 (t, $J=2.6$, 1H), 2.55-2.64 (m, 2H), 2.83 (ddd, $J_1=16.8$ $J_2=4.3$ $J_3=2.6$, 1H), 3.37 (s, 1H), 5.33 (dt, $J_1=8.1$ $J_2=4.1$, 1H), 7.26 (td, $J_1=7.4$ $J_2=1.3$, 1H), 7.40 (td, $J_1=7.7$ $J_2=1.4$, 1H), 7.49 (dd, $J_1=7.7$ $J_2=1.4$, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

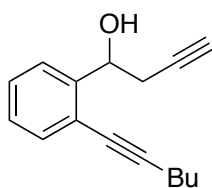
27.2 (CH₂), 69.9 (CH), 70.0 (CH), 79.6 (C), 80.0 (C), 81.7 (CH), 118.4 (C), 124.3 (CH), 126.5 (CH), 128.2 (CH), 131.9 (CH), 143.7 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₂H₁₀O [M+H]⁺: 171.0804, encontrada: 171.0786.

Síntesis del 1-(2-(hex-1-inil)fenil)but-3-in-1-ol (51c):

51c se sintetizó mediante el procedimiento general E partiendo de **49c** (25 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 21 mg (70%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 0.8 mL/min de flujo: tr (mayor.)= 34.0 min, tr (menor.)= 25.2 min.

1-(2-(Hex-1-inil)fenil)but-3-in-1-ol (51c):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₁₈ O
Masa molecular (g/mol):	226.32
Rendimiento (%):	70
Exceso enantiomérico (%):	28

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

0.96 (t, *J*=7.2, 3H), 1.44-1.66 (m, 4H), 2.08 (t, *J*=2.6, 1H), 2.46 (t, *J*=6.9, 2H), 2.58 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=8.1 *J*₃=2.6, 1H), 2.83 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=4.1 *J*₃=2.6, 1H), 5.28 (dd, *J*₁=8.1 *J*₂=4.1, 1H), 7.21 (td, *J*₁=7.5 *J*₂=1.4, 1H), 7.31 (td, *J*₁=7.6 *J*₂=1.5, 1H), 7.38 (dd, *J*₁=7.5 *J*₂=1.3, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

13.6 (CH₃), 19.2 (CH₂), 22.1 (CH₂), 28.1 (CH₂), 30.7 (CH₂), 70.5 (CH), 70.7 (CH), 77.9 (C), 80.9 (C), 96.4 (C), 121.2 (C), 125.1 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 132.2 (CH), 143.8 (C).

EMAR (EI⁺):

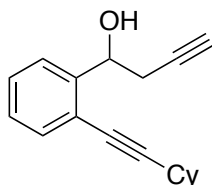
Calculada para C₁₆H₁₈O [M-OH]⁺: 209.1325, encontrada: 209.1316.

Síntesis del 1-(2-(ciclohexiletinil)fenil)but-3-in-1-ol (51d):

51d se sintetizó mediante el procedimiento general E partiendo de **49d** (30 mg, 0.14 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 25 mg (70%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento

general utilizando hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 0.8 mL/min de flujo: tr (mayor.)= 23.9 min, tr (menor.)= 22.2 min.

1-(2-(Ciclohexiletil)fenil)but-3-in-1-ol (51d):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₀ O
Masa molecular (g/mol):	252.36
Rendimiento (%):	81
Exceso enantiomérico (%):	51

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.34-1.41 (m, 3H), 1.51-1.59 (m, 3H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.08 (t, *J*=2.6, 1H), 2.58 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=8.0 *J*₃=2.6, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.85 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=4.1 *J*₃=2.6, 1H), 5.28 (dd, *J*₁=8.0 *J*₂=4.1, 1H), 7.21 (td, *J*₁=7.4 *J*₂=1.3, 1H), 7.31 (td, *J*₁=7.6 *J*₂=1.5, 1H), 7.38 (dd, *J*₁=7.5 *J*₂=1.5, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

24.8 (CH₂), 25.8 (CH₂), 28.0 (2xCH₂), 29.7 (CH), 32.5 (CH₂), 32.6 (CH₂), 70.6 (CH), 70.6 (C), 77.9 (C), 80.9 (CH), 100.5 (C), 121.2 (C), 125.0 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 132.1 (CH), 143.8(C).

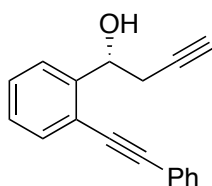
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₂₀O [M-OH]⁺: 235.1481, encontrada: 235.1471.

Síntesis del (R)-1-(2-(feniletinil)fenil)but-3-in-1-ol (51e):

51e se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **49e** (30 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 23 mg (64%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm column), hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 0.8 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 48.8 min, tr (menor.)= 42.7 min.

(R)-1-(2-(Feniletinil)fenil)but-3-in-1-ol (51e):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₄ O
Masa molecular (g/mol):	246.31
Rendimiento (%):	64
Exceso enantiomérico (%):	94
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 62.9 (c 1.0; CHCl ₃).

Punto de fusión (°C): 78-80

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.11 (t, *J*=2.6, 1H), 2.61 (s a, OH), 2.65 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=8.0 *J*₃=2.6, 1H), 2.93 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=4.1 *J*₃=2.7, 1H), 5.43 (dd, *J*₁=8.0 *J*₂=4.1, 1H), 7.29 (td, *J*₁=7.6 *J*₂=1.7, 1H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

28.4 (CH₂), 70.5 (CH), 70.9 (CH), 80.8 (C), 86.6 (C), 95.0 (C), 120.5 (C), 122.9 (C), 125.2 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (2xCH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 131.5 (2xCH), 132.1 (CH), 144.1 (C).

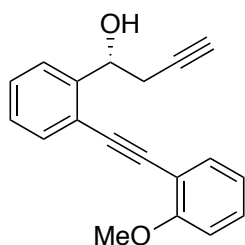
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₄O [M]⁺: 246.1045, encontrada: 246.1065.

Síntesis del (R)-1-(2-((2-metoxifenil)etnil)fenil)but-3-in-1-ol (51h):

51h se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **49h** (30 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 22 mg (61%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 25.7 min, tr (menor.)= 23.6 min.

(R)-1-(2-((2-Metoxifenil)etnil)fenil)but-3-in-1-ol (51h):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₆ O ₂
Masa molecular (g/mol):	276.33
Rendimiento (%):	61
Exceso enantiomérico (%):	58
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 21.9 (c 1.0; CHCl ₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.07 (t, *J*=2.6, 1H), 2.80 (ddd, *J*₁=16.7 *J*₂=8.0 *J*₃=2.6, 1H), 2.97 (ddd, *J*₁=17.0 *J*₂=4.9 *J*₃=2.6, 1H), 3.32 (d, *J*=6.1, OH), 3.96 (s, 3H), 5.30-5.32 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.48-7.55 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

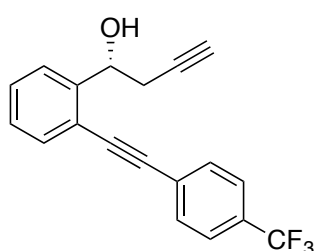
27.6 (CH₂), 55.8 (CH₃), 70.5 (CH), 71.5 (CH), 81.3 (C), 91.2 (C), 91.6 (C), 110.5 (CH), 112.1 (C), 120.5 (CH), 120.7 (C), 126.0 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (CH), 130.1 (CH), 132.2 (CH), 132.8 (CH), 144.2 (C), 160.2 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₉H₁₆O₂ [M-OH]⁺: 259.1117, encontrada: 259.1123.

Síntesis del (R)-1-(2-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)fenil)but-3-in-1-ol (51i):

51i se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **49i** (30 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 10 mg (28%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando hexano:isopropanol 99:1 como eluyente: tr (mayor.)= 16.2 min, tr (menor.)= 15.0 min.

(R)-1-(2-((4-(Trifluorometil)fenil)etnil)fenil)but-3-in-1-ol (51i):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ O
Masa molecular (g/mol):	314.31
Rendimiento (%):	28
Exceso enantiomérico (%):	59
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = +25.8 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	75-77

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.12 (t, *J*=2.6, 1H), 2.58 (s a, OH), 2.63 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=8.1 *J*₃=2.6, 1H), 2.90 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=4.0 *J*₃=2.6, 1H), 5.42 (dd, *J*₁=8.1 *J*₂=4.0, 1H), 7.31 (td, *J*₁=7.5 *J*₂=1.4, 1H), 7.43 (td, *J*₁=7.6 *J*₂=1.4, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 5H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-63.3 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

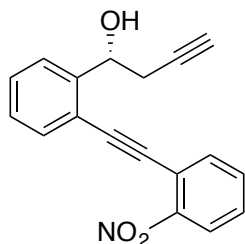
28.5 (CH₂), 70.4 (CH), 71.1 (CH), 80.6 (C), 88.9 (C), 93.5 (C), 119.8 (C), 123.9 (q, ¹*J*_{CF}=272.3, CF₃), 125.3 (CH), 125.4 (q, ³*J*_{CF}=3.8, 2xCH), 126.7 (q, *J*_{CF}=1.4, C), 127.7 (CH), 129.3 (CH), 130.2 (q, ²*J*_{CF}=32.8, C), 131.7 (2xCH), 132.3 (CH), 144.3 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₉H₁₃F₃O [M]⁺: 297.0886, encontrada: 297.0894.

Síntesis del (R)-1-(2-((2-nitrofenil)etnil)fenil)but-3-in-1-ol (51j):

51j se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **49j** (30 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 22 mg (62%) de un aceite amarillo. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm column), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 38.2 min, tr (menor.)= 40.2 min.

(R)-1-(2-((2-Nitrofenil)etnil)fenil)but-3-in-1-ol (51j):

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₃ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	291.31
Rendimiento (%):	62
Exceso enantiomérico (%):	85
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 43.0 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.09 (t, *J*=2.6, 1H), 2.67 (s a, OH), 2.70 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=7.4 *J*₃=2.6, 1H), 2.95 (ddd, *J*₁=16.9 *J*₂=4.5 *J*₃=2.6, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.32 (td, *J*₁=7.5 *J*₂=1.3, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 3H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.12 (ddd, *J*₁=8.2 *J*₂=1.3, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

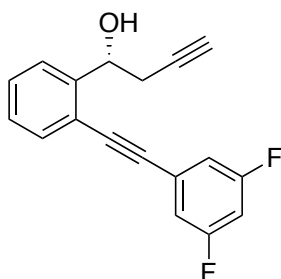
28.5 (CH₂), 70.0 (CH), 71.1 (CH), 80.5 (C), 89.9 (C), 94.5 (C), 118.6 (C), 119.7 (C), 124.9 (CH), 125.6 (CH), 127.6 (CH), 128.8 (CH), 129.7 (CH), 132.9 (CH), 133.0 (CH), 134.8 (CH), 144.8 (C), 149.1 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₃NO₃ [M-OH]⁺: 274.0863, encontrada: 274.0857.

Síntesis del (R)-1-(2-((3,5-difluorofenil)etnil)fenil)but-3-in-1-ol (51k):

51k se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **49k** (30 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 9 mg (25%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 11.8 min, tr (menor.)= 10.8 min.

(R)-1-(2-((3,5-Difluorofenil)etnil)fenil)but-3-in-1-ol (51k):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₂ F ₂ O
Masa molecular (g/mol):	282.29
Rendimiento (%):	25
Exceso enantiomérico (%):	71
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 39.1 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	86-88

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.13 (t, *J*=2.6, 1H), 2.54 (s a, OH), 2.62 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=8.1 *J*₃=2.6, 1H), 2.88 (ddd, *J*₁=16.9 *J*₂=4.0 *J*₃=2.7, 1H), 5.38 (dd, *J*₁=8.1 *J*₂=4.0, 1H), 6.83 (tt, *J*₁=9.0 *J*₂=2.3, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.30 (td, *J*₁=7.5

$J_2=1.4$, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H).

^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm):

-109.9 (ddd, $J_{\text{FH}}=8.9$ $J_{\text{FH}}=6.3$ $J_{\text{FH}}=1.5$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

28.6 (CH_2), 70.4 (CH), 71.1 (CH), 80.6 (C), 88.5 (C), 92.6 (t, $^4J_{\text{CF}}=4.1$, C), 104.7 (t, $^2J_{\text{CF}}=25.3$, CH), 114.4 (d, $^2J_{\text{CF}}=17.9$, CH), 114.5 (d, $^2J_{\text{CF}}=17.7$, CH), 119.6 (C), 125.3 (CH), 125.5 (t, $^3J=11.8$, C), 127.7 (CH), 129.4 (CH), 132.3 (CH), 144.4 (C), 162.7 (d, $^1J_{\text{CF}}=249.1$, C), 162.8 (d, $^1J_{\text{CF}}=249.2$, C).

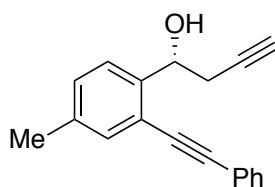
EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$: 265.0823, encontrada: 265.0818.

Síntesis del (R)-1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)but-3-in-1-ol (511):

511 se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **491** (30 mg, 0.14 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 15 mg (43%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 14.0 min, tr (menor.)= 13.1 min.

(R)-1-(4-Metil-2-(feniletinil)fenil)but-3-in-1-ol (511):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}$
Masa molecular (g/mol):	260.34
Rendimiento (%):	43
Exceso enantiomérico (%):	84
Rotación específica:	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31.6$ (c 1.0; CHCl_3)
Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$):	86-88

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm):

2.10 (t, $J=2.6$, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.54 (s a, OH), 2.64 (ddd, $J_1=16.8$ $J_2=7.9$ $J_3=2.6$, 1H), 2.90 (ddd, $J_1=16.8$ $J_2=4.3$ $J_3=2.6$, 1H), 5.38 (dd, $J_1=7.9$ $J_2=4.3$, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 4H), 7.47-7.55 (m, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

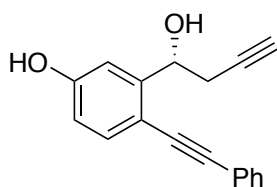
20.9 (CH_3), 28.4 (CH_2), 70.4 (CH), 70.8 (CH), 80.9 (C), 86.8 (C), 94.6 (C), 120.3 (C), 123.0 (C), 125.2 (CH), 128.4 (2xCH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 131.5 (2xCH), 132.6 (CH), 137.3 (C), 141.2 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 243.1168, encontrada: 243.1166.

Síntesis del (R)-3-(1-hidroxibut-3-in-1-il)-4-(feniletinil)fenol (51m):

51m se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **49m** (30 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 14 mg (40%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general empleando hexano:isopropanol 95:5 como eluyente: tr (mayor.)= 16.6 min, tr (minor.)= 18.1 min.

(R)-3-(1-Hidroxibut-3-in-1-il)-4-(feniletinil)fenol (51m):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₄ O ₂
Masa molecular (g/mol):	262.31
Rendimiento (%):	40
Exceso enantiomérico (%):	79
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 41.9 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	140-142

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.12 (t, *J*=2.6, 1H), 2.61 (ddd, *J*₁=16.9 *J*₂=8.1 *J*₃=2.6, 1H), 2.65 (s a, OH), 2.93 (ddd, *J*₁=16.9 *J*₂=4.0 *J*₃=2.6, 1H), 5.30 (br s, OH), 5.35-5.38 (m, 1H), 6.76 (dd, *J*₁=8.4 *J*₂=2.7, 1H), 7.10 (d, *J*=2.7, 1H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.50-7.53 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

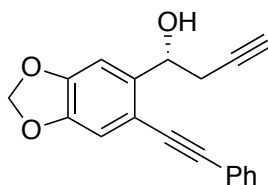
28.2 (CH₂), 70.4 (CH), 71.1 (CH), 80.6 (C), 86.5 (C), 93.6 (C), 112.5 (CH), 112.5 (C), 114.9 (CH), 123.2 (C), 128.2 (CH), 128.4 (2xCH), 131.3 (2xCH), 133.9 (CH), 146.0 (C), 156.3 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₄O₂ [M-OH]⁺: 245.0961, encontrada: 245.0964.

Síntesis del (R)-1-(6-(feniletinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)but-3-in-1-ol (51n):

51n se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **49n** (40 mg, 0.16 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 7 mg (15%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general empleando hexano:isopropanol 98.5:1.5 como eluyente: tr (mayor.)= 55.1 min, tr (minor.)= 59.2 min.

(R)-1-(6-(Feniletinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)but-3-in-1-ol (51n):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₄ O ₃
Masa molecular (g/mol):	290.32
Rendimiento (%):	15
Exceso enantiomérico (%):	69
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 42.2 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	119-121

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.11 (t, *J*=2.6, 1H), 2.51 (s a, OH), 2.59 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=7.9 *J*₃=2.6, 1H), 2.85 (ddd, *J*₁=16.8 *J*₂=4.1 *J*₃=2.6, 1H), 5.38 (dd, *J*₁=8.0 *J*₂=4.2, 1H), 6.00 (dd, *J*₁=*J*₂=1.4, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

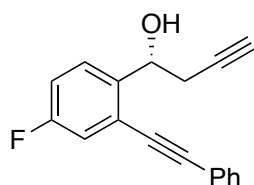
28.5 (CH₂), 70.2 (CH), 71.0 (CH), 80.7 (C), 86.6 (C), 93.6 (C), 101.5 (CH₂), 106.0 (CH), 111.4 (CH), 113.6 (C), 123.0 (C), 128.4 (CH), 128.4 (2xCH), 131.4 (2xCH), 139.6 (C), 146.8 (C), 148.4 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₉H₁₄O₃ [M-OH]⁺: 273.0910, encontrada: 272.0909.

Síntesis del (R)-1-(4-Fluoro-2-(feniletinil)fenil)but-3-in-1-ol (51o):

51o se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **49o** (30 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 18 mg (51%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm column): tr (mayor.)= 33.5 min, tr (menor.)= 25.0 min.

(R)-1-(4-Fluoro-2-(feniletinil)fenil)but-3-in-1-ol (51o):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₃ FO
Masa molecular (g/mol):	264.30
Rendimiento (%):	51
Exceso enantiomérico (%):	90
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 65.6 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	95-97

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.11 (t, $J=2.6$, 1H), 2.62 (ddd, $J_1=16.8$ $J_2=7.9$ $J_3=2.6$, 1H), 2.89 (ddd, $J_1=16.8$ $J_2=4.2$ $J_3=2.6$, 1H), 5.39 (dd, $J_1=7.9$ $J_2=4.2$, 1H), 7.08 (td, $J_1=8.5$ $J_2=2.7$, 1H), 7.21 (dd, $J_1=9.1$ $J_2=2.7$, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 3H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-115.3 (td, $^3J_{FH}=8.7$ $^4J_{FH}=5.7$).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

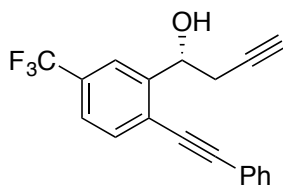
28.5 (CH₂), 69.9 (CH), 71.1 (CH), 80.5 (C), 85.4 (d, $^4J_{CF}=3.2$, C), 95.8 (C), 115.9 (d, $^2J_{CF}=21.4$, CH), 118.5 (d, $^2J_{CF}=23.0$, CH), 122.2 (d, $^3J_{CF}=9.6$, C), 122.4 (C), 127.1 (d, $^3J_{CF}=8.7$, CH), 128.5 (2xCH), 128.9 (CH), 131.6 (2xCH), 140.0 (d, $^4J_{CF}=3.3$, C), 161.6 (d, $^1J_{CF}=246.8$, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₃FO [M-OH]⁺: 247.0918, encontrada: 247.0922.

Síntesis del (R)-1-(2-(feniletinil)-5-(trifluorometil)fenil)but-3-in-1-ol (51p):

51p se sintetizó mediante el procedimiento general F partiendo de **49p** (30 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 19 mg (56%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm column): tr (mayor.)= 25.8 min, tr (menor.)= 15.4 min.

(R)-1-(2-(Feniletinil)-5-(trifluorometil)fenil)but-3-in-1-ol (51p):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ O
Masa molecular (g/mol):	314.31
Rendimiento (%):	56
Exceso enantiomérico (%):	93
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +59.7$ (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	105-107

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.14 (t, $J=2.6$, 1H), 2.62 (ddd, $J_1=16.8$ $J_2=7.9$ $J_3=2.6$, 1H), 2.67 (s a, OH), 2.95 (ddd, $J_1=16.8$ $J_2=3.9$ $J_3=2.6$, 1H), 5.45 (dd, $J_1=7.9$ $J_2=3.9$, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.52-7.63 (m, 4H), 7.92-7.93 (m, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-63.2 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

28.3 (CH₂), 69.9 (CH), 71.5 (CH), 80.1 (C), 85.3 (C), 97.3 (C), 122.2 (C), 122.4 (q, ³J_{CF}=3.7, CH), 123.9 (q, ¹J_{CF}=272.2, CF₃), 124.1 (⁴q, J_{CF}=1.3, C), 124.3 (q, ³J_{CF}=3.8, CH), 128.6 (2xCH), 129.2 (CH), 130.3 (q, ²J_{CF}=32.8, C), 131.7 (2xCH), 132.3 (CH), 144.8 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₉H₁₃F₃O [M-OH]⁺: 297.0886, encontrada: 297.0884.

3.5.5. Metátesis por cierre de anillo de eninos.

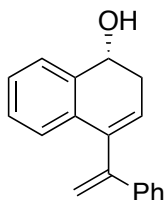
Procedimiento general G:

A una disolución del correspondiente enino **50e,p** en DCM (0.1M) en un tubo sellado, se adicionó el catalizador de Grubbs de 2^a generación (10 mol%) y 1,7-octadieno (4 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 45°C en un baño de aceite y se agitó siguiendo el avance de la reacción por CCF. Una vez consumido el sustrato de partida (aproximadamente 12 horas), se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

Síntesis del (R)-4-(1-fenilvinil)-1,2-dihidronaftalen-1-ol (**52e**):

52e se sintetizó mediante el procedimiento general E partiendo de **50e** (30 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 22 mg (75%) de un aceite amarillo. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm column), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 17.6 min, tr (menor.)= 7.8 min.

(R)-4-(1-Fenilvinil)-1,2-dihidronaftalen-1-ol (**52e**):



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₆ O
Masa molecular (g/mol):	248.32
Rendimiento (%):	75
Exceso enantiomérico (%):	90
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 52.3 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.84 (s a, OH), 2.71 (dd, J₁=5.7 J₂=4.5, 2H), 4.89 (t, J=5.7, 1H), 5.38 (d, J=1.7, 1H), 5.69 (d, J=1.7, 1H), 6.09 (t, J=4.4, 1H), 7.02 (dd, J₁=7.6 J₂=1.4, 1H), 7.13 (td, J₁=7.5 J₂=1.5, 1H), 7.18-7.31 (m, 4H), 7.40-7.46 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

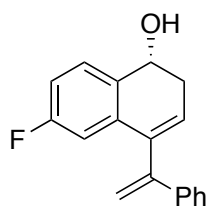
32.6 (CH₂), 68.0 (CH), 115.2 (CH₂), 125.1 (CH), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (2xCH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (2xCH), 133.0 (C), 136.9 (C), 138.9 (C), 139.7 (C), 148.0 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₆O [M-OH]⁺: 231.1168, encontrada: 231.1159.

Síntesis del (R)-6-fluoro-4-(1-fenilvinil)-1,2-dihidronaftalen-1-ol (52p):

52p se sintetizó mediante el procedimiento general E partiendo de **50p** (30 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 21 mg (71%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm column), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 7.2 min, tr (menor.)= 4.8 min.

(R)-6-Fluoro-4-(1-fenilvinil)-1,2-dihidronaftalen-1-ol (52p):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₅ FO
Masa molecular (g/mol):	266.32
Rendimiento (%):	71
Exceso enantiomérico (%):	91
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 22.4 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.78 (s a, OH), 2.61 (m, 2H), 4.76 (t, *J*=5.7, 1H), 5.28 (d, *J*=1.5, 1H), 5.61 (d, *J*=1.6, 1H), 6.04 (t, *J*=4.4, 1H), 6.64 (dd, *J*₁=10.1 *J*₂=2.7, 1H), 6.78 (td, *J*₁=8.4 *J*₂=2.6, 1H), 7.16-7.36 (m, 6H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-113.6 (td, ³*J*_{FH}=9.2 ⁴*J*_{FH}=5.8).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

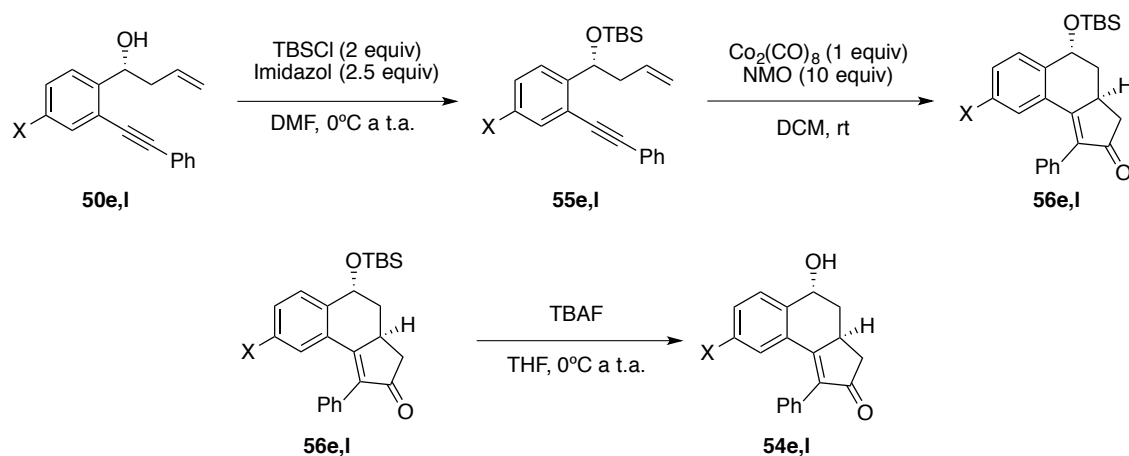
32.7 (CH₂), 67.3 (CH), 113.2 (d, ²*J*_{CF}=23.0, CH), 113.8 (d, ²*J*_{CF}=21.7, CH), 115.6 (CH₂), 126.4 (CH), 126.5 (2xCH), 127.9 (CH), 128.2 (d, ³*J*_{CF}=8.4, CH), 128.5 (2xCH), 132.7 (d, ⁴*J*_{CF}=3.0, C), 135.2 (d, ³*J*_{CF}=8.1, C), 138.3 (d, ⁴*J*_{CF}=2.2, C), 139.4 (C), 147.5 (C), 162.7 (d, ¹*J*_{CF}=245.1, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₅FO [M-OH]⁺: 249.1074, encontrada: 249.1068.

3.5.6. Reacción de Pauson-Khand.

Los compuestos **54e,I** se sintetizaron mediante la siguiente secuencia sintética:

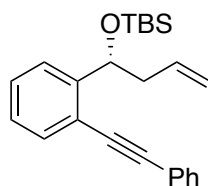


Procedimiento experimental H para la protección del alcohol:

A una disolución del correspondiente enino **50e,I** en DMF (0.2M), se adicionó TBSCl (2 equiv) e imidazol (2.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente siguiendo el avance de la reacción por CCF. Una vez consumido el sustrato de partida (aproximadamente 6 horas), se hidrolizó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente. El exceso enantiomérico de los productos **55e** y **55I** no se determinó, suponiendo que la pureza óptica se mantiene en este paso de reacción.

*Síntesis del (R)-terc-butildimetil(1-(2-(feniletinil)fenil)but-3-enilo)xi)silano (**55e**):*

55e se sintetizó mediante el procedimiento general H partiendo de **50e** (60 mg, 0.24 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 100:1 como eluyente, obteniéndose 70 mg (80%) de un aceite incoloro.

(R)-terc-Butildimetil(1-(2-(feniletinil)fenil)but-3-eniloxi)silano (55e):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₃₀ OSi
Masa molecular (g/mol):	362.59
Rendimiento (%):	80
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 39.4 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

-0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 2.41-2.58 (m, 2H), 5.02 (s a, 1H), 5.05-5.08 (m, 1H), 5.32 (dd, $J_1=7.6$ $J_2=4.4$, 1H), 5.91 (ddt, $J_1=16.3$ $J_2=11.0$ $J_3=7.1$, 1H), 7.22 (td, $J_1=7.5$ $J_2=1.4$, 1H), 7.32-7.41 (m, 4H), 7.46-7.59 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

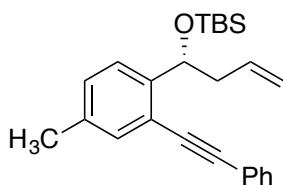
-5.0 (CH₃), -4.7 (CH₃), 18.3 (C), 25.9 (3xCH₃), 44.3 (CH₂), 72.6 (CH), 87.2 (C), 94.0 (C), 116.9 (CH₂), 119.9 (C), 123.3 (C), 126.0 (CH), 126.6 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (2xCH), 128.4 (CH), 131.4 (2xCH), 131.6 (CH), 135.5 (CH), 147.1 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₂₄H₃₀OSi [M]⁺: 362.2066, encontrada: 362.2086.

Síntesis del (R)-terc-butildimetil((1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-il)oxi)silano (55l):

55l se sintetizó mediante el procedimiento general H partiendo de **50l** (30 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 100:1 como eluyente, obteniéndose 21 mg (50%) de un aceite incoloro.

(R)-terc-Butildimetil((1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-il)oxi)silano (55l):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₅ H ₃₂ OSi
Masa molecular (g/mol):	376.61
Rendimiento (%):	50
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 82.0 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

-0.09 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.40-2.56 (m, 2H), 5.01 (t, $J=1.2$, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 5.28 (dd, $J_1=7.4$ $J_2=4.6$, 1H), 5.90 (ddt, $J_1=16.7$ $J_2=10.5$ $J_3=7.1$, 1H), 7.15 (dd, $J_1=8.0$ $J_2=1.8$, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.45 (d, $J=8.0$, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

-5.0 (CH₃), -4.7 (CH₃), 18.3 (C), 20.9 (CH₃), 25.9 (3xCH₃), 44.5 (CH₂), 72.5 (CH), 87.5 (C), 93.6 (C), 116.7 (CH₂), 119.8 (C), 123.5 (C), 126.0 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (2xCH), 129.4 (CH), 131.4 (2xCH), 132.0 (CH), 135.6 (CH), 136.2 (C), 144.2 (C).

EMAR (EI⁺):

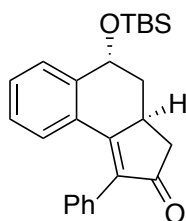
Calculada para C₂₅H₃₂O₂Si [M+Na]⁺: 390.2115, encontrada: 390.2102.

Procedimiento experimental I para la reacción de Pauson-Khand intramolecular:

A una disolución del correspondiente alcohol protegido **55e,l** en DCM a temperatura ambiente, se añadió Co₂(CO)₈ (1.3 equiv) y se agitó durante 2 horas. Una vez transcurrido ese tiempo, se adicionó NMO (10 equiv). Tras 12 horas de agitación, se filtró por Celite y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm column), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente y 1 ml/min de flujo.

*Síntesis del (3a*S*,5*R*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ona (**56e**):*

56e se sintetizó mediante el procedimiento general I partiendo de **55e** (35 mg, 0.09 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 100:1 como eluyente, obteniéndose 33 mg (92%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 16.8 min, tr (menor.)= 22.4 min.

(3a*S*,5*R*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ona (56e**):**

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₅ H ₃₀ O ₂ Si
Masa molecular (g/mol):	390.60
Rendimiento (%):	92
Exceso enantiomérico (%):	98
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 77.8 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	140-142

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

0.08 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.88 (td, $J_1=13.2$ $J_2=3.4$, 1H), 2.22 (dd, $J_1=18.6$ $J_2=3.4$, 1H), 2.30 (ddd, $J_1=13.2$ $J_2=4.0$ $J_3=2.5$, 1H), 2.83 (dd, $J_1=18.6$ $J_2=6.8$, 1H), 3.53 (ddt, $J_1=13.2$ $J_2=7.1$ $J_3=3.6$, 1H), 4.89 (t, $J=2.9$, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 7.23-7.37 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

-4.3 (CH₃), -4.3 (CH₃), 18.0 (C), 25.8 (3xCH₃), 32.7 (CH), 39.2 (CH₂), 41.0 (CH₂), 68.1 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (2xCH), 129.1 (2xCH), 129.9 (C), 130.5 (CH), 130.6 (CH), 132.9 (C), 137.4 (C), 140.5 (C), 166.8 (C), 206.6 (C).

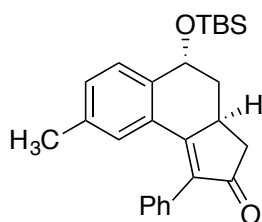
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₂₅H₃₀O₂Si [M+H]⁺: 391.2088, encontrada: 391.2082.

*Síntesis del (3a*S*,5*R*)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-8-metil-1-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ona (56l):*

56l se sintetizó mediante el procedimiento general I partiendo de **55l** (20 mg, 0.05 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 16 mg (81%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 17.8 min, tr (menor.)= 25.6 min.

(3a*S*,5*R*)-5-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-8-metil-1-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ona (55l):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₆ H ₃₂ O ₂ Si
Masa molecular (g/mol):	404.62
Rendimiento (%):	81
Exceso enantiomérico (%):	98
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +18.9$ (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	126-128

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

0.15 (s, CH₃), 0.21 (s, CH₃), 0.89 (s, 3xCH₃), 1.93 (td, $J_1=13.1$ $J_2=3.3$, 1H), 2.04 (s, CH₃), 2.28 (dd, $J_1=18.6$ $J_2=3.3$, 1H), 2.36 (ddd, $J_1=13.1$ $J_2=4.0$ $J_3=2.4$, 1H), 2.90 (dd, $J_1=18.6$ $J_2=6.8$, 1H), 3.59 (ddt, $J_1=13.7$ $J_2=7.1$ $J_3=3.7$, 1H), 4.94 (t, $J=2.9$, 1H), 6.98 (s a, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.33-7.44 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

-4.3 (CH₃), -4.2 (CH₃), 18.0 (C), 21.0 (CH₃), 25.8 (3xCH₃), 32.8 (CH), 39.4 (CH₂), 41.1 (CH₂), 68.0 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (2xCH), 129.0 (CH), 129.2 (2xCH), 129.7 (C), 130.4 (CH), 131.5 (CH), 133.0 (C), 136.9 (C), 137.3 (C), 137.7 (C), 167.2 (C), 206.7 (C).

EMAR (EI⁺):

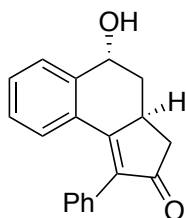
Calculada para C₂₆H₃₂O₂Si [M+H]⁺: 405.2244, encontrada: 405.2236.

Procedimiento experimental J para la eliminación del grupo TBS:

A una disolución del correspondiente alcohol protegido **56e,1** en THF (0.2M), se adicionó TBAF (1.2 equiv) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente siguiendo el avance de la reacción por CCF. Una vez consumido el sustrato de partida (aproximadamente 2-4 horas), se hidrolizó con agua y se extrajo la fase orgánica 3 veces con dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm column), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente y 1 ml/min de flujo.

Síntesis del (3aS,5R)-5-hidroxi-1-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[a]naftalen-2-ona (54e):

54e se sintetizó mediante el procedimiento general J partiendo de **56e** (30 mg, 0.08 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 19 mg (91%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 18.6 min, tr (menor.)= 24.2 min.

(3aS,5R)-5-hidroxi-1-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[a]naftalen-2-ona (54e):

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₆ O ₂
Masa molecular (g/mol):	276.33
Rendimiento (%):	91
Exceso enantiomérico (%):	97
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 43.9 (c 1.0; CHCl ₃)
Punto de fusión (°C):	170-172

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

1.63 (s a, OH), 1.91 (td, $J_1=13.5$ $J_2=3.6$, 1H), 2.23 (dd, $J_1=18.8$ $J_2=3.2$, 1H), 2.45 (ddd, $J_1=13.6$ $J_2=4.0$ $J_3=2.2$, 1H), 2.84 (dd, $J_1=18.7$ $J_2=6.8$, 1H), 3.45 (ddt, $J_1=13.7$ $J_2=7.0$ $J_3=3.6$, 1H), 4.94 (dd, $J_1=3.7$ $J_2=2.2$, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 5H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

32.7 (CH), 38.2 (CH_2), 40.9 (CH_2), 67.6 (CH), 128.1 (2xCH), 128.7 (CH), 128.8 (2xCH), 129.1 (2xCH), 130.1 (C), 130.3 (CH), 131.1 (CH), 132.5 (C), 137.8 (C), 139.7 (C), 166.0 (C), 206.5 (C).

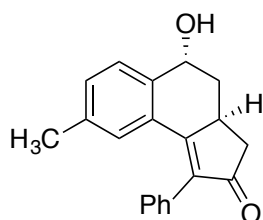
EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277.1223, encontrada: 277.1216.

*Síntesis del (3a*S*,5*R*)-5-hidroxi-8-metil-1-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ona (54I):*

54I se sintetizó mediante el procedimiento general J partiendo de **56I** (30 mg, 0.07 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 3:1 como eluyente, obteniéndose 16 mg (75%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 19.7 min, tr (menor.)= 24.9 min.

(3a*S*,5*R*)-5-hidroxi-8-metil-1-fenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ona (54I):



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$
Masa molecular (g/mol):	290.36
Rendimiento (%):	75
Exceso enantiomérico (%):	96
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -62.9$ (c 1.0; CHCl_3)
Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$):	97-99

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm):

1.96 (td, $J_1=13.5$ $J_2=3.6$, 1H), 2.05 (s, CH_3), 2.30 (dd, $J_1=18.8$ $J_2=3.3$, 1H), 2.51 (ddd, $J_1=13.5$ $J_2=4.0$ $J_3=2.2$, 1H), 2.91 (dd, $J_1=18.7$ $J_2=6.8$, 1H), 3.51 (ddt, $J_1=13.8$ $J_2=7.0$ $J_3=3.6$, 1H), 4.98 (t, $J=2.9$, 1H), 7.00 (s a, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.33-7.44 (m, 4H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

21.0 (CH_3), 32.7 (CH), 38.4 (CH_2), 40.9 (CH_2), 67.4 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (2xCH), 129.1 (2xCH), 129.2 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 132.0 (CH), 132.6 (C), 136.9 (C), 137.7 (C), 137.8 (C), 166.4 (C), 206.5 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.1380, encontrada: 291.1378.

3.5.7. Reacción de hidroalcoxilación intramolecular.

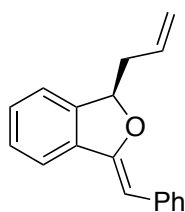
Procedimiento experimental K para la reacción de hidroalcoxilación:

Para la formación de la especie catalítica activa, bajo condiciones inertes se prepara una suspensión de IPrAuCl (5 mol%) y AgOTf (5 mol%) en DCM (0.1M). Tras 5 minutos de agitación, se adicionó a la mezcla el correspondiente alcohol **50e** o **51e**. Tras observar la completa desaparición del sustrato de partida por CCF (aproximadamente 30 minutos), se evaporaron los disolventes a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente y sílice desactivada con 1% de Et₃N.

Síntesis del (R,Z)-1-alil-3-bencilideno-1,3-dihidroisobenzofurano (59e):

59e se sintetizó mediante el procedimiento general K partiendo de **50e** (30 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 100:1 como eluyente, obteniéndose 28 mg (95%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm column), hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 11.1 min, tr (menor.)= 9.5 min.

(R,Z)-1-Alil-3-bencilideno-1,3-dihidroisobenzofurano (59e):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₆ O
Masa molecular (g/mol):	248.32
Rendimiento (%):	95
Exceso enantiomérico (%):	99
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 30.5 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.59-2.80 (m, 2H), 5.14-5.25 (2H), 5.69-5.73 (m, 1H), 5.85-5.99 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

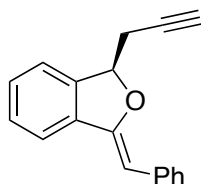
40.3 (CH₂), 85.1 (CH), 96.0 (CH), 118.5 (CH₂), 119.9 (CH), 121.4 (CH), 125.2 (CH), 127.8 (2xCH), 128.3 (CH), 128.3 (2xCH), 128.6 (CH), 132.8 (CH), 135.0 (C), 136.4 (C), 142.0 (C), 155.3 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₆O [M+H]⁺: 249.1210, encontrada: 247.1216.

Síntesis del (R,Z)-1-bencilideno-3-(prop-2-in-1-il)-1,3-dihidroisobenzofurano (61e):

61e se sintetizó mediante el procedimiento general K partiendo de **51e** (30 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 20 mg (67%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm column), hexano:isopropanol 99:1 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 5.9 min, tr (menor.)= 6.5 min.

(R,Z)-1-Bencilideno-3-(prop-2-in-1-il)-1,3-dihidroisobenzofurano (61e):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₁₄ O
Masa molecular (g/mol):	246.31
Rendimiento (%):	67
Exceso enantiomérico (%):	91
Relación diastereoisomérica:	> 20:1
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 95.0 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.09 (t, *J*=2.7, 1H), 2.72 (ddd, *J*₁=16.6 *J*₂=7.4 *J*₃=2.7, 1H), 2.93 (ddd, *J*₁=16.6 *J*₂=5.4 *J*₃=2.7, 1H), 5.75 (dd, *J*₁=7.4 *J*₂=5.4, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

26.6 (CH₂), 71.3 (CH), 79.6 (C), 83.7 (CH), 96.8 (CH), 120.4 (CH), 122.4 (CH), 126.0 (CH), 128.4 (2xCH), 128.9 (2xCH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 130.1 (C), 136.8 (C), 141.7 (C), 155.6 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₁₄O [M+H]⁺: 247.1117, encontrada: 247.1110.

3.5.8. Determinación de la estructura de los compuestos 50e y 51e mediante análisis de difracción de rayos-X.

Los cristales adecuados para el análisis se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución del compuesto **50e** ó **51e** en hexano.

Tabla 3.10. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **50e**.

Crystal Data Formula	C18 H16 O
Formula Weight	248.31
Crystal System	Monoclinic

Space group	P21 (No. 4)
a, b, c [Angstrom]	10.5879(2) 4.8182(1) 13.6534(2)
alpha, beta, gamma [deg]	90 96.876(2) 90
V [Ang**3]	691.51(2)
Z	2
D(calc) [g/cm**3]	1.192
Mu(CuKa) [/mm]	0.559
F(000)	264
Crystal Size [mm]	0.31x 0.06x 0.05

Tabla 3.11. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **50e**.

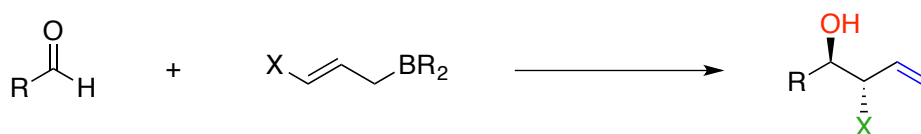
Crystal Data Formula	C18 H14 O
Formula Weight	246.29
Crystal System	Monoclinic
Space group	P21 (No. 4)
a, b, c [Angstrom]	10.5044(2) 4.7708(1) 13.7318(3)
alpha, beta, gamma [deg]	90 97.605(2) 90
V [Ang**3]	682.11(2)
Z	2
D(calc) [g/cm**3]	1.199
Mu(CuKa) [/mm]	0.566
F(000)	260
Crystal Size [mm]	0.37x 0.06x 0.05
Data Collection Temperature (K)	100
Radiation [Angstrom] CuKa	1.54184
Theta Min-Max [Deg]	3.3, 72.4
Dataset	-12: 12 ; -5: 5 ; -16: 16
Tot., Uniq. Data, R(int)	13241, 2623, 0.032
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	2532
Refinement Nref, Npar	2623, 176
R, wR2, S	0.0309, 0.0807, 1.07
w = 1/[s^2^(Fo^2^)+(0.0462P)^2^+0.0988P] where P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3	
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	0.1(2)
Hoof y	0.12(10)
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Ang^3]	-0.15, 0.16

Capítulo 4:

Aplicación de reactivos de alilboración
 γ -sililados en catálisis asimétrica

4.1. INTRODUCCIÓN

La reacción de alilboración que acaba de cumplir cincuenta años, sigue siendo, una de las reacciones más utilizadas en síntesis orgánica. En un único paso, además de formarse un nuevo enlace carbono-carbono, se crean dos nuevas funcionalidades versátiles como son un alcohol y un doble enlace con la consecuente creación de un nuevo estereocentro. Por otra parte, el uso de derivados alilboranos γ -sustituidos da lugar a dos estereocentros consecutivos vecinales de forma regio- y estereoespecífica (Esquema 4.1).



Esquema 4.1.

Por este motivo, en las últimas décadas, se han desarrollado reactivos de alilboración quirales, permitiendo la preparación de alcoholes homoalílicos α -funcionalizados con un alto nivel de estereocontrol, lo que ha impulsado la aplicación de éstos en la síntesis de productos naturales. Concretamente, los reactivos de alilboración γ -sililados quirales se han aplicado notablemente como *building blocks* en la síntesis de productos naturales, como por ejemplo, *amfidinolida E*,²⁵⁹ *pectenotoxina II*²⁶⁰ y *micalamina*²⁶¹ (Figura 4.1). Así, el uso de estos reactivos permite controlar la estereoquímica de varios centros estereogénicos en una misma molécula.

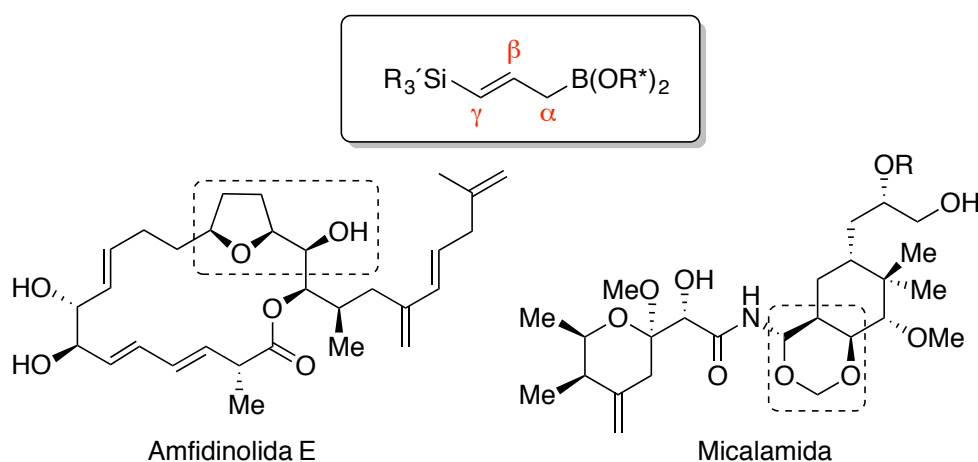


Figura 4.1.

²⁵⁹ P. Va, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15960.

²⁶⁰ G. C. Micalizio, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1949.

²⁶¹ T. Marron, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1581.

A pesar del enorme desarrollo en este campo, el acceso a reactivos de alilboración funcionalizados sigue siendo limitado. Además, el uso de reactivos de alilboración γ -funcionalizados en catálisis asimétrica no se ha descrito hasta el momento. La ausencia de métodos catalíticos con reactivos de alilboración γ -funcionalizados unido a la versatilidad sintética de los alilsilanos nos ha impulsado a profundizar en esta área.

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 flúor²⁶² dota a las moléculas que lo contienen de unas características físicas, químicas y biológicas únicas. Este hecho, junto a la ausencia casi total de compuestos organofluorados en la naturaleza ha despertado el interés de numerosos grupos de investigación en esta área. Así, 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, se ha convertido en una estrategia muy útil en química médica.²⁶³

En 1953, se introdujo en el mercado la 9-fluorocortisona (Figura 4.2), 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 farmacéuticos fluorados más utilizados son: *fluoxetina* (Prozac®), *atorvastatina* (Lipitor®) o *ciprofloxacino* (Cipro®) (Figura 4.2).

²⁶² a) H. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*; Springer: Berlin, **2000**; b) R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.: Oxford, **2004**; c) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; d) K. Uneyama, *Organofluorine Chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.: Oxford, **2006**; e) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.

²⁶³ Para una revisión bibliográfica reciente del uso del flúor en la industria farmacéutica, véase: J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.

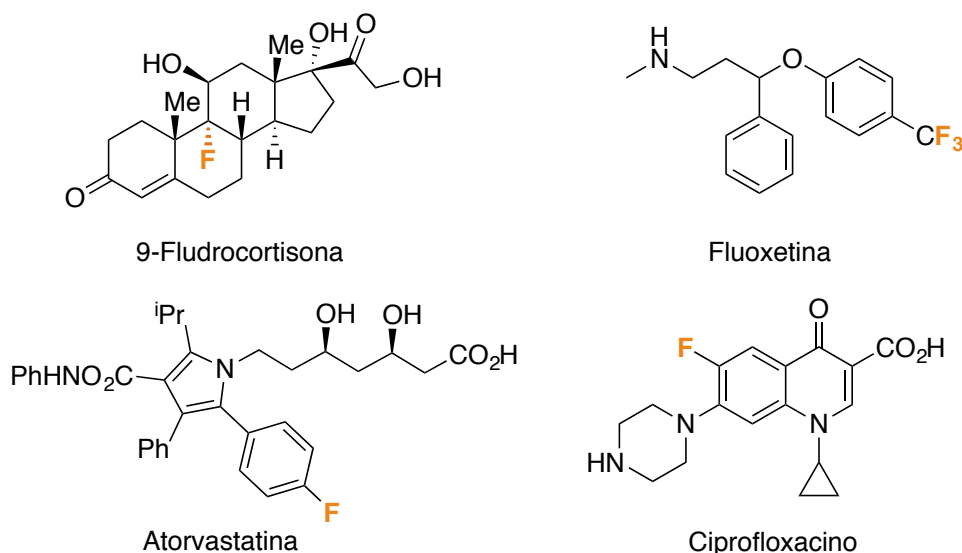


Figura 4.2.

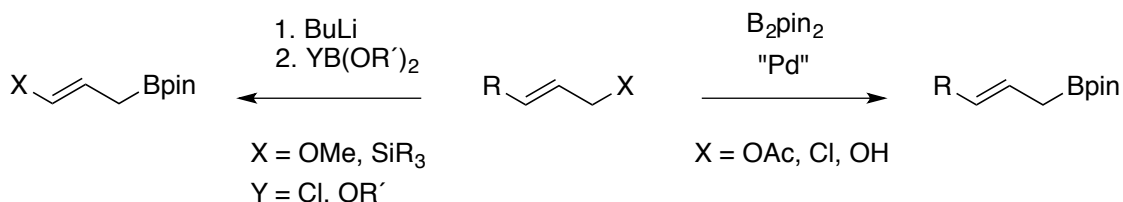
Las características especiales que presenta el átomo de flúor inducen cambios físico-químicos y biológicos interesantes en las moléculas que lo contienen. Esto es debido a que el flúor es el elemento más electronegativo del sistema periódico, por lo que provoca una fuerte polarización del enlace C-F 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. El tamaño del átomo de flúor es relativamente pequeño (radio de Van der Waals 1.47 Å), por tanto el intercambio de hidrógeno por átomos de flúor en las moléculas orgánicas no compromete mucho la interacción con los receptores desde un punto de vista estérico. Además, la elevada energía del enlace C-F (456-486 KJ.mol⁻¹) hace que los compuestos fluorados sean resistentes a la degradación metabólica, por lo que resultan interesantes en el diseño de fármacos.

4.2. ANTECEDENTES

4.2.1. Síntesis de ésteres alilborónicos γ -funcionalizados.

Debido a la importancia de los alilboronatos como *building blocks* en síntesis orgánica, su síntesis ha sido objeto de numerosos estudios. Debido al extenso campo que aquí nos ocupa, nos vamos a centrar únicamente en la síntesis de ésteres alilborónicos γ -funcionalizados ya que estos serán los utilizados en el presente capítulo.

Tradicionalmente, se han preparado a través de reacciones de adición estequiométricas de reactivos alil litio o magnesio a haloboranos o trialcoxiboranos pero más recientemente, se ha descrito una ruta alternativa para acceder a estos compuestos basada en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio utilizando bis(pinacolato)diboro (Esquema 4.2).

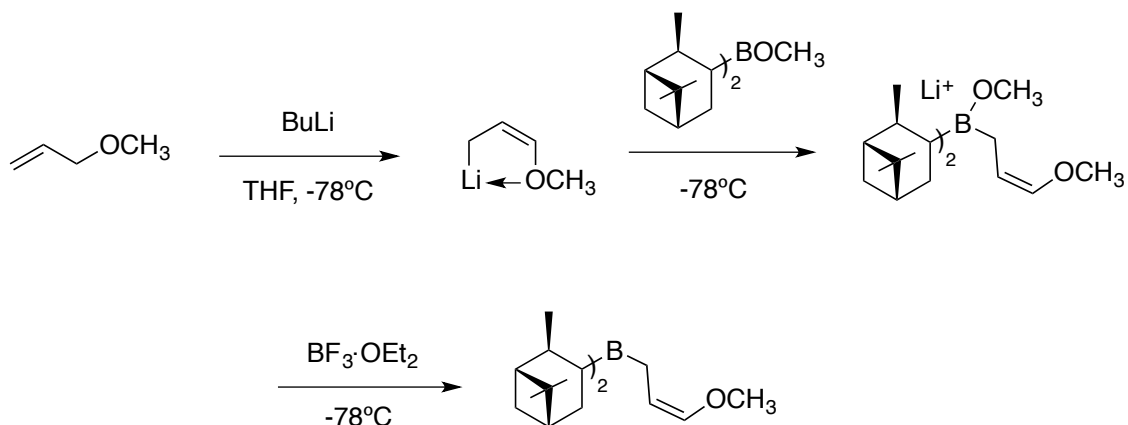


Esquema 4.2.

En primer lugar, cabe destacar el trabajo llevado a cabo por el grupo de Brown²⁶⁴ en los años 80 entorno a la síntesis de ésteres alilborónicos γ -funcionalizados quirales. Dado el interés mostrado por la síntesis de productos naturales altamente oxigenados, desarrollaron una metodología enantioselectiva para la síntesis de unidades de 1,2-dioles *via* la reacción de aldehídos con (*Z*)- γ -alcoxialilboranos quirales derivados de α -pineno. El grupo isopinocanfeil (Ipc) obtenido directamente por hidroboreación del α -pineno posee ventajas significativas como auxiliar quiral, y por lo tanto, basándose en una metodología descrita anteriormente para derivados alílicos de tipo Ipc₂BR (R= alilo, 2-metalilo, 3,3-dimetalilo)²⁶⁵ llevaron a cabo la síntesis de estos (*Z*)- γ -alcoxialilboranos (Esquema 4.3).

²⁶⁴ H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535.

²⁶⁵ a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092; b) H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432; c) H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2564; d) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293.



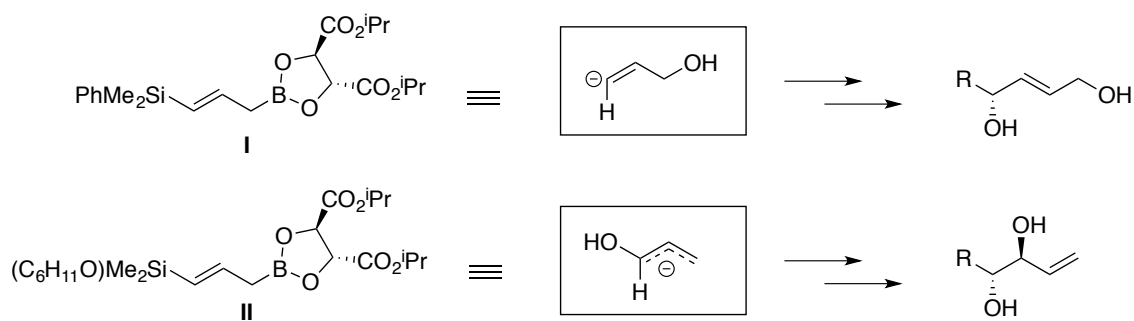
Esquema 4.3.

La síntesis comienza con la metalación del alilmetiléter dando lugar al correspondiente alil litio en el que tiene lugar una coordinación intramolecular entre el oxígeno y el metal fijando así la configuración *Z* del reactivo. A continuación, la borilación y posterior adición de trifluoruro de boro eterato libera el alilborano deseado que será utilizado directamente. El reactivo (*E*)- γ -alcoxialilborano permitiría obtener el diastereoisómero contrario en la reacción de alilboración de aldehídos; sin embargo, no ha sido muy utilizado debido a la inestabilidad configuracional del anión (*E*)-alcoxialilo precursor.²⁶⁶

Posteriormente, el grupo de Roush desarrolló dos nuevos alilboronatos γ -sililados quirales, en concreto, los reactivos de alilboración γ -fenildimetilsilil y γ -ciclohexiloxi sustituidos derivados de tartratos modificados **I** y **II**, respectivamente (Esquema 4.4).²⁶⁷ Éstos han demostrado una gran utilidad en la síntesis de carbohidratos o compuestos polioxigenados^{259,260} ya que mientras que el reactivo **I** actúa como un equivalente sintético quiral del β -carbanión derivado del alcohol alílico, el reactivo **II** actúa como un equivalente sintético quiral del anión hidroxialilo. En el siguiente apartado 4.2.2, se comentará brevemente la reactividad de estos derivados.

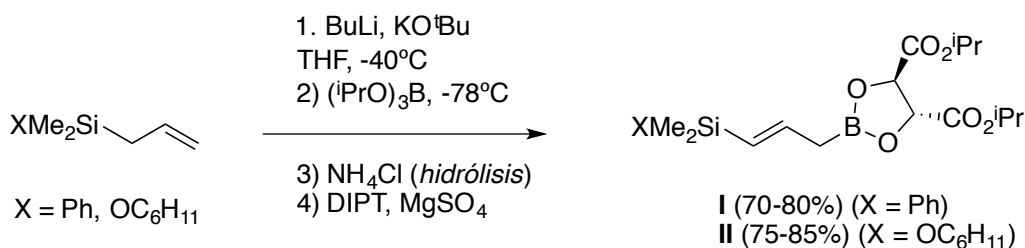
²⁶⁶ a) R. W. Hoffmann, B. Kemper, R. Metternich, T. Lehmeier, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2246; b) R. W. Hoffmann, R. Metternich, J. W. Lanz, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 881.

²⁶⁷ a) W. R. Roush, P. T. Grover, X.-F. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7563; b) W. R. Roush, P. T. Grover, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7567; c) W. R. Roush, P. T. Grover, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 48, 1981; d) G. C. Micalizio, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2000**, 2, 461.



Esquema 4.4.

En este caso, los alilboronatos γ -sililados derivados del tartrato **I** y **II** se prepararon a partir del alilsilano correspondiente utilizando la metodología standard desarrollada por Roush para la síntesis de alil y crotilboronatos basada en la reacción de sustitución a través del reactivo alil litio (Esquema 4.5).²⁶⁸



Esquema 4.5.

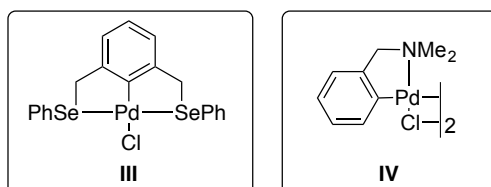
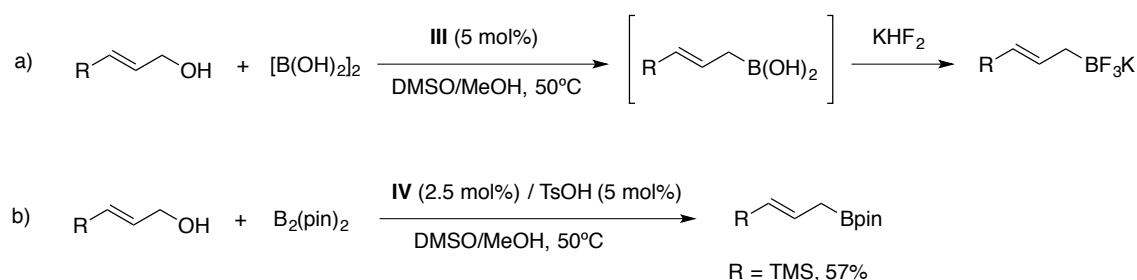
Como en la metodología de Brown, primero se forma el alil litio, a continuación tiene lugar la reacción de borilación y por último, se transesterifica con diisopropil tartrato (DIPT), formando así los reactivos de alilboración γ -trialquilalilsililados **I** y **II**. En este caso, se obtiene exclusivamente el isómero (*E*) debido a la mayor estabilidad de los aniones (*E*)-trialquilalilsilanos que los isómeros (*Z*). Estos métodos presentan ciertas limitaciones debido a la incompatibilidad de numerosos grupos funcionales con los reactivos de litio y magnesio utilizados.

Más recientemente, la síntesis catalítica de alilboronatos funcionalizados preparados por procesos mediados por metales de transición también ha sido de gran interés por su tolerancia en cuanto a grupos funcionales y condiciones de reacción suaves. Así, el método más común para acceder a ésteres alilborónicos es a partir de alilos electrófilos y boronatos nucleófilos. El grupo de Miyaura fue uno de los pioneros en preparar boronatos alílicos a través de una reacción de acoplamiento cruzado entre acetatos alílicos como electrófilos y bis(pinacolato)diboro como nucleófilo utilizando

²⁶⁸ a) W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, R. L. Halterman, A. D. Palkowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339; b) W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. C. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4109.

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ catalítico.²⁶⁹ A raíz de este trabajo, han surgido otros métodos análogos que hacen uso de otros catalizadores como el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ²⁷⁰ o el $\text{Cu}(\text{I})$.²⁷¹ También, el grupo de Masuda describió la reacción de acoplamiento cruzado pero, en este caso, entre haluros alílicos y pinacolborano $[\text{HB}(\text{pin})]$ catalizada por $\text{Pt}(\text{dba})_2$.²⁷²

Además de los haluros o acetatos alílicos ya mencionados, Szabó contribuyó a ampliar el alcance de electrófilos incluyendo los alcoholes alílicos en reacciones de acoplamiento cruzado. En un primer momento, describió la conversión directa de alcoholes alílicos a ácidos alilborónicos utilizando ácido diborónico y un complejo de paladio de tipo *pincer* **III** (Esquema 4.6, ecuación a).^{273,274} Los ácidos alilborónicos no eran estables y por lo tanto, se aislaron como sales de trifluoroborato²⁷³ o se utilizaron directamente con aldehídos e iminas.²⁷⁴ No obstante, más adelante, se logró convertir los alcoholes alílicos en ésteres alilborónicos utilizando el bis(pinacolato)diboro y el catalizador de paladio **IV** (Esquema 4.6, ecuación b).²⁷⁵



Esquema 4.6.

El alcohol puede ser primario, secundario o terciario conduciendo en todos los casos a ésteres borónicos lineales. La reacción tolera distintas funcionalidades como ésteres o vinil silanos, proporcionando ésteres alilborónicos funcionalizados interesantes.

²⁶⁹ T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6889.

²⁷⁰ G. W. Kabalka, B. Venkataiah, G. Dong, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5807.

²⁷¹ H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16034; b) H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14856; c) P. V. Ramachandran, D. Pratihari, D. Biswas, A. Srivastava, M. V. R. Reddy, *Org. Lett.* **2004**, 6, 481.

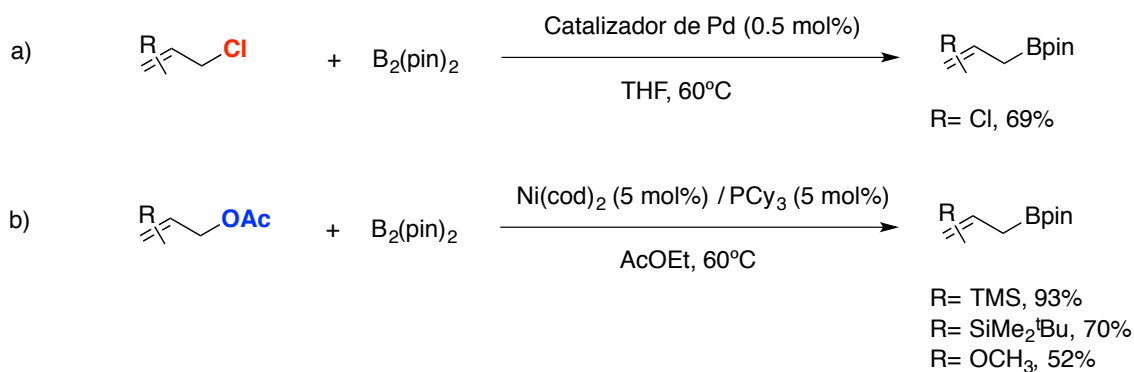
²⁷² M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5877.

²⁷³ V. J. Olsson, S. Sebelius, N. Selander, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4588.

²⁷⁴ a) N. Selander, A. Kipke, S. Sebelius, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13723; b) N. Selander, S. Sebelius, C. Estay, K. J. Szabó, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4085.

²⁷⁵ G. Dutheil, N. Selander, K. J. Szabó, V. K. Aggarwal, *Synthesis* **2008**, 2293.

Recientemente, el grupo de Morken, basándose en la metodología de Miyaura, ha descrito dos metodologías para la síntesis de boronatos alílicos a partir de $B_2(\text{pin})_2$ y alilos electrofílicos fácilmente disponibles: por un lado, la borilación de haluros alílicos en presencia de distintas fuentes de paladio comercialmente disponibles (Esquema 4.7, ecuación a) y por otro lado, la síntesis de boronatos alílicos a partir de acetatos alílicos por catálisis de níquel, alcanzando un elevado nivel de tolerancia a grupos funcionales y distintos sustituyentes (Esquema 4.7, ecuación b).²⁷⁶



Esquema 4.7.

Estas dos metodologías se caracterizan por el uso de catalizadores comerciales, evitar el uso del reactivo de borilación en exceso (únicamente se utiliza un equivalente de $B_2(\text{pin})_2$) y operar en una amplia gama de disolventes para posibles reacciones tándem. No obstante, debido a la sensibilidad a la humedad y al oxígeno de los catalizadores de níquel y las trialquilfosfinas, para la reacción a partir de acetatos alílicos es necesario operar en caja seca.

Cabe añadir otro método alternativo descrito por los grupos de Grubbs²⁷⁷ y Miyaura²⁷⁸ para la síntesis de alilboronatos funcionalizados *via* metátesis cruzada de olefinas entre alil pinacolato y un alqueno terminal o interno. A raíz de estos trabajos, el grupo de Zaidlewicz²⁷⁹ sintetizó reactivos de alilboración γ -sililados a través de dos reacciones catalíticas que hacen uso de los mismos sustratos de partida: el acoplamiento sililativo catalizado por complejos hidruro de rutenio (Esquema 4.8, ecuación a) y la metátesis cruzada de vinilsilanos con alilboronatos catalizada por los complejos de Grubbs de 1^a y 2^a generación (Esquema 4.8, ecuación b). Con el objetivo de comparar la aplicación de ambos procesos y extender la aplicación de la metátesis de olefinas que ya

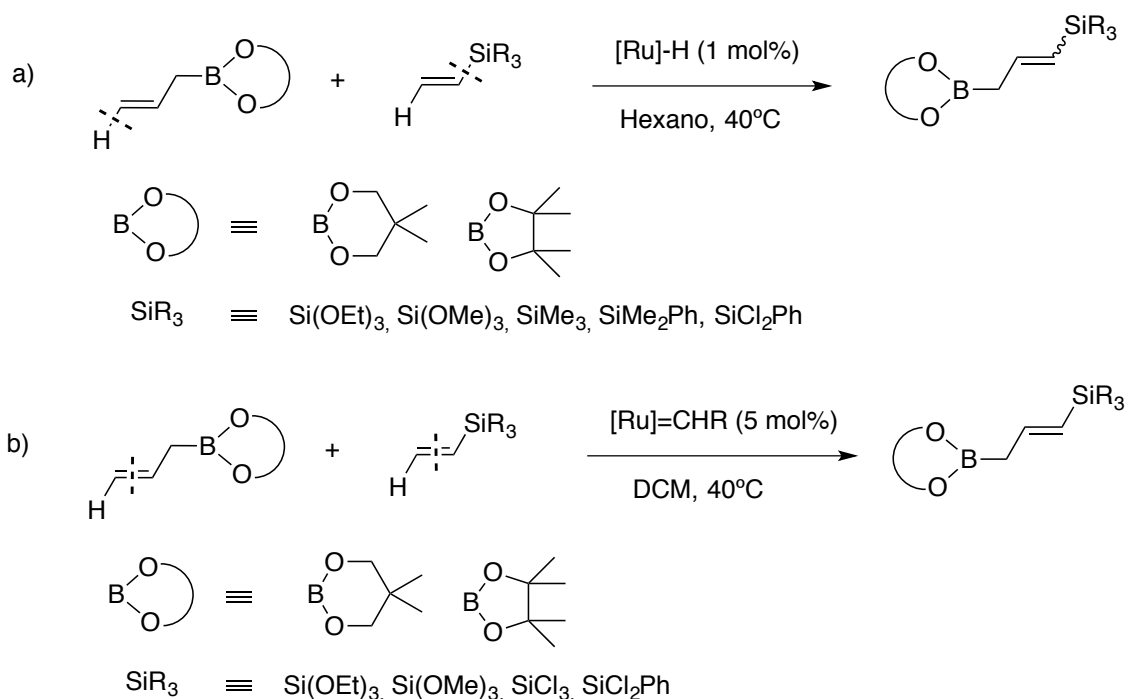
²⁷⁶ P. Zhang, I. A. Roundtree, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1416.

²⁷⁷ S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 807.

²⁷⁸ Y. Yamamoto, M. Takahashi, N. Miyaura, *Synlett* **2002**, 128.

²⁷⁹ M. Jankowska, C. Pietraszuk, B. Marciniak, M. Zaidlewicz, *Synlett* **2006**, 1695.

había sido descrita para derivados de boro similares,²⁸⁰ se probaron los mismos sustratos de partida en ambas reacciones catalizadas por especies activas distintas y que transcurren a través de mecanismos distintos (Esquema 4.8).



Esquema 4.8.

Mientras que la metátesis cruzada es altamente estereoselectiva y permite acceder principalmente al isómero *E*, el acoplamiento sililativo da lugar a rendimientos y selectividades menores (*E/Z* 3:1 a >20:1); sin embargo, a diferencia de la metátesis cruzada sí que da lugar a buenos resultados con los trimetilvinilsilanos, y por lo tanto, puede considerarse un método complementario.

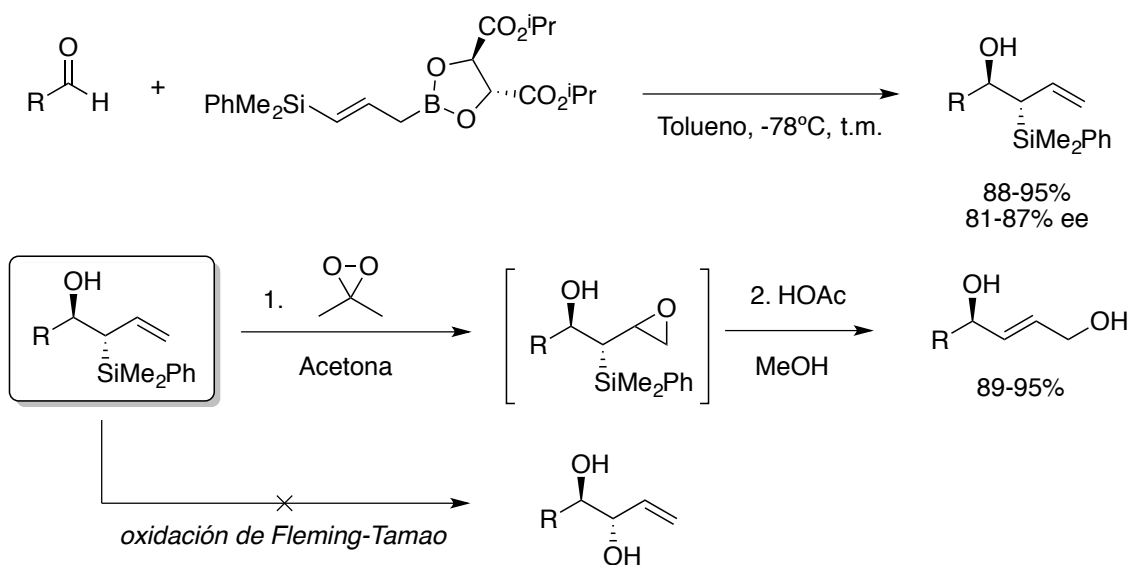
4.2.2. Reactividad de los ésteres alilborónicos γ -funcionalizados:

El grupo de Roush ha contribuido enormemente a estudiar la reactividad de los reactivos de alilboración γ -funcionalizados descritos en el apartado anterior, por lo que vamos a destacar brevemente el trabajo realizado por éste. Como ya hemos mencionado anteriormente, los reactivos de alilboración γ -alcoxilados han sido de gran interés debido a que permiten acceder a 1,2-dioles *sin* de forma estereoselectiva a través de la reacción de aldehídos con los reactivos (*Z*)- γ -alcoxialilborano. Sin embargo, a pesar de

²⁸⁰ a) C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031; b) C. Morrill, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7733.

los buenos resultados de esta metodología, la estereoselectividad es dependiente del sustrato lo que limita su aplicación.²⁸¹

Tras comprobar la limitación de esta aproximación, posteriormente, el grupo de Roush desarrolló con gran éxito los reactivos γ -sililados derivados del tartrato que además, podrían dar lugar a otro tipo de reactividad. En primer lugar, se sintetizó el reactivo de alilboración γ -fenildimetilsililado derivado del tartrato^{267b} con el objetivo de sintetizar 1,2-dioles *anti* que, como ya hemos comentado en el apartado anterior, son difíciles de obtener mediante el reactivo γ -alcoxilado debido a la inestabilidad configuracional del anión (*E*)-alcoxialilo precursor. En un principio, se pensó que el *anti* silil alcohol, producto de la reacción de alilboración con el reactivo γ -fenildimetilsililado, podría oxidarse *via* el procedimiento de Fleming;^{282,283} sin embargo, se observó que la protodesililación requerida para el primer paso de la oxidación de Fleming-Tamao transcurre más rápidamente en el alilo que en el fenilo. No obstante, descubrieron que este tipo de compuestos pueden ser convertidos a 1,4-dioles mediante una oxidación con dimetil dioxiranos seguida de una eliminación de Peterson catalizada por ácido del intermedio epoxisilano (Esquema 4.9).



Esquema 4.9.

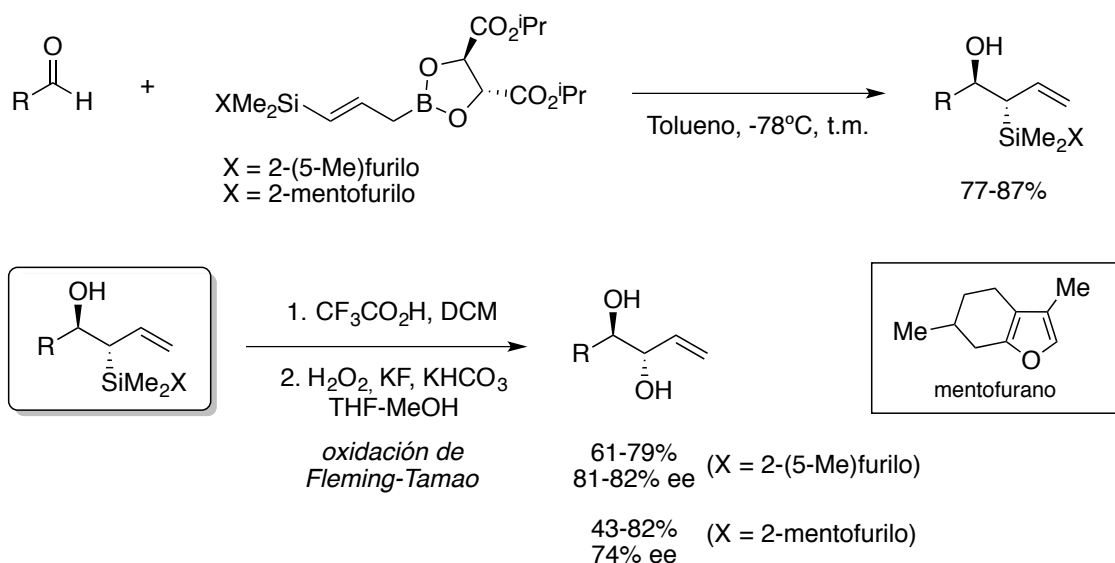
²⁸¹ W. R. Roush, M. R. Michaelides, D. F. Tai, B. M. Lesur, W. K. M. Chong, D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2984.

²⁸² a) I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29; b) I. Fleming, P. E. J. Sanderson, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229.

²⁸³ Para una revisión bibliográfica de oxidaciones del enlace C-Si, véase: G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599.

Los *anti* silil alcoholes se obtuvieron con excelentes diastereoselectividades (no se detectaron los diastereoisómeros *sin*)²⁸⁴ con buenos rendimientos y enantioselectividades. A continuación, la epoxidación de éstos no fue posible utilizando MCPBA o VO(acac)₂/TBHP debido a que la velocidad de epoxidación es lenta y la eliminación de Peterson de los intermedios es probablemente competitiva. En cambio, el dimetil dioxirano es un reactivo neutro que lleva a cabo la epoxidación a gran velocidad, por lo que no se observa la eliminación de Peterson competitiva. Por último, el tratamiento de los epóxidos intermedios con HOAc metanólico da lugar a los 1,4-dioles quirales con buenos rendimientos.

Debido a que los furanos experimentan diversas sustituciones electrofílicas como la protodesililación, mucho más rápido que los correspondientes grupos fenilo sustituidos, se reemplazó el grupo fenildimetilsililo por el grupo furildimetilsililo con el objetivo de convertir los silanoles resultantes en 1,2-dioles *anti* a través de una oxidación de Fleming-Tamao modificada (Esquema 4.10).²⁸⁵



Esquema 4.10.

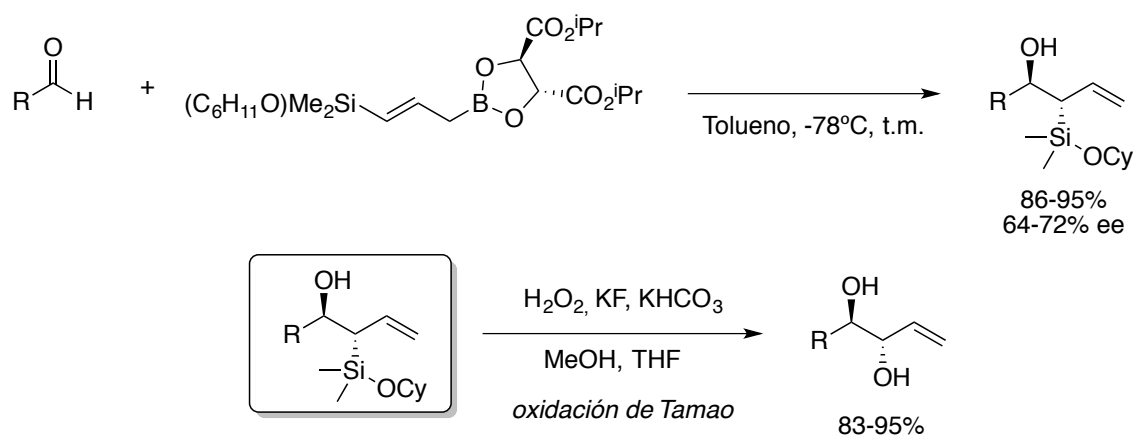
Además del 5-metil-furano, también se utilizó el mentofurano debido a que es un producto natural de bajo coste. Así, se llevó a cabo la reacción con aldehídos aquirales obteniendo los silil alcoholes *anti* como único producto. A continuación, éstos fueron oxidados utilizando la oxidación de Fleming-Tamao modificada que consiste en

²⁸⁴ Para la síntesis análoga de los isómeros *sin* a partir de los correspondientes sililboronatos de configuración (*Z*), véase: a) R. Lira, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4315; b) M. Chen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1992.

²⁸⁵ I. Fleming, R. Henning, D. C. Parker, H. E. Plaut, P. E. J. Sanderson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 317.

un primer paso de protodesililación del núcleo furilo utilizando $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ y un segundo paso de oxidación utilizando las condiciones de Tamao.

Para evitar el paso de protodesililación que requiere del uso de un ácido fuerte que podría ser incompatible con ciertos grupos funcionales o dar lugar a epimerizaciones indeseadas, también se desarrollaron los alilboronatos γ -alcoxisililados análogos como precursores de los 1,2-dioles *anti* (Esquema 4.11).

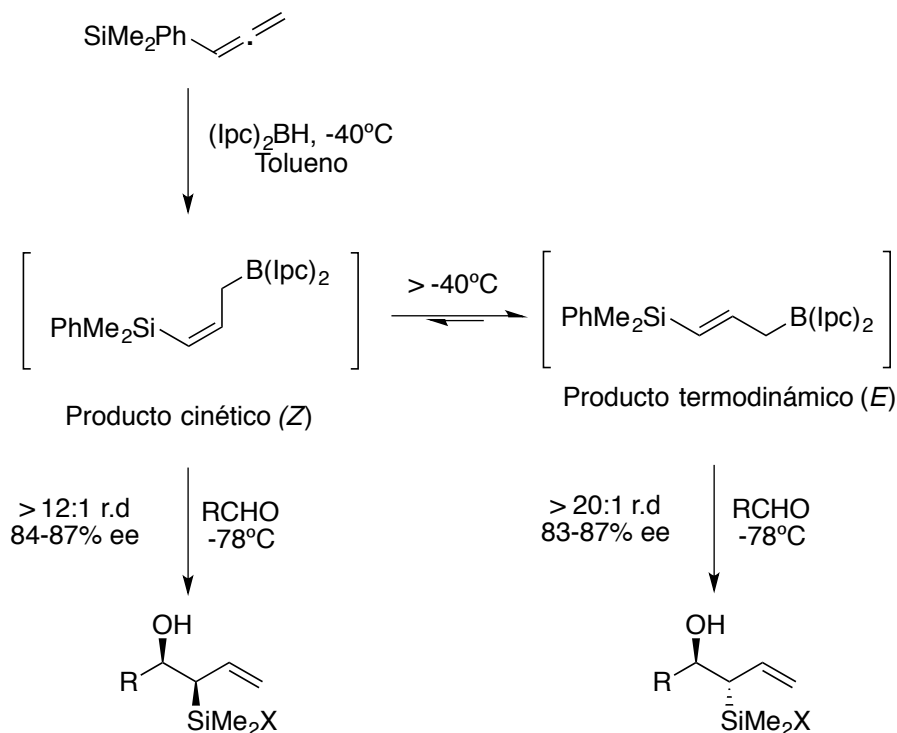


Esquema 4.11.

A pesar de la moderada enantioselectividad obtenida con el alilboronato γ -alcoxisililado en comparación con el derivado del fenildimetilsililo (ver Esquema 4.9), la diastereoselectividad con distintos aldehídos sigue siendo excelente obteniéndose los *anti* silil alcoholes con buenos rendimientos. Las oxidaciones de los alcoxisilil alcoholes generados transcurren con buenos rendimientos utilizando el procedimiento de Tamao.²⁸⁶ La reacción requiere de cantidades elevadas de H_2O_2 (20 equiv) puesto que si se utilizan cantidades inferiores, se obtiene el producto de protodesililación cuya cantidad es inversamente proporcional a la cantidad de H_2O_2 empleada.

Otro trabajo reciente de Roush a destacar es la síntesis estereoselectiva de los γ -fenildimetilsilil alilboranos (*Z*) o (*E*) *via* la hidroboreación del alenilsilano con $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ (Esquema 4.12).^{284b}

²⁸⁶ a) K. Tamao, N. Ishida, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2120; b) K. Tamao, E. Nakajo, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 957.



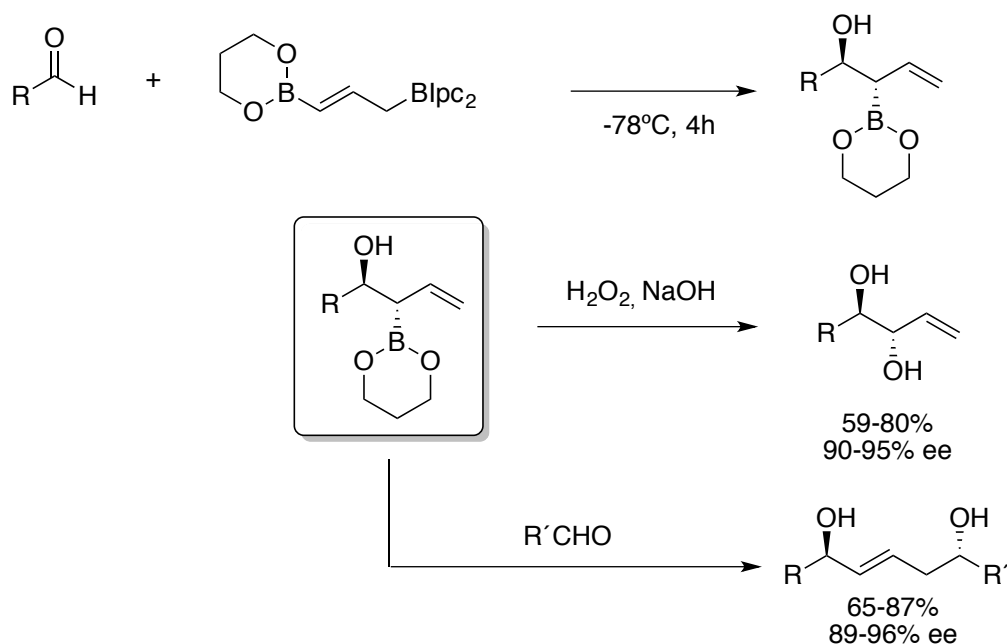
Esquema 4.12.

A temperaturas por debajo de -40°C , la hidroboración transcurre bajo control cinético dando lugar al alilborano (Z); en cambio, por encima de esta temperatura se produce la isomerización del alilborano (Z) dando lugar al isómero (E). Por lo tanto, la correcta elección de las condiciones de hidroboración seguido de la alilboración de aldehídos permite acceder a los silil alcoholes *sin* o *anti* de forma diastereo- y enantioselectiva.

Además del grupo de Roush, otros autores como Barrett²⁸⁷ o Brown²⁸⁸ han mostrado interés por la síntesis enantioselectiva de los 1,2 dioles *anti* mediante el uso de reactivos de alilboración γ -funcionalizados. Cabe destacar el trabajo de Brown en el que desarrollan un nuevo reactivo de alilboración γ -boril-sustituido derivado del isopinocampfeil (Esquema 4.13).

²⁸⁷ A. G. M. Barrett, J. W. Malecha, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5243.

²⁸⁸ H. C. Brown, G. Narla, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4686.



Esquema 4.13.

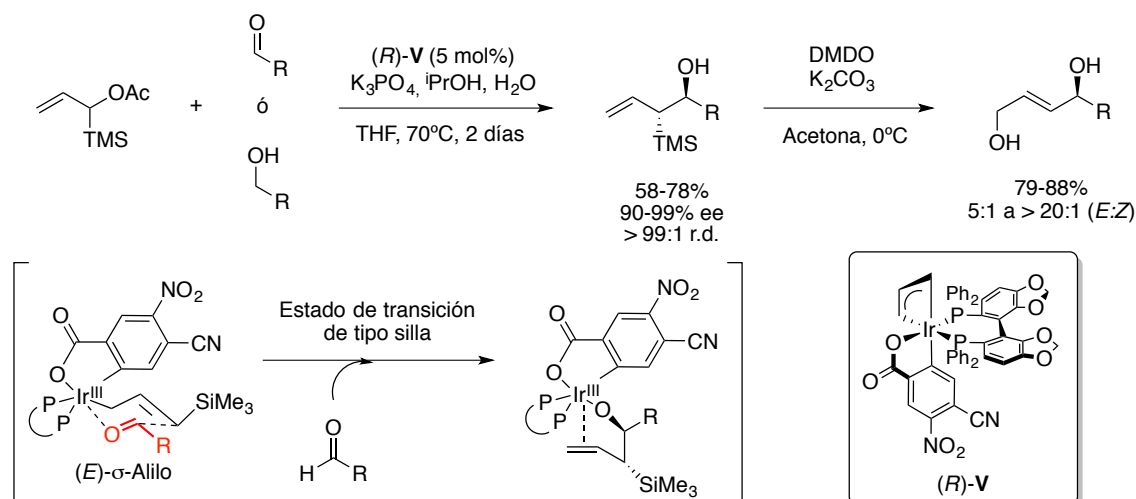
Este nuevo reactivo reacciona con diversos aldehídos generando especies boradas que posteriormente son fácilmente oxidables a 1,2-dioles *anti* utilizando peróxido de hidrógeno obteniendo buenos resultados tanto de rendimiento como de estereoselectividad. A raíz de este trabajo, este nuevo reactivo de alilboración γ -boril-sustituido también ha sido utilizado para la síntesis de 1,5-dioles a través de una doble alilboración diastereoselectiva en condiciones *one-pot* (Esquema 4.13).²⁸⁹

4.2.3. Otros métodos para la síntesis de alcoholes homoalílicos α -sililados:

Además de los métodos descritos previamente basados en agentes de transferencia de alilo 1,3-bimetálicos (ver apartado 4.2.2), una vía alternativa para acceder a alcoholes homoalílicos α -sililados es la alilación enantioselectiva de compuestos carbonílicos utilizando acetatos de alilo α -sililados catalizada por iridio utilizando SEGHPPOS como ligando quiral (Esquema 4.14).²⁹⁰

²⁸⁹ a) E. M. Flamme, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13644; b) M. Chen, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9512.

²⁹⁰ S. B. Han, X. Gao, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9153.



Esquema 4.14.

Este proceso se puede llevar a cabo directamente sobre el carbonilo o sobre el correspondiente alcohol que se transformaría en el carbonilo *in situ* mediante un proceso de transferencia de hidrógeno promovido por el mismo catalizador. La reacción transcurre a través de un intermedio (E)- σ -alil iridio formado *in situ* a partir del acetato de alilo, el cual se adiciona al aldehído a través de un estado de transición de seis miembros de tipo silla. De esta forma, se obtienen alcoholes homoalíficos α -sililados de forma altamente *anti*-diastereo- y enantioselectiva. Para evaluar la utilidad sintética de éstos últimos, se sometieron a una oxidación/eliminación mediada por dimetildioxirano (DMDO), similar a la descrita por Roush, accediendo así a 1,4-dioles con selectividad (E:Z) alta.

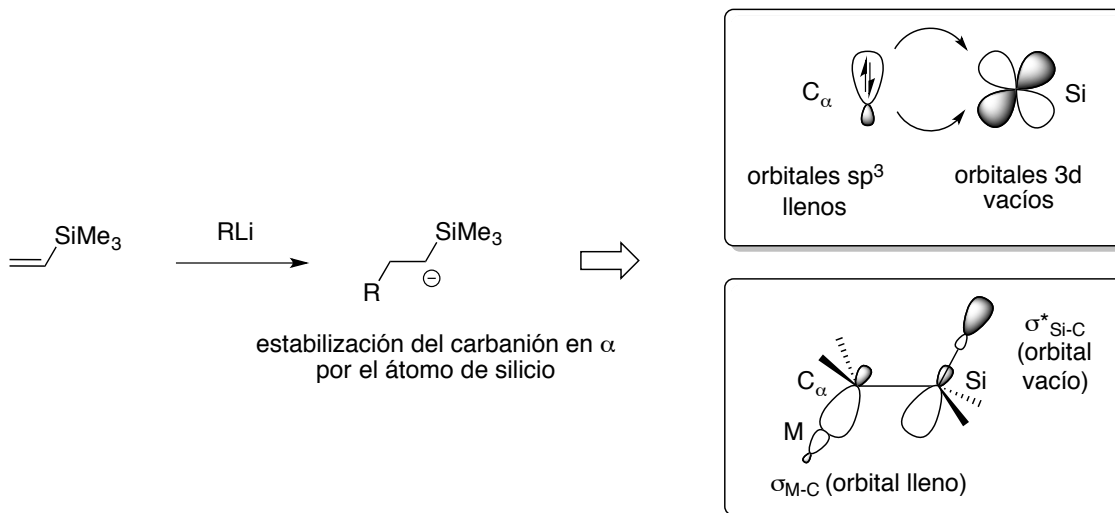
4.2.4. Aplicaciones de alilsilanos:

Muchas de las reacciones de la química de organosilicio implican la formación de carbocationes en el átomo de carbono β respecto del átomo de silicio (Si-C-C⁺) y carbaniones en el átomo de carbono α respecto del átomo de silicio (Si-C⁻), por lo que es importante explicar las propiedades electrónicas intrínsecas del silicio para entender la reactividad única de los alilsilanos²⁹¹ en comparación con olefinas simples. La principal causa de esta reactividad única es la presencia de orbitales d vacíos de baja energía en el átomo de silicio.

Por un lado, el silicio muestra una fuerte tendencia a estabilizar cargas negativas adyacentes lo que facilita el ataque nucleofílico de compuestos organometálicos a

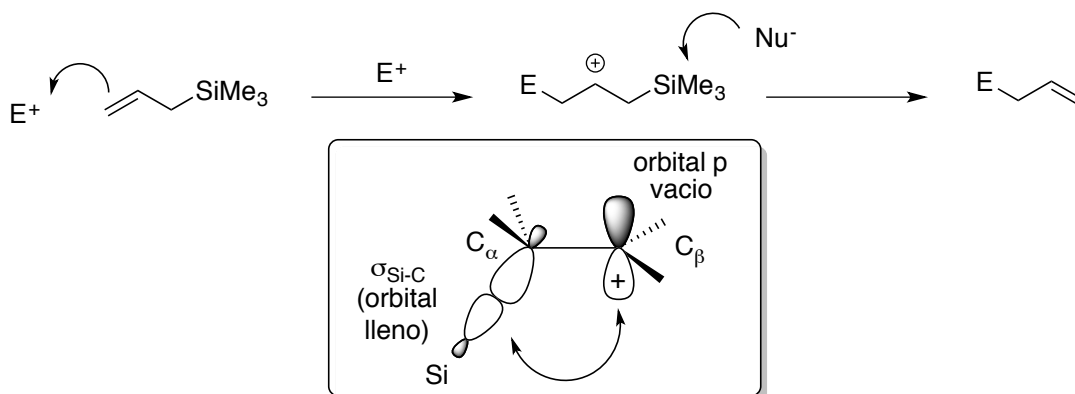
²⁹¹ Para revisiones bibliográficas sobre alilsilanos, véanse: a) L. Chabaud, P. James, Y. Landais, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173; b) A. Hosomi, K. Miura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 835; c) A. Barbero, F. J. Pulido, M. C. Sañudo, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, 16.

vinilsilanos (Esquema 4.15). Esta habilidad para estabilizar carbaniones α se atribuye a dos factores: el solapamiento del enlace carbono α -metal con el orbital d del silicio y el solapamiento del enlace carbono α -metal con el orbital antienlazante σ^* del enlace carbono-silicio adyacente.



Esquema 4.15.

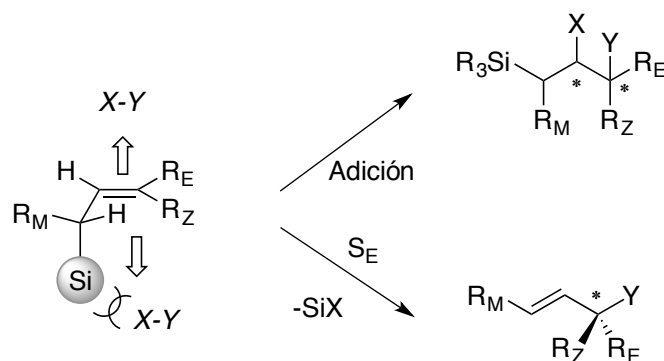
Por otro lado, también tenemos que tener en cuenta el efecto estabilizante del silicio sobre los carbocationes β respecto del mismo (también conocido como efecto β^{292}) ya que éste tiene gran importancia en las reacciones de sustitución electrófila en las que intervienen alilsilanos (Esquema 4.16). Este efecto es debido a la hiperconjugación σ -p, que consiste en el solapamiento del orbital p vacante del átomo de carbono β y el orbital σ entre el átomo de silicio y el átomo de carbono α . Dicha estabilización es mayor cuando el orbital p vacante y el enlace C-Si están en el mismo plano, lo que determina la regioselectividad observada en numerosas reacciones de organosilanos con electrófilos.



Esquema 4.16.

²⁹² C. Dallaire, M. A. Brook, *Organometallics* **1993**, *12*, 2332.

La elevada capacidad que poseen los alilsilanos para dar lugar a reacciones de sustitución y adición electrófilas ha sido extensamente estudiada.²⁹³ Las especies electrófilas generalmente reaccionan con alilsilanos en *anti*, con o sin pérdida del grupo silicio con la creación de uno o dos nuevos estereocentros (Esquema 4.17).



Esquema 4.17.

Nos vamos a centrar únicamente en los casos en los que el electrófilo es un aldehído (reacción de Sakurai, apartado a) o un flúor electrófilo (reacción de fluoración alílica, apartado b).

a) Reacción de Sakurai:

Una aplicación de los alilsilanos es la reacción de Sakurai²⁹⁴ (también conocida como reacción de Hosomi-Sakurai) que consiste en la adición de alilsilanos a compuestos carbonílicos por catálisis con ácidos de Lewis fuertes tales como TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, SnCl_4 entre otros. La reacción debe su nombre a los químicos Akiro Hosomi y Hideki Sakurai que la describieron por primera vez,²⁹⁵ aunque fueron los grupos de Calas²⁹⁶ y Abel²⁹⁷ los primeros en observar que los alilsilanos reaccionan con compuestos carbonílicos activados como perfluoroacetona y cloroacetona. Sin embargo, los alilsilanos no tuvieron un gran impacto en el campo de la síntesis orgánica hasta que, Hosomi y Sakurai descubrieron que, en presencia de TiCl_4 , los alilsilanos reaccionan

²⁹³ a) I. Fleming, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3363; b) C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293; c) I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063.

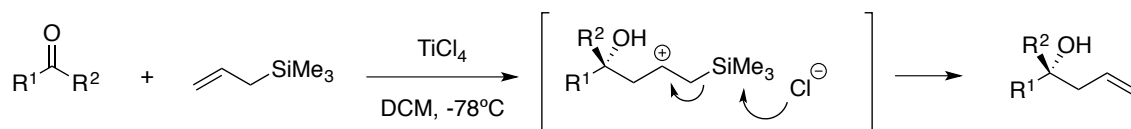
²⁹⁴ Para revisiones bibliográficas sobre la reacción de Sakurai, véanse: a) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200; b) D. Schinzer, *Synthesis* **1988**, 263.

²⁹⁵ a) A. Hosomi; H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295; b) A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673; c) H. Sakurai, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *154*, 1.

²⁹⁶ a) G. Deleris, J. Dunogues, R. Calas, F. Piscioti, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, C15; b) G. Deleris, J. Dunogues, R. Calas, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 43.

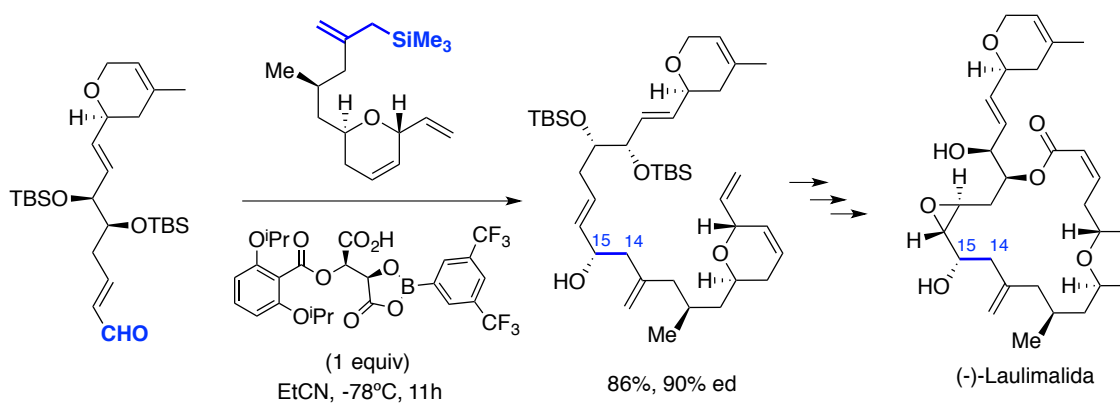
²⁹⁷ E. W. Abel, R. J. Rowley, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *84*, 199.

con aldehídos y cetonas en condiciones suaves y de forma regioselectiva (Esquema 4.18).



Esquema 4.18.

El ácido de Lewis activa el carbono electrofílico, el cual sufre a continuación un ataque nucleofílico por parte del alilsilano formando un carbocatión β-sililo intermedio. La fuerza motriz de la reacción es la estabilización de dicho carbocatión por el efecto β del silicio. Como ya se ha explicado en el Capítulo 2, la adición de alilos a compuestos carbonílicos es una de las reacciones más importantes para la formación de enlaces carbono-carbono con la consecuente creación de un grupo funcional y un nuevo estereocentro. Así, la reacción de Sakurai se ha utilizado como paso clave en la síntesis de numerosos productos naturales biológicamente activos. Cabe destacar el trabajo llevado a cabo por Wender²⁹⁸ y colaboradores para la síntesis total de la *laulimalida*, compuesto aislado de esponjas marinas en cantidades muy pequeñas y con actividad anticancerígena. Durante la síntesis de este compuesto, llevan a cabo una reacción de Sakurai asimétrica como paso clave para la formación del enlace C14-C15 (Esquema 4.19).



Esquema 4.19.

Para llevar a cabo esta transformación de forma altamente diastereoselectiva, utilizan un complejo aciloxiborano quiral desarrollado por Yamamoto como ácido de Lewis.²⁹⁹ Según el trabajo original, únicamente se necesitan cantidades catalíticas del ácido de Lewis (20 mol%) para llevar a cabo la reacción de alilación con buenos

²⁹⁸ P. A. Wender, S. G. Hegde, R. D. Hubbard, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956.

²⁹⁹ K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490.

rendimientos y enantioselectividades. Sin embargo, en este caso se necesitó un equivalente del ácido de Lewis para efectuar la alilación obteniendo el producto con elevada diastereoselectividad.

b) Fluoración alílica:

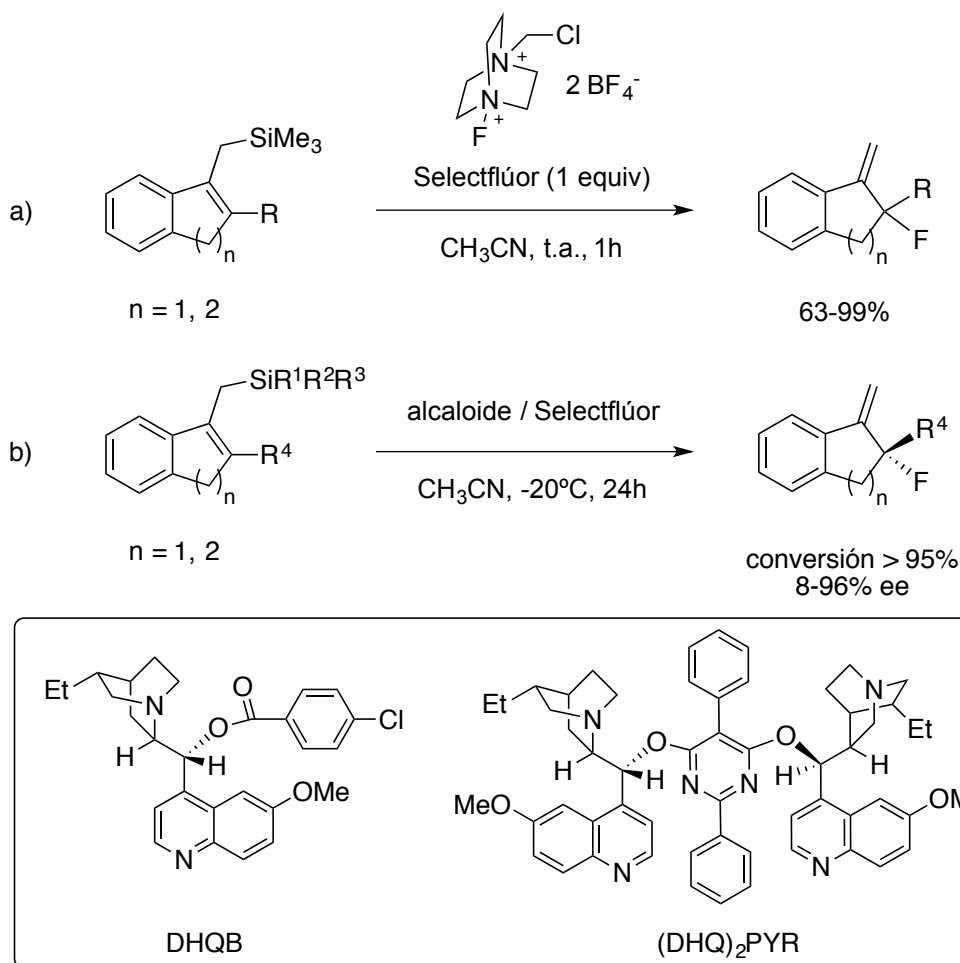
Además de aldehídos, también se ha estudiado la sustitución electrófila de alilsilanos utilizando reactivos de fluoración N-F electrofílicos para la síntesis de fluoruros alílicos. La fluorodesililación nucleofílica que hace uso de fuentes de flúor aniónicas como Bu₄NF, TASF, CsF, KF/18-corona-6 es un proceso muy utilizado en la síntesis orgánica. Sin embargo, más recientemente, con la aparición de fuentes electrófilas de flúor,³⁰⁰ ha surgido el concepto de fluorodesililación electrofílica³⁰¹ con el objetivo de sintetizar diversos compuestos fluorados. Esta reacción aprovecha el efecto β del centro de silicio y por lo tanto, requiere sustratos con un sistema π adyacente como los alilsilanos. El grupo de Gouverneur describió la primera fluorodesililación sobre vinil silanos utilizando Selectfluor como reactivo de fluoración electrofílica,³⁰² extendiendo más tarde dicha metodología a la síntesis de alilos fluorados quirales a través de una fluorodesililación electrofílica enantioselectiva de alilsilanos utilizando alcaloides derivados de la cinchona comerciales (Esquema 4.20).³⁰³

³⁰⁰ a) J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 505; b) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8214.

³⁰¹ V. Gouverneur, B. Greedy, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 766.

³⁰² B. Greedy, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2001**, 233.

³⁰³ B. Greedy, J.-M. Paris, T. Vidal, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3291.



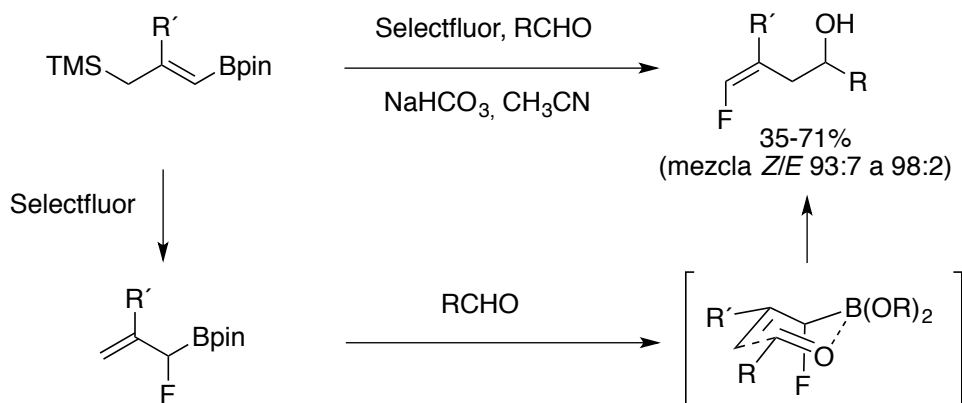
Esquema 4.20.

En un primer momento, se evaluó la viabilidad del proceso obteniendo fluoruros alílicos con una conversión del 100% y observando que la velocidad de reacción de los alilsilanos es mayor que la de los vinil silanos (Esquema 4.20, ecuación a). Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de forma enantioselectiva haciendo uso de distintos alcaloides derivados de cinchona comerciales en combinación con Selectfluor obteniendo los correspondientes alilos fluorados con muy buenas enantioselectividades en algunos casos (Esquema 4.20, ecuación b). Se utilizaron distintos sustratos de partida observando que mientras que el volumen estérico del grupo sililo no afecta a la enantioselectividad, ésta es mayor cuando se utilizan sustituyentes R^4 de gran tamaño.

Recientemente, se ha aplicado la fluoración alílica sobre 1-silil-3-boril-2-alquenos como vía de síntesis de alilboronatos α -fluorados.³⁰⁴ Debido a su moderada estabilidad, se ha desarrollado una metodología tándem fluoración electrofílica/alilación

³⁰⁴ A. Macé, F. Tripoteau, Q. Zhao, E. Gayon, E. Vrancken, J.-M. Campagne, B. Carboni, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 906.

que permite acceder a alcoholes homoalílicos fluorados racémicos con elevado estereocontrol (Esquema 4.21).



Esquema 4.21.

El transcurso estereoquímico de la alilación da lugar a un estado de transición más favorable en donde el átomo de flúor, al ser un sustituyente polar en α , adopta la posición pseudoaxial. Con el objetivo de llevar a cabo dicha reacción de forma enantioselectiva, los autores intentaron, por una parte, utilizar boronatos quirales, y por otra parte, llevar a cabo la fluoración en presencia de hidroquinidinas como aditivo quiral; sin embargo, no tuvieron éxito.

4.3. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos anteriormente comentados, el objetivo de este último capítulo es la aplicación de reactivos de alilboración γ -funcionalizados en catálisis asimétrica. Para este estudio, se han escogido los alilboronatos γ -sililados (Figura 4.3) debido a la versatilidad sintética de los alilsilanos resultantes, producto de la reacción de alilboración con aldehídos.

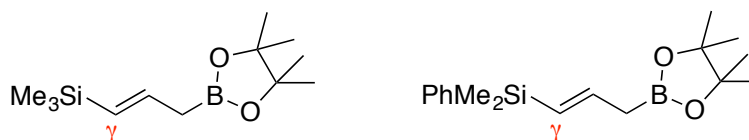
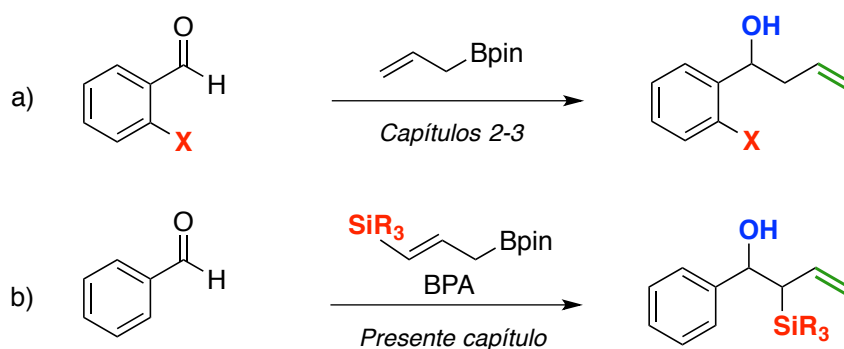


Figura 4.3.

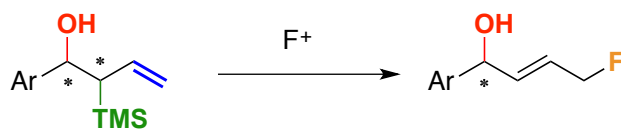
En primer lugar, se desarrollará una nueva metodología de alilboración catalizada por un ácido BINOL fosfórico quiral utilizando una molécula sencilla como el benzaldehído (Esquema 4.22, ecuación b). Para ello, se optimizará tanto el catalizador como las condiciones de reacción con objeto de obtener elevados rendimientos y stereocontrol. A diferencia de los capítulos anteriores (Esquema 4.22, ecuación a), se obtendrán moléculas altamente funcionalizadas a partir de sustratos de partida sencillos, siendo el reactivo de alilboración el que introduzca la funcionalización en la molécula final (Esquema 4.22, ecuación b).



Esquema 4.22.

Con el objetivo de estudiar el alcance y limitaciones de este nuevo proceso, se ampliará la metodología a benzaldehídos sustituidos, con el fin de acceder a alcoholes homoalílicos α -sililados con elevada regio-, diastereo- y enantiocontrol.

Por último, se evaluará la aplicabilidad sintética de estos intermedios polifuncionalizados para la obtención de alcoholes alílicos fluorados (Esquema 4.23).

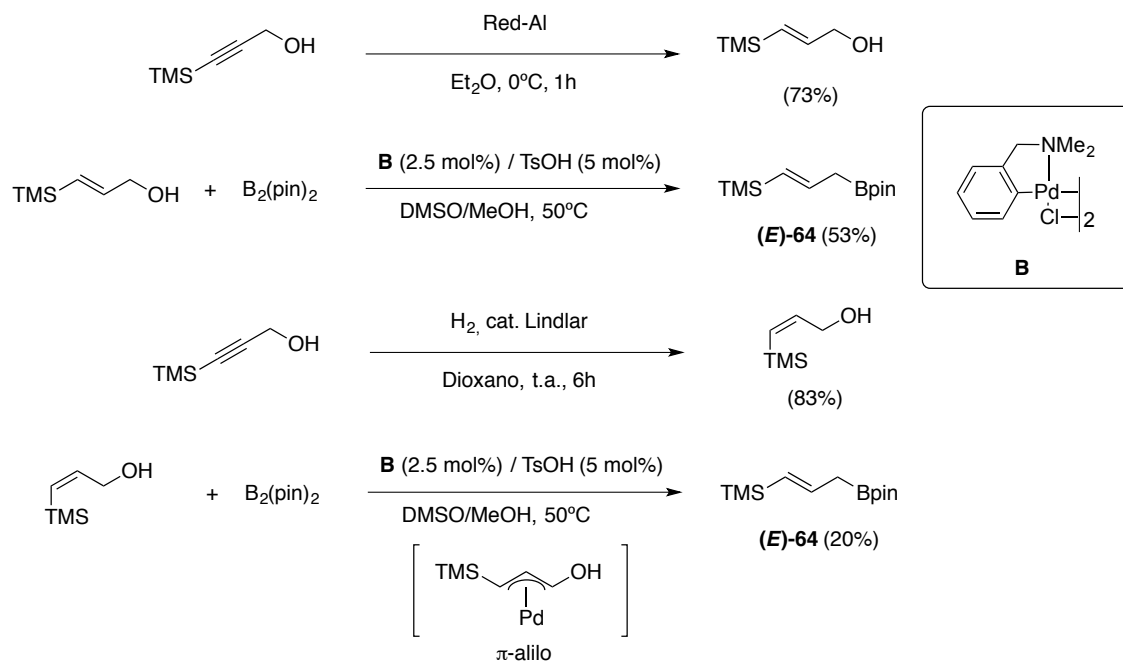


Esquema 4.23.

4.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.4.1. Síntesis de los reactivos de alilboración γ -sililados.

Además de la versatilidad sintética de los alcoholes homoalílicos α -sililados, se han escogido los reactivos de alilboración γ -sililados ya que su síntesis ha sido previamente descrita.²⁷⁵ Hay que destacar el hecho de que no se han utilizado en catálisis asimétrica hasta el momento. Por lo tanto, siguiendo la metodología previamente descrita (ver apartado 4.2.1), se intentó sintetizar tanto el reactivo de alilboración γ -sililado (*E*)-**64**, como el isómero (*Z*) (Esquema 4.24). La reacción de alilboración es estereoespecífica, por lo que mientras el isómero (*E*) del alilboronato conduciría al diastereoisómero *anti* del producto final, el isómero (*Z*) daría lugar al diastereoisómero *sin*.

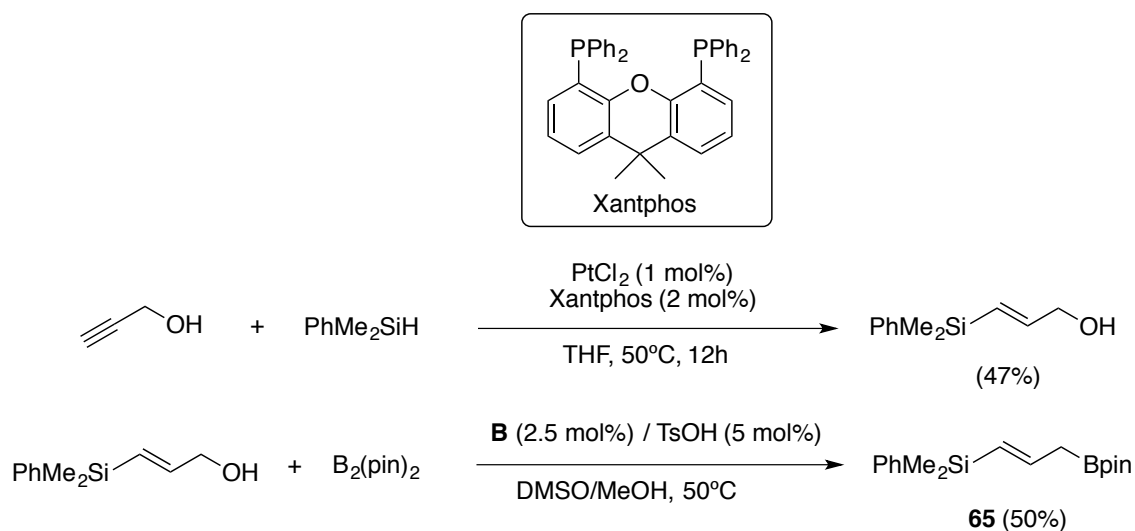


Esquema 4.24.

El reactivo (*E*)-**64** se sintetizó fácilmente a partir del 3-trimetilsilil-prop-2-in-1-ol comercial en dos pasos de reacción con un rendimiento aceptable. Además del reactivo (*E*), también se intentó sintetizar el isómero (*Z*)-**64** partiendo del mismo alcohol propargílico de partida. El primer paso de reducción del triple enlace con el catalizador de Lindlar permite acceder al (*Z*)-3-trimetilsilil-prop-2-en-1-ol con buen rendimiento; sin embargo, en el paso siguiente de borilación catalizada por paladio se observa la isomerización del doble enlace debido a que la reacción transcurre a través de un

intermedio π -alilo común, el cual adopta la configuración más estable (*E*), dando lugar al reactivo (*E*)-**64** como producto no deseado.

Además del reactivo (*E*)-**64**, se sintetizó igualmente el reactivo γ -fenildimetilsililo **65** mediante un primer paso de hidrosililación del alcohol propargílico comercial utilizando el sistema catalítico $\text{PtCl}_2/\text{XPhos}$ ³⁰⁵ seguido de la borilación catalizada por paladio (Esquema 4.25).

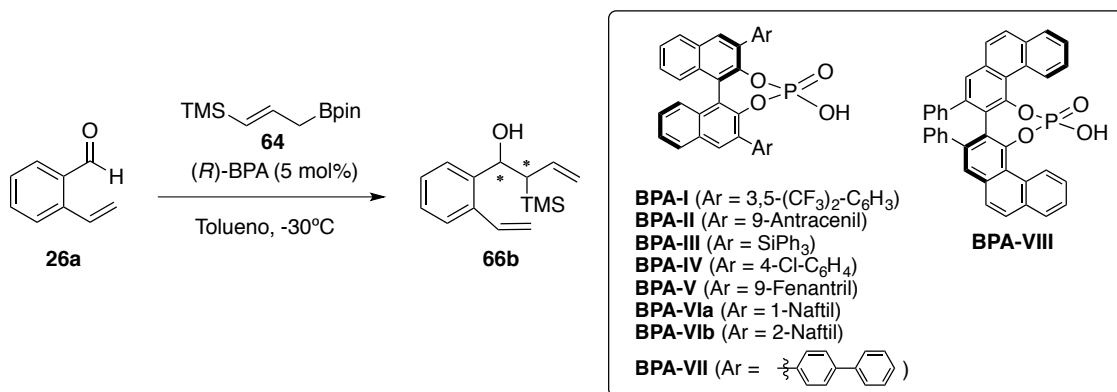


Esquema 4.25.

4.4.2. Diseño y optimización de la nueva metodología.

Dado que en el capítulo 2 se estudió la secuencia tándem alilboración enantioselectiva catalizada por (*R*)-TRIP / RCM sobre el *o*-vinilbenzaldehído **26a**, en un primer momento, se empezó este estudio utilizando este mismo sustrato modelo con el objetivo de diseñar metodologías distintas a partir de un precursor común. Recordemos que la reacción con el éster alilborónico derivado del pinacol catalizada por (*R*)-TRIP sobre el *o*-vinilbenzaldehído **26a** dio lugar a una enantioselectividad del 98% (ver Tabla 2.2, entrada 1), por lo que se decidió llevar a cabo la optimización de la reacción con el reactivo de alilboración γ -sililado **64** sobre el compuesto **26a** con el fin de evaluar la influencia de la sustitución en γ por el grupo trimetilsililo en la enantioselectividad de la reacción. Para dicha optimización, además del TRIP, se probaron ácidos fosfóricos quirales de distinta naturaleza estérica y electrónica (Tabla 4.1, entradas 2-10), observándose en todos los casos sólo el diastereoisómero *anti* (r.d. >20:1).

³⁰⁵ M. G. McLaughlin, M. J. Cook, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11104.



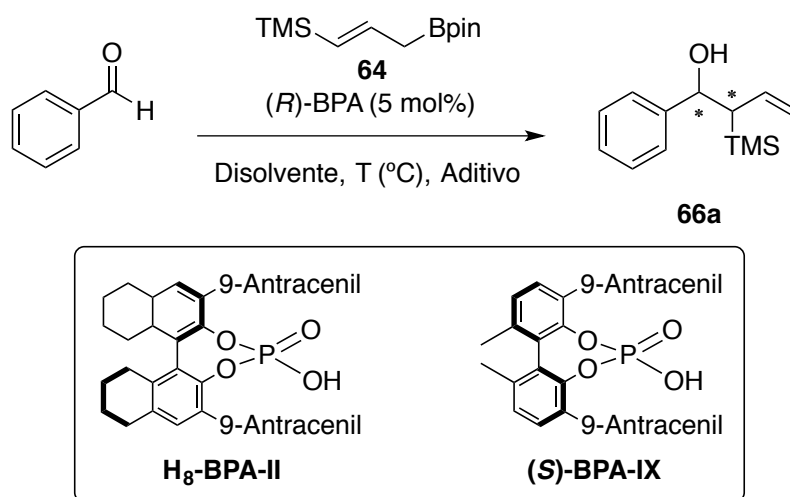
Entrada	BPA	Rto (%)	ee (%)
1	(R)-TRIP	70	40
2	BPA-I	71	17
3	BPA-II	68	92
4	BPA-III	50	2
5	BPA-IV	56	8
6	BPA-V	66	58
7	BPA-VIa	65	62
8	BPA-VIb	63	6
9	BPA-VII	63	0
10	BPA-VIII	45	0

Tabla 4.1.

En primer lugar, se probaron las condiciones originales descritas por Antilla que fueron las utilizadas en la metodología tándem alilboración enantioselectiva / RCM sobre el compuesto **26a** (Tabla 4.1, entrada 1); sin embargo, cuando se utiliza el reactivo alilboronato γ -sililado **64**, se pierde parcialmente el enantiocontrol de la reacción a pesar de obtenerse un buen rendimiento junto con una completa diastereoselectividad *anti*. Esto indica que el grupo trimetilsililo distorsiona el estado de transición de 6 miembros más estable por el cual transcurre la reacción de alilboración con el compuesto **26a** (ver Figura 2.8 y más adelante, Figura 4.5). Con el objetivo de encontrar el ácido fosfórico quiral óptimo que proporcione un entorno quiral adecuado para esta reacción, se probaron los ácidos fosfóricos quirales **BPA-I** a **VIII** de distinta

naturaleza estérica y electrónica (Tabla 4.1, entradas 2-10), obteniéndose un exceso enantiomérico elevado con el **BPA-II** sustituido por el 9-antraceniilo (Tabla 4.1, entrada 3). Cabe destacar que del resto de ácidos fosfóricos quirales, únicamente con los ácidos fosfóricos **BPA-V** y **VIa** de naturaleza estérica similar al **BPA-II** se consiguen excesos enantioméricos superiores al resto (Tabla 4.1, entradas 6 y 7). No obstante, ligeros cambios como la sustitución del naftilo de la posición 1 a la posición 2 en el ácido fosfórico quiral da lugar a una pérdida total del enantiocontrol (Tabla 4.1, entradas 7 y 8).

A la vista de estos resultados, se puede concluir que el ácido fosfórico quiral **BPA-II** es el catalizador que proporciona un entorno quiral óptimo en la reacción de alilboración con el alilboronato γ -silylado **64**. Sin embargo, ya que el uso de ésteres alilborónicos funcionalizados en catálisis asimétrica no tiene precedentes en la literatura, el desarrollo de esta reacción tiene valor *per se* sin necesidad de estar acoplada a la reacción de RCM. Además, teniendo en cuenta que la reacción de alilboración es muy sensible al impedimento estérico en la posición *orto*, partiendo de una molécula más sencilla como el benzaldehído, cabría esperar un mayor enantiocontrol. Por esta razón, una vez determinado que el 9-antraceniilo en las posiciones 3 y 3' da lugar a un entorno quiral óptimo, se llevó a cabo una segunda optimización sobre el benzaldehído (Tabla 4.2).



Entrada	BPA	Disolvente	T (°C)	Aditivo	Rto. (%)	ee (%)
1	BPA-II	Tolueno	-30	-	66	95
2	H ₈ -BPA-II	Tolueno	-30	-	50	90

3	BPA-IX	Tolueno	-30	-	39	67
4	BPA-II	Tolueno	-30	TM	90	67
5	BPA-II	DCM	-30	-	73	90
6	BPA-II	Tolueno	-50	-	33	20
7	BPA-II	Tolueno	t.a.	-	64	84

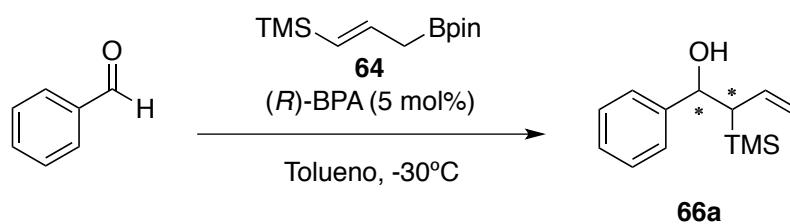
Tabla 4.2.

En primer lugar, se comprobó que la buena enantioselectividad obtenida con el **BPA-II** en la reacción de alilboración con el alilboronato γ -sililado **64** y el aldehído **26a** no depende solamente del sustrato, obteniéndose una enantioselectividad incluso mayor con el benzaldehído (Tabla 4.2, entrada 1). Por lo tanto, con el objetivo de evaluar la influencia de otras variables sobre la enantioselectividad del proceso, se utilizaron otros ácidos fosfóricos estructuralmente relacionados al **BPA-II**, además de evaluar la influencia de diversos parámetros como el disolvente, la temperatura y el uso de tamiz molecular. En cuanto al uso de ácidos fosfóricos estructuralmente relacionados, mientras que el catalizador parcialmente hidrogenado **H₈-BPA-II** proporciona una ligera disminución del enantiocontrol (Tabla 4.2, entrada 2), el derivado de bifenol **BPA-IX** demuestra ser menos efectivo (Tabla 4.2, entrada 3). Estos resultados indican que el esqueleto de binaftilo es esencial para el enantiocontrol de la reacción. A diferencia del bifenilo, el esqueleto de binaftilo generaría un mayor ángulo dihedro debido a factores estéricos, resultando así en un mayor tamaño del bolsillo quiral, siendo éste adecuado para ejercer enantiocontrol sobre el alilboronato γ -funcionalizado **64** en la reacción de alilación. Los cambios en las condiciones de reacción no conllevan a ninguna mejoría de la enantioselectividad (Tabla 4.2, entradas 4-7).

Durante el proceso de optimización, se observó un dato curioso: mientras que con el catalizador **BPA-II** comercial de la casa Sigma Aldrich se obtiene una enantioselectividad del 95%, con el catalizador sintetizado en nuestro laboratorio, únicamente se consiguió un 84% de enantioselectividad. Esta diferencia de resultados nos condujo a la siguiente pregunta: ¿quién cataliza realmente la reacción, el ácido fosfórico quiral o la sal de fosfato quiral?^{46a,306} Los ácidos fosfóricos quirales pueden estar contaminados por sus sales metálicas, las cuales pueden conducir a un mayor o

³⁰⁶ M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823.

menor enantiocontrol, dependiendo de los casos. Así, la diferencia de resultados obtenida nos hace pensar que uno de los dos catalizadores podría estar contaminado con sales metálicas, por lo que surge la duda de si el ácido fosfórico es realmente el catalizador. Para evaluar la naturaleza del catalizador real de la reacción, se preparó la sal de fosfato quiral del catalizador **BPA-II** a través de una purificación por cromatografía en columna con sílica gel. Los resultados de este estudio quedan recogidos en la Tabla 4.3.

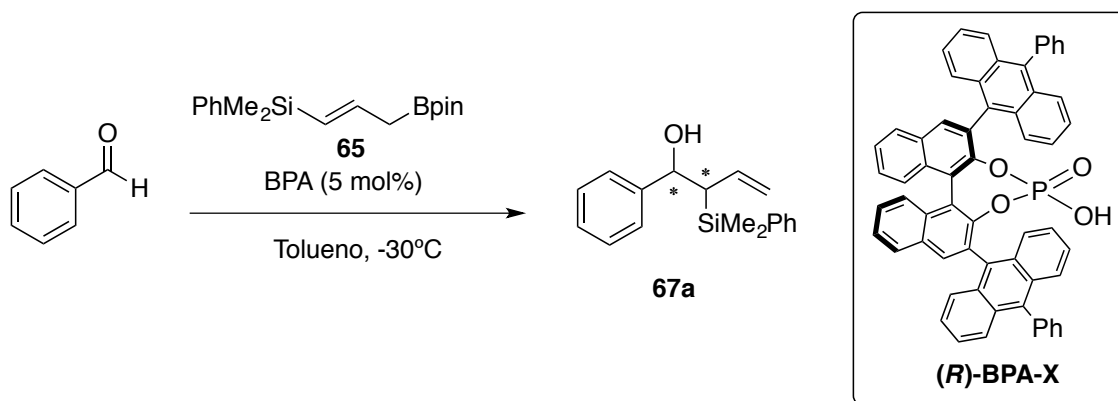


Entrada	BPA	Rto. (%)	ee (%)
1	BPA-II comercial	66	95
2	BPA-II sintetizado	60	84
3	Sal de fosfato de BPA-II	55	9
4	BPA-II lavado con HCl 6N	70	94

Tabla 4.3.

En primer lugar, se probó el fosfato derivado de **BPA-II** como catalizador de la reacción de alilboración, observándose una pérdida casi total del enantiocontrol (Tabla 4.3, entrada 3). Para confirmar que efectivamente el ácido fosfórico quiral **BPA-II** es realmente quien cataliza la reacción, el catalizador se lavó hasta 5 veces con una disolución de HCl 6N para asegurarnos que los grupos fosfato quedan protonados. En este caso, la enantioselectividad obtenida (Tabla 4.3, entrada 4) es comparable a la del catalizador comercial quedando confirmado que el ácido fosfórico quiral **BPA-II** es el verdadero catalizador.

Por último, con el objetivo de generalizar esta reacción a otros alilboronatos γ -sililados, se aplicaron las condiciones óptimas obtenidas con el reactivo **64** al reactivo más robusto **65** utilizando el benzaldehído como sustrato modelo (Tabla 4.4).



Entrada	BPA	Disolvente	Rto. (%)	ee (%)
1	(<i>R</i>)-BPA-II	Tolueno	72	59
2	(<i>R</i>)-BPA-II	DCM	76	20
3	(<i>S</i>)-H ₈ -BPA-II	Tolueno	65	87
4	(<i>R</i>)-BPA-IX	Tolueno	51	52
5	(<i>R</i>)-BPA-X	Tolueno	71	51

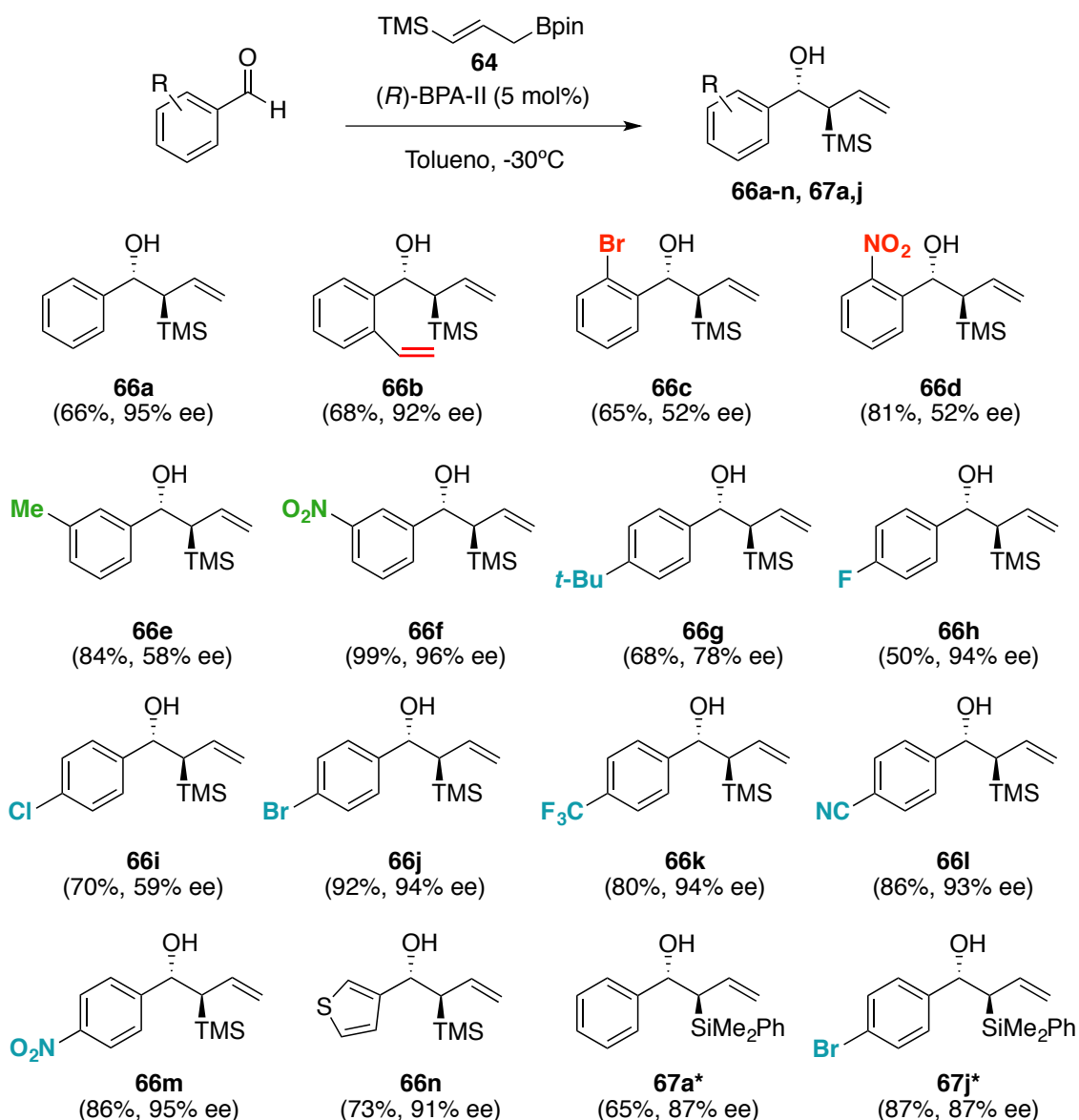
Tabla 4.4.

Sin embargo, con el reactivo **65** únicamente se obtiene una enantioselectividad moderada (Tabla 4.4, entrada 1), lo que indica que las condiciones óptimas obtenidas con el reactivo **64** no son generales para alilboronatos γ -silylados. Por lo tanto, se llevó a cabo una optimización a partir de las mejores condiciones obtenidas con el reactivo **64** (Tabla 4.4, entrada 1). Primero, se evaluó el cambio de disolvente de la reacción pero el uso de un disolvente no aromático como el diclorometano dio lugar a una bajada drástica de la enantioselectividad (Tabla 4.4, entrada 2). En cambio, con el uso de ácidos fosfóricos estructuralmente relacionados al **BPA-II** (Tabla 4.4, entradas 3-5) se consiguió obtener una enantioselectividad aceptable utilizando el ácido fosfórico hidrogenado **H₈-BPA-II** (Tabla 4.4, entrada 3), estableciendo éste como catalizador óptimo para el reactivo **65**.

4.4.3. Alcance y limitaciones del nuevo proceso.

Una vez determinadas las condiciones óptimas de reacción para ambos reactivos de alilboración (Tabla 4.2, entrada 1), se procedió a evaluar el alcance y limitaciones del uso del reactivo alilboronato γ -silylado **64** en la alilboración de aldehídos. Para ello, se

utilizaron benzaldehídos comerciales con sustituyentes de diversa naturaleza en el anillo aromático (Esquema 4.26).



* Productos obtenidos con el reactivo **65** y **(R)-H₈-BPA-II** como catalizador.

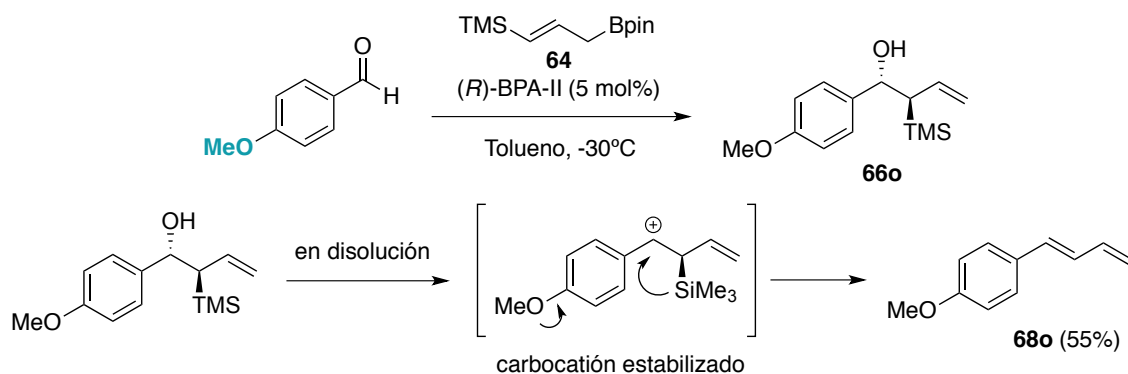
Esquema 4.26.

En primer lugar, cabe destacar el elevado diastereocontrol de la reacción observándose una excelente selectividad *anti* (> 95:³⁰⁷) en todos los casos. En cuanto a la enantioselectividad del proceso, como se ha observado en los capítulos 2 y 3 de la presente Tesis Doctoral, de nuevo se observa que los sustratos con sustitución en la posición *orto* conducen a enantioselectividades moderadas (compárense los compuestos **66c** con **66j** o **66d** con **66f** o **66m**). No obstante, la reacción con el derivado *o*-vinilo

³⁰⁷ Este valor ha sido determinado en el espectro de resonancia de ¹⁹F para los compuestos fluorados, o bien en el cromatograma de HPLC.

66b sí que transcurre con buen enantiocontrol. Otra tendencia a destacar es la dependencia de la enantioselectividad con la naturaleza electrónica de los sustituyentes. Mientras que con grupos electrón-atractores se obtienen enantioselectividades por encima del 90% (compuestos **66f,i,k,l,m,n**), con grupos electrón-dadores débiles no se supera el 80% de enantioselectividad (compuestos **66e,g**). Un resultado que no encaja con las tendencias que siguen la mayoría de sustratos de partida es la enantioselectividad obtenida con el derivado *p*-cloro **66i** ya que si observamos las enantioselectividades obtenidas con los derivados *p*-fluro **66h** y *p*-bromo **66j**, se esperaría obtener una enantioselectividad parecida o incluso mayor. Por último, también se sintetizaron los derivados del fenildimetilsililo **67a** y **67j** aunque con una enantioselectividad moderada del 87%.

Además de grupos electrón-dadores débiles (compuestos **66e,g**), también se probaron sustituyentes con mayor carácter electrón-dador como es el derivado *p*-metoxi. Sin embargo, en este caso, se observa la formación del correspondiente dieno **68o**, producto de la eliminación del resto TMSOH (Esquema 4.27).

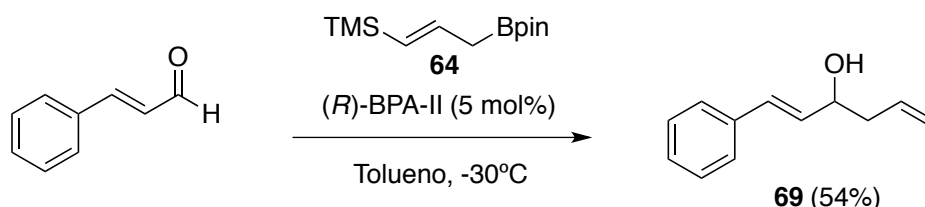


Esquema 4.27.

Cabe señalar que en este caso, si que se consigue aislar el producto deseado **66o** pero, tanto en disolución de CHCl₃ como de CH₂Cl₂, el producto evoluciona fácilmente al dieno **68o**. Este hecho es debido a la mayor estabilización del carbocatión bencílico intermedio por el efecto resonante del grupo *p*-metoxi, así como por la hiperconjugación del silicio en la posición *β*. Este hecho también se observa en los compuestos **66e** y **66g** pero en menor proporción, debido al menor carácter electrón-dador de los grupos *terc*-butilo y metilo y por lo tanto, a la menor estabilización del carbocatión intermedio. De hecho, si nos fijamos con más detalle en los espectros de ¹H y ¹³C de estos compuestos (ver apéndice de espectros), se pueden apreciar las señales correspondientes al dieno en pequeña proporción. También se probó otro derivado con un grupo electrón-dador

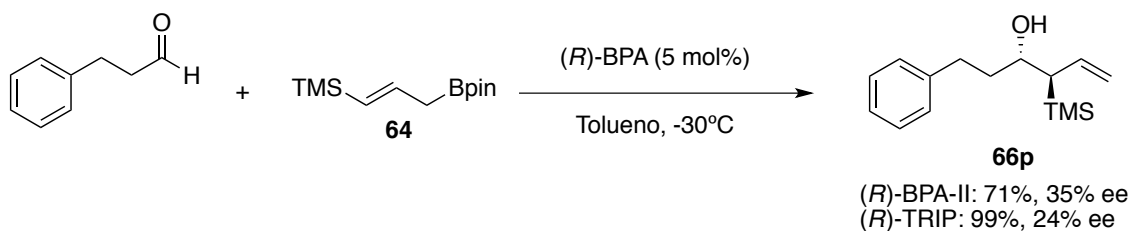
potente como el salicilaldehído. En este caso, mientras que la reacción a -30°C no avanza, a temperatura ambiente evoluciona al dieno esperado para grupos fuertemente electrón-dadores.

Otro caso a destacar es el resultado obtenido con cinamaldehído en el que se observa el producto de protodesililación **69** como producto mayoritario, junto con una pequeña proporción del trieno, producto de la eliminación del TMSOH (Esquema 4.28).



Esquema 4.28.

Además de sustituyentes de naturaleza electrónica diversa, también se estudió el uso de sustratos de partida alifáticos como el dihidrocinamaldehído, observándose en este caso una pérdida notable de la enantioselectividad de la reacción (Esquema 4.29).



Esquema 4.29.

En el trabajo sobre la alilboración catalizada por *(R)*-TRIP de Antilla,¹⁵³ utilizan este mismo sustrato de partida obteniendo una enantioselectividad del 96%. Para evaluar el efecto del grupo trimetilsililo sobre este sustrato de partida, se llevó a cabo la reacción con el alilboronato γ -silylado **64** en las condiciones de Antilla [*(R)*-TRIP, tolueno, -30°C] obteniéndose también una baja enantioselectividad; por lo tanto, se puede concluir que el grupo trimetilsililo es el origen de la pérdida del enantiocontrol.

4.4.4. Determinación de la configuración absoluta y transcurso estereoquímico.

Para la determinación de la configuración relativa y absoluta de los dos nuevos estereocentros formados, los valores de rotación específica de los compuestos **66a** y **66j**, en comparación con los descritos en la literatura,²⁹⁰ nos permitieron asignar los estereocentros de forma preliminar como $1S,2R$ [para el compuesto **66a**: valor observado $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47.0$ (c 1.0; CHCl_3) frente al valor descrito para el enantiómero

1*S*,2*R* (96% ee) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 47.0$ (c 2.8; CHCl₃); y para el compuesto **66j**: valor observado $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 10.3$ (c 1.0; CHCl₃) frente al valor descrito para el enantiómero 1*S*,2*R* (98% ee) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 37.4$ (c 0.62; CH₂Cl₂). El análisis de difracción de rayos X del compuesto **66m** corroboró esta asignación preliminar. Para ello, los monocristales necesarios se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución de hexano. Así, el resultado del análisis confirmó que la configuración absoluta de los dos nuevos estereocentros es 1*S*,2*R* (Figura 4.4).

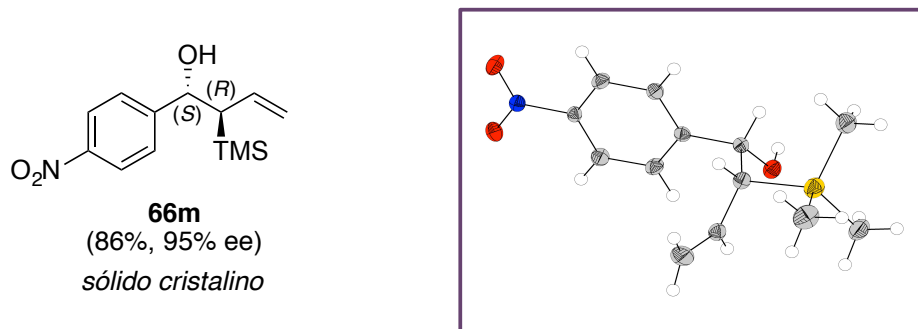


Figura 4.4.

La configuración relativa y absoluta del compuesto análogo **67a** (Esquema 4.26) se ha determinado como 1*S*,2*R* por comparación del valor de rotación específica de **67a** con el enantiómero contrario descrito en la literatura^{284b} [valor observado $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 6.6$ (c 1.0; CHCl₃) frente al valor descrito para el enantiómero 1*R*,2*S* (84% ee) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 12.2$ (c 1.13; CHCl₃)].

Como se había anticipado, la configuración relativa obtenida en la reacción de alilación utilizando alilboronatos γ -sililados es *anti*. Este resultado refleja la estereoquímica *E* de los alilboronatos de partida. En cuanto a la configuración absoluta, el ataque por la cara *Re* del aldehído sugiere que la reacción transcurre a través de un estado de transición con dos puntos de anclaje análogo al propuesto por Goodman para la alilboración,¹⁵⁵ y por consiguiente, al propuesto en el capítulo 2 de la presente Tesis Doctoral para la reacción tándem alilboración enantioselectiva / RCM (Figura 4.5).

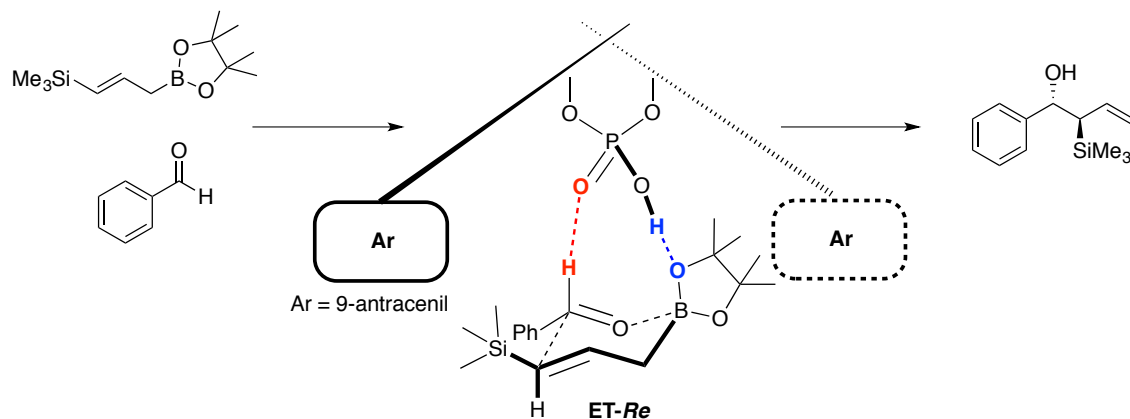


Figura 4.5.

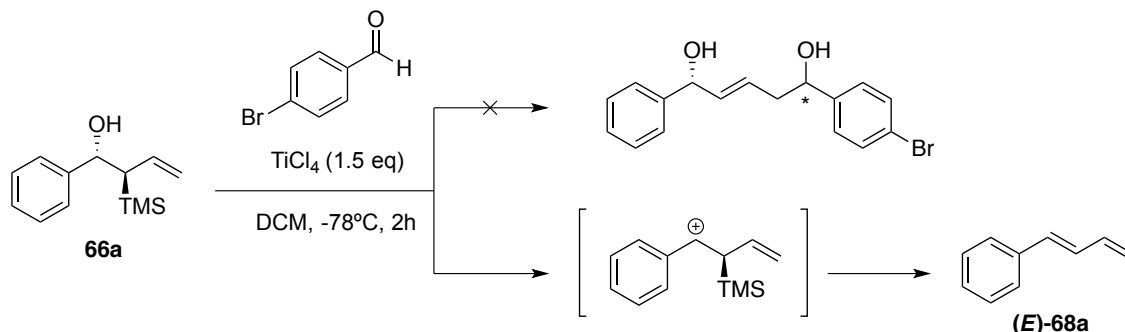
La configuración absoluta de C1 cambia de *R* a *S* en relación a la obtenida en la alilboración catalizada por (*R*)-TRIP debido al cambio en la asignación de prioridades al introducir un grupo sililado en C2. Así, el estado de transición propuesto permite explicar el hecho de que con el ácido fosfórico TRIP se observa una baja enantioselectividad ya que el grupo voluminoso trimetilsililo del reactivo de alilboración funcionalizado **61** podría dar lugar a interacciones estéricas desestabilizantes con el sustituyente tri(isopropil)fenilo del TRIP. Aparentemente, el sustituyente 9-antraceniilo del ácido fosfórico BPA-II es menos voluminoso, y por lo tanto, permite crear un entorno quiral adecuado permitiendo la enantiodiferenciación: por un lado, el grupo pinacol sigue siendo el sustituyente más impedido ocupando así el bolsillo quiral del ácido fosfórico, mientras que el grupo trimetilsililo encaja en el bolsillo estéricamente impedido.

4.4.5. Aplicabilidad sintética de los alcoholes homoalílicos α -sililados resultantes: funcionalización de la cadena lateral.

Como ya hemos comentado en los antecedentes del presente capítulo (ver apartado 4.2.4), los alilsilanos suelen participar en reacciones de sustitución electrófilas. Por lo tanto, con el propósito de estudiar la aplicabilidad sintética de los alcoholes homoalílicos α -sililados **66**, se probaron distintas reacciones típicas de alilsilanos, siendo la más común la reacción de Sakurai.

a) Reacción de Sakurai:

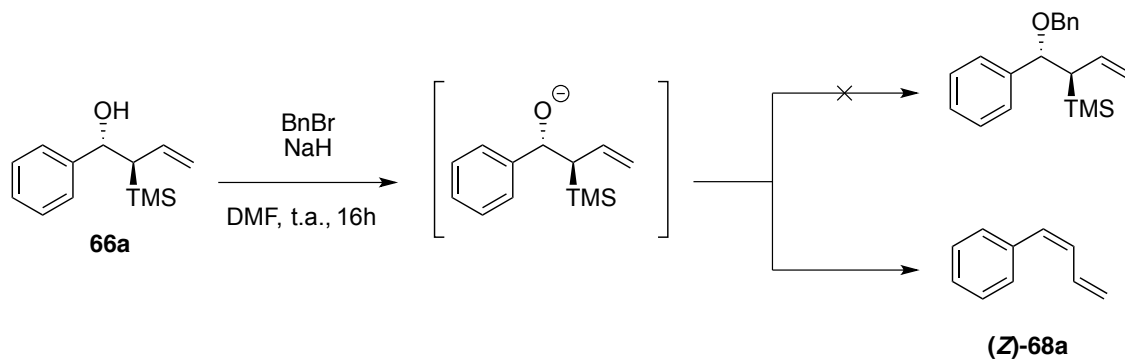
Para probar dicha reacción, se eligió como sustrato de estudio el compuesto **66a** y el *p*-bromobenzaldehído como aldehído en exceso utilizando TiCl_4 como ácido de Lewis para promover la reacción (Esquema 4.30).



Esquema 4.30.

No obstante, bajo condiciones de reacción típicas para la reacción de Sakurai, el compuesto **66a** no da lugar al producto esperado, sino que se genera el producto resultante de la eliminación de Peterson.³⁰⁸ Este resultado no es de extrañar ya que, como se ha observado en el estudio del alcance de la reacción, con benzaldehídos sustituidos con grupos electrón-dadores fuertes, el alcohol homoalílico α -sililado evoluciona al dieno por la mayor estabilización del carbocatión intermedio (ver esquema 4.27). En este caso, las condiciones ácidas de la reacción parecen favorecer la pérdida del grupo hidroxilo dando lugar al carbocatión intermedio estabilizado, y como consecuencia, al dieno **68a**.

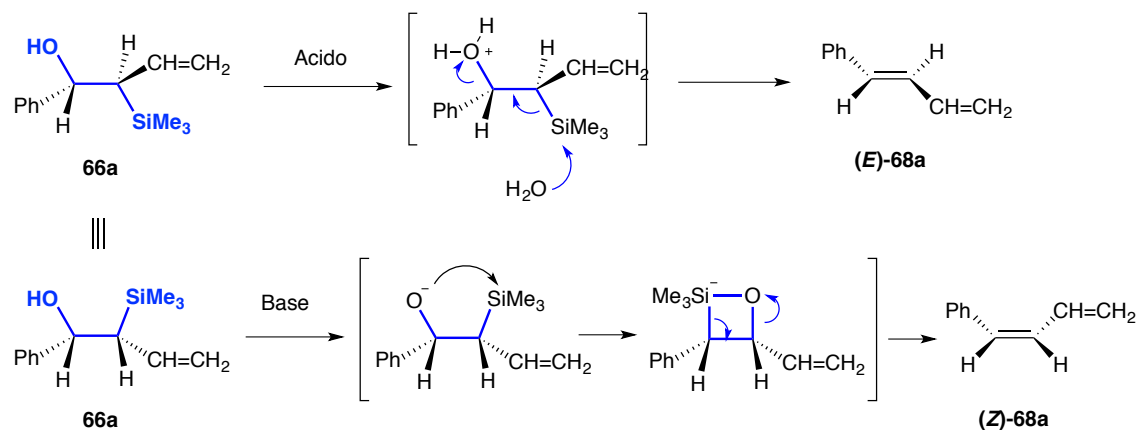
Para evitar la pérdida del grupo hidroxilo y por lo tanto, la formación del producto de la reacción competitiva, se intentó proteger el grupo hidroxilo. En primer lugar, se intentó llevar a cabo la protección con bromuro de bencilo en condiciones básicas (Esquema 4.31).



Esquema 4.31.

³⁰⁸ Para una revisión bibliográfica sobre la reacción de olefinación de Peterson, véase: L. F. van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 195.

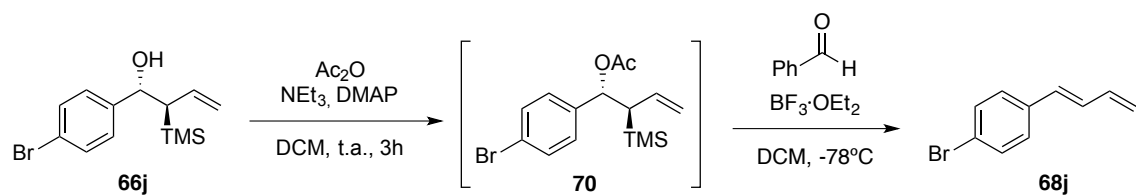
La base desprotona el alcohol **66a** pero el ataque intramolecular del grupo alcoxi intermedio al grupo sililo está más favorecido que el ataque al bromuro de bencilo, observándose de nuevo la formación del dieno **68a** pero esta vez en su forma (*Z*). La distinta estereoquímica del compuesto **68a** es debida al conocido mecanismo de la reacción de Peterson que permite acceder de forma estereodivergente a olefinas *E* o *Z* a partir del mismo intermedio en condiciones ácidas o básicas respectivamente (Esquema 4.32).³⁰⁹



Esquema 4.32.

Mientras que la formación del dieno **68a** en condiciones ácidas transcurre *via* una eliminación en *anti*, en condiciones básicas se forma un 1,2-oxasiletanido pentacoordinado que experimenta una cicloreversión dando lugar al isómero contrario *Z*.

A continuación, se intentó la protección del grupo hidroxilo en forma de acetato ya que esta reacción no necesita una base tan fuerte. De este modo, si que se forma exclusivamente el producto protegido **70** pero en la purificación por columna cromatográfica, debido a la acidez de la sílice, se observa la formación parcial del dieno obteniendo el producto acetilado **70** en proporción 3:1. Ya que en el crudo de la reacción de acetilación únicamente se observa el producto acetilado, se probó la reacción de Sakurai directamente sobre el crudo de reacción utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis (Esquema 4.33).

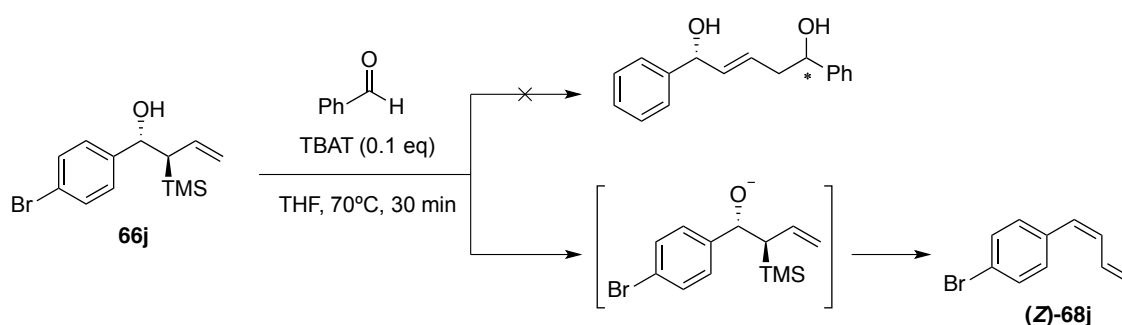


Esquema 4.33.

³⁰⁹ P. F. Hudrlik, E. L. O. Agwaramgbo, A. M. Hudrlik, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5613.

Sin embargo, a pesar de la protección del grupo hidroxilo, se observa de nuevo el producto de eliminación de Peterson **68j**. Quizás la elección del grupo acetato no fue la más adecuada dada la naturaleza de buen grupo saliente del resto acetato.

Además de en condiciones ácidas, la adición de alilsilanos a compuestos carbonílicos también puede promoverse por una fuente de fluoruro. Así, se ha demostrado que el TBAT en cantidades catalíticas puede emplearse como fuente de fluoruro para romper el enlace Si-C, generando carbaniones estabilizados (bencílicos, alílicos, etc) *in situ* que pueden acoplarse a una gran variedad de electrófilos.³¹⁰ De esta manera, se intentó llevar a cabo la adición del alcohol homoalílico α -sililado **66j** al benzaldehído en presencia de TBAT (Esquema 4.34).



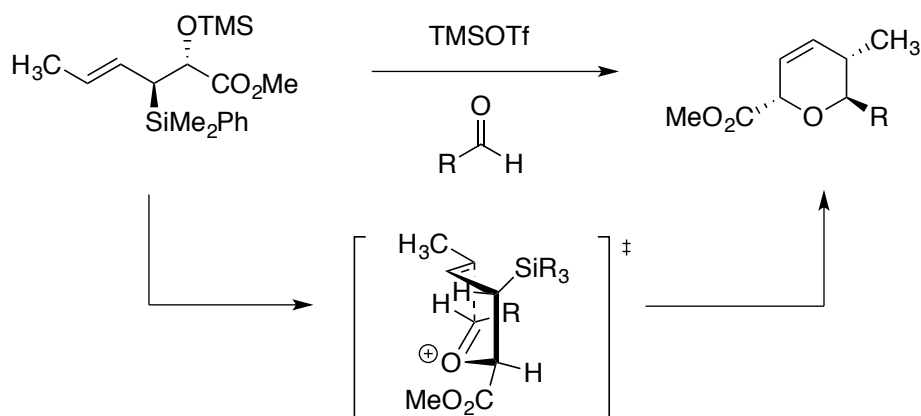
Esquema 4.34.

Se empezó probando la reacción a temperatura ambiente pero ésta no tiene lugar debido, presumiblemente, a que no llega a formarse el carbanión. Sin embargo, al aumentar la temperatura a 70°C , se observa de nuevo la formación del dieno **68j** en su forma *Z*, lo que indica que el TBAT desprotona el alcohol favoreciendo la formación del dieno.

Una variante de la reacción de Sakurai es la reacción de ciclación formal 4+2 descrita por Panek sobre un intermedio estructuralmente relacionado.³¹¹ Se trata de una alilación intramolecular sobre el intermedio oxocarbenio formado por condensación entre el alcohol homoalílico α -sililado y un aldehído en presencia de TMSOTf como ácido de Lewis (Esquema 4.35).

³¹⁰ A. S. Pilcher, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901.

³¹¹ H. Huang, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9836.



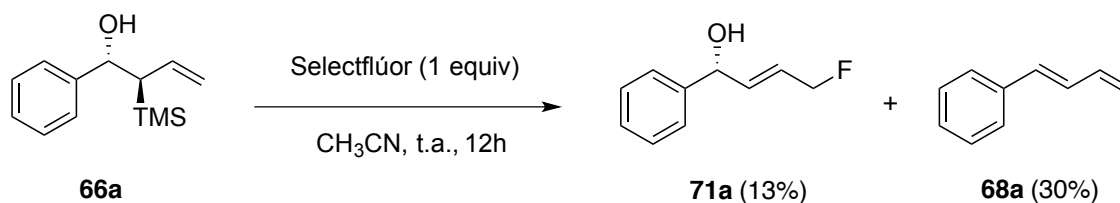
Esquema 4.35.

El uso de las mismas condiciones de reacción [TMSOTf (1 equiv), DCM, -20°C] sobre el compuesto **66j** dió lugar a una mezcla compleja.

A la vista de estos resultados, se puede concluir que tanto en condiciones ácidas como básicas, el alcohol homoalílico α -sililado **66** es susceptible de evolucionar al dieno.

b) Fluoración electrofílica:

Dada la incompatibilidad del sustrato **66a** con condiciones de reacción ácidas, se pensó que la reacción de fluoración alílica que utiliza Selectflúor como fuente de flúor electrofílica podría aplicarse al sustrato **66a** debido a que no requiere de catálisis ácida. En un primer momento, se utilizaron las condiciones de reacción originales descritas por Gouverneur (Esquema 4.36); sin embargo, tanto sobre el compuesto **66a** como sobre el compuesto acetilado, la reacción únicamente dió lugar a una pequeña cantidad del producto fluorado deseado **71a** junto con el dieno indeseado **68a** en su forma (*E*) como producto mayoritario.

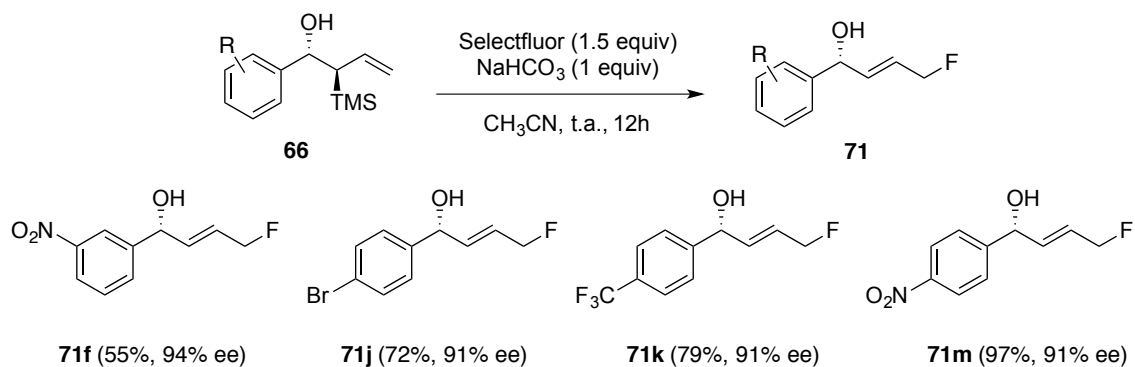


Esquema 4.36.

Este experimento indica que el Selectflúor se comporta como un ácido de Lewis lo suficientemente fuerte para promover la eliminación.

Como ya se ha mencionado en los antecedentes, recientemente, Krische demostró que la oxidación del compuesto **66a** mediada por DMDO para la síntesis de 1,4-dioles es un proceso viable en condiciones de reacción tamponadas utilizando

exceso de K_2CO_3 (ver esquema 4.14). Por lo tanto, para tratar de evitar la eliminación de Peterson, se utilizó Selectfluor en condiciones de reacción tamponadas utilizando $NaHCO_3$,³¹² obteniéndose el producto fluorado **71j** con buen rendimiento, como un único estereoisómero de configuración *E* y preservando casi por completo la pureza óptica (Esquema 4.37). A continuación, se estableció la generalidad de esta transformación utilizando algunos de los alcoholes homoalílicos α -sililados sintetizados (ver Esquema 4.26).

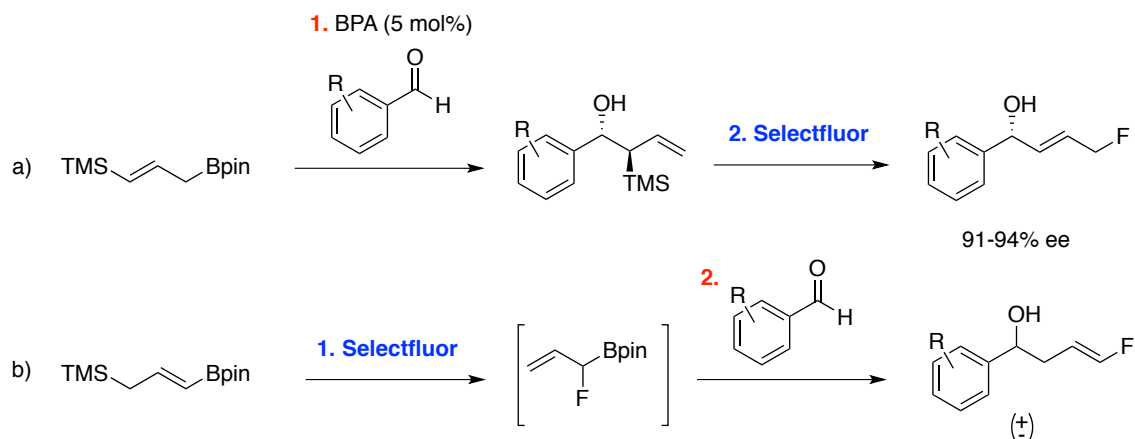


Esquema 4.37.

Así, se comprobó que la reacción tolera la sustitución del anillo aromático en las posiciones *meta* y *para*, obteniéndose únicamente el isómero *E* con buenos rendimientos. Sólo se llevó a cabo la reacción con algunos de los alcoholes homoalílicos **66** de mayor pureza óptica, comprobándose que ésta se mantiene casi por completo en el transcurso de la reacción.

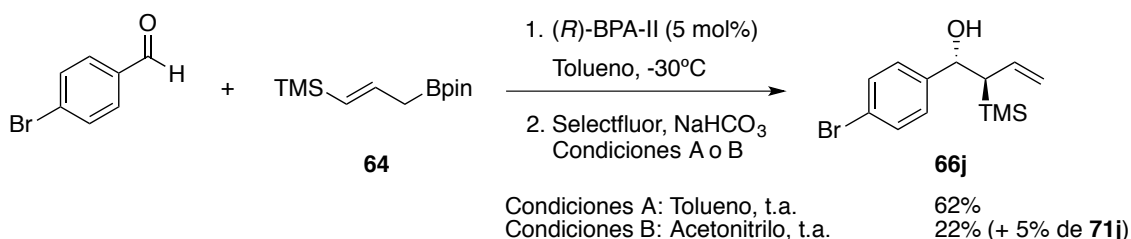
Hasta el momento, esta es la primera metodología para acceder a alcoholes alílicos fluorados enantioselectivamente enriquecidos. Como ya hemos mencionado en el apartado 4.2.4.c, recientemente se ha descrito la secuencia de reacciones inversa (fluoración electrofílica / alilboración) utilizando los γ -sililvinilboronatos isoméricos en condiciones tandem,³⁰⁴ pero mientras que la metodología descrita en el presente capítulo permite acceder a alcoholes alílicos fluorados enantioenriquecidos (Esquema 4.38, ecuación a), el método complementario da lugar a alcoholes homoalílicos fluorados isoméricos de forma racémica (Esquema 4.38, ecuación b).

³¹² M. Sawicki, A. Kwok, M. Tredwell, V. Gouverneur, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, No. 34.



Esquema 4.38.

Como consecuencia lógica del estudio de la metodología alilboración / fluoración electrofílica, el siguiente paso era probar dicha secuencia en condiciones *one-pot*. En primer lugar, se probó la reacción paso a paso en tolueno sin aislar el intermedio de reacción (Esquema 4.39, condiciones A), y en segundo lugar, cambiando el disolvente una vez completado el primer paso de alilboración (Esquema 4.39, condiciones B).



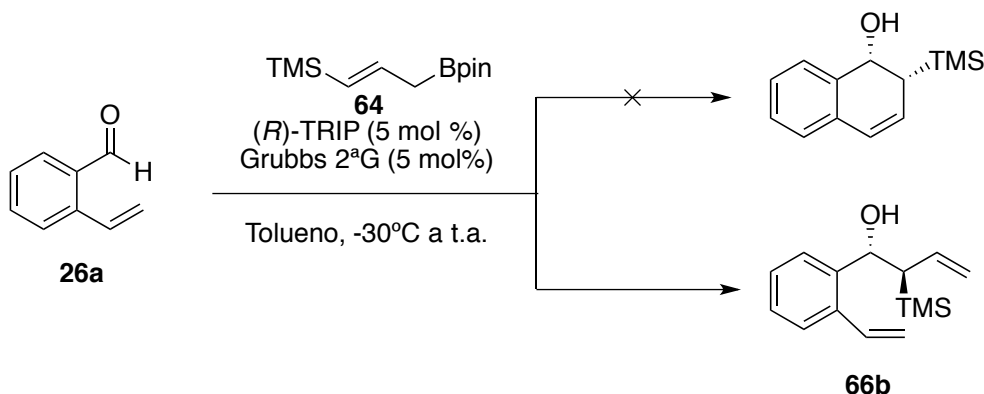
Esquema 4.39.

Sin embargo, en ambas condiciones de reacción, la reacción se detiene en el alcohol homoalílico α -sililado intermedio **66j**; en las condiciones B se observa únicamente una pequeña cantidad del producto fluorado deseado **71j**. Al haberse comprobado que la fluoración alílica tiene lugar en acetonitrilo, este resultado sugiere que el ácido fosfórico quiral interfiere con alguna de las especies presentes en el medio inhibiendo la reacción.

c) Metátesis por cierre de anillo:

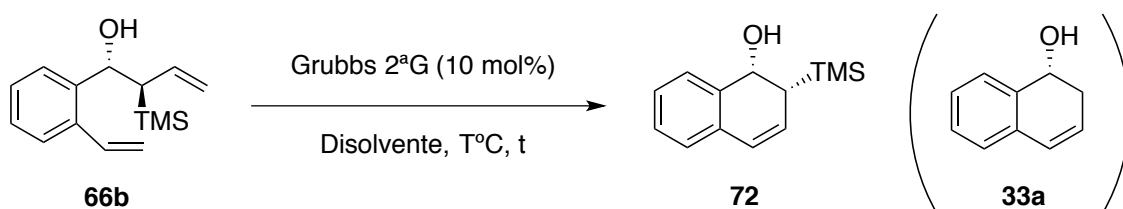
A raíz de la metodología *tándem* desarrollada en el capítulo 2 (alilboración / metátesis por cierre de anillo partiendo del *o*-vinilbenzaldehído **26a**), surgió la idea de combinar los resultados de ambos capítulos. El resultado sería una nueva metodología

tándem alilboración con el reactivo γ -sिलilado **64** seguida de metátesis por cierre de anillo dando lugar a alcoholes homoalílicos α -sिलilados benzofusionados quirales (Esquema 4.40). Dada la compatibilidad de los ácidos fosfóricos con el rutenio, la nueva metodología en condiciones de *relay catalysis* parece viable *a priori*; sin embargo, el uso de las condiciones óptimas de la metodología análoga descrita en el capítulo 2 no genera el producto esperado, sino que la reacción se detiene en el alcohol homoalílico intermedio (Esquema 4.40).



Esquema 4.40.

La presencia del grupo trimetilsililo en lugar de un metileno parece impedir la metátesis por cierre de anillo, presumiblemente por su elevada demanda estérica, siendo necesario condiciones de reacción más drásticas. Por lo tanto, se intentó optimizar la metátesis por cierre de anillo partiendo del intermedio **66b** (Tabla 4.5).



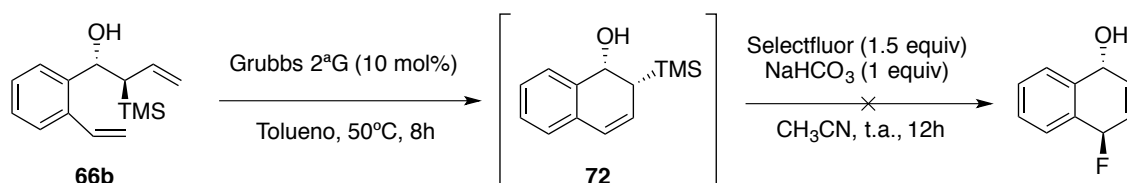
Entrada	Disolvente	T(°C)	t (h)	P ¹
1	DCM	t.a.	8	SP : 72 (1:1)
2	DCM	45	8	SP : 72 (1:1.5)
3	Tolueno	50	8	72
4	Tolueno	m.o. (100)	1	33a
5	Tolueno	m.o. (50)	0.5	33a

¹ Producto observado en el crudo de reacción.

Tabla 4.5.

En primer lugar, se probó la reacción a temperatura ambiente en otro disolvente como el DCM partiendo del intermedio **66b**. En este caso, se observa el producto de metátesis por cierre de anillo pero en proporción 1:1 con el sustrato de partida (Tabla 4.5, entrada 1). A continuación, se intentó la reacción calentando a 45°C en distintos disolventes (Tabla 4.5, entradas 2 y 3). Mientras que en DCM la reacción no se completa (Tabla 4.5, entrada 2), en tolueno la reacción termina, observándose únicamente el producto **72** en el crudo de reacción (Tabla 4.5, entrada 3). El producto de reacción se intentó aislar por cromatografía *flash* tanto sobre SiO₂ sin desactivar como desactivada con Et₃N pero el producto **72** parece no ser estable, descomponiéndose en la sílice. Con el objetivo de disminuir los tiempos de reacción, se intentó llevar a cabo la reacción por irradiación de microondas (Tabla 4.5, entradas 4 y 5) pero en todos los casos, se observa el producto de protodesililación **33a**. Para intentar averiguar si el proceso de protodesililación ocurre antes o después de la metátesis por cierre de anillo, se sometió al derivado de *p*-bromobenzaldehído **66j** a las mismas condiciones de reacción de la entrada 5 (Tabla 4.5), recuperándose el sustrato de partida **66j** intacto; por lo tanto, este resultado parece indicar que el producto **72** llega a formarse pero evoluciona al producto **33a**.

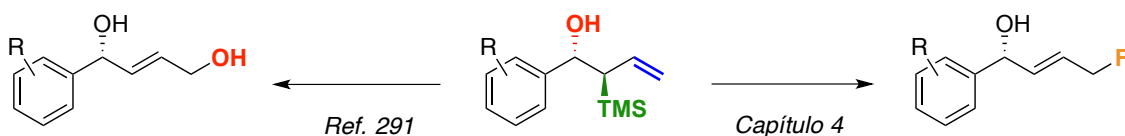
La fluoración electrofílica partiendo del compuesto **72** daría lugar a alcoholes homoalílicos benzofusionados fluorados con dos centros quirales, manteniendo así la información quiral durante la fluoración electrofílica. De esta forma, ante la imposibilidad de aislar el producto **72**, se intentó llevar a cabo la secuencia metátesis por cierre de anillo / fluoración electrofílica en condiciones *one-pot* partiendo del intermedio **66b** (Esquema 4.41). Sin embargo, no se obtiene el producto esperado, sino que se observa una mezcla compleja, lo que constata la inestabilidad del producto **72**.



Esquema 4.41.

4.4.6. Conclusiones.

- Se ha desarrollado una nueva metodología de alilboración de aldehídos aromáticos catalizada por un ácido de Brønsted quiral utilizando reactivos γ -silil funcionalizados que permite acceder a alcoholes homoalílicos α -sililados de forma diastereo- y enantioselectiva con buenos rendimientos. Estos resultados constituyen el primer ejemplo de aplicación de un éster alilborónico γ -funcionalizado en catálisis asimétrica.
- En el estudio del alcance de esta nueva metodología, se ha observado que la reacción permite obtener un buen enantiocontrol con grupos electrón-atractores en el anillo aromático del benzaldehído; en cambio, con los grupos electrón-dadores, se observa la formación del producto de eliminación de Peterson debido a la estabilización del carbocatión intermedio. También se observa que la sustitución en las posiciones *meta* y *para* da lugar a un mejor enantiocontrol que la sustitución en *orto*.
- Por último, se ha demostrado la utilidad sintética de los alcoholes homoalílicos α -sililados resultantes, pudiendo participar en reacciones de fluoración electrofílica, dando lugar a alcoholes alílicos fluorados enantioenriquecidos. Esta nueva aplicación complementa la síntesis de 1,4-dioles descrita por Krische (Esquema 4.42).



Esquema 4.42.

4.5. PARTE EXPERIMENTAL

4.5.1. Síntesis de los reactivos de alilboración γ -sililados **64** y **65**.

Los reactivos **64** y **65** se sintetizaron mediante una reacción de borilación a partir del alcohol correspondiente (ver Esquemas 4.24 y 4.25).

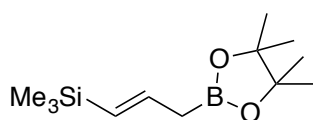
Procedimiento A para la reacción de borilación alílica:

A una disolución del correspondiente alcohol alílico en DMSO:MeOH en proporción 1:1 (0.25 M), se adicionó *p*-TsOH (0.05 equiv), el complejo de paladio **B** (0.025 equiv) y bis(pinacolato)diboro (2 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Tras 15 horas de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se hidrolizó con agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron sobre una fina capa de sílica gel y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando hexano:AcOEt como eluyente.

Síntesis de (E)-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-en-1-il)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (64):

64 se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del (*E*)-3-(trimetilsilil)prop-2-en-1-ol (260 mg, 2.0 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 255 mg (53%) de un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.²⁹⁰

(E)-2-(3-(Trimetilsilil)prop-2-en-1-il)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (64):



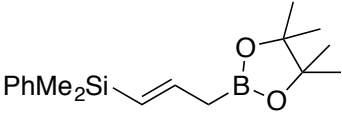
Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₂ H ₂₅ BO ₂ Si
Masa molecular (g/mol):	240.23
Rendimiento (%):	53

Síntesis del (E)-2-(3-(dimetil(fenil)silil)prop-2-en-1-il)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (65):

65 se sintetizó mediante el procedimiento general A partiendo del (*E*)-3-(dimetil(fenil)silil)prop-2-en-1-ol (400 mg, 2.1 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 296 mg (47%) de un aceite incoloro.

(*E*)-2-(3-(Dimetil(fenil)silil)prop-2-en-1-il)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

(65):

	Estado físico:	Aceite incoloro
	Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₇ BO ₂ Si
	Masa molecular (g/mol):	302.30
	Rendimiento (%):	47
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):		
0.31 (s, 6H), 1.25 (s, 12H), 1.86-1.89 (m, 2H), 5.76 (dt, <i>J</i> ₁ = 18.4 <i>J</i> ₂ =1.5, 1H), 6.20 (dt, <i>J</i> ₁ = 18.4 <i>J</i> ₂ =7.2, 1H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.51-7.55 (m, 2H).		
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):		
-2.4 (2xCH ₃), 24.7 (4xCH ₃), 83.2 (2xC), 127.6 (2xCH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 133.8 (2xCH), 139.6 (C), 144.4 (CH).		
EMAR (EI⁺):		
Calculada para C ₁₇ H ₂₅ BO ₂ Si [M+NH ₄] ⁺ : 320.2217, encontrada: 320.2221.		

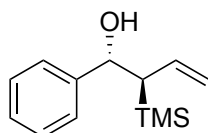
4.5.2. Síntesis asimétrica de los alcoholes homoalílicos α-sililados 66a-o.

Procedimiento B para la reacción de alilboración con el reactivo 64 ó 65:

A una disolución del correspondiente benzaldehído comercial en tolueno (0.1M), se añadió (*R*)-**BPA-II** (5 mol%) y se enfrió la mezcla de reacción a -30°C, seguido de la adición del reactivo **64** (1.2 equiv) (en los casos en los que se usa el reactivo **65**, se utiliza (*R*)-**H₈-BPA-II**). Una vez consumido el sustrato de partida (aproximadamente 4-6 horas), se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente. El exceso enantiomérico del correspondiente alcohol homoalílico **66a-o** se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiralcel OD-H (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 98:2 como eluyente y 1 mL/min de flujo, salvo cuando se indique lo contrario.

Síntesis de (1S,2R)-1-fenil-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66a):

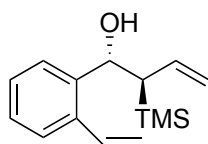
66a se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del benzaldehído comercial (15 mg, 0.14 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 20 mg (66%) de un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.²⁹⁰ El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 33.5 min, tr (menor.)= 15.3 min.

(1S,2R)-1-Fenil-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66a):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₂₀ OSi
Masa molecular (g/mol):	220.39
Rendimiento (%):	66
Exceso enantiomérico (%):	95
Rotación específica	[α] _D ²⁵ = + 47.0 (c 1.0; CHCl ₃)

Síntesis del (1S,2R)-2-(trimetilsilil)-1-(2-vinilfenil)but-3-en-1-ol (66b):

66b se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del *o*-vinilbenzaldehído **26a** (20 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 25 mg (68%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 19.1 min, tr (menor.)= 17.0 min.

(1S,2R)-2-(Trimetilsilil)-1-(2-vinilfenil)but-3-en-1-ol (66b):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₂₂ OSi
Masa molecular (g/mol):	246.43
Rendimiento (%):	68
Exceso enantiomérico (%):	92
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 47.6 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

-0.00 (s, 9H), 2.25 (d, *J*=2.3, 1H), 2.33 (dd, *J*₁=10.2 *J*₂=7.9, 1H), 5.12 (ddd, *J*₁=17.0 *J*₂=1.9 *J*₃=0.8, 1H), 5.23 (dd, *J*₁=10.3 *J*₂=2.0, 1H), 5.31 (dd, *J*₁=7.8 *J*₂=2.3, 1H), 5.49 (dd, *J*₁=10.9 *J*₂=1.5, 1H), 5.77 (dd, *J*₁=17.3 *J*₂=1.5, 1H), 6.03 (dt, *J*₁=17.1 *J*₂=10.3, 1H), 7.33 (dd, *J*₁=17.3 *J*₂=10.9, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H),

7.55-7.62 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

-2.4 (3xCH₃), 44.2 (CH), 71.2 (CH), 116.0 (CH₂), 116.4 (CH₂), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 134.8 (CH), 136.2 (C), 136.3 (CH), 140.5 (C).

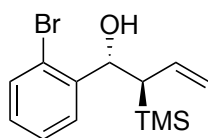
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₅H₂₂OSi [M-OH]⁺: 229.1407, encontrada: 229.1402.

Síntesis del (1S,2R)-1-(2-bromofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66c):

66c se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del *o*-bromobenzaldehído (20 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 21 mg (65%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 15.5 min, tr (menor.)= 16.9 min.

(1S,2R)-1-(2-Bromofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66c):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₉ BrOSi
Masa molecular (g/mol):	299.28
Rendimiento (%):	65
Exceso enantiomérico (%):	52
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 21.6 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

-0.05 (s, 9H), 2.06 (d, *J*=3.1, OH), 2.13 (dd, *J*₁=10.5 *J*₂=4.4, 1H), 4.74 (ddd, *J*₁=17.1 *J*₂=2.2 *J*₃=0.8, 1H), 4.88-4.93 (m, 1H), 5.32-5.34 (m, 1H), 5.92 (dt, *J*₁=17.1 *J*₂=10.4, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

-2.0 (3xCH₃), 42.7 (CH), 73.2 (CH), 115.6 (CH₂), 122.1 (C), 127.6 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 133.0 (CH), 135.6 (CH), 144.1 (C).

EMAR (EI⁺):

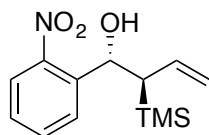
Calculada para C₁₃H₁₉BrOSi [M-OH-TMS]⁺: 208.9960, encontrada: 208.9956.

Síntesis del (1S,2R)-1-(2-nitrofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66d):

66d se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del *o*-nitrobenzaldehído (20 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 28 mg

(81%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: t_r (mayor.)= 12.2 min, t_r (menor.)= 19.0 min.

(1S,2R)-1-(2-Nitrofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66d):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ Si
Masa molecular (g/mol):	265.38
Rendimiento (%):	81
Exceso enantiomérico (%):	52

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

0.06 (s, 9H), 2.07 (dd, $J_1=10.7$ $J_2=3.8$, 1H), 2.18 (s a, OH), 4.68 (ddd, $J_1=17.0$ $J_2=2.2$ $J_3=0.8$, 1H), 4.88 (dd, $J_1=10.2$ $J_2=2.2$, 1H), 5.62 (d, $J=3.6$, 1H), 5.93 (dt, $J_1=17.1$ $J_2=10.5$, 1H), 7.39 (ddd, $J_1=8.6$ $J_2=7.3$ $J_3=1.5$, 1H), 7.61 (td, $J_1=7.6$ $J_2=1.4$, 1H), 7.76 (dd, $J_1=7.9$ $J_2=1.5$, 1H), 7.88 (dd, $J_1=8.1$ $J_2=1.4$, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

-2.1 (3xCH₃), 43.6 (CH), 69.6 (CH), 115.8 (CH₂), 124.8 (CH), 128.2 (CH), 129.4 (CH), 133.3 (CH), 135.2 (CH), 140.8 (C), 147.9 (C).

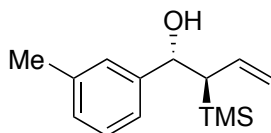
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₃H₁₉NO₃Si [M-H₂O]⁺: 248.1101, encontrada: 248.1090.

Síntesis del (1S,2R)-1-(3-metilfenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66e):

63e se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del 3-tolualdehído (18 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 30:1 como eluyente, obteniéndose 30 mg (84%) de un aceite amarillo. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: t_r (mayor.)= 13.5 min, t_r (menor.)= 10.1 min.

(1S,2R)-1-(3-Metilfenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66e):



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₂₂ OSi
Masa molecular (g/mol):	234.41
Rendimiento (%):	84
Exceso enantiomérico (%):	58
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +16.7$ (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

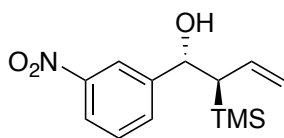
-0.16 (s, 9H), 2.05 (dd, $J_1=10.3$ $J_2=7.7$, 1H), 2.16 (s a, OH), 2.34 (s, 3H), 4.78 (d, $J=7.6$, 1H), 4.95 (ddd,

$J_1=17.1$ $J_2=2.1$ $J_3=0.8$, 1H), 5.04 (ddd, $J_1=10.3$ $J_2=2.1$ $J_3=0.4$, 1H), 5.87 (dt, $J_1=17.1$ $J_2=10.3$, 1H), 7.06-7.23 (m, 4H).

Síntesis del (1S,2R)-1-(3-nitrofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66f):

66f se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del 3-nitrobenzaldehído (20 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 30:1 como eluyente, obteniéndose 34 mg (99%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 97:3 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 10.0 min, tr (menor.)= 9.2 min.

(1S,2R)-1-(3-Nitrofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66f):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ Si
Masa molecular (g/mol):	265.38
Rendimiento (%):	99
Exceso enantiomérico (%):	96
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +7.4$ (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

-0.05 (s, 9H), 2.01 (ddd, $J_1=10.4$ $J_2=6.3$ $J_3=0.6$, 1H), 2.37 (s a, OH), 4.87 (ddd, $J_1=17.1$ $J_2=2.0$ $J_3=0.8$, 1H), 4.99-5.03 (m, 2H), 5.85 (dt, $J_1=17.1$ $J_2=10.4$, 1H), 7.51 (t, $J=7.9$, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.09 (ddd, $J_1=8.1$ $J_2=2.3$ $J_3=1.1$, 1H), 8.17 (dd, $J_1=2.3$ $J_2=1.1$, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

-2.1 (3xCH₃), 45.8 (CH), 74.0 (CH), 116.7 (CH₂), 121.9 (CH), 122.8 (CH), 129.7 (CH), 133.2 (CH), 135.6 (CH), 147.4 (C), 148.8 (C).

EMAR (EI⁺):

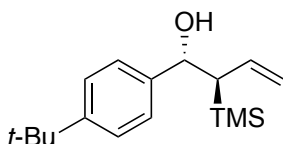
Calculada para C₁₃H₁₉NO₃Si [M-H₂O]⁺: 248.1101, encontrada: 248.1089.

Síntesis del (1S,2R)-1-(4-(tert-butil)fenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66g):

66g se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del 4-*tert*-butilbenzaldehído (20 mg, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 23 mg (68%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak AD (25 cm x 0.46 cm),

hexano:isopropanol 98:2 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 7.2 min, tr (menor.)= 8.7 min.

(1*S*,2*R*)-1-(4-(*tert*-Butil)fenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66g):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₈ OSi
Masa molecular (g/mol):	276.49
Rendimiento (%):	68
Exceso enantiomérico (%):	78
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 25.7 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

-0.17 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.06 (dd, *J*₁=10.3 *J*₂=7.8, 1H), 2.16 (s a, OH), 4.79 (d, *J*=7.8, 1H), 4.97 (ddd, *J*₁=17.1 *J*₂=2.1 *J*₃=0.9, 1H), 5.05 (dd, *J*₁=10.3 *J*₂=2.1, 1H), 5.89 (dt, *J*₁=17.1 *J*₂=10.3, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

-2.19 (3xCH₃), 31.7 (3xCH₃), 34.9 (C), 45.9 (CH), 74.6 (CH), 115.6 (CH₂), 125.6 (2xCH), 126.9 (2xCH), 137.5 (CH), 141.8 (C), 151.2 (C).

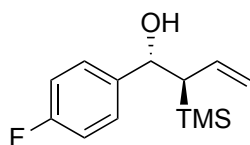
EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₇H₂₈OSi [M-OH]⁺: 259.1877, encontrada: 259.1876.

Síntesis del (1*S*,2*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66h):

66h se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del 4-fluorobenzaldehído (20 mg, 0.16 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 19 mg (50%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 11.9 min, tr (menor.)= 10.2 min.

(1*S*,2*R*)-1-(4-Fluorofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66h):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₉ FOSi
Masa molecular (g/mol):	238.38
Rendimiento (%):	50
Exceso enantiomérico (%):	94
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 29.2 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

-0.15 (s, 9H), 2.01 (dd, $J_1=10.3$ $J_2=7.8$, 1H), 2.21 (d, $J=1.8$, OH), 4.82 (d, $J=7.8$, 1H), 4.96 (ddd, $J_1=17.1$ $J_2=2.1$ $J_3=0.8$, 1H), 5.06 (dd, $J_1=10.3$ $J_2=2.0$, 1H), 5.85 (dt, $J_1=17.1$ $J_2=10.3$, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H).

¹⁹F-RMN (CD₂Cl₂, 282.4 MHz) δ (ppm):

-116.4 (tt, $J_1=8.9$ $J_2=5.5$).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

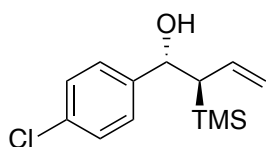
-2.13 (3xCH₃), 46.3 (CH), 74.2 (CH), 115.5 (d, $^2J_{CF}=21.3$, 2xCH), 116.2 (CH₂), 128.9 (d, $^3J_{CF}=8.2$, 2xCH), 137.0 (CH), 140.8 (d, $^4J_{CF}=2.9$, C), 162.76 (d, $^1J_{CF}=244.7$, C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₃H₁₉FOSi [M-H]⁺: 237.1105, encontrada: 237.1094.

Síntesis del (1S,2R)-1-(4-clorofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66i):

66i se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del 4-clorobenzaldehído (20 mg, 0.14 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 25 mg (70%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 12.2 min, tr (menor.)= 13.2 min.

(1S,2R)-1-(4-Clorofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66i):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₉ ClOSi
Masa molecular (g/mol):	254.83
Rendimiento (%):	70
Exceso enantiomérico (%):	59
Rotación específica:	$[\alpha]_D^{25} = +4.8$ (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

-0.12 (s, 9H), 1.99 (dd, $J_1=10.3$ $J_2=7.3$, 1H), 2.20 (d, $J=2.5$, OH), 4.82 (dd, $J_1=7.2$ $J_2=1.7$, 1H), 4.93 (ddd, $J_1=17.1$ $J_2=2.1$ $J_3=0.8$, 1H), 5.04 (dd, $J_1=10.3$ $J_2=2.0$, 1H), 5.84 (dt, $J_1=17.1$ $J_2=10.3$, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

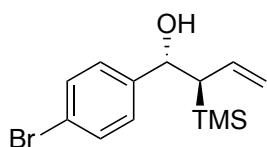
-2.1 (3xCH₃), 46.0 (CH), 74.1 (CH), 116.2 (CH₂), 128.7 (2xCH), 128.8 (2xCH), 133.4 (C), 136.6 (CH), 143.6 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₃H₁₉ClOSi [M-OH-TMS]⁺: 165.0466, encontrada: 165.0464.

Síntesis de (1S,2R)-1-(4-Bromofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66j):

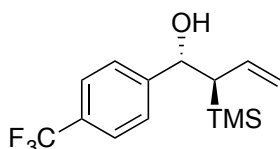
66j se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del *p*-bromobenzaldehído (20 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 30 mg (92%,) de un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.²⁹⁰ El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 13.2 min, tr (menor.)= 15.9 min.

(1S,2R)-1-(4-Bromofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66j):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₉ BrOSi
Masa molecular (g/mol):	299.28
Rendimiento (%):	92
Exceso enantiomérico (%):	94
Rotación específica	[α] _D ²⁵ = + 10.3 (c 1.0; CHCl ₃)

Síntesis del (1S,2R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66k):

66k se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del 4-trifluorometilbenzaldehído (20 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 50:1 como eluyente, obteniéndose 27 mg (80%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 8.4 min, tr (menor.)= 10.1 min.

(1S,2R)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66k):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₉ F ₃ OSi
Masa molecular (g/mol):	288.38
Rendimiento (%):	80
Exceso enantiomérico (%):	94
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 25.6 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

-0.09 (s, 9H), 2.00 (dd, *J*₁=10.4 *J*₂=6.6, 1H), 2.27 (d, *J*=2.7, 1H), 4.86-4.95 (m, 2H), 5.02 (dd, *J*₁=10.3

$J_2=2.0$, 1H), 5.85 (dt, $J_1=17.0$ $J_2=10.3$, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H).

^{19}F -RMN (CD_2Cl_2 , 282.4 MHz) δ (ppm):

-63.1 (s).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz) δ (ppm):

-2.13 (3x CH_3), 45.8 (CH), 74.3 (CH), 116.3 (CH_2), 124.9 (c, $^1J_{\text{CF}} = 271.8$, C), 125.6 (c, $^3J_{\text{CF}}=3.8$, 2xCH), 127.5 (2xCH), 129.8 (c, $^2J_{\text{CF}}=32.3$, C), 136.1 (CH), 149.2 (C).

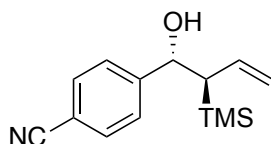
EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{OSi}$ $[\text{M}-\text{OH}-\text{TMS}]^+$: 199.0729, encontrada: 199.0728.

Síntesis del (1S,2R)-1-(4-cianofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66l):

66l se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del 4-cianobenzaldehído (20 mg, 0.15 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 32 mg (86%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 29.9 min, tr (menor.)= 35.4 min.

(1S,2R)-1-(4-Cianofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66l):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NOSi}$
Masa molecular (g/mol):	245.40
Rendimiento (%):	86
Exceso enantiomérico (%):	93
Rotación específica:	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.8$ (c 1.0; CHCl_3)

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ (ppm):

-0.07 (s, 9H), 1.96 (ddt, $J_1=10.5$ $J_2=6.3$ $J_3=0.5$, 1H), 2.28 (s a, OH), 4.86 (ddd, $J_1=17.0$ $J_2=1.9$ $J_3=0.8$, 1H), 4.93 (d, $J=6.3$, 1H), 5.00 (dd, $J_1=10.3$ $J_2=2.1$, 1H), 5.82 (dt, $J_1=17.0$ $J_2=10.3$, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , 75.5 MHz) δ (ppm):

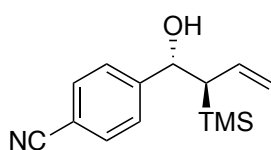
-2.13 (3x CH_3), 45.7 (CH), 74.2 (CH), 111.5 (C), 116.4 (CH_2), 119.4 (C), 127.7 (2xCH), 132.6 (2xCH), 135.7 (CH), 150.4 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NOSi}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 228.1203, encontrada: 228.1201.

Síntesis del (1S,2R)-1-(4-nitrofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66m):

66m se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del 4-nitrobenzaldehído (20 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 30 mg (86%) de un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 25.7 min, tr (menor.)= 31.4 min.

(1S,2R)-1-(4-Nitrofenil)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66m):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₉ NOSi
Masa molecular (g/mol):	245.40
Rendimiento (%):	86
Exceso enantiomérico (%):	93
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 15.8 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

-0.07 (s, 9H), 1.96 (ddt, $J_1=10.5$ $J_2=6.3$ $J_3=0.5$, 1H), 2.28 (s a, OH), 4.86 (ddd, $J_1=17.0$ $J_2=1.9$ $J_3=0.8$, 1H), 4.93 (d, $J=6.3$, 1H), 5.00 (dd, $J_1=10.3$ $J_2=2.1$, 1H), 5.82 (dt, $J_1=17.0$ $J_2=10.3$, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

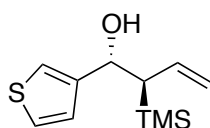
-2.13 (3xCH₃), 45.7 (CH), 74.2 (CH), 111.5 (C), 116.4 (CH₂), 119.4 (C), 127.7 (2xCH), 132.6 (2xCH), 135.7 (CH), 150.4 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₄H₁₉NOSi [M-H₂O]⁺: 228.1203, encontrada: 228.1201.

Síntesis del (1S,2R)-1-(Tiofen-3-il)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66n):

66n se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del tiofeno-3-carbaldehído (15 mg, 0.13 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 30:1 como eluyente, obteniéndose 22 mg (73%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 35.0 min, tr (menor.)= 13.3 min.

(1*S*,2*R*)-1-(Tiofen-3-il)-2-(trimetilsilil)but-3-en-1-ol (66n):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₈ OSSi
Masa molecular (g/mol):	226.41
Rendimiento (%):	73
Exceso enantiomérico (%):	91
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 28.6 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

-0.12 (s, 9H), 2.07 (ddd, $J_1=10.3$ $J_2=7.7$ $J_3=0.7$, 1H), 2.17 (d, $J=3.0$, 1H), 4.92-5.01 (m, 2H), 5.06 (ddd, $J_1=10.4$ $J_2=2.1$ $J_3=0.5$, 1H), 5.86 (dt, $J_1=17.1$ $J_2=10.3$, 1H), 7.07 (dd, $J_1=5.0$ $J_2=1.2$, 1H), 7.18 (ddd, $J_1=3.0$ $J_2=1.3$ $J_3=0.6$, 1H), 7.29 (ddd, $J_1=5.1$ $J_2=3.0$ $J_3=0.5$, 1H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

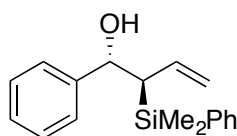
-2.3 (3xCH₃), 45.4 (CH), 70.7 (CH), 115.8 (CH₂), 121.8 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 137.2 (CH), 146.5 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₁₈OSSi [M-OH-TMS]⁺: 137.0419, encontrada: 137.0408.

Síntesis de (1*S*,2*R*)-1-fenil-2-(dimetil(fenil)silil)but-3-en-1-ol (67a):

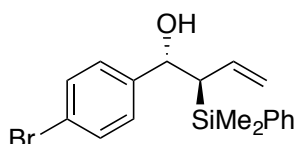
67a se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del benzaldehído (15 mg, 0.14 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 26 mg (65%) de un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en la literatura.^{284b} El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak AD (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 6.3 min, tr (menor.)= 8.1 min.

(1*S*,2*R*)-1-Fenil-2-(dimetil(fenil)silil)but-3-en-1-ol (67a):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₂ OSi
Masa molecular (g/mol):	282.46
Rendimiento (%):	65
Exceso enantiomérico (%):	87
Rotación específica	[α] _D ²⁵ = + 6.6 (c 1.0; CHCl ₃)

Síntesis del (1S,2R)-1-(4-bromofenil)-2-(dimetil(fenil)silil)but-3-en-1-ol (67j):

67j se sintetizó mediante el procedimiento general B partiendo del *p*-bromobenzaldehído (15 mg, 0.14 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 20:1 como eluyente, obteniéndose 44 mg (87%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó empleando una columna Chiralpak AD (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente y 1 ml/min de flujo: tr (mayor.)= 12.3 min, tr (menor.)= 34.4 min.

(1S,2R)-1-(4-Bromofenil)-2-(dimetil(fenil)silil)but-3-en-1-ol (67j):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₁ BrOSi
Masa molecular (g/mol):	361.35
Rendimiento (%):	87
Exceso enantiomérico (%):	87
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 7.7 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ (ppm):

0.07 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 2.00 (d, *J*=2.7, 1H), 2.11 (dd, *J*₁=10.3 *J*₂=6.7, 1H), 4.63 (dd, *J*₁=6.7 *J*₂=2.6, 1H), 4.83 (ddd, *J*₁=17.1 *J*₂=1.8 *J*₃=0.8, 1H), 4.99 (dd, *J*₁=10.3 *J*₂=1.8, 1H), 5.79 (dt, *J*₁=17.1 *J*₂=10.3, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.18-7.35 (m, 7H).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ (ppm):

-3.9 (CH₃), -3.7 (CH₃), 45.0 (CH), 73.5 (CH), 116.6 (CH₂), 121.2 (C), 127.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 129.1 (CH), 131.1 (2xCH), 134.0 (2xCH), 135.1 (CH), 137.1 (C), 142.6 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₈H₂₁BrOSi [M-H+Na]⁺: 383.0437, encontrada: 383.0427.

4.5.3. Síntesis de los alcoholes alílicos fluorados 71f,j,k,m.*Procedimiento C para la fluoración electrofílica:*

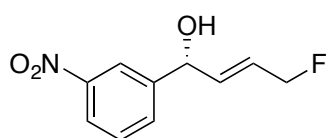
A una disolución del alcohol homoalílico α-sililado correspondiente en acetonitrilo (0.1 M), se añadió NaHCO₃ (1 equiv) y Selectflúor (1.5 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo varias veces con

Et₂O y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente. El exceso enantiomérico del correspondiente alcohol fluorado alílico **71** se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 96:4 como eluyente y 1 mL/min de flujo, salvo cuando se indique lo contrario.

Síntesis del (R,E)-4-fluoro-1-(3-nitrofenil)but-2-en-1-ol (71f):

71f se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo del compuesto **66f** (30 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 13 mg (55%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 49.9 min, tr (menor.)= 33.0 min.

(R,E)-4-Fluoro-1-(3-nitrofenil)but-2-en-1-ol (71f):



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₁₀ FNO ₃
Masa molecular (g/mol):	211.19
Rendimiento (%):	55
Exceso enantiomérico (%):	94
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 8.8 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.27 (s a, OH), 4.83-4.84 (m, 1H), 4.98-5.00 (m, 1H), 5.38 (s a, 1H), 5.94-6.10 (m, 2H), 7.54 (t, *J*=7.9, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 8.15 (ddd, *J*₁=8.2 *J*₂=2.3 *J*₃=1.1, 1H), 8.25 (t, *J*=2.0, 1H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-216.2 a -215.8 (m).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

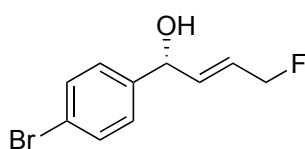
73.2 (CH), 82.1 (d, ¹*J*_{CF}=165.3, CH₂), 121.2 (CH), 122.8 (CH), 126.9 (d, ²*J*_{CF}=17.1, CH), 129.6 (CH), 132.3 (CH), 134.7 (d, ³*J*_{CF}=11.3, CH), 144.2 (d, ⁵*J*_{CF}=2.0, C), 148.4 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₁₀FNO₃ [M+H]⁺: 212.0717, encontrada: 212.0734.

Síntesis del (R,E)-1-(4-bromofenil)-4-fluorobut-2-en-1-ol (71j):

71j se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo del compuesto **66j** (30 mg, 0.1 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 18 mg (72%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 12.1 min, tr (menor.)= 11.0 min.

(R,E)-1-(4-Bromofenil)-4-fluorobut-2-en-1-ol (71j):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₁₀ BrFO
Masa molecular (g/mol):	245.09
Rendimiento (%):	72
Exceso enantiomérico (%):	91
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = + 8.0 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.00 (s a, OH), 4.80-4.82 (m, 1H), 4.96-4.97 (m, 1H), 5.22-5.23 (m, 1H), 5.90-6.02 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-214.6 a -214.19 (m).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

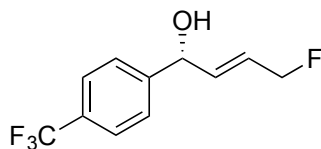
73.5 (CH), 82.4 (d, ¹J_{CF}=164.3, CH₂), 121.8 (C), 125.8 (d, ²J_{CF}=17.1, CH), 128.0 (2xCH), 131.7 (2xCH), 135.7 (d, ³J_{CF}=11.3, CH), 141.1 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₀H₁₀BrFO [M-H₂O]⁺: 226.9866, encontrada: 226.9859.

Síntesis del (R,E)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-en-1-ol (71k):

71k se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo del compuesto **66k** (30 mg, 0.1 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 como eluyente, obteniéndose 19 mg (79%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general utilizando hexano:isopropanol 98:2 como eluyente: tr (mayor.)= 12.7 min, tr (menor.)= 11.9 min.

(*R,E*)-4-Fluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-en-1-ol (71k):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₁ H ₁₀ F ₄ O
Masa molecular (g/mol):	234.19
Rendimiento (%):	79
Exceso enantiomérico (%):	91
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 3.1 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.10 (d, *J*=3.5, OH), 4.81-4.83 (m, 1H), 4.97-4.98 (m, 1H), 5.34 (d, *J*=2.9, 1H), 5.93-6.05 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=8.3, 2H), 7.63 (d, *J*=8.2, 2H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-215.5 a -215.1 (m, 1F), -63.0 (m, 3F).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):

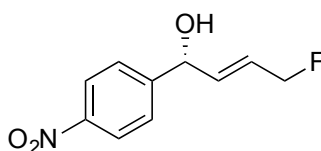
73.6 (CH), 82.3 (d, *J*=164.7, CH₂), 124.0 (q, *J*=272.0, CF₃), 125.6 (q, *J*=3.7, 2xCH), 126.3 (d, *J*=17.1, CH), 126.5 (2xCH), 130.1 (q, *J*=32.6, C), 135.4 (d, *J*=11.3, CH), 145.9 (C).

EMAR (EI⁺):

Calculada para C₁₁H₁₀F₄O [M-OH]⁺: 217.0635, encontrada: 217.0631.

Síntesis del (*R,E*)-4-fluoro-1-(4-nitrofenil)but-2-en-1-ol (71m):

71m se sintetizó mediante el procedimiento general C partiendo del compuesto **66m** (30 mg, 0.11 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* con una mezcla hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 como eluyente, obteniéndose 23 mg (97%) de un aceite incoloro. El exceso enantiomérico se determinó según el procedimiento general: tr (mayor.)= 28.8 min, tr (menor.)= 26.0 min.

(*R,E*)-4-Fluoro-1-(4-nitrofenil)but-2-en-1-ol (71m):

Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₁₀ FNO ₃
Masa molecular (g/mol):	211.19
Rendimiento (%):	97
Exceso enantiomérico (%):	91
Rotación específica:	[α] _D ²⁵ = - 11.4 (c 1.0; CHCl ₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):

2.17 (s a, OH), 4.82-4.83 (m, 1H), 4.97-4.99 (m, 1H), 5.38 (s a, 1H), 5.93-6.08 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm):

-216.3 a -215.9 (m).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm):

73.3 (CH), 82.1 (d, $^1J_{\text{CF}}=165.4$, CH_2), 123.8 (2xCH), 126.9 (d, $^2J_{\text{CF}}=17.0$, CH), 127.0 (2xCH), 134.6 (d, $^3J_{\text{CF}}=11.4$, CH), 147.5 (C), 149.1 (C).

EMAR (EI^+):

Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212.0717, encontrada: 212.0725.

4.5.4. Determinación de la estructura del compuesto **66m** mediante análisis de difracción de rayos-X.

Los cristales adecuados para el análisis se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución del compuesto **66m** en hexano.

La toma de datos se ha realizado en el difractómetro Agilent SuperNova Cu, equipado con detector de tipo CCD modelo Atlas, a una temperatura de 100K, usando un Cryostream 700 de Agilent Cryosystems alimentado con nitrógeno líquido. Todos los átomos de hidrógeno se han localizado en el mapa de densidad residual y se han refinado con el modelo *riding* de SHELXL97.

Tabla 4.6. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del compuesto **66m** (R= 0.04).

Datos del cristal

Fórmula	C13 H19 N O3 S
Masa molecular	269.36
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	P212121 (No. 19)
a, b, c [Å]	11.3743(2) 14.0235(2) 18.6496(3)
V [Å ³]	2974.75(8)
Z	8
D(calc) [g/cm ³]	1.203
Mu(CuK α) [/mm]	1.946
F(000)	1152
Tamaño del cristal [mm]	0.10 x 0.13 x 0.48

Toma de datos

Temperatura (K)	100
Radiación [Å] CuK α	1.54184
Theta Min-Max [Deg]	3.9, 71.0
Dataset	-13: 12 ; -17: 17 ; -22: 22

Tot., Uniq. Data, R(int)	26822, 5729, 0.057
Data observada [$I > 2.0 \sigma(I)$]	5603

Refinamiento

Nref, Npar	5729, 349
R, wR2, S	0.0386, 0.1139, 1.06
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0804P)^2 + 0.3357P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	0.154(14)
Hooft y	0.160(7)
Dens. Resd. Min. y Max. [$e/\text{Å}^3$]	-0.44, 0.35

Puesto que se requería la determinación de la configuración absoluta, se ha realizado una toma de datos incluyendo pares de Friedel, consiguiendo una cobertura del 100% de los mismos. El *parámetro de Flack* (x) tiene un valor 0.154(14). El valor de la incertidumbre (0.014) es lo suficientemente pequeña para distinguir si el espécimen es de un enantiómero ($x = 0$), del opuesto ($x = 1$), o una macla racémica ($x = 0.5$), algo que era de esperar por la presencia de átomos pesados. El resultado se confirma con un análisis de los pares de Friedel usando estadística bayesiana utilizando el programa Olex23. Dados los datos de difracción con una cobertura de los pares de Friedel del 100%, este análisis indica que la probabilidad de que la configuración absoluta se haya asignado correctamente es esencialmente del 100%. De hecho, la probabilidad de que la asignación sea incorrecta es menor de 10^{-99} . Y el parámetro de estructura absoluta (equivalente a Flack) resulta ser de 0.160(7), confirmando la asignación.

En resumen, el cristal contiene un solo enantiómero, cuya configuración absoluta ha sido determinada con una certeza cercana al 100%: la probabilidad de que la asignación sea incorrecta es menor de 10^{-99} .

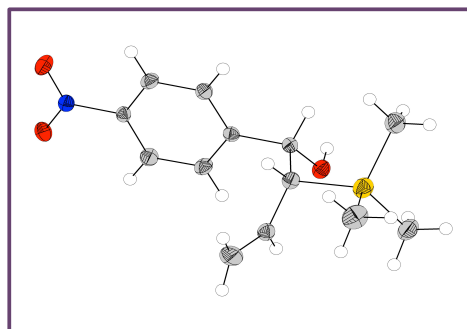
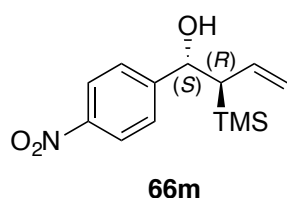


Figura 4.6. Diagrama ORTEP del compuesto **66m**.