

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica

Programa de doctorado:

Química orgánica en la industria químico-farmacéutica



Nuevas estrategias en la síntesis de compuestos de interés biológico: Estructuras terfenílicas y heterociclos nitrogenados fluorados enantioméricamente enriquecidos.

Tesis Doctoral

Ignacio Ibáñez Sánchez

Valencia, 2015

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

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

Dra. Silvia Catalán Muñoz, Investigador contratado del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada **“Nuevas estrategias en la síntesis de compuestos de interés biológico: Estructuras terfenílicas y heterociclos nitrogenados fluorados enantioméricamente enriquecidos”** ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, por el licenciado en Química **D. Ignacio Ibáñez Sánchez** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia, Febrero 2015

Fdo. Santos Fustero Lardiés

Fdo. Pablo Barrio Fernández

Fdo. Silvia Catalán Muñoz

Fdo. Ignacio Ibáñez Sánchez

Al fin, escribir los agradecimientos pone punto y final a esta tesis que se ha hecho mucho... muchísimo de rogar. ¡¡¡Qué lejano veía este momento!!! Y por este motivo, en primer lugar quisiera agradecer al Prof. Santos Fustero la oportunidad de unirme a su grupo de investigación, así como agradecerle de todo corazón la enorme paciencia que ha demostrado tener conmigo a lo largo de estos años (especialmente el último año y medio).

Por supuesto, gran parte del mérito de esta tesis doctoral se la debo a los codirectores, el Dr. Pablo Barrio y la Dra. Silvia Catalán, sin su ayuda no habría sido posible llevarla a término, por ello les debo mi más sincero agradecimiento.

También quiero agradecer al Dr. José Gallego de la Universidad Católica de Valencia por los estudios de inhibición y de RMN que se incluyen en esta tesis doctoral.

Y como no, a todos los compañeros con los que he tenido la oportunidad de trabajar durante estos años, tanto en el Centro de Investigación Príncipe Felipe como en la Universidad de Valencia, gracias por vuestra ayuda así como por todos los buenos momentos (y cervezas) que hemos pasado juntos.

Un agradecimiento especial a la persona con la que más horas y risas he compartido durante los últimos 6 años, y por la que siento una gran admiración, tanto personal como profesional, creo que eres un claro ejemplo a seguir Natalia y te deseo un gran futuro (sin ron Brugal).

Finalmente, a mis padres y a mi hermano, muchísimas gracias por apoyarme y estar siempre a mi lado, esta tesis es en parte vuestra.

Gracias a todos.

A MIS PADRES

ÍNDICE

0.0. Introducción General	1
0.0.1. Objetivos Generales.	3
Capítulo 1. Diseño, síntesis y evaluación biológica de inhibidores de la interacción RRE-Rev del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).	
1.0. Introducción y Objetivos	7
1.0.0. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida y VIH.	7
1.0.1. VIH: Estructura y ciclo biológico.	8
1.0.2. Proteína reguladora <i>Rev</i>	12
1.0.3. Peptidomiméticos.	13
1.0.4. Objetivos.	15
1.1. Antecedentes.....	18
1.1.0. ARN como diana terapéutica.	18
1.1.1. Inhibidores de la interacción RRE- <i>Rev</i>	20
1.1.2. Miméticos de la estructura en α -hélice de una proteína.	26
1.1.3. Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.	36
1.1.3.0. Mecanismo de reacción.	37
1.1.3.1. Preparación de reactivos organoborónicos.	39
1.2. Resultados.....	46
1.2.1. Diseño racional de inhibidores de la interacción RRE- <i>Rev</i>	46
1.2.2. Síntesis de bifenilos y <i>p</i> -terfenilos con sustitución simétrica de tipo $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	49
1.2.2.0. Síntesis del fragmento 3.	50
1.2.2.1. Síntesis del fragmento 4.	51
1.2.2.2. Preparación de los ésteres borónicos 5.	52
1.2.2.3. Síntesis de los bifenilos 1.	55
1.2.2.4. Síntesis de los terfenilos 2.	59
1.2.3. Estudios de actividad <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de los compuestos 1 y 2 como inhibidores de la interacción RRE- <i>Rev</i>	62
1.2.3.0. Evaluación de la unión específica de los ligandos al bucle interno IIB de RRE.	63
1.2.3.1. Inhibición de la interacción RRE- <i>Rev in vitro</i>	69
1.2.3.2. Ensayos de inhibición de la replicación del VIH-1 <i>in vivo</i>	73

1.2.4. Conclusiones.....	75
1.3. Parte experimental	76
1.3.0. Generalidades.....	76
1.3.1. Disolventes y reactivos.....	77
1.3.2. Reacciones en reactor de microondas.....	78
1.3.3. Procedimientos generales de síntesis	79
 Capítulo 2. Síntesis de heterociclos nitrogenados fluorados enantioméricamente enriquecidos.	
2.0. Introducción General	117
2.0.0. Síntesis orientada a la diversidad estructural.....	117
2.0.1. La Química del Flúor.....	120
2.0.2. Introducción de flúor en moléculas orgánicas.....	124
2.0.3. Uso de sulfiniminas en síntesis asimétrica.....	130
2.0.3.0. Auxiliar quiral de Ellman.....	130
2.0.4. Objetivos generales.....	137
 Capítulo 2.1. Obtención de nuevas isoindolinas y dihidroisoquinolinas fluoradas 1,3-disustituidas enantioméricamente puras.	
2.1.0. Introducción y Objetivos	143
2.1.0.0. Importancia biológica de las isoindolinas.....	143
2.1.0.1. Importancia biológica de los derivados de isoquinolina.....	146
2.1.0.2. Objetivos.....	148
2.1.1. Antecedentes.....	150
2.1.1.0. Reacción de Hidroaminación.....	150
2.1.1.1. Síntesis de isoindolinas 1,3-disustituidas.....	157
2.1.1.2. Obtención de 1,2-dihidroisoquinolinas.....	162
2.1.2. Resultados y discusión	168
2.1.2.0. Obtención de los 2-yodobencil carbamatos fluorados 34 enantioméricamente puros.....	169
2.1.2.1. Obtención de los alquinil carbamatos 29.....	171
2.1.2.2. Hidroaminación intramolecular catalizada por complejos de oro (I).	172
2.1.2.3. Conclusiones.....	186
2.1.3. Parte experimental	188
2.1.3.0. Generalidades.....	188

2.1.3.1. Disolventes y reactivos.	189
2.1.3.2 Procedimientos generales de síntesis.	191
Capítulo 2.2. Preparación asimétrica de nuevas isoindolinonas fluoradas.	
2.2.0. Introducción y Objetivos	235
2.2.0.0. Importancia biológica de las isoindolinonas.	235
2.2.0.1. Objetivos.....	237
2.2.1. Antecedentes.....	239
2.2.1.0. Ciclación carbonilativa catalizada por paladio.	241
2.2.1.1. Obtención enantioselectiva de isoindolinonas sustituidas.....	247
2.2.1.2. Preparación de 3-fluoroalquil isoindolinonas.	255
2.2.2. Resultados y discusión	258
2.2.2.0. Estudio preliminar de la reacción de aminocarbonilación intramolecular.	258
2.2.2.1. Optimización de la reacción de aminocarbonilación catalizada por paladio (0).....	259
2.2.2.2. Obtención de derivados de 2-azafenalonas.....	268
2.2.2.3. Estudio del origen de la parcial racemización observada durante la reacción de aminocarbonilación.	271
2.2.2.4. Conclusiones.....	274
2.2.3. Parte experimental.....	276
2.2.3.0. Generalidades.....	276
2.2.3.1. Disolventes y reactivos.	277
2.2.3.2. Procedimientos generales de síntesis.	279

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Å	Angstroms	DMSO	dimetilsulfóxido
Ac	Acetilo	<i>e.e.</i>	exceso enantiomérico
ADN	Ácido desoxirribonucleico	EC ₅₀	concentración efectiva
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo	EI	impacto electrónico
Ala	Alanina	EMAR	espectroscopía de masas de alta resolución
Ar	Arilo	equiv.	equivalentes
ARN	Ácido ribonucleico	Et	etilo
atm	Atmósferas	FAB	bombardeo de átomos rápidos
Bn	Bencilo	FITC	Isotiocianato de fluoresceína
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	GEA	grupo electrón aceptor
Bu	Butilo	GED	grupo electrón dador
cat	Catalizador	Gly	glicina
Cbz	Benciloxicarbonilo	h	horas
CC ₅₀	concentración citotóxica	Hex	hexilo
CCF	cromatografía en capa fina	HMPA	hexametilfosforoamida
conc.	Concentrado	HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
Cy	Ciclohexilo	Hz	hertzios
δ	desplazamiento químico en ppm	IC ₅₀	concentración inhibitoria
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano	K _d	Constante de disociación
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	K _i	Constante de inhibición
DCE	1,2-dicloroetano	L	ligando
DCM	Diclorometano	LDA	diisopropilamiduro de litio
dis.	Disolución	LHMDS	hexametildisilazuro de litio
DOS	<i>Diversity oriented synthesis</i>	M	molar
DMAP	4-dimetilaminopiridina	Me	metilo
DME	dimetoxietano	min	minutos
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	mmol	milimol

μ W	microondas	TOCSY	<i>Total correlated spectroscopy</i>
NBS	<i>N</i> -bromo succinimida	TOS	<i>Targeted oriented synthesis</i>
NOESY	<i>Nuclear overhauser effect spectroscopy</i>	Ts	4-toluensulfonilo
Ox.	oxidación	uv	Ultravioleta
Ph	fenilo	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
PMP	<i>para</i> -metoxifenilo		
ppm	partes por millón		
ppb	partes por billón		
Pr	propilo		
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolilo		
<i>r.d.</i>	relación diastereoisomérica		
R _f	factor de retención		
RMN	resonancia magnética nuclear		
RT	Temperatura ambiente		
RRE	<i>Rev Response Element</i>		
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida		
SPR	<i>Surface plasmon resonance</i>		
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio		
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio		
TBAT	difluorotrifenisilicato de tetrabutilamonio		
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo		
TEA	Trietilamina		
TFA	ácido trifluoroacético		
TFE	Trifluoroetanol		
THF	tetrahidrofurano		
TMS	Trimetilsililo		
TMSE	2-(trimetilsilil)etilo		

0.0. Introducción General

“El descubrimiento de nuevos fármacos no es un picnic.”

Sir James Black (1924-2010)

A pesar que el nivel de inversión en investigación y desarrollo aplicado en el descubrimiento de nuevos fármacos se ha visto incrementado drásticamente desde 1950 en 50\$ billones anuales, el número de nuevos compuestos aprobados no ha aumentado. Desde 1950 a 2008, la U.S. Food and Drug Administration (FDA), entidad responsable de la regulación de alimentos y medicamentos en EE.UU., tan solo ha aprobado 1,222 nuevas entidades moleculares (NMEs), únicamente 1 de entre 15-25 nuevos candidatos sobreviven a los rigurosos ensayos de seguridad y eficacia que son requeridos para que un fármaco llegue a convertirse en un producto de mercado.

Independientemente del costo exacto, el proceso de su desarrollo de un nuevo fármaco resulta una actividad de alto riesgo a largo plazo que tiene pocos iguales en el mundo comercial, pero los beneficios potenciales para los millones de pacientes con enfermedades graves proporcionan una fuerza motivadora constante para todo aquel involucrado en el proceso.

Ante esta perspectiva, la búsqueda de nuevas estructuras que posean una relevante actividad terapéutica permanece como objetivo primordial en química farmacéutica.

Actualmente, el descubrimiento de fármacos depende de forma crítica de ensayos *in silico* y *in vitro* realizados sobre grandes colecciones de moléculas, denominado *high throughput screening* (HTS), en los que se analiza la capacidad de moléculas de pequeño tamaño para interactuar con dianas biológicas preseleccionadas. Desafortunadamente, la mayoría de aproximaciones empleadas

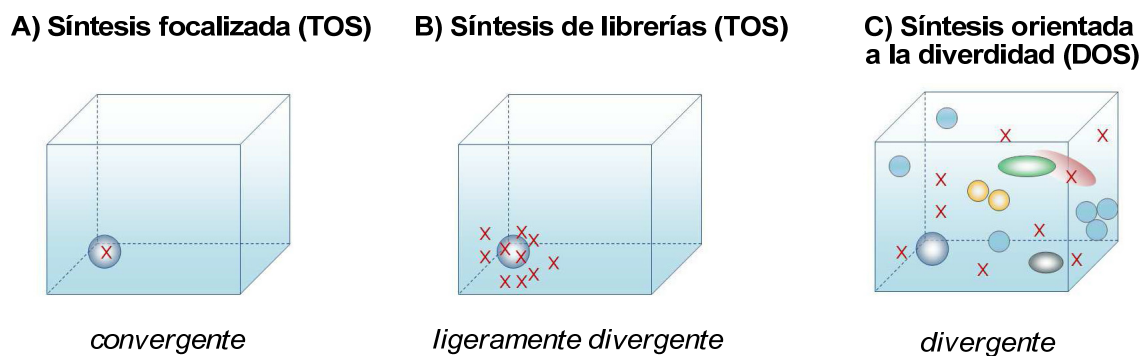
para crear nuevos compuestos se basan en el empleo de sustratos o *building blocks* comerciales ya conocidos. De este modo, el desarrollo de moléculas de pequeño tamaño que tengan una escasa representación en las colecciones de detección comerciales supone una fuente de fragmentos adecuados para el desarrollo de potenciales NMEs.

La evolución de los métodos sintéticos en química orgánica ha generado nuevas herramientas al químico orgánico que ha facilitado los medios para generar no solo moléculas individuales o colecciones de compuestos semejantes, sino además, la preparación de colecciones de compuestos estructuralmente divergentes.

Esencialmente, el descubrimiento de nuevos fármacos se puede categorizar dentro de tres aproximaciones que cubren el espacio químico de forma distinta. La primera aproximación emplea la síntesis orientada a una diana o Target (*Target-oriented synthesis*, TOS). Desde la pionera síntesis de urea de Wohler en 1828, esta estrategia focalizada se ha visto enriquecida con grandes avances, y actualmente es posible sintetizar estructuras de elevada complejidad. Esta aproximación se basa principalmente en la naturaleza para descubrir moléculas con propiedades útiles. Mediante el uso de química sintética convencional, basada en la planificación retrosintética, el objetivo de TOS es poblar un punto discreto en el espacio químico que se conoce que posee una determinada actividad biológica (**A**, Figura 0.1).

La segunda aproximación hace uso de la química sintética para explorar el espacio químico próximo a una región específica (**B**, Figura 0.1). El origen de los compuestos de partida o *Leads* puede ser diverso e incluir productos naturales, fármacos conocidos, o como un diseñado racional a partir de una estructura cristalina de una macromolécula de interés. El objetivo de esta aproximación es acceder a cierto grado de diversidad empleando diversos *building blocks* y por lo general implica la síntesis de análogos de una estructura diana empleando un plan retrosintético.

Finalmente, la aproximación basada en una estrategia divergente (*Diversity-oriented synthesis*, DOS), tiene como objetivo crear una amplia distribución de compuestos en el espacio químico (**C**, Figura 0.1), incluyendo regiones poco pobladas. Las vías de síntesis empleadas en DOS son ramificadas y divergentes, y se planean en un sentido sintético directo, en contrapunto a la retrosíntesis.

**Figura 0.1.**

0.0.1. Objetivos generales

Dado el creciente interés en la búsqueda de entidades moleculares con actividad terapéutica, el objetivo de la presente Tesis Doctoral es abordar el diseño y la síntesis de nuevas estructuras de elevado interés biológico, empleando para ello estrategias de síntesis orientada TOS, así como de síntesis divergente DOS.

Capítulo 1: Diseño, síntesis y evaluación biológica de inhibidores de la interacción RRE-Rev del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

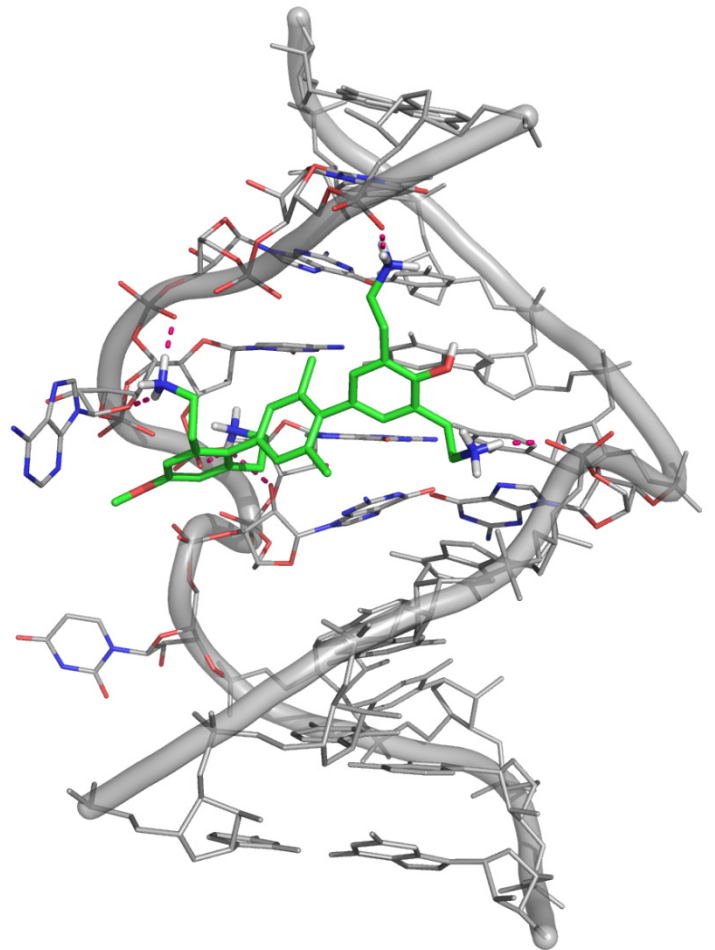
En este primer capítulo se abordará tanto el diseño, la preparación y la posterior evaluación biológica de compuestos peptidomiméticos con estructura terfenílica, como potenciales inhibidores de la replicación del VIH-1. Mediante técnicas de modelado molecular y cálculos de *docking*, se diseñarán una serie de ligandos miméticos de la estructura en α -hélice de la proteína *Rev* en su complejo con RRE. Se llevará a cabo la síntesis de las estructuras propuestas y se evaluará mediante experimentos de SPR, RMN y anisotropía de fluorescencia la capacidad que éstas tienen de unirse específicamente al ARN RRE e inhibir la formación del complejo RRE-*Rev*.

Capítulo 2: Síntesis de heterociclos nitrogenados fluorados enantioméricamente enriquecidos.

En el segundo capítulo se discutirá la preparación de distintos heterociclos nitrogenados fluorados, dentro de un marco de síntesis orientada a la diversidad. Una primera sección se centrará en la obtención de nuevas isoindolinas y dihidroisoquinolinas fluoradas 1,3-disustituidas enantioméricamente puras a través de una reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por oro (I). Finalmente, una segunda sección dedicada a la preparación asimétrica de nuevas isoindolinonas fluoradas mediante una etapa clave que transcurre a través de una carbonilación en presencia de CO gas catalizada por paladio (II).

Capítulo 1

Diseño, síntesis y evaluación biológica de inhibidores de la interacción RRE-Rev del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)



1

1.0. Introducción y Objetivos

1.0.0. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida y VIH.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue denominada por primera vez como “SIDA” en 1981,¹ desde entonces se le atribuyen más de 25 millones de muertes. El programa de Naciones Unidas sobre VIH / SIDA (ONUSIDA) estima en 34.2 millones de personas infectadas por VIH a finales de 2011.² La infección por el VIH está considerada en la actualidad como una de las pandemias más destructivas de la historia.

Aunque se han producido avances significativos en la quimioterapia del SIDA, el número de infectados continúa en aumento, y no existe una vacuna efectiva contra la enfermedad. Además de la prevención, uno de los grandes desafíos actualmente a nivel científico es encontrar una cura eficaz frente al virus del sida. En la actualidad tan solo se disponen de tratamientos paliativos.

Los primeros estudios epidemiológicos mostraron que esta enfermedad estaba causada por un nuevo agente infeccioso que podía ser transmitido a través de la sangre o derivados de la misma, a través de los fluidos genitales y verticalmente de madres a hijos.

En un sentido estricto, el SIDA no es una enfermedad causada por el virus de inmunodeficiencia humana. De hecho, el VIH sólo es el agente etiológico de algunos procesos patológicos asociados a un deterioro del sistema inmune.

Los glóbulos blancos y anticuerpos intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos. Esta respuesta inmune está coordinada principalmente por un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos CD4+ o linfocitos T4, los cuales son atacados específicamente por el VIH. Asimismo, el VIH ataca a otras células que también expresan el receptor CD4 como monocitos, macrófagos y células dendríticas, todos ellos componentes esenciales del sistema inmunitario. Se considera que un individuo ha desarrollado SIDA cuando el nivel de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de 200 células por mililitro de sangre. Las

¹ Gottlieb, M.; Schroff, R.; Schanker, H.; Weisman, J.; Fan, P.; Wolf, R.; Saxon, A. *N. Engl. J. Med.* **1981**, *305*, 1425.

² Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. AIDS Epidemic Update Progress report 2011.

infecciones oportunistas o cánceres posteriores relacionados con el VIH guardan relación directa con el grado de disfunción del sistema inmunitario.

1.0.1. VIH: Estructura y ciclo biológico.

El VIH es un retrovirus que pertenece al género *Lentivirus*,³ de la familia *Retroviridae*.⁴ Los virus de este género se caracterizan por un largo periodo de latencia antes de la manifestación clínica de la enfermedad. Además, los retrovirus pueden estar en forma de viriones que contienen ARN de cadena sencilla (capaces de infectar una nueva célula) y como provirus con doble cadena de ADN (dentro de una célula huésped).

Dos especies de VIH infectan al ser humano: el VIH-1 y VIH-2. El primero es el virus que inicialmente fue descubierto y denominado LAV (*virus asociado a la linfadenopatía*). Es la especie más virulenta, con mayor facilidad de transmisión, y es la causa de la mayoría de las infecciones por el VIH a nivel mundial. VIH-2 es menos transmisible y se localiza principalmente en África occidental.⁵

El virión, partícula infectante, del VIH difiere en su estructura de los retrovirus previamente conocidos. Mide unos 120 nm de diámetro y es aproximadamente esférico. Su genoma está constituido por dos copias de ARN monocatenario positivo arropadas por proteínas (*p6/p7*) que forman la *nucleocápside*, y encerradas dentro de una cápside troncocónica (formada por proteínas *p24*). Esta cápside se encuentra rodeada por una bicapa lipídica, robada a la membrana plasmática de la célula huésped, pero dotada de glucoproteínas de superficie (*gp120*) y transmembrana (*gp41*), propias del virión. Dentro de la envoltura hay también enzimas propias del virus, incluidas una *transcriptasa inversa*, una *integrasa* y una *proteasa*, necesarias en el ciclo de replicación del virus (Figura 1.0).⁶

³ International Committee on Taxonomy of Viruses. 61.0.6. Lentivirus. National Institutes of Health. **2006**.

⁴ International Committee on Taxonomy of Viruses. 61. Retroviridae. National Institutes of Health. **2006**.

⁵ Reeves, J. D.; Doms, R. W. *J. Gen. Virol.* **2002**, *83*, 1253.

⁶ a) Costin, J. M. *Viol. J.* **2007**, *4*, 100. b) Wang, W. K.; Chen, M. Y.; Chuang, C. Y.; Jeang, K. T.; Huang, L. M. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2000**, *33*, 131. c) Schwartz, S. A.; Nair, M. P. N. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **1999**, *6*, 295.

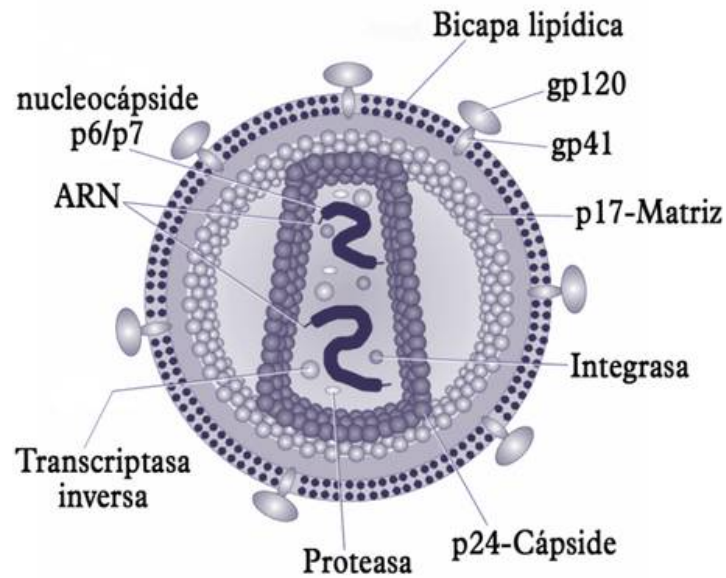


Figura 1.0. Estructura del virión del VIH.

El genoma del VIH-1 integrado en el ADN del huésped (provirus) es de 9.8 kb (9800 pares de nucleótidos), con los extremos flanqueados por secuencias repetitivas (*LTR*), y constituido por nueve genes. Como en todos los retrovirus, hay tres genes principales que codifican para proteínas estructurales (*gp120*, poliproteínas *gag* y *pol*); mientras que los seis genes restantes codifican para dos proteínas reguladoras (*tat* y *rev*) y cuatro proteínas accesorias (*vpu*, *vpr*, *vif* y *nef*).⁷

El ciclo de vida del VIH se puede dividir en dos fases: i) *fase temprana*, comprende desde la unión del virus a la célula T hasta la integración del ADN vírico en el genoma celular; ii) *fase tardía*, se inicia con la expresión de los genes virales y continúa hasta la salida de la partícula viral de la célula huésped y su posterior maduración (Figura 1.1).

⁷ a) Subbramanian, R. A.; Cohen, E. A. *J. Virol.* **1994**, *68*, 6831. b) Kingsman, S. M.; Kingsman, A. J.; *Eur. J. Biochem.* **1996**, *240*, 491.

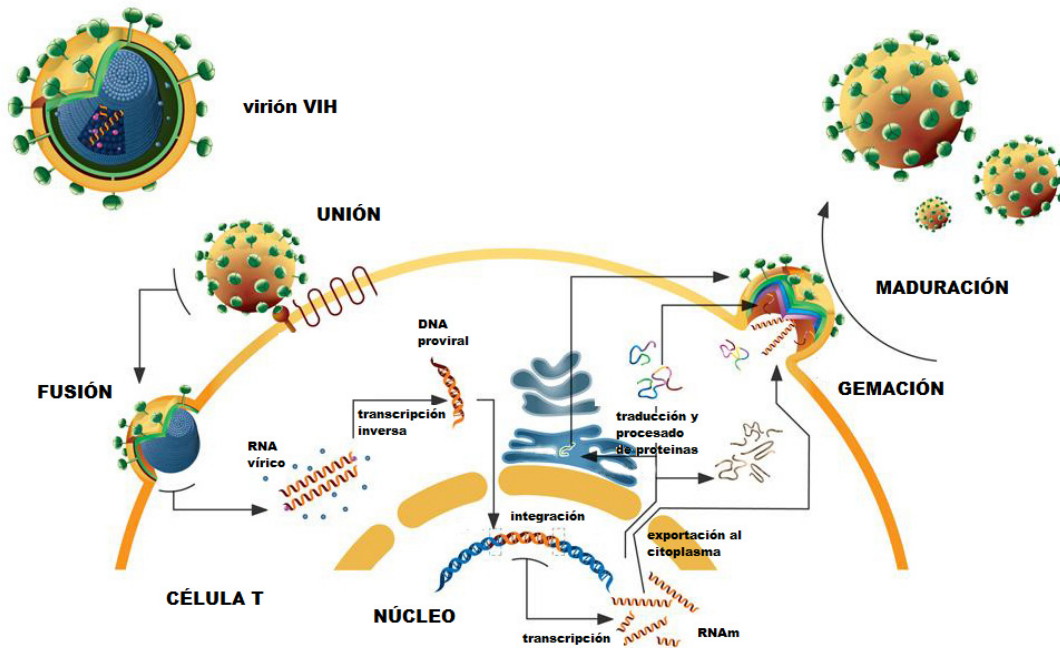


Figura 1.1. Ciclo de replicación del VIH.

Tal como muestra la figura anterior, el ciclo de replicación del VIH se inicia con la entrada del virus en la célula huésped por medio de una unión específica de la glicoproteína *gp120* de la envoltura del virus con el receptor CD4 celular. Esta unión induce una serie de cambios conformacionales que permiten la interacción con un correceptor celular y la fusión de la envoltura lipídica viral con la membrana plasmática celular.

Después de la fusión se produce la eliminación de las cubiertas proteicas, cápside y nucleocápside, quedando el ARN vírico libre en el citoplasma y listo para ser procesado. Así, la enzima *transcriptasa inversa* copia este ARN viral, convirtiéndolo en un ADN complementario (ADNc) monocatenario. Las dos moléculas de ADNc se asocian para formar una molécula de ADN y esta cadena doble de ADN proviral, complejada con proteínas, es transportada al núcleo celular. Allí se integra en el genoma de la célula huésped mediante la acción de la enzima viral *integrasa*. El provirus puede permanecer en forma latente durante largos periodos de tiempo.

La fase tardía del ciclo de replicación del virus se inicia con la transcripción del ADN proviral por los mecanismos normales de la célula. El resultado de la transcripción es un ARN mensajero (ARNm), que puede salir del núcleo a través de los poros nucleares gracias a la ayuda de la proteína *Rev*.

Una vez en el citoplasma, el ARNm proporciona la información necesaria para el proceso de traducción o síntesis de proteínas, llevado a cabo por el aparato molecular de la célula del que son parte fundamental los ribosomas. El resultado de la traducción no consiste inmediatamente en proteínas funcionales, sino en poliproteínas que aún deben ser cortadas en fragmentos. Así, por acción de proteasas específicas del VIH, las poliproteínas producto de la traducción son procesadas para formar las proteínas constitutivas del virus. Estas proteínas virales se ensamblan, junto con ARN proviral, para formar los componentes internos de la estructura del virión.

Finalmente, la membrana plasmática de la célula infectada forma una bicapa lipídica alrededor de la matriz viral (que contiene las glucoproteínas *gp41* y *gp120*) y las nuevas partículas infectantes se liberan al medio extracelular a través de un proceso de gemación.

Por último tiene lugar la etapa de maduración del virión, periodo en el cual adquiere su capacidad infecciosa.⁸

La intensa investigación en el terreno del VIH ha dado lugar a una importante colección de fármacos capaces de bloquear el ciclo vital del virus. El uso combinado de estos fármacos recibe el nombre general de terapia antirretroviral, y se pueden clasificar en tres grupos principales: los inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa vírica y los inhibidores de la fusión a la célula huésped. No obstante, la aparición de fenómenos de resistencia a estos medicamentos y de reacciones adversas tras largos periodos de tratamiento, hacen que todavía hoy siga siendo sumamente importante el descubrimiento de nuevas moléculas capaces de bloquear el ciclo biológico del virus.

Entre las posibles dianas terapéuticas que se están investigando actualmente cabe destacar:

- La unión, fusión y entrada del virus en la célula hospedadora.
- La integrasa, proteína responsable de la integración del ADN vírico en el genoma celular.

⁸ a) Chan, D.; Kim, P.; *Cell* **1998**, *93*, 681. b) Wyatt, R.; Sodroski, J. *Science* **1998**, *280*, 1884.

- Las proteínas de la nucleocápside, responsables del reconocimiento de los receptores CD4.
- Las proteínas reguladoras.

1.0.2. Proteína reguladora Rev.

La proteína reguladora *Rev* juega un papel esencial en el ciclo de replicación del VIH-1, puesto que regula el transporte del ARN viral desde el núcleo al citoplasma de la célula infectada, donde se llevan a cabo los procesos de empaquetamiento y encapsidación de los nuevos virus.⁹ Esta proteína reconoce y se une específicamente a una región del ARN mensajero del virus llamada RRE (*Rev Response Element*) a través de un dominio *N*-terminal compuesto por 17 residuos de arginina.¹⁰ Este segmento de *Rev* que se une al fragmento RRE ha sido aislado y estudiado con detalle, y se sabe que adopta una conformación de α -hélice (Figura 1.2).¹¹

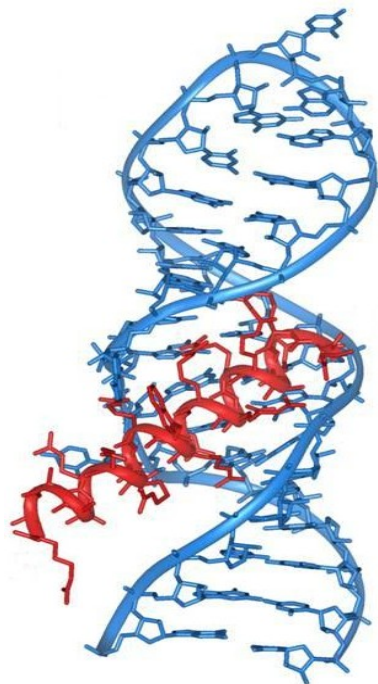


Figura 1.2. Complejo Rev-RRE. En rojo, proteína *Rev* con estructura de α -hélice. En azul, fragmento de ARNm viral.

⁹ a) Emerman, M.; Vazeux, R.; Peden, K. *Cell* **1989**, *57*, 1155. b) Malim, M.H.; Hauber, J.; Le, S. Y.; Maizel, J. V.; Cullen, B. R. *Nature* **1989**, *338*, 254. c) Zafiria Athanassiou, A. M.; Patora, K.; Davidson, A.; Varani, G.; Robinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9101.

¹⁰ Kjems, J.; Calnan, B. J.; Frankel, A. D.; Sharp, A. P. *EMBOJ* **1992**, *11*, 1119.

¹¹ a) Battiste, J. L.; Mao, H.; Rao, N. S.; Tan, R.; Muhandiram, D. R.; Kay, L. E.; Frankel, A. D.; Williamson, J. R. *Science* **1996**, *273*, 1547. b) Ye, X.; Gorin, A.; Ellington, A. D.; Patel, D. J. *Nat. Struct. Biol.* **1996**, *3*, 1026.

Por otro lado, el fragmento RRE contiene una región caracterizada por dos emparejamientos anómalos de pares de bases consecutivos, guanina-guanina y guanina-adenina (Figura 1.3). Este fenómeno provoca un ensanchamiento mayor al habitual, el cual es reconocido por el dominio rico en argininas de la proteína *Rev*.¹²

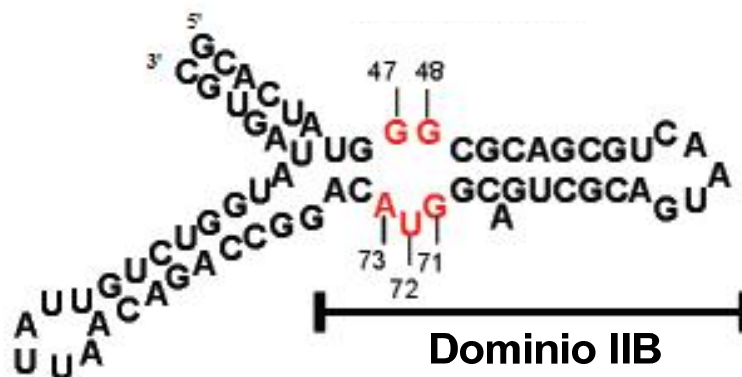


Figura 1.3. Región de RRE reconocida por *Rev*.

Por tanto, podemos concluir que, puesto que la interacción RRE-*Rev* es esencial para la replicación del VIH, los ligandos que se unan con alta afinidad y especificidad al bucle de RRE y bloqueen su interacción con *Rev* podrán servir como cabezas de serie para el diseño de nuevos agentes anti-VIH-1. Así pues, el bloqueo de la interacción RRE-*Rev* constituye una novedosa diana terapéutica, muy poco explorada hasta el momento.

1.0.3. Peptidomiméticos.

Los péptidos y proteínas poseen un papel crucial en casi todos los mecanismos celulares. Éstos son responsables de la regulación de procesos bioquímicos complejos como la respuesta inmune, procesos enzimáticos, reguladores, neurotransmisores, neuromoduladores y hormonales. Es por ello que muchos péptidos poseen un gran interés en química médica debido a sus propiedades farmacológicas.¹³

Entre las ventajas que aporta el empleo de péptidos como fármacos frente a de pequeñas moléculas orgánicas, hay que destacar su alta eficacia, su menor

¹² Nakatani, K.; Horie, S.; Goto, Y.; Kobori, A.; Hagihara, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5384.

¹³ *Peptides. Synthesis, Structure and Applications*; Gutte, B. Ed.; Academic Press, Inc., San Diego, **1995**.

toxicidad, su mayor solubilidad y una síntesis e identificación más sencilla. Sin embargo presentan una serie de limitaciones:

- a) Poca estabilidad metabólica al ser susceptibles de proteólisis.
- b) Baja biodisponibilidad; difícilmente atraviesan la membrana intestinal y hematoencefálica debido, principalmente, a su elevado peso molecular y/o a la escasez de sistemas de transporte específicos, lo que imposibilita la administración oral del fármaco.¹⁴
- c) Rápida excreción a través del hígado y los riñones.
- d) Elevada flexibilidad conformacional; no se disponen en una estructura secundaria definida y pueden interactuar con receptores alternativos, provocando una falta de especificidad.

Una forma de superar las desventajas que supone el uso clínico de péptidos es el empleo de **peptidomiméticos**,¹⁵ moléculas diseñadas para mimetizar péptidos o proteínas naturales. Estos miméticos poseen la habilidad de unirse a una diana biológica del mismo modo que lo haría la secuencia peptídica de la cual su estructura ha sido derivada, generando los mismos efectos biológicos.

Los peptidomiméticos se pueden clasificar en función del grado de modificación que presenten sus cadenas peptídicas. De este modo, y en directa relación al diseño de entidades miméticas en el presente capítulo, se puede destacar el desarrollo de estructuras *no peptídicas* como miméticos, alejadas del concepto tradicional de péptido. Estos compuestos son diseñados con la finalidad de imitar la estructura secundaria (lámina- β , α -hélice, giros) de determinados péptidos, íntimamente relacionada con su actividad biológica, o bien para ser empleados como *building blocks* en la síntesis de nuevos fármacos dotándolos de determinadas propiedades

¹⁴ Loffet, A. J. *Peptide Sci.* **2002**, *8*, 1.

¹⁵ a) Hruby, V. J.; Balse, P. M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 945. b) Adessi, C.; Soto, C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 963. c) Hodgson D. R. W.; Sanderson J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 422. d) Che, Y.; Brooks, B. R.; Marshall, G. R. *J. Comp. Aided Mol. Des.* **2006**, *20*, 109. e) Grauer, A.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5099. f) Liskamp, R. M. J.; Rijkers, D. T. S.; Kruijtzter, J. A. W.; Kemmink, J. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1626.

farmacocinéticas o farmacodinámicas. Para llevar a cabo un diseño racional de este tipo de peptidomiméticos se requiere información estructural detallada del péptido y de los grupos químicos responsables de la actividad biológica (figura 1.4).¹⁶

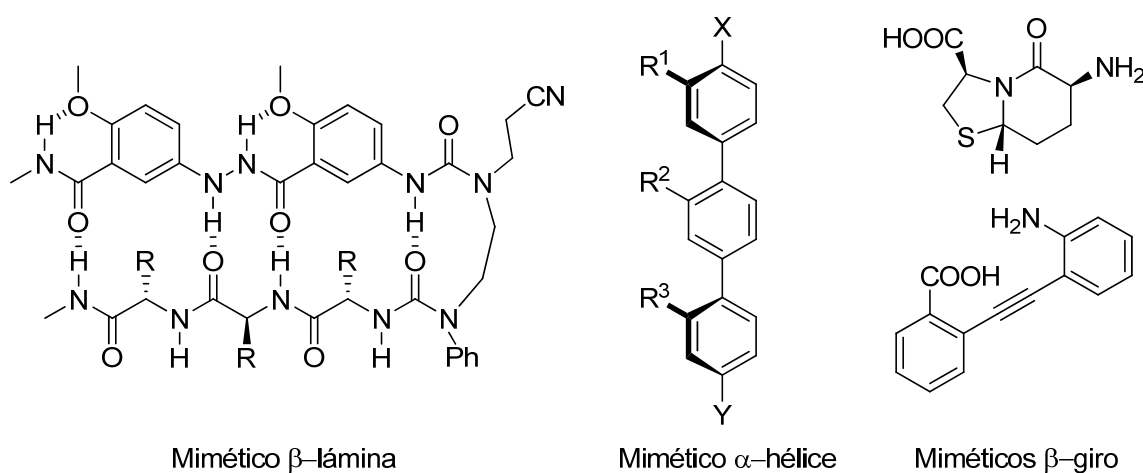


Figura 1.4.

1.0.4. Objetivos.

El objetivo principal planteado en el presente capítulo es el diseño, síntesis y posterior evaluación biológica de nuevas estructuras capaces de unirse específicamente a la región RRE del ARN del virus VIH-1, y así evitar de forma eficiente la interacción RRE-Rev, esencial para replicación del virus.

Como se indicará en los Antecedentes, tomando como base el diseño de estructuras miméticas de α-hélice propuesto por Hamilton (A, Figura 1.5),¹⁷ nuestro objetivo es la síntesis de estas estructuras, concretamente, bifenilos y terfenilos con un patrón de sustitución complejo, capaz de proyectar las cadenas laterales en un ángulo diedro de 360° (B, Figura 1.5), del mismo modo que lo hace la proteína Rev.

Por lo que se refiere a la naturaleza de las cadenas laterales, hay que tener en cuenta que la inmensa mayoría de los aminoácidos que forman parte de la porción de Rev que se encaja en la zona RRE del ARN del VIH-1 son argininas y, en menor medida,

¹⁶ a) Moore, G. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, *15*, 124. b) Nikiforovich, G. V. *Int. J. Pep. Protein Res.* **1994**, *44*, 513.

¹⁷ a) Davis, J.; Tsou, L.; Hamilton, A. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 326. b) Garner, J.; Harding, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3577.

glutaminas. En general, el uso de grupos guanidinio está desaconsejado en la síntesis de fármacos ya que, aunque este grupo permite elevadas afinidades por los receptores correspondientes, su introducción implica selectividades muy bajas, debido a que a pH fisiológico está cargado positivamente, y puede asociarse fuertemente a cualquier grupo con carga negativa.¹⁸ Por este motivo, en el diseño de las estructuras miméticas de *Rev*, se ha decidido no introducir grupos guanidinio y en su lugar hacer uso grupos de tipo $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, que mimetizarían las cadenas laterales de lisina.

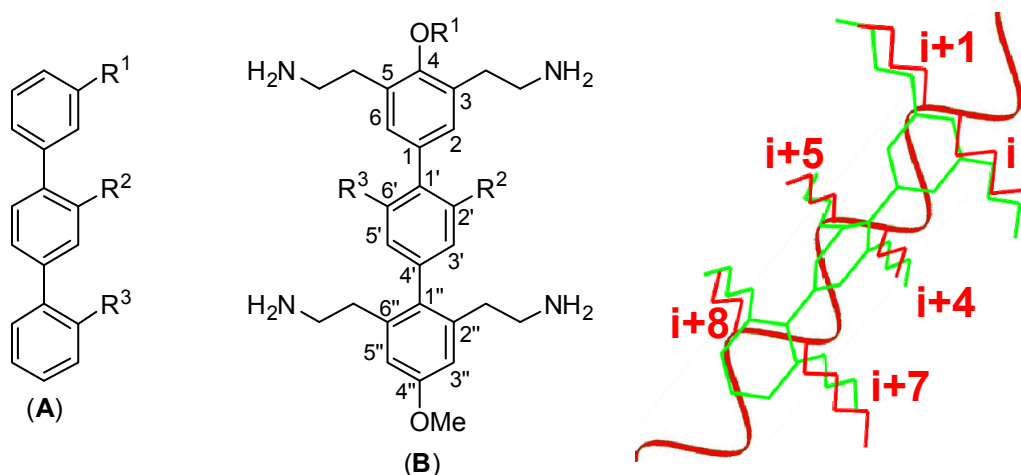


Figura 1.5. (A) Estructura mimética de α -hélice de Hamilton. (B) Estructuras propuestas en el presente trabajo. (Derecha) Representación esquemática de una molécula terfenilica susituada bilateralmente (verde) superpuesta sobre una α -hélice (rojo).

El diseño de dichas estructuras se ha llevado a cabo en colaboración con el grupo del Dr. José Gallego de la Universidad Católica de Valencia, generando una primera aproximación mediante estudios conformacionales *in silico*.

La síntesis de los bifenilos y terfenilos se llevará a cabo mediante una estrategia general de formación de sucesivos enlaces C–C por acoplamientos de Suzuki entre halogenuros de arilo, ariltriflatos y ésteres y/o ácidos borónicos, catalizados por paladio.

La evaluación biológica *in vitro* de las estructuras generadas se llevará a cabo por el grupo del Dr. Gallego empleando experimentos de Resonancia Superficial de

¹⁸ Wang, H.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8734.

Plasmón (SPR), espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y anisotropía de fluorescencia. Por último, en colaboración con el grupo del Dr. José Alcamí del Instituto de salud Carlos III, se determinará la capacidad de inhibición de la replicación del virus *in vivo* mediante ensayos celulares.

1.1. Antecedentes

1.1.0. ARN como diana terapéutica.

La industria farmacéutica se ha centrado tradicionalmente en las proteínas y en el ADN como dianas terapéuticas. Sin embargo, avances recientes en el campo de la síntesis de ARN, determinación estructural e identificación de dianas biológicas, han convertido al ARN en una atractiva diana terapéutica.

El ARN desempeña muchas funciones celulares, más allá de ser el intermediario entre la información genética y la secuencia primaria de las proteínas. Así, por ejemplo, es esencial para la regulación transcripcional,¹⁹ regulación translacional,²⁰ función proteica²¹ y catálisis,²² responsabilidades que, hasta hoy, habían sido reservadas para las proteínas. Por tanto, aquellas moléculas capaces de unirse selectivamente al ARN pueden resultar interesantes desde un punto de vista terapéutico. En este sentido, existen varios tipos de antibióticos que ejercen su efecto antibacteriano por unión al ARN ribosomal (ARNr), como es el caso de los antibióticos aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas y oxazolidinonas. En general, estos compuestos y sus derivados muestran modestas afinidades y selectividades por el ARN.²³

Desde un punto de vista químico, el ARN constituido por nucleótidos es capaz de adoptar una estructura secundaria en hélice al igual que su análogo el ADN, presentando un surco mayor y otro menor. El surco menor de la estructura helicoidal del ADN ha sido una diana muy explotada en química médica, por el contrario, y a pesar de las similitudes, existen muy pocos ejemplos de moléculas capaces de interactuar con los surcos del ARN. Esto puede deberse a una característica estructural importante del ARN que lo distingue del ADN y lo hace tan especial, la presencia de un grupo hidroxilo en posición 2' de la ribosa. Esta peculiaridad permite que las dobles hélices de ARN sean capaces de adoptar una conformación donde el

¹⁹ Bayne, E. H.; Allshire, R. C. *Trends Genet.* **2005**, *21*, 370.

²⁰ a) Jovanovic, M.; Hengartner, M. O. *Oncogene* **2006**, *25*, 6176. b) Sen, G. L.; Blau, H. M. *FASEB J.* **2006**, *20*, 1293.

²¹ a) Manche, L.; Green, S. R.; Schmedt, C.; Mathews, M. B. *Mol. Cell.Biol.* **1992**, *12*, 5238. b) Sledz, C. A.; Holko, M.; de Veer, M. J.; Silverman, R. H.; Williams, B. R. *Nat. Cell. Biol.* **2003**, *5*, 834.

²² Fedor, M. J.; Williamson, J. R. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2005**, *6*, 399.

²³ Thomas, J. R.; Hergenrother, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1171.

surco menor resulta menos accesible que en la más habitual del ADN. Además, se ha sugerido que la presencia de dicho hidroxilo en las bases del ARN hace que los potenciales electrostáticos superficiales del ARN se asemejen más a los de las proteínas que a los del ADN.²⁴

Otro aspecto estructural relevante es que la presencia de bases mal apareadas o desapareadas en la forma A (Figura 1.6) del ARN, le hacen adoptar estructuras tridimensionales más complejas, análogas a las que se observan en las proteínas. Estas estructuras secundarias contienen cavidades susceptibles de ser reconocidas específicamente por otros ARNs,²⁵ proteínas²⁶ y metabolitos de pequeño tamaño.²⁷ De hecho, estas estructuras son las que constituyen la clave determinante para la idoneidad del ARN como diana terapéutica. A diferencia del ADN, la doble hélice es esencialmente invariable y la existencia de interacción depende en mayor medida de la secuencia y no de la estructura terciaria.

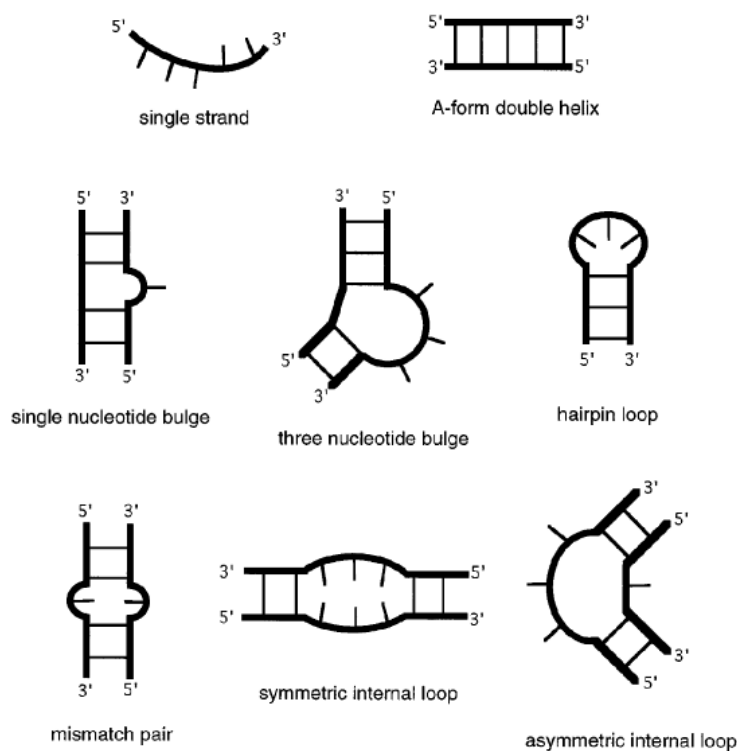


Figura 1.6. Representación de estructuras secundarias de ARN.

²⁴ Chin, K.; Sharp, K. A.; Honig, B.; Pyle, A. M. *Nat. Struct. Biol.* **1999**, *6*, 1055.

²⁵ a) Wagner, E. G.; Altuvia, S.; Romby, P. *Adv. Genet.* **2002**, *46*, 361. b) Sevigani, C.; Calin, G. A.; Siracusa, L. D.; Croce, C. M. *Mamm. Genome* **2006**, *17*, 189.

²⁶ DeJong, E. S.; Luy, B.; Marino, J. P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 289.

²⁷ Winkler, W. C.; Breaker, R. R. *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1024.

A priori, en la búsqueda de posibles ligandos de ARN, cabría considerar muchos de los factores involucrados en el estudio de proteínas; sin embargo, el ARN posee propiedades físicas y químicas distintas, debido fundamentalmente a que se trata de un polianión,²⁸ habitualmente, rodeado por un escudo ordenado de moléculas de agua e iones metálicos cargados positivamente.²⁹ Por tanto, es lógico considerar que los posibles ligandos de ARN deban ser fuertemente polares para desplazar este entramado.

1.1.1. Inhibidores de la interacción RRE-Rev.

Como se ha mencionado anteriormente, las dianas terapéuticas formadas por ARN han sido comparativamente poco exploradas hasta la fecha.³⁰ No obstante, se sabe que las interacciones ARN-ligando pueden ser de varios tipos: por enlace covalente, electrostático o por intercalación.³¹ Además, dichas interacciones pueden establecerse con *ligandos no específicos*, que pese a no ser buenos candidatos farmacológicos, pueden orientar hacia el diseño de nuevos compuestos que interactúen mejor con el ARN, o con *ligandos específicos*, es decir, pequeñas moléculas que reconozcan específicamente el ARN como por ejemplo, aminoácidos, antibióticos, alcaloides, cofactores o péptidos, tales como *Tat* o *Rev* (péptidos exclusivos del virus VIH).

La proteína *Rev* ha sido considerada como una diana prometedora para el tratamiento de la infección por VIH desde que se probó que resultaba esencial en la replicación del virus. Los primeros intentos de interferir en la función de *Rev* tuvieron lugar a finales de los 80. Sin embargo, hasta la fecha han sido pocos los ejemplos de pequeñas moléculas orgánicas que bloqueen la interacción RRE-*Rev in vitro* con constantes de inhibición del orden de nano- a micromolar.³² Entre los compuestos que se encuentran dentro de este rango cabe destacar cuatro tipos diferentes:

²⁸ Saenger, W. *Principles of Nucleic Acid Structure*. Springer-Verlag, **1984**.

²⁹ a) Draper, D. E.; Grilley, D.; Soto, A. M. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2005**, *34*, 221. b) Chu, V. B.; Bai, Y.; Lipfert, J.; Herschlag, D.; Doniach, S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 619. c) Krasovska, M. V.; Sefcikova, J.; Réblová, K.; Schneider, B.; Walter, N. G.; Šponer, J. *Biophys. J.* **2006**, *91*, 626.

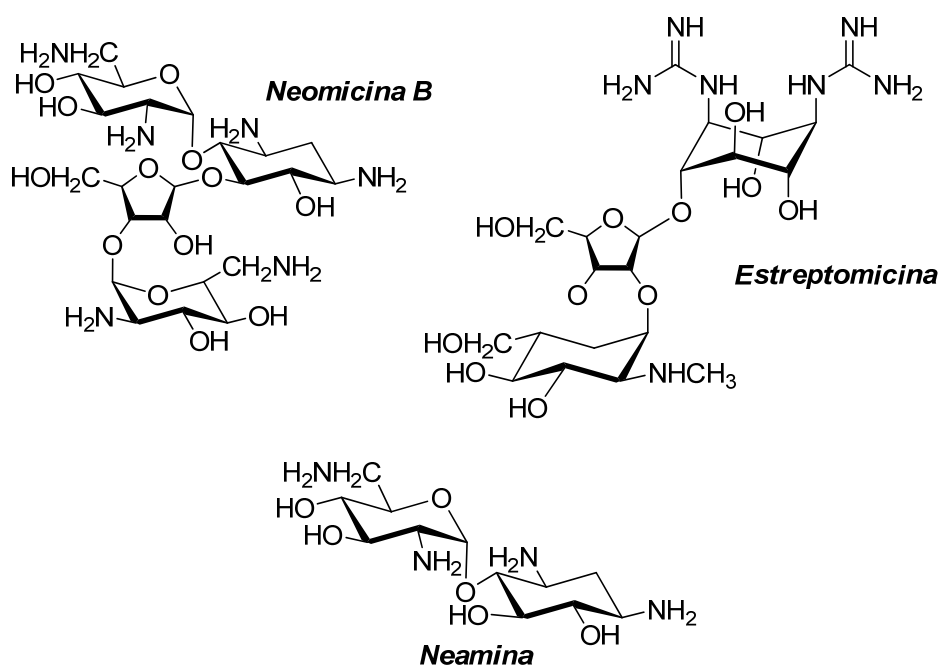
³⁰ Gallego, J.; Varani, G. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 836.

³¹ a) Richards, A. D.; Rodgers, A. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 471. b) Chow, C. S.; Bogdan, F. M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1489.

³² Zapp, M. L.; Stern, S.; Green, M. R. *Cell*, **1993**, *74*, 969.

a) Antibióticos aminoglucósidos.

Los antibióticos aminoglucósidos son una familia de azúcares poliamínicos que han sido eje central en el estudio de la interacción entre moléculas de pequeño tamaño y ARN durante los últimos 20 años. La actividad de varios antibióticos aminoglucosídicos de origen natural (Figura 1.7) como inhibidores de la interacción RRE-Rev fue demostrada inicialmente por Zapp y colaboradores en 1993.³² En el estudio llevado a cabo se determinó que dichos compuestos mostraban unas moderadas constantes de inhibición, del orden de micromolar, así como una elevada preferencia de unión por moléculas de ARN en lugar de ADN, sin embargo, un estudio posterior de Hendrix y colaboradores sugirió que dichos compuestos se unen inespecíficamente a múltiples sitios de unión del ARN.³³ Este hecho, unido a su baja permeabilidad celular y elevada toxicidad³⁴ limita considerablemente su empleo como posible agente terapéutico.



³³ Hendrix, M.; Priestley, E. S.; Joyce, G. F.; Wong, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3641.

³⁴ Koeda, T.; Umemura, K.; Yokota, M. *Aminoglycoside Antibiotics* Umezawa, H.; Hooper, R.; Eds., Springer-Verlag: Berlin, **1982**, 62, 293.

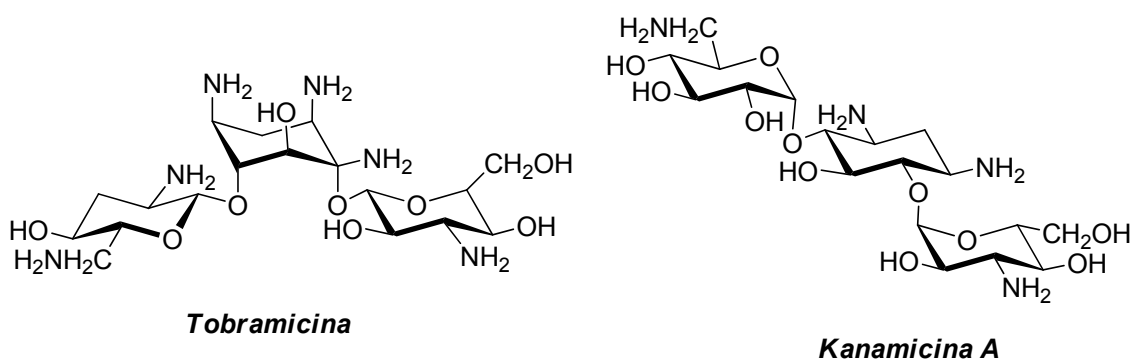


Figura 1.7. Antibióticos aminoglucósidos.

En la bibliografía podemos encontrar distintas estrategias desarrolladas con la intención de mejorar la afinidad y la especificidad de los aminoglucósidos por el segmento RRE. En 1998, Tor y colaboradores llevaron a cabo la formación de derivados diméricos con el objetivo de favorecer la unión entre ligandos aminoglucósidos y el ácido nucleico. Para ello prepararon estructuras en las cuales los monómeros se encontraban unidos mediante un enlace covalente lo suficientemente flexible como para permitir su interacción con múltiples sitios activos del ARN (Figura 1.8).³⁵

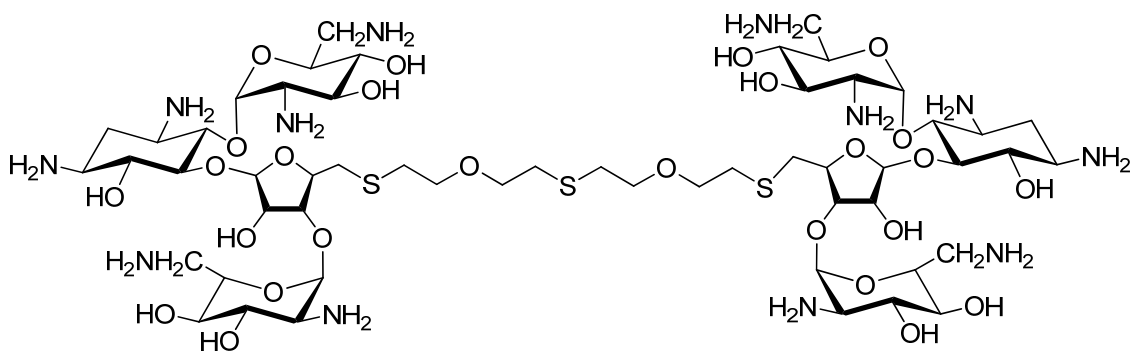


Figura 1.8. Dímero *neomicina-neomicina*.

El mismo grupo planteó poco después una estrategia alternativa con el fin de mejorar las propiedades de unión de estos compuestos, basada en la conversión de los grupos amonio de los aminoglucósidos en cationes guanidinio (Figura 1.9).³⁶

³⁵ Michael, K.; Wang, H.; Tor, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1361.

³⁶ Luedtke, N. W.; Baker, T. J.; Goodman, M.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12035.

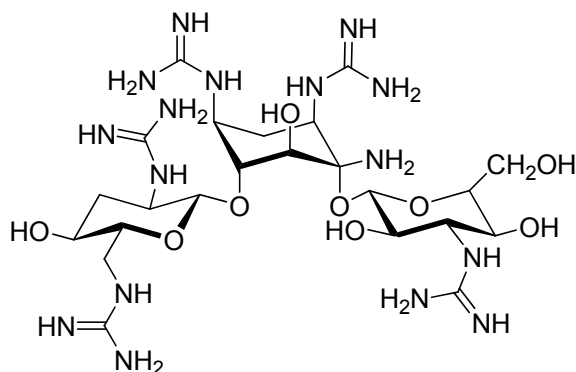


Figura 1.9. Derivado guanidino-tobramicina.

Otro ejemplo de modificación química de aminoglucósidos que mejora la capacidad de inhibición de estos compuestos lo encontramos en un trabajo realizado por Hamasaki y colaboradores, donde llevaron a cabo el diseño de derivados del antibiótico *neamina* en los que incorporaron distintos sustituyentes aromáticos (Figura 1.10).³⁷

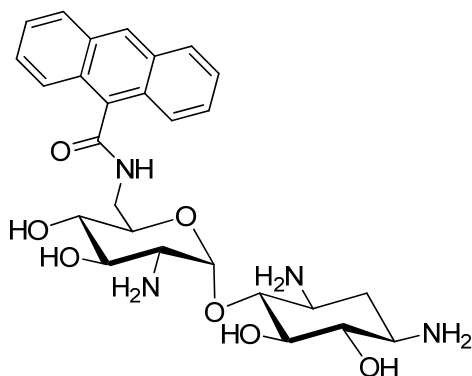


Figura 1.10. Amida antracénica.

Finalmente, de nuevo Tor y colaboradores en 2000 estudiaron la capacidad de inhibición de varios derivados sintético de la *neomicina* en el que incorporaron un heterociclo nitrogenado como la *acridina* (Figura 1.11).³⁸ Obteniendo constantes de disociación próximas a la que posee la propia proteína *Rev* por RRE ($K_d \approx 2$ nM), siendo la interacción de unión más elevada descrita hasta la fecha para un segmento de ARN natural y un ligando sintético. Sin embargo, en este mismo trabajo, se concluyó que estos nuevos compuestos continuaban mostrando muy baja especificidad por RRE, sugiriendo que interaccionaban con múltiples sitios activos de la cadena de ARN.

³⁷ Hamasaki, K.; Woo, M. C.; Ueno, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8327.

³⁸ Kirk, S.; Luedtke, N.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 980.

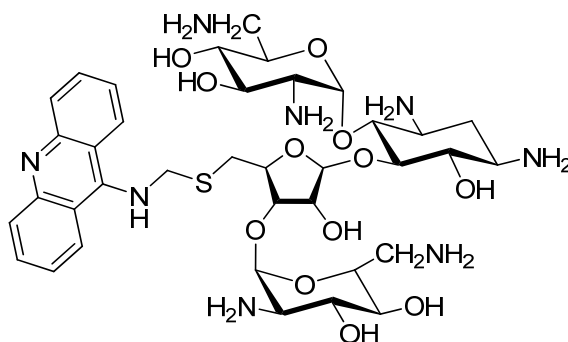


Figura 1.11. Derivado Acridina-Neomicina

b) Difenilfuranos.

El estudio realizado por Wilson y colaboradores en 1996 puso de manifiesto la capacidad de ciertos derivados de tipo difenilfurano para unirse al fragmento RRE de ARN.³⁹ Un año más tarde, y en colaboración con Zapp, este grupo publicó un trabajo donde se hacía referencia a la relación estructura-actividad de diferentes difenilfuranos y heterociclos aromáticos, llegando a la conclusión de que la presencia de cadenas laterales del tipo alquilamina con cierta libertad rotacional y un anillo aromático central eran requisito indispensable para la actividad inhibitoria (Figura 1.12).⁴⁰

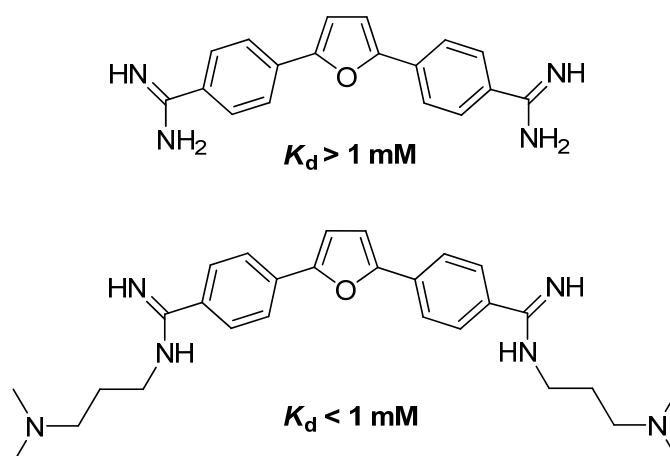


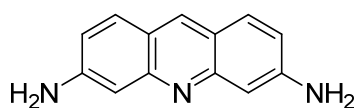
Figura 1.12. Ejemplos de difenilfuranos inhibidores de la interacción RRE-Rev.

³⁹ Wilson, W. D.; Ratmeyer, L.; Zhao, M.; Ding, D.; McConaughie, A. W.; Kumar, A.; Boykin, D. W. *J. Mol. Recogn.* **1996**, *9*, 187.

⁴⁰ Zapp, M. L.; Young, D. W.; Kumar, A.; Singh, R.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D.; Green, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *6*, 1149.

c) Proflavina y derivados.

En 2002 fue publicado el ensayo de más de 500.000 compuestos como posibles inhibidores de la interacción RRE-Rev.⁴¹ Con este estudio se llegó a la conclusión de que los compuestos con mayor actividad inhibitoria presentaban un sistema aromático conjugado, podían adoptar cargas positivas y además, ser hidrofóbicos. Un año más tarde, Marino y colaboradores identificaron la proflavina como un ligando específico de RRE,⁴² con una estequiometria de unión 2:1 (proflavina:RRE) y una constante de inhibición $K_d = 0,11 \mu\text{M}$. (Figura 1.13).



Proflavina

Figura 1.13. Estructura de la *proflavina*.

d) Peptidomiméticos con estructura de horquilla-β.

La moderada potencia y baja selectividad mostrada por los compuestos descritos hasta entonces en la inhibición de la interacción RRE-Rev, motivó el desarrollo de estrategias alternativas basadas en la generación de miméticos de estructura peptídica que pudieran desplazar la proteína Rev en su unión a RRE. Recientemente, ha sido publicado el empleo de peptidomiméticos cíclicos con estructura de horquilla β como inhibidores de la interacción RRE-Rev, obteniendo excelentes valores de inhibición ($K_d = 2 \text{ nM}$). De acuerdo con los resultados de este estudio, sabemos que una horquilla β es capaz de proporcionar una disposición espacial de los grupos esenciales para el reconocimiento de RRE similar a la que presenta la α-hélice de la proteína Rev (Figura 1.14).^{9c}

⁴¹ Chapman, R. L.; Stanley, T. B.; Hazen, R.; Garvey, E. P. *Antivir. Res.* **2002**, *54*, 149.

⁴² DeJong, E. S.; Chang, C.; Gilson, M. K.; Marino, J. P. *Biochemistry* **2003**, *42*, 8035.

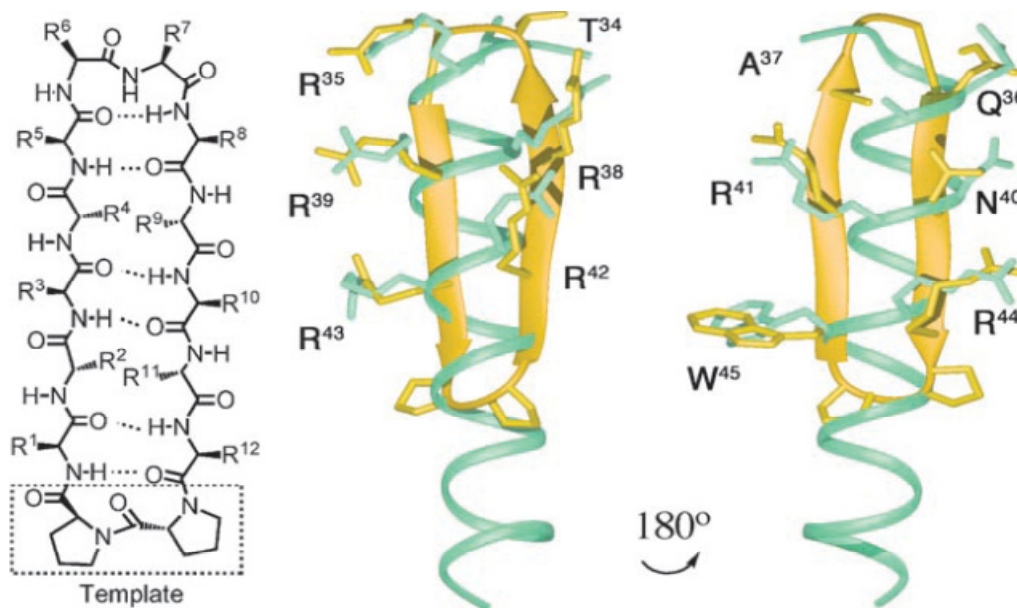


Figura 1.14. Estructuras de horquilla- β .

1.1.2. Miméticos de la estructura en α -hélice de una proteína.

Las α -hélice son regiones bioactivas presentes en numerosas proteínas y cuyo papel es esencial en determinadas interacciones proteína-proteína, proteína-ADN, y proteína-ARN.⁴³ Por esta razón, este tipo de estructura resulta una atractiva diana para el diseño de miméticos moleculares en el desarrollo de nuevos fármacos.

La última década ha sido testigo de grandes avances en este campo, empezando por las estrategias basadas en la estabilización inducida en las α -hélice mediante la formación de enlaces covalentes entre sus cadenas laterales, hasta los más recientes proteomiméticos de α -hélice, estructuras capaces de mimetizar las funcionalidades superficiales que presenta la estructura secundaria de una α -hélice.⁴⁴

En la bibliografía podemos encontrar distintas estrategias cuyo objetivo es el diseño y obtención de sistemas moleculares estabilizados.⁴⁵

(A) Estabilización de estructuras de α -hélice mediante *interacciones covalentes*.

La formación de un enlace covalente entre residuos adyacentes de un mismo péptido ha demostrado poseer un poder estabilizador en estructuras helicoidales.

⁴³ Fairlie, D. P.; West, M. L.; Wong, A. K. *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 29.

⁴⁴ Huang, Z. *Drug Discovery Research: New Frontiers in the Post-Genomic Era*. John Wiley & Sons, **2007**.

⁴⁵ Andrews, M. J.; Tabor, A. B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11711.

Cabría destacar los compuestos estabilizados por enlace disulfuro de Jackson y colaboradores,⁴⁶ las lactamas desarrolladas por Yu y Taylor⁴⁷ y el empleo de la metátesis de olefinas propuesto por Blackwell y Grubbs.⁴⁸ Resulta también interesante el trabajo realizado por Flint y colaboradores,⁴⁹ donde son capaces de estabilizar o desestabilizar un péptido bajo control fotoquímico mediante la isomerización de un azobenceno (Figura 1.15).

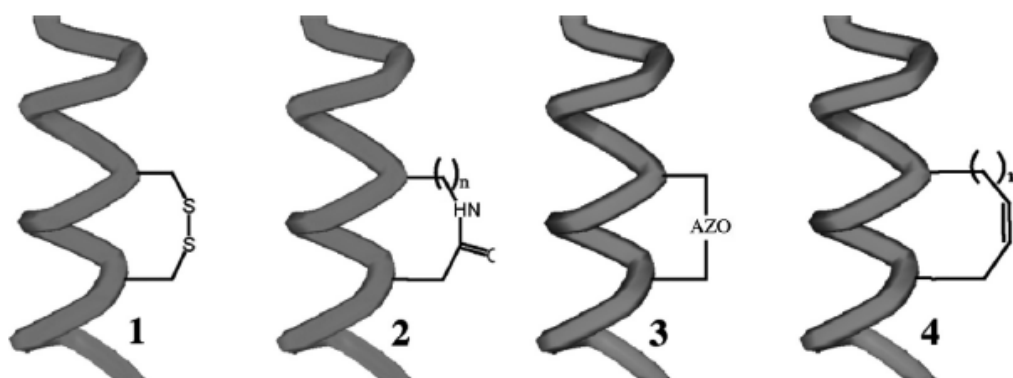


Figura 1.15. Estabilización de estructuras de α -hélice mediante interacciones covalentes.

La estabilización de las estructuras de α -hélice también se ha conseguido mediante el empleo de *interacciones no covalentes* entre residuos apropiadamente espaciados de la cadena peptídica (Figura 1.16). Albert y Hamilton estudiaron las interacciones hidrofóbicas que se generaban en la estabilización de una estructura helicoidal al incorporar 2 residuos (3,5-dinitrobenzoil)Lys en distintas posiciones.⁵⁰ Por otra parte, Scholtz y colaboradores mostraron también que las interacciones de los residuos Glu-Lys en las posiciones ($i, i+3$) e ($i, i+4$) tenían un papel estabilizador en la cadena.⁵¹ Por último, Tsou y colaboradores observaron que los residuos Phe-Lys eran capaces de establecer una interacción catión- π que contribuía en la estabilización de la conformación helicoidal del péptido.⁵²

⁴⁶ Jackson, D. Y.; King, D. S.; Chmielewski, J.; Singh, S.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9391.

⁴⁷ Yu, C. X.; Taylor, J. W. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 161.

⁴⁸ Blackwell, H. E. Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3281.

⁴⁹ Flint, D. G.; Kumita, J. R.; Smart, O. S.; Woolley, G. A. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 391.

⁵⁰ Albert, J. S.; Hamilton, A. D. *Biochemistry* **1995**, *34*, 984.

⁵¹ Scholtz, J. M.; Qian, H.; Robinson, V. H.; Baldwin, R. L. *Biochemistry* **1993**, *32*, 9668.

⁵² Tsou, L. K.; Tatko, C. D.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14917.

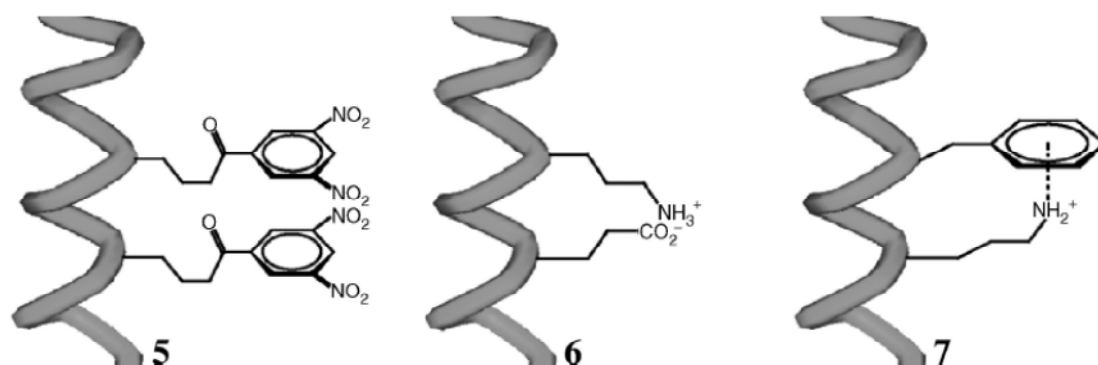


Figura 1.16. Estabilización de estructuras de α -hélice por interacciones no covalentes.

Sin abandonar los miméticos de α -hélice de origen sintético, cabría destacar el trabajo pionero publicado por Willems y colaboradores acerca de los indanos 1,1,6-trisustituídos, en el cual se observó que estos compuestos adquirirían una disposición espacial similar a la de los residuos i e $i+1$ de una α -hélice (Figura 1.17).⁵³ A pesar de que estos miméticos no pueden considerarse estrictamente miméticos de α -hélice, representan un ejemplo claro del concepto de estructura no peptídica de bajo peso molecular capaz de mimetizar 2 ó 3 residuos de una secuencia peptídica helicoidal.

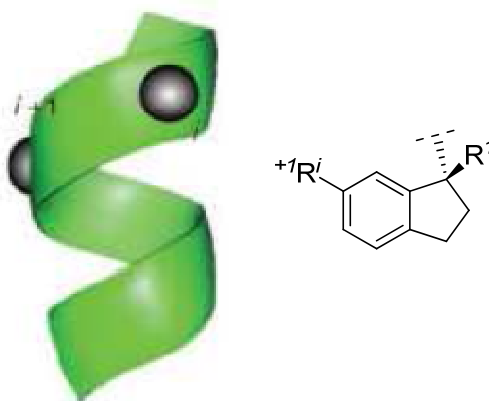


Figura 1.17. Estructura de indano 1,1,6-trisustituído.

Años más tarde, Xuereb y colaboradores emplearon un pentasacárido (Figura 1.18) como mimético de una región básica del factor de transcripción GCN4,⁵⁴ lo que

⁵³ a) Horwell, D. C.; Howson, W.; Nolan, W. P.; Ratcliffe, G. S.; Rees, D. C.; Willems, H. M. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 203. b) Horwell, D. C.; Howson, W.; Ratcliffe, G. S.; Willems, H. M. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 33.

⁵⁴ Xuereb, H.; Maletic, M.; Gildersleeve, J.; Pelczer, I.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1883.

supuso el primer ejemplo de una estructura sintética mimética de un área superficial extensa de una α -hélice. La presencia de cargas positivas en las cadenas laterales emergentes de la estructura helicoidal de GCN4 es la responsable de las interacciones de unión, tanto con el esqueleto de fosfato como con las bases de los nucleótidos. Para mimetizar la región básica de GCN4 se diseñó un oligosacárido conformacionalmente restringido en el que se incorporaron grupos guanidinio. El mimético generado, a pesar de mimetizar un gran porcentaje de las cadenas laterales responsables de la unión de GCN4 al ADN, mostraba una débil afinidad en comparación con la proteína natural.

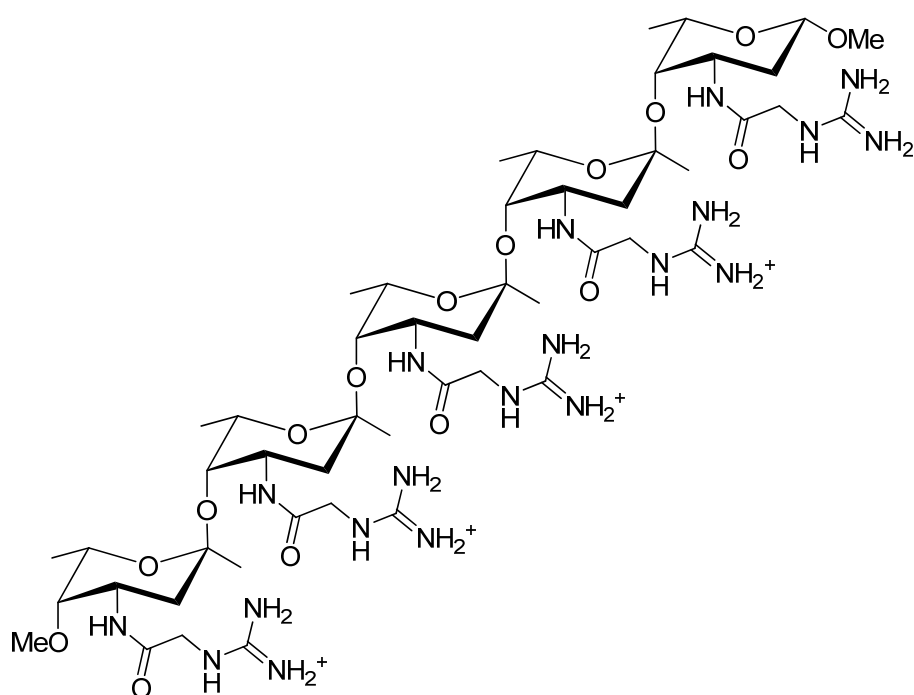


Figura 1.18. Estructura de un pentasacárido mimético de una α -hélice.

Posteriormente, Hamilton y colaboradores desarrollaron una estructura no peptídica capaz de mimetizar una α -hélice basada en derivados terfenílicos 3,2',2''trisustituídos.⁵⁵ Hamilton observó que la repulsión estérica generada entre los sustituyentes en las posiciones 3,2',2'' de los anillos consecutivos obligaba a adoptar

⁵⁵ a) Orner, B. P.; Ernst, J. T.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5382. b) Ernst, J. T.; Kutzki, O.; Debnath, A. K.; Jiang, S.; Lu, H.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 278. c) Kutzki, O.; Park, H. S.; Ernst, J. T.; Orner, B. P.; Yin, H.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11838. d) Yin, H.; Lee, G.; Sedey, K. A. Kutzki, O.; Park, H. S.; Orner, B. P.; Ernst, J. T.; Wang, H.-G.; Sebt, S. M.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10191. e) Yin, H.; Lee, G.; Park, H. S.; Payne, G. A.; Rodriguez, J. M.; Sebt, S. M.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2704.

una conformación alternada capaz de proyectar las cadenas laterales en ángulo y distancia similares a los observados para los residuos i , $i+3$, o bien, $i+4$ e $i+7$ de una α -hélice (Figura 1.19).

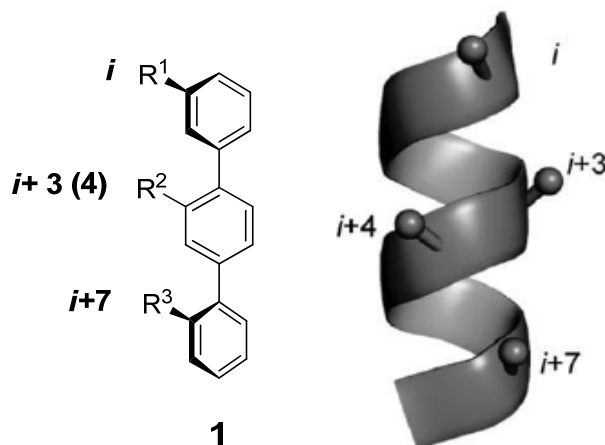


Figura 1.19. Estructura terfenílica mimética de α -hélice.

Esta estrategia se aplicó con éxito en la preparación de una serie de miméticos de la quinasa helicoidal smMLCK, con el fin de interferir en su unión a la proteína calmodulina (CaM) (A, Figura 1.20).^{55a} Los ensayos posteriores de espectroscopia de fluorescencia mostraron valores de afinidad similares a los de la propia proteína smMLCK, confirmando el gran potencial de estas estructuras terfenílicas como miméticos de α -hélice.

De nuevo, Hamilton y colaboradores extendieron el uso de este tipo de peptidomiméticos diseñando una estructura terfenílica estratégicamente sustituida (B, Figura 1.20), de la que se observó que era capaz de interrumpir con relativo éxito la fusión de la partícula viral del VIH-1 con la membrana plasmática de la célula huésped.^{55b}

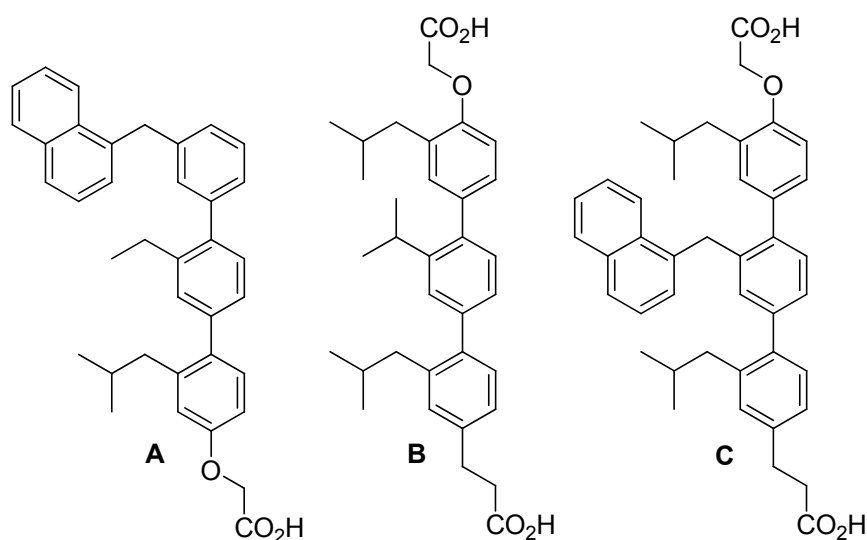


Figura 1.20. Estructuras terfenílicas miméticas de α -hélice.

Este mismo grupo de investigación logró, además, desarrollar una serie de derivados terfenílicos con distintas secuencias y patrones de sustitución en sus posiciones 3, 2', 2'' para su ensayo como inhibidores de la interacción Bcl-x_L/Bak, dos proteínas presentes en el linfoma de células B. De todos los compuestos ensayados, el derivado terfenílico **C** (Figura 1.20) fue el que mostró mayor capacidad inhibitoria ($K_d=0.114 \mu\text{M}$), bloqueando en Bcl-x_L el sitio de unión específico de la proteína proapoptótica Bak.^{55c}

A pesar de los buenos resultados obtenidos con los peptidomiméticos de estructura terfenílica, éstos presentan algunos inconvenientes tales como una baja solubilidad en agua o una compleja ruta sintética. Por este motivo, el diseño de análogos que minimicen la complejidad estructural, reduzcan la elevada hidrofobia, al mismo tiempo que mantienen la relación espacial entre los residuos i , $i+4$, e $i+7$ de las cadenas laterales de una α -hélice y los sustituyentes en las posiciones 3,2',2'' de un terfenilo, es de gran interés en este área.⁵⁶ Así, encontramos derivados donde se ha sustituido la unidad de terfenilo por una terpiridina (**A**, Figura 1.21), incrementando considerablemente su solubilidad en agua.⁵⁷ Otras modificaciones se incluyen en el reciente trabajo de Rebek y colaboradores,⁵⁸ con derivados de piridazina y piperazina, que muestran propiedades anfífilas al poseer superficies hidrofóbicas, aptas para el

⁵⁶ Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliver Rev.* **1997**, *23*, 3.

⁵⁷ Davis, J. M.; Truong, A.; Hamilton, A. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5405.

⁵⁸ Volonterio, A.; Moisan, L.; Rebek, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3733.

reconocimiento proteico, junto con grupos hidrofílicos, que mejoran la solubilidad en medio acuoso (**B**, Figura 1.21). También encontramos los derivados terfenílicos imidazol-fenil-tiazol propuestos por Hamilton y colaboradores, en los cuales, manteniendo el esqueleto terfenílico, sustituyen los grupos aromáticos hidrofóbicos terminales por grupos con propiedades anfóteras que incrementan la solubilidad en agua, tales como imidazol o tiazol (**C**, Figura 1.21).⁵⁹

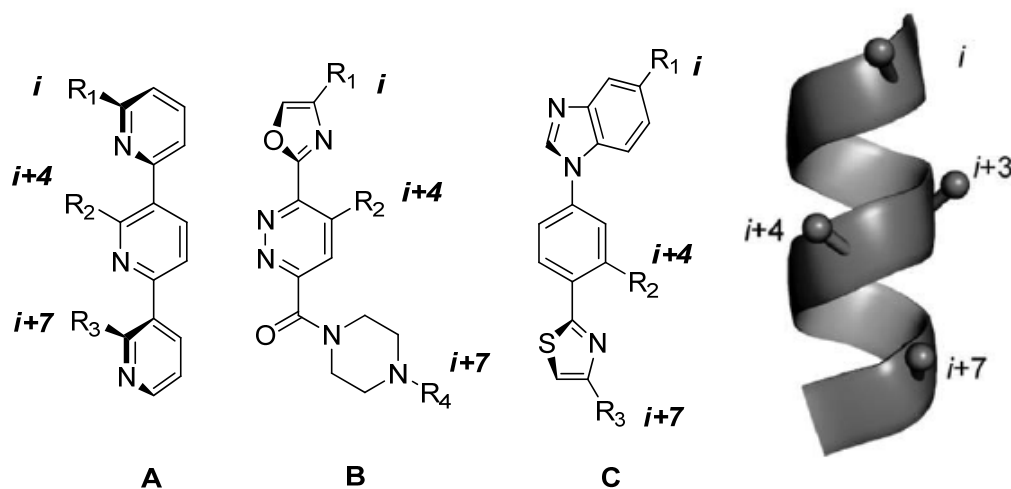


Figura 1.21. Compuestos miméticos de α -hélice.

La obtención de estructuras capaces de establecer interacciones intramoleculares específicas ha sido otra de las estrategias empleadas para mejorar la solubilidad de estos compuestos. En este contexto, Ernst y colaboradores desarrollaron estructuras oligoamídicas (Figura 1.22), cuya conformación obedecía a la formación favorable de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el hidrógeno del grupo amida y el nitrógeno de la piridina. El análisis por cristalografía de rayos-X reveló que las cadenas laterales se inclinaban 45° para maximizar las interacciones entre el par de electrones no compartido del oxígeno y el H del grupo amida. Sobre la base de estos resultados, se sintetizó una familia de foldámeros que fueron testados como miméticos de la proteína Bak para interferir en su interacción con Bcl-x_L. De los compuestos sintetizados, se identificaron tres como inhibidores de dicha interacción mediante ensayos de fluorescencia polarizada (**1a-c**, Figura 1.22) con valores de K_d del orden de μM .

⁵⁹ Cummings, C. G.; Ross, N. T.; Katt, W. P.; Hamilton, A. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 25.

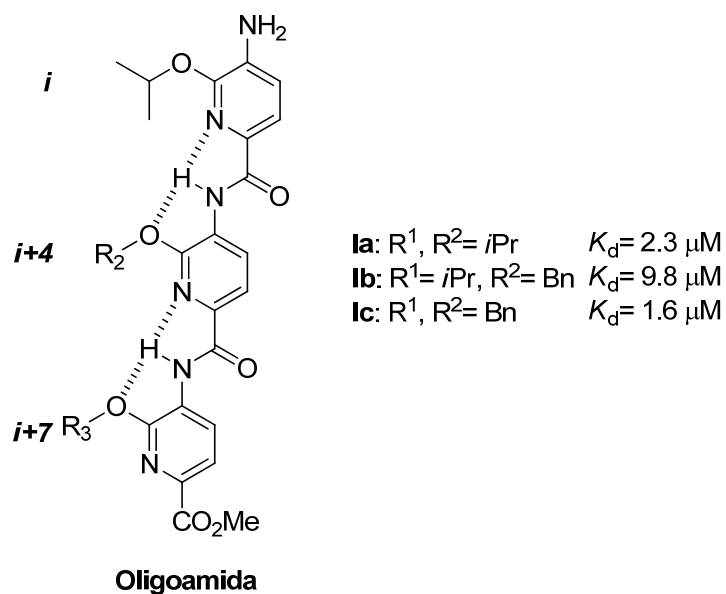


Figura 1.22.

Un diseño alternativo para mimetizar la estructura de α -hélice lo encontramos en los derivados de tereftalamida (**a**, Figura 1.23).⁶⁰ En estos compuestos, los anillos fenílicos laterales del esqueleto terfenílico se han reemplazado por grupos carboxamida funcionalizados; éstos retienen la geometría plana de los anillos fenílicos debido a la rotación restringida de las cadenas amídicas. El enlace por puente de hidrógeno intramolecular que se establece entre el grupo $-NH$ de la amida y el átomo de oxígeno del alcóxido obliga a que el grupo 2-isopropóxido y la cadena lateral isobutílica se posicionen hacia el mismo lado del grupo tereftalamídico. Cálculos computacionales sugieren, para estas estructuras, una disposición espacial de las cadenas laterales similar a la que presenta una α -hélice de poli-Alanina; además, predicen un aumento considerable de su solubilidad en fase acuosa con respecto al análogo terfenílico ($\log P$ *n*-octanol/agua de 2.73 frente a 10.84 del precursor terfenílico). A pesar de que los derivados de tereftalamida ofrecen una mayor accesibilidad sintética, han resultado ser inhibidores menos potentes que sus análogos terfenílicos frente a la interacción proteica Bcl-xL/Bak (K_d = 0.78 μM).

⁶⁰ a) Yin, H.; Hamilton, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1375. b) Yin, H.; Lee, G. I.; Sedey, K. A.; Rodríguez, J. M.; Wang, H. G.; Sebti, S. M.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5463.

Del mismo modo, en los derivados del tipo benzoilurea (**b**, Figura 1.23)⁶¹ y enamínona (**c**, Figura 1.23)⁶² se observa la formación de enlaces por puentes de hidrógeno intramoleculares entre el oxígeno carbonílico y el hidrógeno del grupo amino, mimetizando, así, el anillo fenílico central de las estructuras de Hamilton. Este hecho confirmado por análisis de Rayos X aporta rigidez a la parte central de la molécula y favorece la conformación lineal de estos compuestos. Adicionalmente, los derivados de benzoilurea han demostrado ser efectivos bloqueando la interacción proteica Bcl-x_L/Bak.

Por otra parte, Ahn y colaboradores propusieron las benzamidas (**d**) (Figura 1.23) como esqueleto rígido para la síntesis de miméticos de α -hélice.⁶³ Una adecuada sustitución en la estructura de una *tris*-benzamida puede mimetizar los residuos *i*, *i*+4 e *i*+7 de una α -hélice con la misma efectividad que los terfenilos.

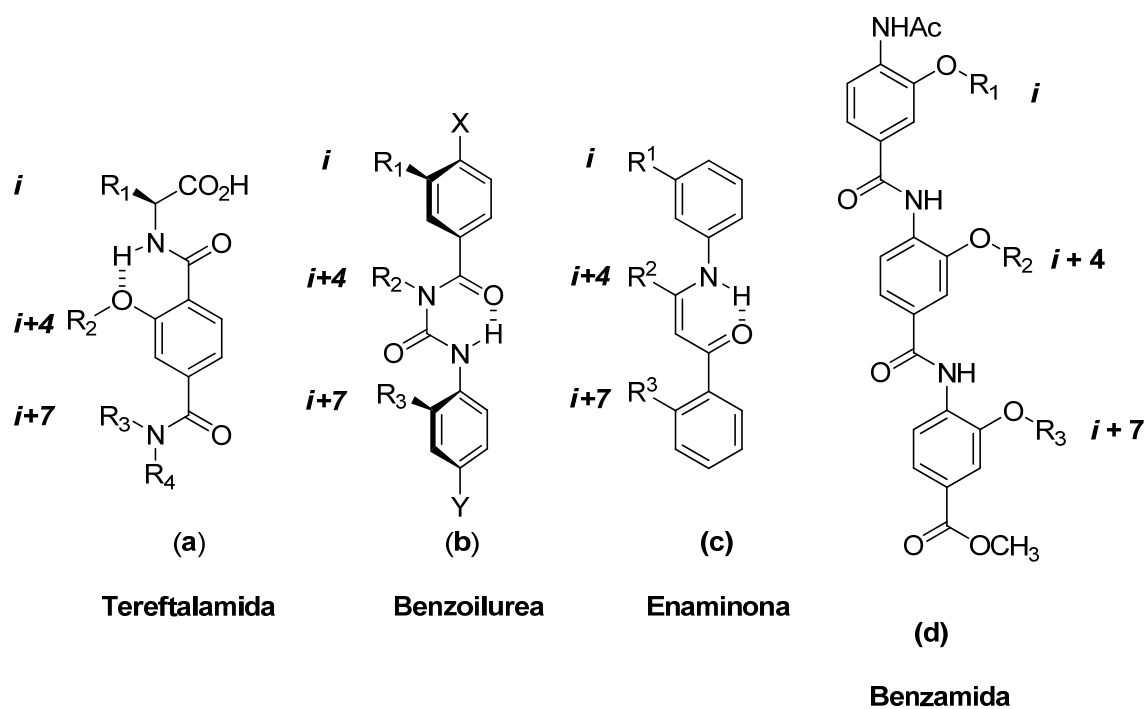


Figura 1.23. Compuestos miméticos de α -hélice.

Estrechamente relacionados con los terfenilos, los derivados bifenílicos, sustituidos de forma apropiada, también son capaces de mimetizar las cadenas

⁶¹ Rodríguez, J. M.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8614.

⁶² Rodríguez, J. M.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7443.

⁶³ Ahn, J. M.; Han, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3543.

laterales de los residuos en posiciones i , $i+1$, $i+3$ e $i+4$ de una α -hélice (Figura 1.24),⁶⁴ tal y como demuestran los estudios computacionales llevados a cabo por Jacoby.

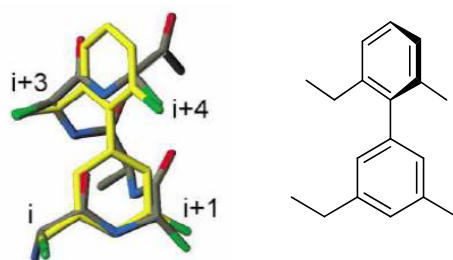


Figura 1.24. Estructura bifenílica propuesta por Jacoby.

Finalmente, se puede hablar de otro tipo de estructuras miméticas de α -hélice desarrolladas por Hirma y colaboradores, los éteres policíclicos,⁶⁵ inspirados en ciertas toxinas marinas con actividad biológica (Figura 1.25).⁶⁶ En estas estructuras, la distancia entre los átomos de oxígeno situados en el mismo lado del sistema policíclico (4.8 Å) es casi idéntica a la distancia entre los residuos i , $i+4$ de una α -hélice (5.0 Å).

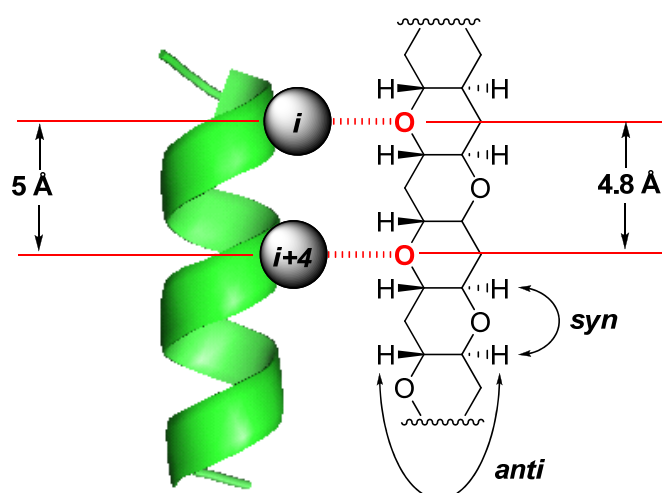


Figura 1.25. Éter policíclico mimético de α -hélice.

⁶⁴ Jacoby, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 891.

⁶⁵ Oguri, H.; Oomura, A.; Tanabe, S.; Hirma, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2179.

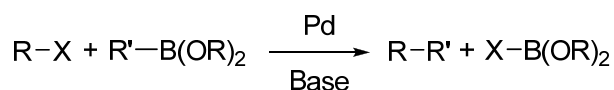
⁶⁶ Nakata, T. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4314.

1.1.3. Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.

En 2010, Richard Heck, Ei-ichi Negishi, y Akira Suzuki se unieron al prestigioso círculo de químicos ganadores de un Premio Nobel por sus respectivas aportaciones en el descubrimiento y desarrollo de “las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio”.⁶⁷

Sus descubrimientos iniciales en la década de los 70 fueron clave para el desarrollo posterior de una amplia variedad de reacciones de acoplamiento cruzado, tales como el acoplamiento carbono-heteroátomo, α -arilación, o arilación directa por activación de enlace C–H, entre otros. Durante la última década, tanto el número de publicaciones como de patentes relacionadas con esta química ha experimentado un crecimiento significativo,⁶⁸ destacando en primer lugar el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, seguido de las reacciones de Heck y Sonogashira. La existencia de métodos sencillos y generales para la formación de enlaces C–C entre especies insaturadas como arilos, vinilos y alquínulos catalizadas por metales de transición, concretamente paladio, ha supuesto un gran avance en síntesis orgánica.

De acuerdo con nuestra estrategia sintética, la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura resulta clave para la construcción de enlaces Ar–Ar de nuestros terfenilos objetivo. Esta reacción es una de las más populares de la química orgánica moderna, convirtiéndose, sin duda, en la reacción de acoplamiento cruzado más atractiva desde su descubrimiento en 1981. En términos generales, la reacción de Suzuki-Miyaura se define como el acoplamiento cruzado entre un compuesto organoborónico y un (pseudo)haluro orgánico catalizado por un metal de transición, generalmente paladio, en presencia de una base (Esquema 1.1).^{69,70}



Esquema 1.1. Reacción de Suzuki-Miyaura.

⁶⁷ a) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723. b) Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738

⁶⁸ Colacot, T. J. *Platinum Met. Rev.* **2011**, *55*, 84.

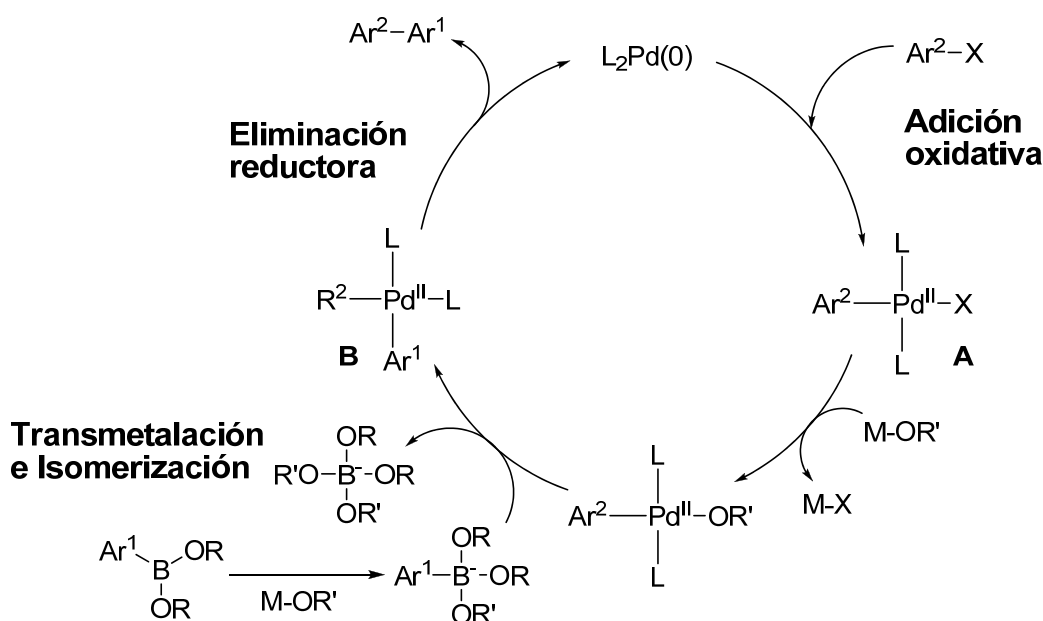
⁶⁹ Trabajo original: Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

⁷⁰ a) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412. b) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362. c) Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

Unas condiciones de reacción suaves, la fácil eliminación de subproductos no tóxicos y el empleo de organoboranos estables al aire y la humedad, hacen de esta reacción una herramienta sintética muy útil, especialmente para la industria. A la elevada estabilidad de los compuestos organoborónicos se suma el hecho de que son fácilmente accesibles químicamente mediante procesos de hidroborcación y transmetalación.

1.1.3.0. Mecanismo de reacción.

El ciclo catalítico representado en el Esquema 1.2 es el mecanismo general aceptado para las reacciones de acoplamiento cruzado de compuestos organometálicos catalizadas por metales de transición, y consta de tres etapas principales: una *adición oxidativa*, una *transmetalación* y una *eliminación reductora*.⁷¹



Esquema 1.2. Ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento cruzado.

La **adición oxidativa** de 1-alqueni, 1-alquini, alil, bencil o aril haluros a complejos de paladio (0) da lugar a la formación de complejos estables *trans*- σ -paladio

⁷¹ a) Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*; Academic: New York, **1978**. b) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; Academic: New York, **1985**. c) Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of Metal-Carbon Bond*; Wiley: New York, **1985**; Vol. 3. d) McQuillin, F. J.; Parker, D. G.; Stephenson, G. R. *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis*; Cambridge University Press: Cambridge, **1991**.

(II) (A).⁷¹ La reacción transcurre con una completa retención de la configuración para haluros de alqueno, pero con inversión para haluros alílicos y bencílicos.

La adición oxidativa representa a menudo el paso determinante del ciclo catalítico, observando una disminución de la reactividad relativa según el orden $I > Br > OTf \gg Cl$. Por otra parte, los haluros de arilo o 1-alqueno activados por grupos electrón-atrayentes son más reactivos que aquellos que presentan grupos electrón-dadores. Existe una amplia colección de catalizadores de paladio (0) o pre-catalizadores que se pueden utilizar, siendo el tetrakis(trifenilfosfina) paladio $[Pd(PPh_3)_4]$ el más empleado. El complejo dicloruro de paladio bistrifenilfosfina $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ y el formado por acetato de paladio $[Pd(OAc)_2]$ con trifenilfosfina u otro ligando fosfínico han demostrado ser también muy eficientes, debido a su mayor estabilidad al aire y su fácil reducción a la especie catalíticamente activa de paladio (0).⁷²

En la **transmetalación**, el complejo de paladio (II) resultante de la adición oxidativa reacciona con el reactivo organometálico presente en el medio, generando un nuevo complejo de paladio (II) que isomeriza hacia el complejo *cis* (B). Este paso requiere la presencia de una base para activar la especie de boro formando un borato.⁷³

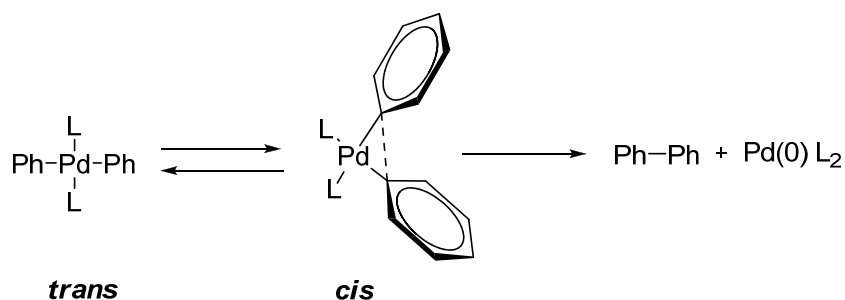
La **eliminación reductora** de los sustituyentes orgánicos R^1 y R^2 en el complejo intermedio B restablece el catalizador de paladio (0) y proporciona el producto final de acoplamiento cruzado.⁷⁴ Para ello, la forma *trans*-B debe isomerizarse al correspondiente complejo *cis*-B, sobre el que tiene lugar la reacción de eliminación (Esquema 1.3).⁷⁵ El orden de la reactividad es diaril- > (alquil)aril- > dipropil- > dietil- > dimetilpaladio (II), lo que sugiere la participación de los orbitales π de los grupos arilo durante la formación del enlace C-C.

⁷² a) McCrindle, R.; Ferguson, G.; Arsenault, G. J.; McAlees, A. J.; Stephanson, D. J. *J. Chem. Res.* **1984**, *11*, 360. b) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009. c) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2177. d) Amatore, C.; Jutand, A.; Suárez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531. e) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.

⁷³ a) Braga, A.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Maseras, F. J. *Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4459. b) Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54.

⁷⁴ a) Ozawa, F.; Ito, T.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457. b) Ozawa, F.; Ito, T.; Nakamura, Y.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868. c) Ozawa, F.; Kurihara, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 399. d) Ozawa, F.; Hidaka, T.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 253. e) Ozawa, F.; Kurihara, K.; Fujimori, M.; Hidaka, T.; Toyoshima, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1989**, *8*, 180.

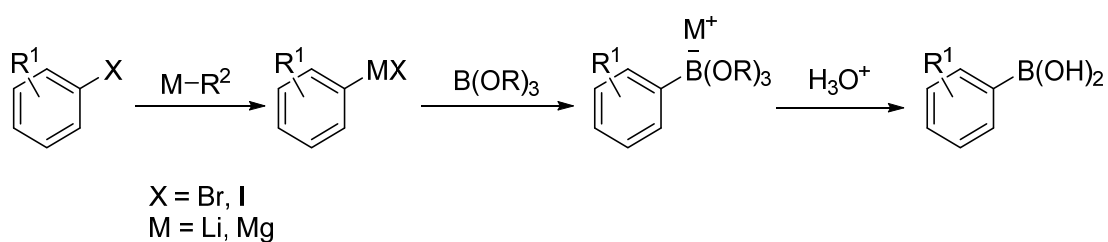
⁷⁵ Ozawa, F.; Yamamoto, A. *Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 773.

Esquema 1.3. Isomerización al complejo *cis*.

Aunque los mecanismos de los pasos de adición oxidativa y de eliminación reductora son bien conocidos, ya que fundamentalmente se trata de procesos comunes para todas las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos, el correspondiente al paso de transmetalación ha sido menos estudiado, ya que depende en gran medida de los reactivos organometálicos y/o de las condiciones de reacción empleadas en cada reacción acoplamiento.

1.1.3.1. Preparación de reactivos organoborónicos.

Los ácidos y ésteres arilborónicos son algunos de los compuestos de boro más populares debido a su empleo en la obtención de biarilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado. La síntesis clásica de estos compuestos ha consistido en la preparación previa de los reactivos de Grignard o reactivos con litio para hacerlos reaccionar posteriormente con trialquilboratos (Esquema 1.4).⁷⁶

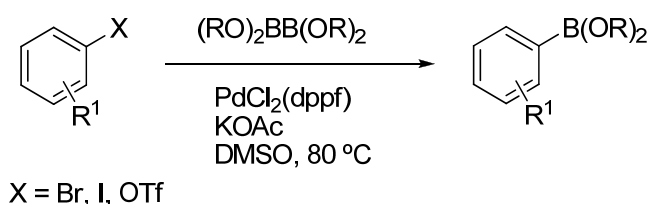


Esquema 1.4. Síntesis de organoboranos.

Otra vía de síntesis de derivados arilborónicos es la obtención directa a partir de haluros de arilo mediante una reacción de acoplamiento cruzado con alcoxidiboranos catalizada por paladio, conocida como reacción de *borilación de*

⁷⁶ a) Gerrard, W. *The Chemistry of Boron*; Academic: New York, **1961**. b) Muetterties, E. L. *The Chemistry of Boron and its Compounds*; Wiley: New York, **1967**. c) Matteson, D. S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*; Hartley, F., Patai, S.; Eds.; Wiley: New York, **1987**, 4, 307, 12.

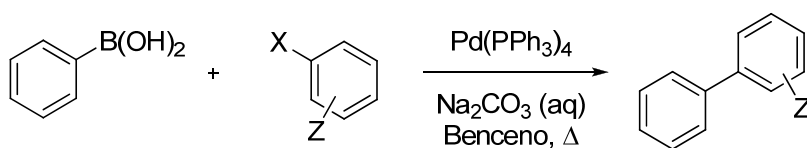
Miyaura (Esquema 1.5).⁷⁷ La reacción tolera varios grupos funcionales como los ésteres, nitrilos y los grupos nitro y acilo. Además, se requiere una base adecuada para que la reacción de acoplamiento tenga lugar, puesto que bases fuertes como K_3PO_4 o K_2CO_3 tienen el inconveniente de promover la subsiguiente reacción de Suzuki, generando el correspondiente biarilo como subproducto. Sin embargo, bases débiles como KOAc resultan las más idóneas para conseguir elevados rendimientos y selectividades.



Esquema 1.5. Síntesis de ésteres arilborónicos.

1.1.3.2. Empleo de derivados arilborónicos: Síntesis de biarilos.

El primer método de obtención de biarilos a partir de derivados arilborónicos y haluros de arilo fue descrita por Suzuki y colaboradores en 1981 (Esquema 1.6),⁶⁹ aunque posteriormente se han realizado múltiples modificaciones de las condiciones de reacción. La combinación de $Pd(PPh_3)_4$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$ y Na_2CO_3 acuoso en DME genera buenos resultados en muchos casos.⁷⁸ También se han empleado combinaciones de otras bases como Et_3N ,⁷⁹ $NaHCO_3$,⁸⁰ $CsCO_3$,⁸¹ Tl_2CO_3 ⁸² y K_3PO_4 .⁸³



Esquema 1.6. Obtención de biarilos mediante *reacción de Suzuki-Miyaura*.

⁷⁷ Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.

⁷⁸ Alo, B. I.; Kandil, A.; Patil, P. A.; Sharp, M. J.; Diddiqui, M. A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3763.

⁷⁹ Müller, W.; Lowe, D. A.; Neij, H.; Urwyler, S.; Herrling, P.; Blaser, D.; Seebach, D. *Hel. Chim. Acta* **1992**, *75*, 855.

⁸⁰ Gronowitz, S.; Bobosik, V.; Lawitz, K.; *Chem. Scr.* **1984**, *23*, 120.

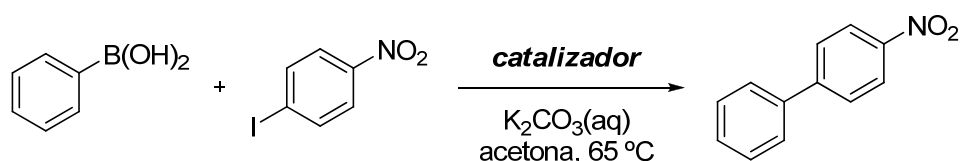
⁸¹ Katz, H. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3932.

⁸² Hoshino, Y.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3008.

⁸³ Coleman, R. S.; Grant, E. B.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2225.

La *reacción de Suzuki-Miyaura* funciona satisfactoriamente con ariltriflatos y yodo o bromoarenos, siendo menos reactivos los derivados clorobencénicos. La reacción evoluciona más rápidamente en condiciones homogéneas (base acuosa en DME), aunque también se obtienen rendimientos razonables trabajando bajo condiciones heterogéneas. La velocidad de la reacción de acoplamiento cruzado depende en gran medida del disolvente empleado, siendo los disolventes polares preferidos: DMSO > DMF > dioxano > tolueno. La presencia de agua acelera la reacción considerablemente, generando el anión ArB(OH)_3^- que resulta ser 10^6 veces más reactivo que el precursor ácido borónico neutro.

Los catalizadores de paladio con ligandos fosfina se emplean generalmente porque son estables ante un calentamiento prolongado. No obstante, el uso de catalizadores de paladio sin ligandos fosfínicos da lugar a elevados rendimientos y velocidades de reacción.⁸⁴ Estos catalizadores son aproximadamente un orden de magnitud más activos que $\text{ArPd}^{\text{II}}\cdot(\text{PPh}_3)_2$, y estos dos son a su vez mucho más activos que $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Esquema 1.7).



Catalizadores :	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	8 h	23%
	$\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$	0.33 h	53%
	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.75 h	98%

Esquema 3.7. Catalizadores de paladio con ligandos fosfínicos.

Aunque el impedimento estérico de los haluros de arilo no es un factor determinante para la formación de biarilos sustituidos, cuando se emplean ácidos borónicos *orto*-disustituidos se suelen obtener bajos rendimientos. Por ejemplo, la reacción con ácido mesitilborónico procede lentamente debido al impedimento estérico que se produce durante la transmetalación con el haluro de paladio (II). La adición de bases fuertes, como por ejemplo NaOH o Ba(OH)_2 acuoso en benceno y DME, permite llevar a cabo la reacción con rendimientos elevados. A pesar de que las

⁸⁴ a) Marck, G.; Villiger, A.; Buchecker, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3277. b) Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5034.

bases débiles generan buenos rendimientos con ácidos borónicos no impedidos, el orden de reactividad para los ácidos mesitilborónicos se corresponde con la fuerza de las bases: $\text{Ba}(\text{OH})_2 > \text{NaOH} > \text{K}_3\text{PO}_4 > \text{Na}_2\text{CO}_3 > \text{NaHCO}_3$.⁸⁵

Incluso, si no existe un gran impedimento estérico, la reacción de acoplamiento cruzado llevada a cabo bajo condiciones acuosas puede dar resultados no deseados debido a la desborilación hidrolítica competitiva.⁸⁶ Esto se puede minimizar usando condiciones anhidras tanto para los disolventes como para las bases. Además, la presencia de grupos electrón-dadores aumenta el intercambio entre los grupos arílicos unidos al átomo de paladio y los ligandos fosfínicos del complejo paladio (II), de manera que la síntesis de biarilos sustituidos con grupos electrón-dadores va acompañada de una contaminación del producto de acoplamiento con el grupo arílico del ligando fosfínico. El uso de la tris(2-metoxifenil)fosfina como ligando reduce de manera efectiva la formación de este subproducto, manteniendo un alto rendimiento del producto deseado.⁸⁷

Los triflatos son también unos reactivos muy valiosos para la reacción de acoplamiento cruzado, en parte debido a su fácil acceso a partir de fenoles o enolatos carbonílicos que permiten la formación selectiva de electrófilos arílicos y 1-alquenílicos.

Sin embargo, estos compuestos, un tanto inestables, requieren condiciones de reacción suaves; generalmente se emplea $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y K_3PO_4 anhidro suspendido en disolventes polares como THF o dioxano.⁸⁸ El acoplamiento con triflatos falla habitualmente debido a la descomposición de los catalizadores, ya que precipita paladio metálico en las etapas iniciales de reacción.⁸⁸ Presumiblemente, la trifenilfosfina empleada como ligando reacciona con el triflato para generar sales de fosfonio.⁸⁹

⁸⁵ Watanabe, T.; Miyaaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 207.

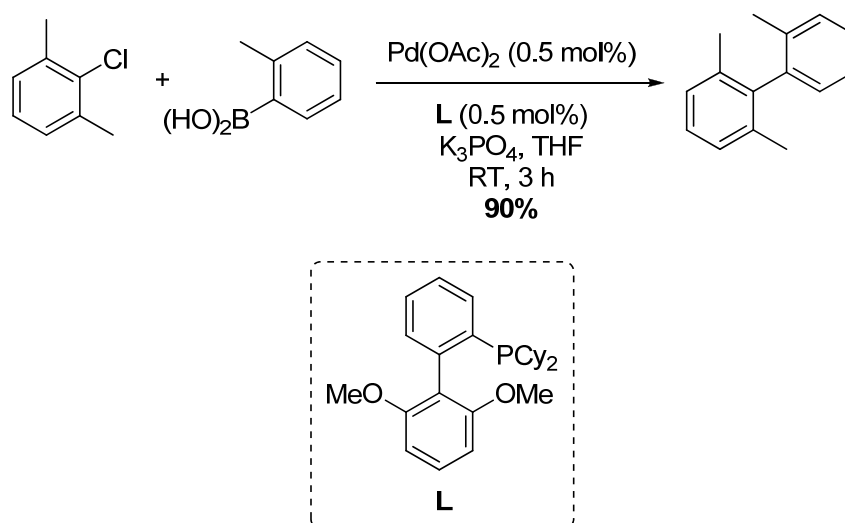
⁸⁶ a) Muller, D.; Fleury, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2229. b) Fukuyama, Y.; Kiriyama, Y.; Kodama, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7637.

⁸⁷ O'Keefe, D. F.; Dannock, M. C.; Marcuccio, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6679.

⁸⁸ a) Oh-e, T.; Miyaaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1990**, 221. b) Oh-e, T.; Miyaaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201.

⁸⁹ Kowalski, M. H.; Hinkle, R. J.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2783.

Finalmente, cabría destacar el trabajo realizado por Buchwald y colaboradores donde se describe el uso de catalizadores de paladio con fosfinas biarílicas como ligandos (Esquema 1.8).⁹⁰ Éstas confieren al complejo una actividad sin precedentes en las reacciones de acoplamiento cruzado entre los haluros de arilo y heteroarilo y los ácidos aril-, heteroaril- y vinilborónicos, con excelentes rendimientos. Estas reacciones se pueden llevar a término con una pequeña carga de catalizador y, además, permite preparar biarilos extremadamente impedidos, incluso partiendo de los poco reactivos cloruros de arilo a temperatura ambiente.



Esquema 1.8.

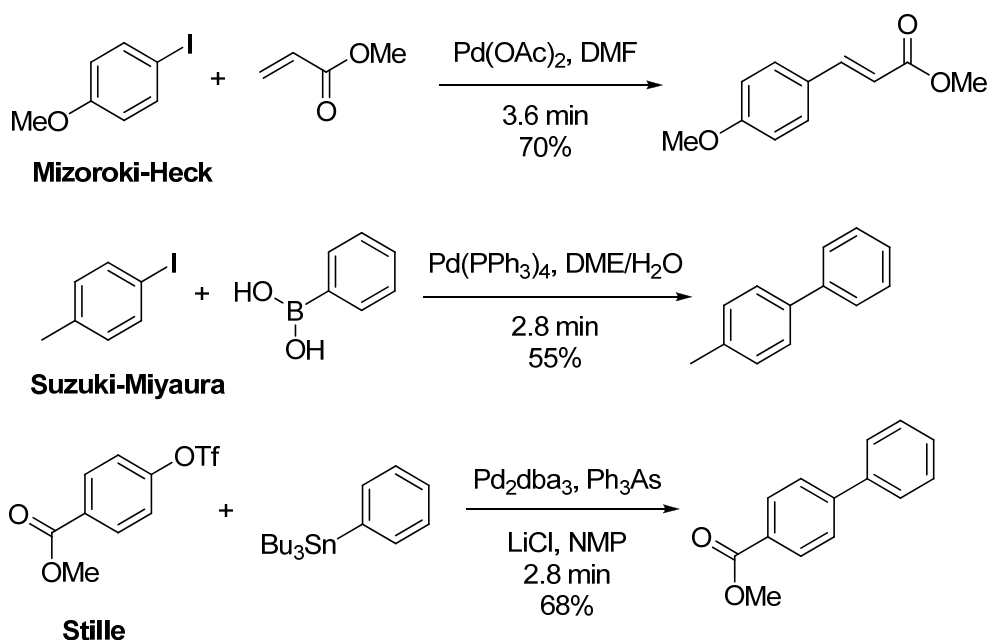
En la actualidad, son numerosos los trabajos en los que se lleva a cabo el empleo de la radiación microondas para acelerar y/o mejorar el rendimiento de diferentes reacciones, entre ellas, la formación de enlaces C–C mediante las reacciones de Suzuki-Miyaura, Heck o Sonogashira.⁹¹

Los primeros ejemplos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio empleando radiación microondas los encontramos en el trabajo publicado por Larhed y colaboradores, donde los tiempos de reacción, habitualmente largos por

⁹⁰ a) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461. b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338. c) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *127*, 4685. d) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.

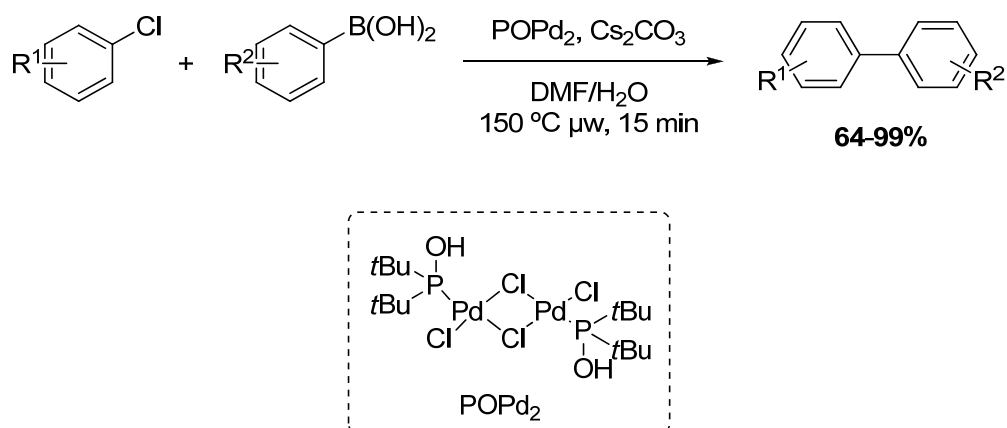
⁹¹ Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4925.

calentamiento convencional, se redujeron considerablemente (Esquema 1.9).⁹²



Esquema 1.9.

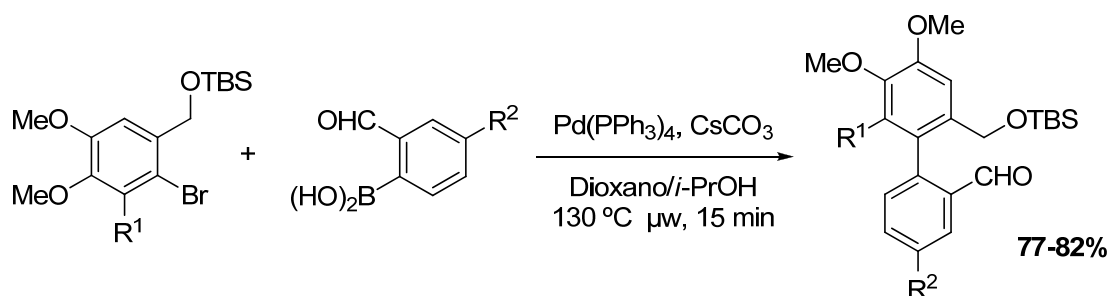
En 2005, Miao y colaboradores publicaron la reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki-Miyaura* asistida por microondas entre especies poco reactivas, como son los derivados de cloruro de arilo (Esquema 1.10). El protocolo desarrollado en esta publicación permitió una drástica reducción de los tiempos de reacción, obteniendo los productos con rendimientos elevados.



Esquema 1.10.

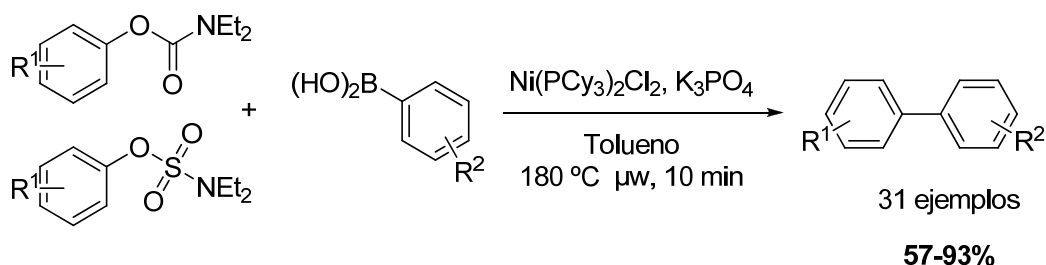
⁹² Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582.

Otro ejemplo representativo es el de Van der Eycken y colaboradores, quienes emplearon microondas en la generación de aza-análogos del producto natural (–)-Esteganacina.⁹³ Distintos bromuros de arilo fueron acoplados con derivados de ácido *o*-formilfenilborónico para producir una colección de biarilos impedidos estéricamente con elevados rendimientos (Esquema 1.11). En comparación, la misma reacción con calentamiento convencional generó rendimientos sustancialmente inferiores.



Esquema 1.11.

Recientemente, Kape y colaboradores emplearon la radiación microondas en el acoplamiento cruzado catalizado por Ni de ácidos arilborónicos con aril carbamatos y sulfamatos, generando los correspondientes biarilos con elevado rendimiento y disminuyendo los tiempos de reacción considerablemente (5-25 h por calentamiento convencional frente a 10 min por microondas) (Esquema 1.12).⁹⁴



Esquema 1.12.

⁹³ Beryozkina, T.; Appukkuttan, P.; Mont, N.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 487.

⁹⁴ Baghbanzadeh, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1507.

1.2. Resultados

1.2.1. Diseño racional de inhibidores de la interacción RRE-Rev.

El diseño de los inhibidores de la interacción RRE-Rev ha sido posible gracias a una serie de estudios conformacionales preliminares *in silico* realizados por el grupo del Dr. José Gallego de la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir. Estos estudios han permitido comprobar que los esqueletos bifenílicos y *p*-terfenílicos son buenos candidatos para el diseño de compuestos que, de acuerdo con el estudio conformacional, permiten una buena coordinación con el bucle IIB de RRE del ARN del VIH-1.

Tomando como base la estructura tridimensional del complejo formado por Rev unida al bucle interno IIB de RRE (Figura 1.26),⁹⁵ se han diseñado ligandos orgánicos capaces de mimetizar la distribución tridimensional de las cadenas laterales de la α -hélice de Rev en su complejo con el ARN.

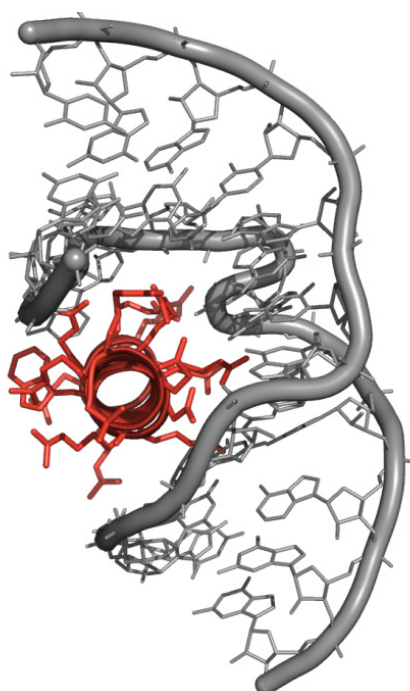


Figura 1.26. Representación tridimensional de la unión de Rev (rojo) al bucle IIB de RRE.

⁹⁵ Battiste, J. L.; Hongyuan, M.; Rao, N. S.; Ruoying, T.; Muhandiram, D. R.; Kay, L. E.; Frankel, A. D.; Williamson, J. R. *Science* **1996**, *273*, 1547.

En la bibliografía encontramos antecedentes de moléculas *p*-terfenílicas tris-*orto* sustituidas capaces de mimetizar una de las caras de un péptido α -helicoidal adoptando una conformación alternada. Se demostró que dicha conformación orientaba las tres cadenas laterales del mismo modo que una α -hélice y que, además, algunas de estas moléculas eran capaces de inhibir interacciones proteína-proteína.^{55e} Por esta razón, se decidió introducir sustituyentes a ambos lados de un esqueleto *p*-terfenílico con el propósito de obtener una proyección espacial de las cadenas laterales de 360°, similar a la observada en el complejo RRE-*Rev*, donde dos terceras partes de la α -hélice están rodeadas por ARN. El análisis conformacional *in silico* de una molécula *p*-terfenílica hexakis-*orto* sustituida con grupos bilaterales modelo confirmó esta predicción, es decir, la presencia de sustituyentes a ambos lados de los anillos permitió la proyección de las cadenas laterales emulando la orientación de los residuos *i*, *i*+1, *i*+4, *i*+5, *i*+7 e *i*+8 de una α -hélice (Figura 1.27). Los cálculos de *docking* posteriores empleando moléculas bifenílicas y *p*-terfenílicas con cadenas laterales en distintas posiciones corroboraron la hipótesis de que dichas moléculas podrían unirse selectivamente al bucle IIB de RRE mimetizando la hélice α de *Rev*. En este estudio, los mejores resultados se obtuvieron para los ligandos *p*-terfenílicos hexakis-*orto* sustituidos con grupos bilaterales, cuya unión al bucle reproducía de manera aproximada la orientación espacial de la proteína *Rev* en su complejo con RRE.

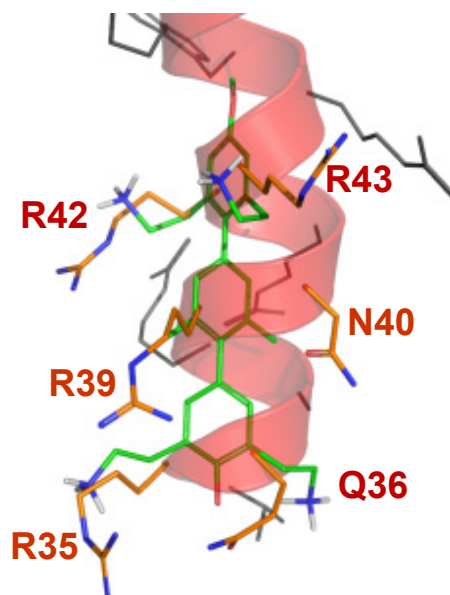


Figura 1.27. Superposición de los sustituyentes de una molécula terfenílica sobre las cadenas laterales del péptido *Rev*.

Una vez realizados estos estudios preliminares, y decidido el empleo de los citados esqueletos como *scaffolds*, la colaboración con este grupo nos permitirá refinar el diseño de los compuestos a preparar en una primera etapa, de manera que en una segunda fase, tras la determinación de las energías de afinidad entre los ligandos orgánicos sintéticos y el ARN mediante RMN, se obtengan otros con una mayor afinidad por el centro activo, gracias a los cálculos de *docking*.

Así pues, se realizaron cálculos de *docking* sobre estructuras bifenílicas tetrasustituidas y *p*-terfenílicas simétricamente hexasustituidos con el propósito de determinar la longitud óptima de los grupos laterales. En todos los casos, éstos han consistido en cadenas alquílicas con un grupo amino (protonado) terminal, capaz de mimetizar las cadenas laterales cargadas de la región rica en argininas de *Rev*. Los resultados se han evaluado en función de la orientación de los bi- y terfenilos dentro de la secuencia de ARN, la convergencia y las energías de unión.

Después de evaluar mediante cálculos adicionales distintas posibilidades como sustituyentes en los anillos de benceno, se concluyó que la incorporación de cadenas laterales compuestas por grupos 2-amino-etilo podrían dar lugar a interacciones

apropiadas con el esqueleto azúcar-fosfato del bucle interno IIB de RRE y resultarían relativamente accesibles sintéticamente (Figura 1.28).

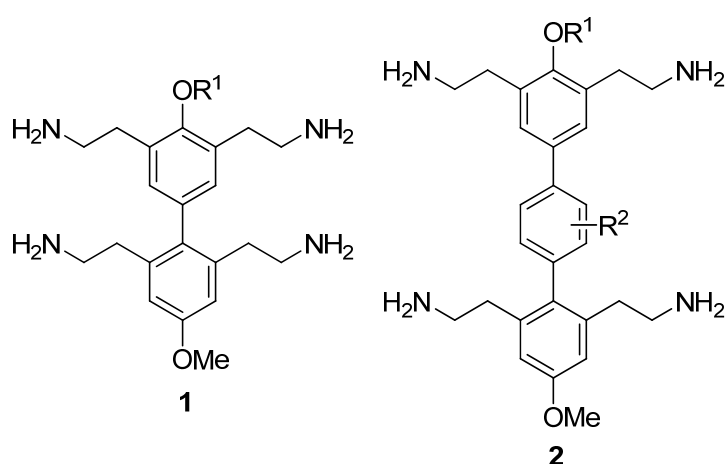
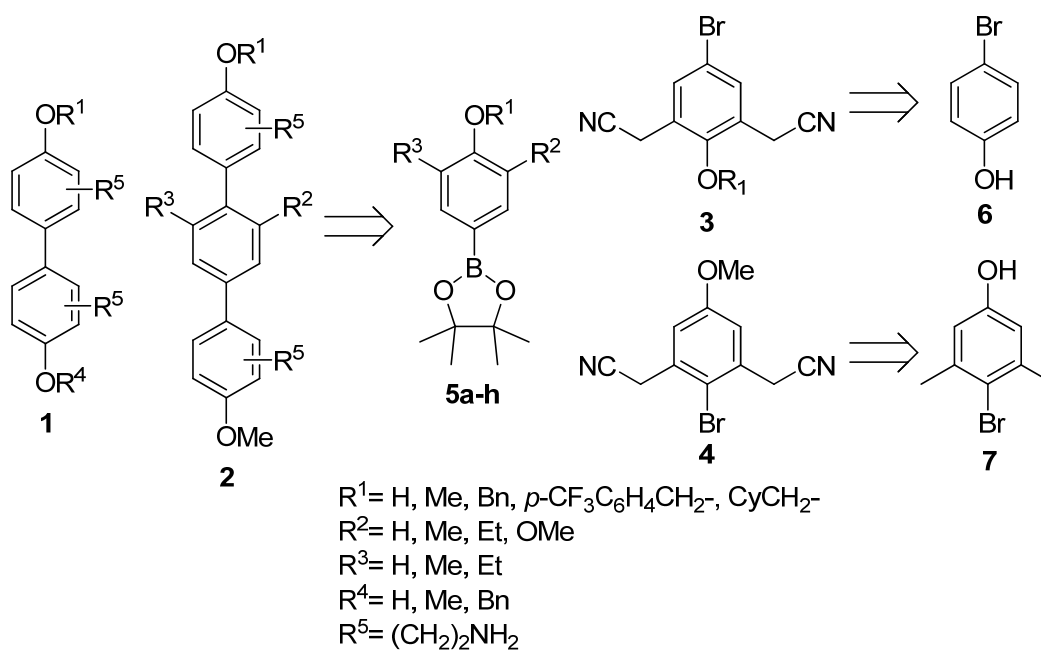


Figura 1.28. Estructura de los bi- y terfenilos propuestos.

1.2.2. Síntesis de bifenilos y *p*-terfenilos con sustitución simétrica de tipo $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$.

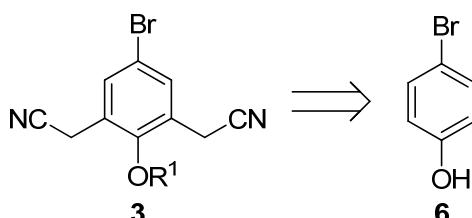
Las estructuras bi- y terfenílicas propuestas **1** y **2** se obtuvieron mediante una estrategia basada en sucesivos acoplamientos de Suzuki-Miyaura catalizados por paladio, empleando precursores aromáticos apropiadamente sustituidos en forma de ésteres borónicos, halogenuros de arilo y ariltriflatos (Esquema 1.13).



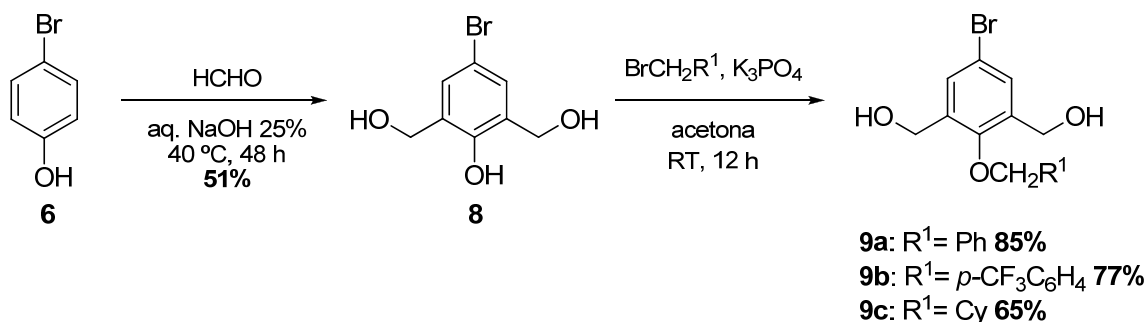
Esquema 1.13. Análisis retrosintético de las estructuras propuestas **1** y **2**.

Los fragmentos **3** y **4** poseen un papel fundamental como *building blocks* en la ruta sintética diseñada para la obtención de las estructuras **1** y **2**. A continuación, se describe la preparación de dichos fragmentos a partir de sus correspondientes alcoholes.

1.2.2.0. Síntesis del fragmento **3**.

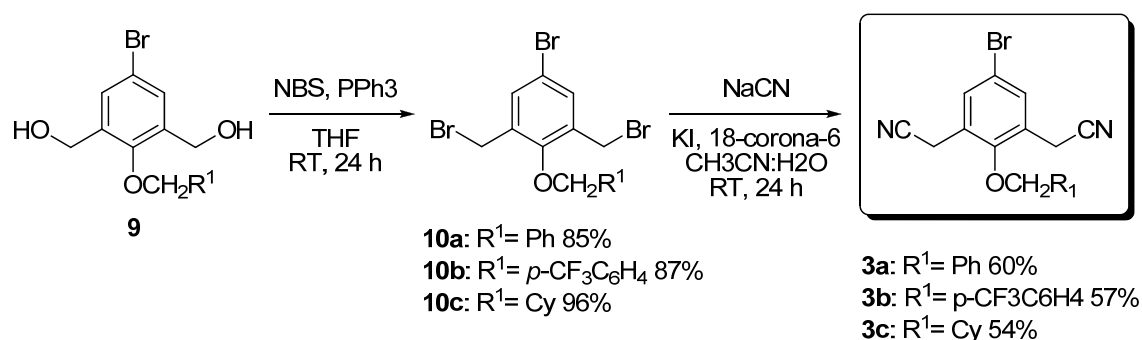


El compuesto **3** fue preparado a partir de 4-bromofenol comercial (**6**) por tratamiento con formaldehído en medio básico, generando el fenol **8** con rendimiento moderado. La protección selectiva del hidroxilo fenólico en el compuesto **8** dio lugar a los intermedios **9a-c** con buenos rendimientos (Esquema 1.14).



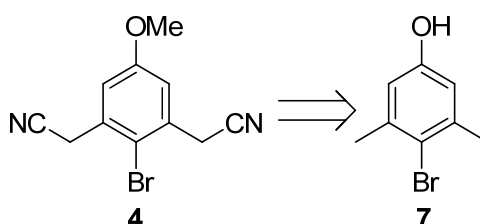
Esquema 1.14.

A continuación, se llevó a cabo la bromación de los derivados **9a-c** adicionando un exceso de trifetilfosfina (PPh₃) y *N*-Bromosuccinimida (NBS) como agente de bromación. El paso final en la preparación de los *building blocks* **3** consiste en la sustitución de los recién formados bromuros bencílicos por grupos nitrilo en presencia de cianuro sódico (NaCN), un éter corona (18-corona-6), para favorecer la disolución de las sales, y una cantidad catalítica de yoduro potásico (KI). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas, generando los compuestos **3a-c** con rendimientos moderados (Esquema 1.15).

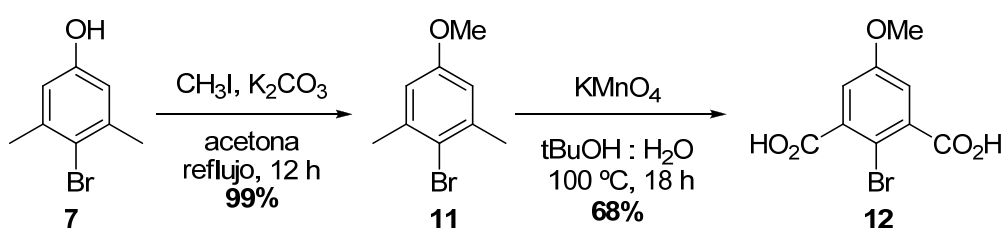


Esquema 1.15.

1.2.2.1. Síntesis del fragmento 4.



Para la síntesis del fragmento **4** se partió del reactivo comercial 4-bromo-3,5-dimetilfenol (**7**). En primer lugar, se llevó a cabo la metilación del grupo hidroxilo por tratamiento con yodometano en acetona como disolvente, obteniendo cuantitativamente el correspondiente éter metílico **11**. A continuación, sobre este intermedio se realizó una doble oxidación de las posiciones bencílicas empleando un exceso de permanganato potásico (KMnO₄) como agente oxidante, generando, en este caso, el diácido **12** con buen rendimiento (Esquema 1.16).⁹⁶

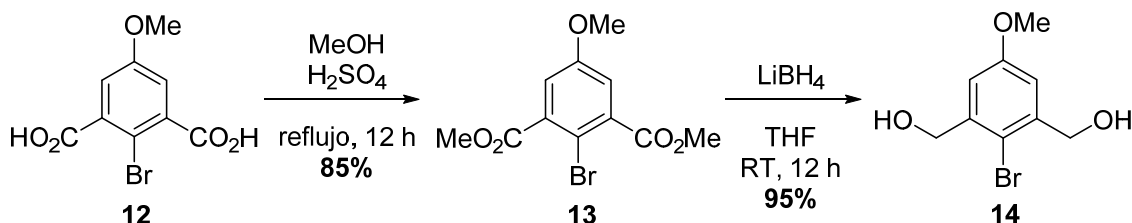


Esquema 1.16.

Sin embargo, la reducción de **12** presentó algunos problemas. Inicialmente, se utilizó hidruro de aluminio y litio (LiAlH₄) como agente reductor, lo que condujo mayoritariamente al producto de monorreducción. Como alternativa, decidimos formar previamente el diéster **13** mediante una esterificación de Fischer en un intento

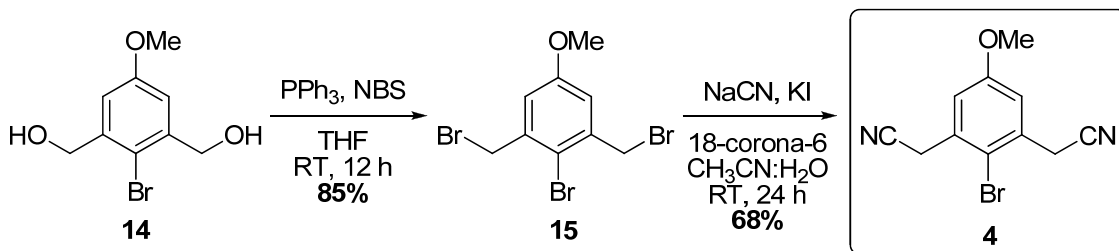
⁹⁶ Ye, L.; Ding, D.; Feng, Y.; Xie, D.; Wu, P.; Guo, H.; Meng, Q.; Zhou, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8738.

por generar un reactivo que resultase más fácil de reducir. De nuevo, el empleo de LiAlH_4 sobre el éster generado condujo, en este caso, a la obtención del compuesto dehalogenado, incluso llevando a cabo la reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Fue necesario cambiar el agente reductor a uno más suave, como el borohidruro de litio (LiBH_4), para obtener el diol **6** deseado con excelente rendimiento (Esquema 1.17).



Esquema 1.17.

Una vez obtenido el diol **14** se llevó a cabo la bromación de los grupos hidroxilo con NBS en presencia de PPh_3 y, de forma análoga a la empleada en la síntesis del compuesto **3**, se obtuvo el fragmento **4** por tratamiento con NaCN en acetonitrilo y agua como disolventes (Esquema 1.18).



Esquema 1.18.

1.2.2.2. Preparación de los ésteres borónicos 5.

Una vez generados los precursores halogenados **3** y **4**, el siguiente paso en la preparación de los compuestos bifenílicos y *p*-terfenílicos corresponde a la obtención de las especies organoborónicas, intermedios clave en la secuencia de acoplamientos de Suzuki-Miyaura que conforman la ruta sintética planteada. En este contexto, se utilizaron ésteres borónicos como especies reactivas debido a su relativo fácil acceso mediante la metodología descrita por Miyaura y colaboradores,⁷⁷ así como al amplio catálogo comercial de este tipo de compuestos.

Tras una búsqueda de boronatos comerciales en base a los requisitos estructurales definidos previamente, se seleccionaron los ésteres **5f-h** por su compatibilidad con la metodología sintética propuesta (Figura 1.19). Por otra parte, los intermedios borónicos **5a-e** fueron preparados en el laboratorio atendiendo a las necesidades sintéticas planteadas en el diseño de las estructuras terfenílicas objetivo.

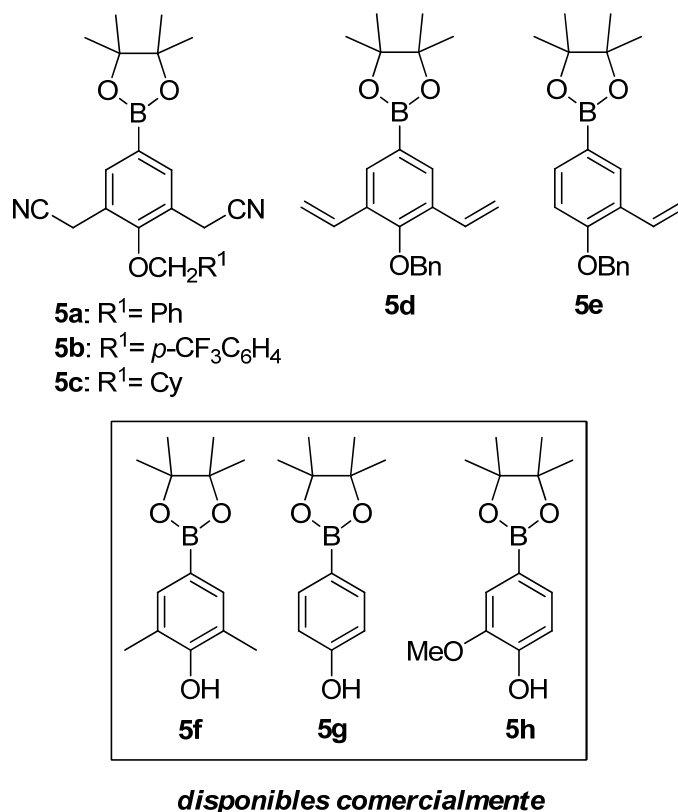
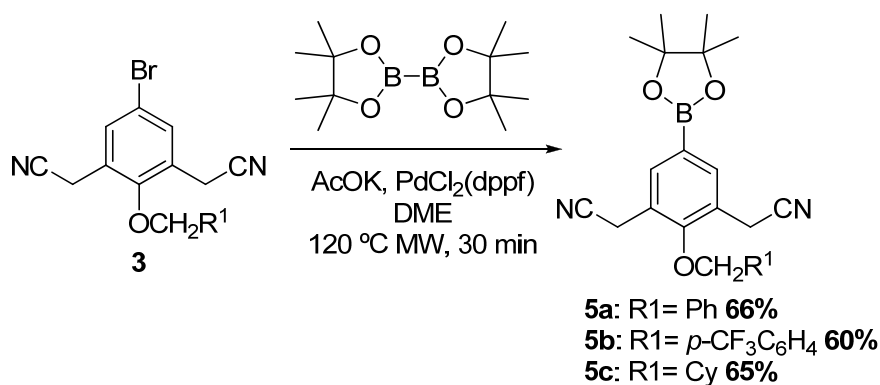


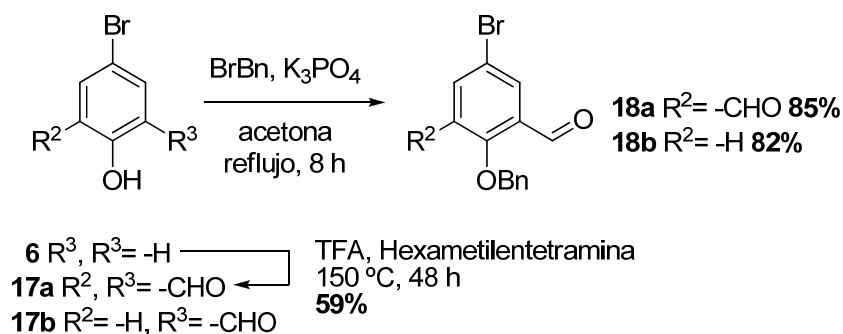
Figura 1.29. Ésteres borónicos empleados en la ruta sintética.

A partir del fragmento **3** se sintetizaron los ésteres borónicos **5a-c** empleando las condiciones de reacción descritas por Miyaura y colaboradores: bis(pinacolato) de diboro, PdCl₂(dppf) como catalizador y AcOK como base.⁷⁷ La reacción se llevó a término mediante calentamiento por radiación de microondas (Esquema 1.20).



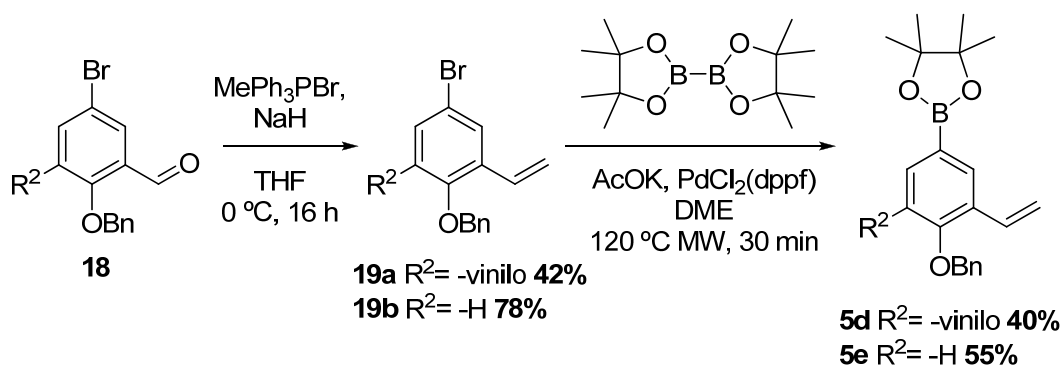
Esquema 1.20.

Por otro lado, los boronatos **5d-e** se prepararon a partir del 4-bromofenol (**6**) mediante la reacción de formilación de *Duff* en ácido trifluoroacético (TFA) como etapa inicial (Esquema 1.21). A continuación, la protección del grupo hidroxilo fenólico de los benzaldehídos **17** generó los correspondientes éteres bencílicos **18**.

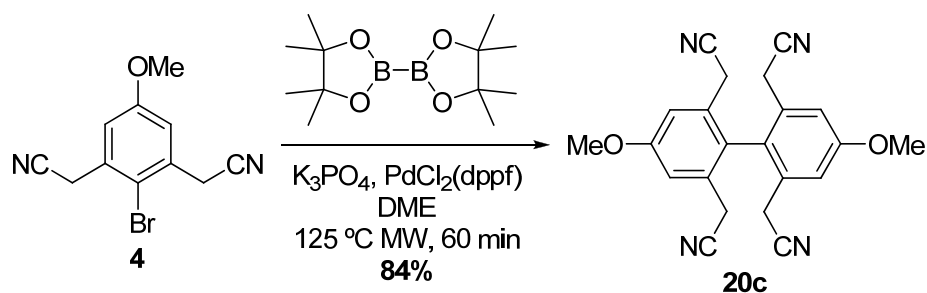


Esquema 1.21.

Una posterior reacción de Wittig empleando bromuro de metiltrifenilfosfonio proporcionó los derivados aril vinílicos **19** deseados. Finalmente, se procedió a la formación de los ésteres borónicos **5d-e** mediante una reacción de borilación catalizada por paladio y asistida por radiación de microondas (Esquema 1.22).



Esquema 1.22.



Esquema 1.24.

Una vez obtenidas las especies bifenílicas, los pasos que restan son la reducción de los nitrilos de las cadenas laterales a sus correspondientes aminas y la desprotección de los grupos hidroxilo protegidos en forma de éteres bencílicos.

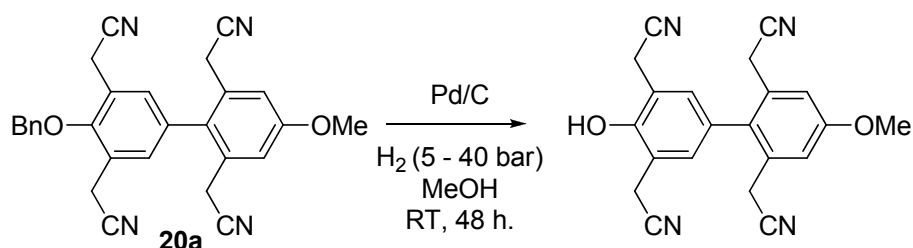
En primer lugar, la desprotección de los éteres bencílicos se llevó a cabo mediante hidrogenación catalítica a presión atmosférica en presencia de Pd/C al 10%, obteniéndose los fenoles **21** cuantitativamente (Esquema 1.25).

Una vez obtenidos los bifenilos **21**, restaba llevar a cabo la reducción de los cuatro grupos nitrilo a las respectivas aminas. Aquí se planteó una cuestión importante, referente al método de reducción. Pensamos en primer lugar en emplear un agente reductor clásico como el LiAlH_4 , puesto que existen numerosos ejemplos en la literatura de reducciones de nitrilos empleando este método. El problema que se presentaba era que el compuesto resultante de la reducción resultaría extremadamente polar puesto que presenta cuatro grupos amino primarios. Dado que, obviamente, el empleo de LiAlH_4 obliga a realizar un tratamiento acuoso del crudo de reacción para eliminar las sales formadas, la incógnita recaía en el hecho de si el bifenilo ya reducido podría ser extraído con un disolvente orgánico del tipo de AcOEt.

Se decidió hacer una pequeña prueba de reducción con LiAlH_4 empleando el fragmento **4** ya sintetizado, para comprobar aproximadamente cuánto producto podíamos perder al trabajar el crudo de reacción. La reacción se llevó a cabo en THF anhidro a temperatura ambiente durante 24 horas. Cuando comprobamos por CCF que todo el producto de partida había reaccionado, llevamos a cabo la hidrólisis correspondiente del crudo con agua adicionada lentamente. Posteriormente, se extrajo con abundante cantidad de AcOEt y se llevó a sequedad las fases orgánicas obtenidas. Tras concentrar, se comprobó que en la fase orgánica no había prácticamente producto de reducción.

Así pues, se decidió buscar una alternativa de reducción que evitara el tratamiento acuoso del crudo de reacción. Tras una búsqueda bibliográfica, se encontraron ejemplos de reducción de nitrilos a aminas a través de una hidrogenación catalizada por paladio a presión elevada. Esta reacción suele ser cuantitativa para compuestos con un único grupo nitrilo y presenta como ventaja la ausencia de sales en el medio, por lo que no es necesario el tratamiento acuoso del crudo. Asimismo, esta reacción nos permitiría la eliminación del éter bencílico.

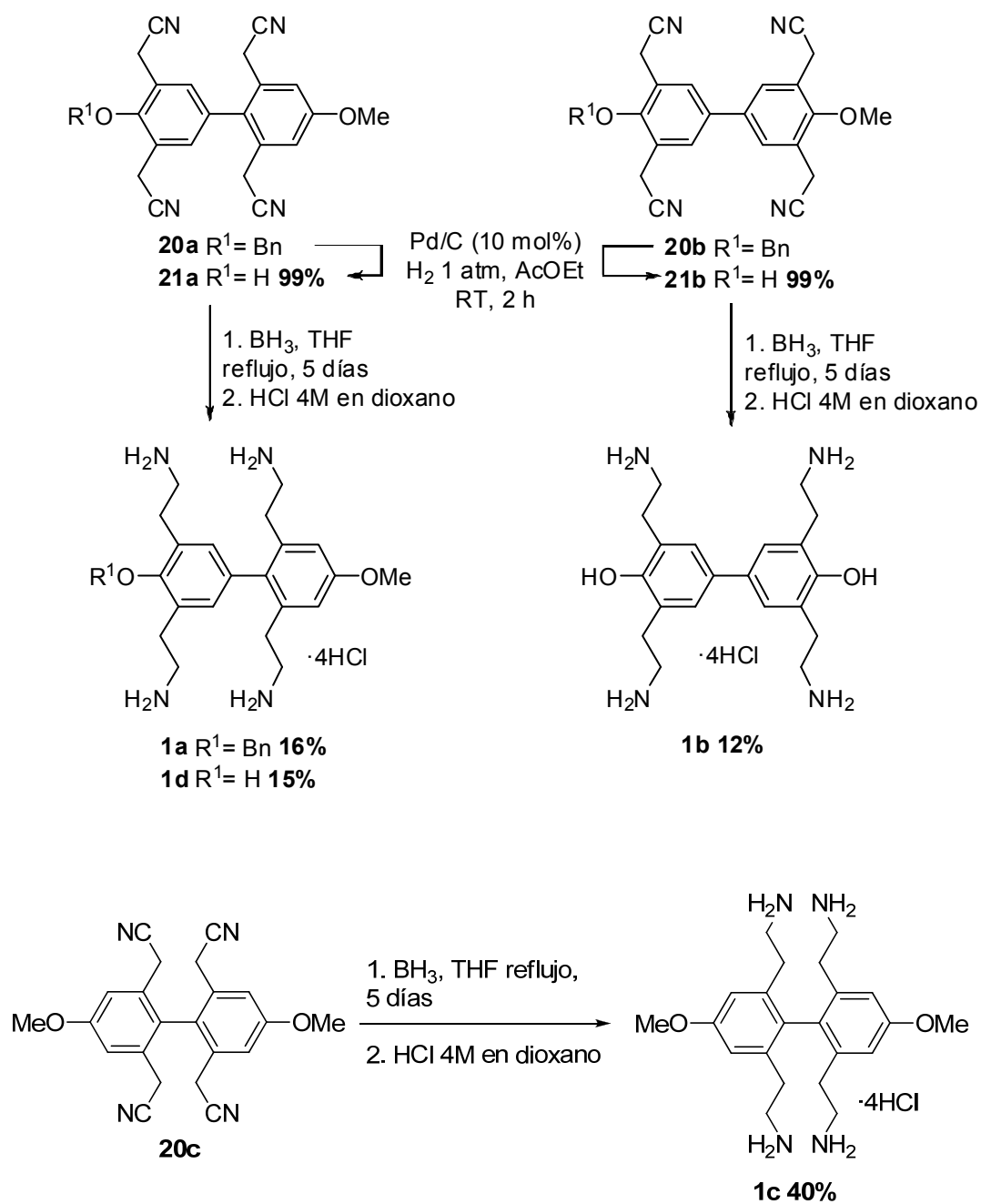
Así pues, se ensayó la reacción de hidrogenación sobre el sustrato **20a**, empleando Pd/C como catalizador en metanol anhidro y bajo una presión de 5 bares. Tras 48 horas de agitación, se observó que el producto de partida había desaparecido, dando lugar al compuesto desbencilado **21a**, pero no se apreciaba el compuesto reducido. Se decidió aumentar la presión de hidrógeno hasta los 40 bares. De nuevo, tras 48 horas de reacción, no se observó formación del producto de reducción (Esquema 1.25).



Esquema 1.25.

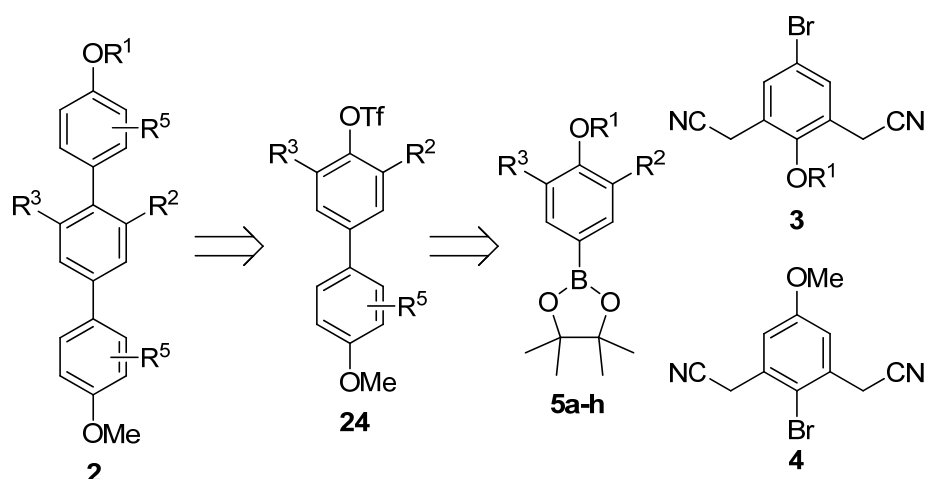
Finalmente, una nueva búsqueda bibliográfica condujo al agente de reducción BH₃ como el candidato más prometedor para llevar a cabo la reacción de reducción de los grupos nitrilo. Empleando un complejo de BH₃ en THF a reflujo durante 5 días conseguimos reducir los 4 grupos nitrilo a la amina libre.⁹⁷ El posterior tratamiento del crudo de reacción con HCl en MeOH permitió aislar los correspondientes clorhidratos, que fue posible purificar mediante precipitación en Et₂O, aunque con bajo rendimiento (Esquema 1.26).

⁹⁷ Kumar, P.; Upadhyay, R. K.; Pandey, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3955.



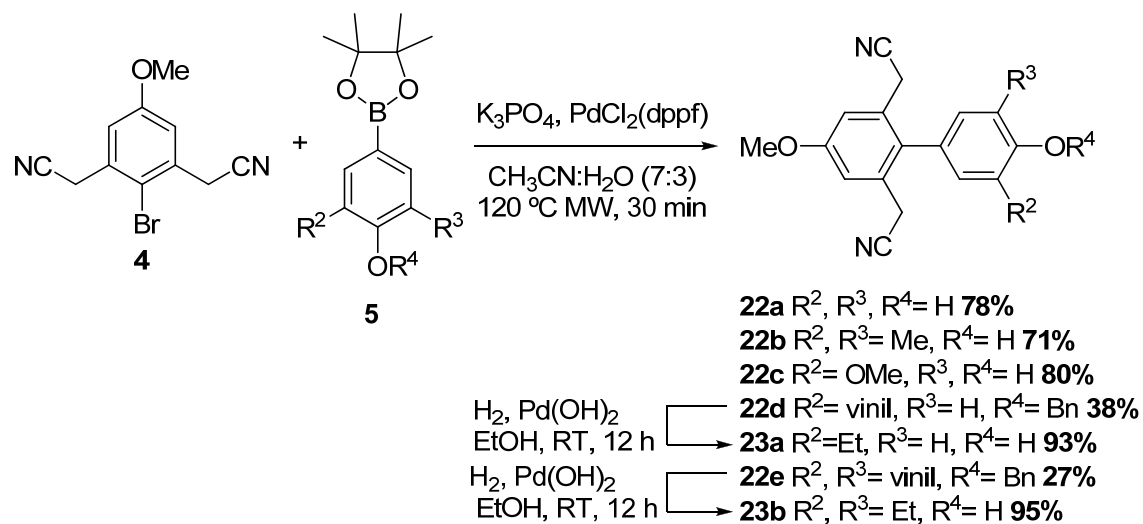
Esquema 1.26.

1.2.2.4. Síntesis de los terfenilos 2.



De acuerdo con la estrategia sintética planteada en los objetivos, una sucesión de acoplamientos de Suzuki-Miyaura catalizados por paladio dará lugar a los terfenilos **2** apropiadamente sustituidos.

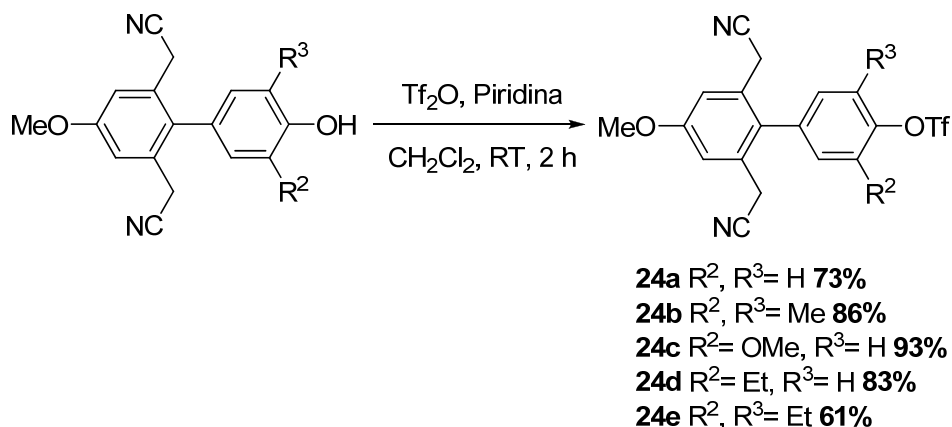
Así pues, la primera reacción de acoplamiento de Suzuki se llevó a cabo entre el compuesto **4** y los ésteres borónicos **5** sintetizados previamente dando lugar a los bifenilos **22** con rendimientos moderados (Esquema 1.27).



Esquema 1.27.

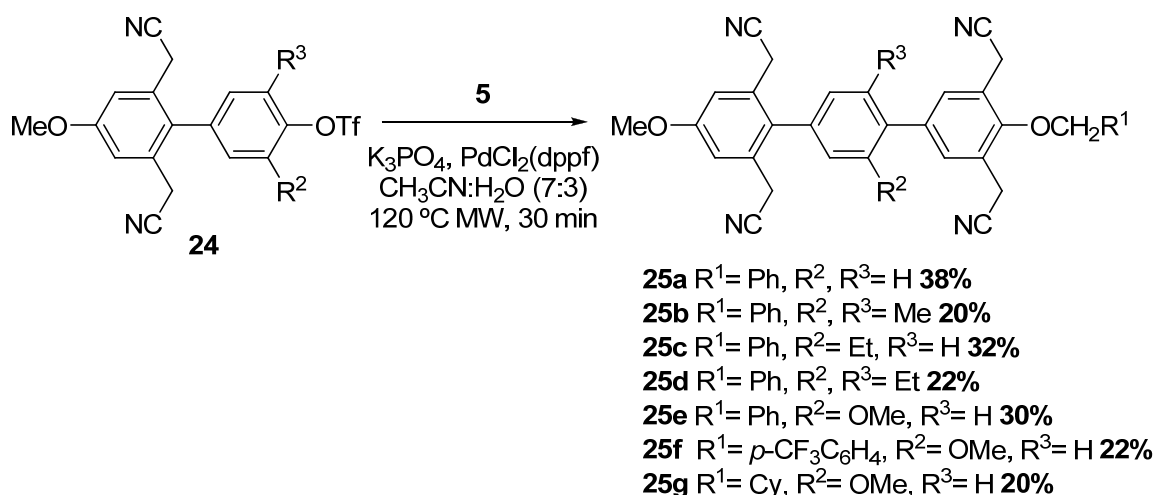
Puesto que para el acoplamiento cruzado se requiere la presencia de, en este caso, un triflato en el anillo aromático, se llevó a cabo el tratamiento con anhídrido triflico (Tf₂O) y piridina de los derivados **22** para la preparación de los triflatos **24** (Esquema 4.14). Para los derivados **22d** y **22e** obtenidos como éteres bencílicos, fue necesaria una hidrogenólisis previa para obtener el grupo fenol libre y dar lugar a los

correspondientes bifenilos **23a** y **23b**, respectivamente (Esquema 1.28). Los triflatos **24** demostraron ser suficientemente estables en su purificación por cromatografía en columna, puesto que no se observó descomposición alguna en contacto con el gel de sílice.



Esquema 1.28.

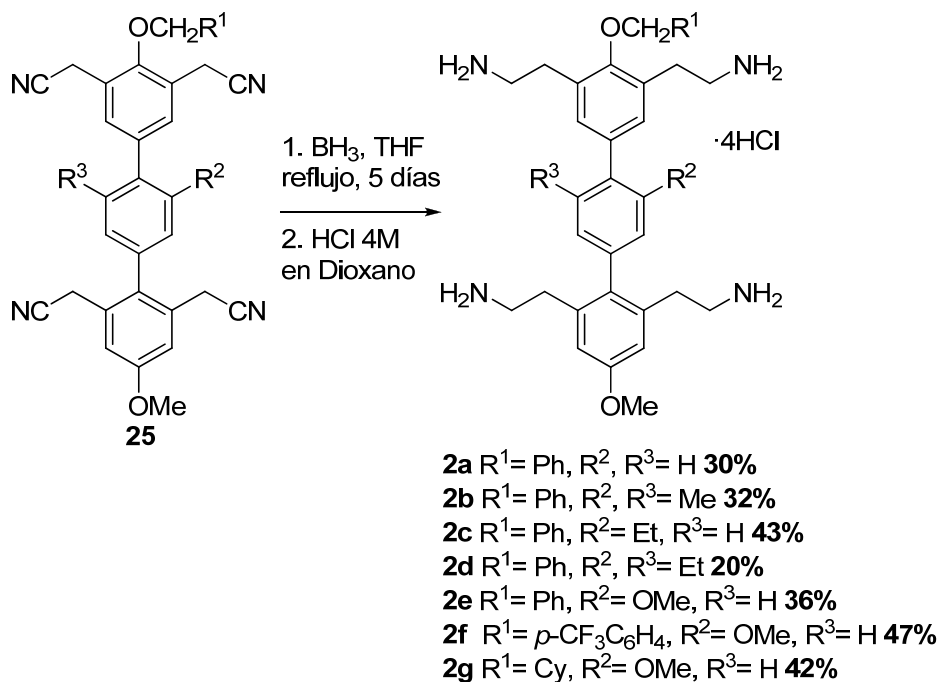
Siguiendo la secuencia sintética, el siguiente paso corresponde al último acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre los triflatos **24** y los ésteres borónicos **5**, empleando las condiciones de reacción anteriormente descritas (Esquema 1.29). Así, se obtuvieron los derivados terfenílicos **25**. Cabe mencionar el pronunciado descenso del rendimiento en este paso de reacción, posiblemente ocasionado por el impedimento estérico que generan los grupos presentes en el anillo aromático central.



Esquema 1.29.

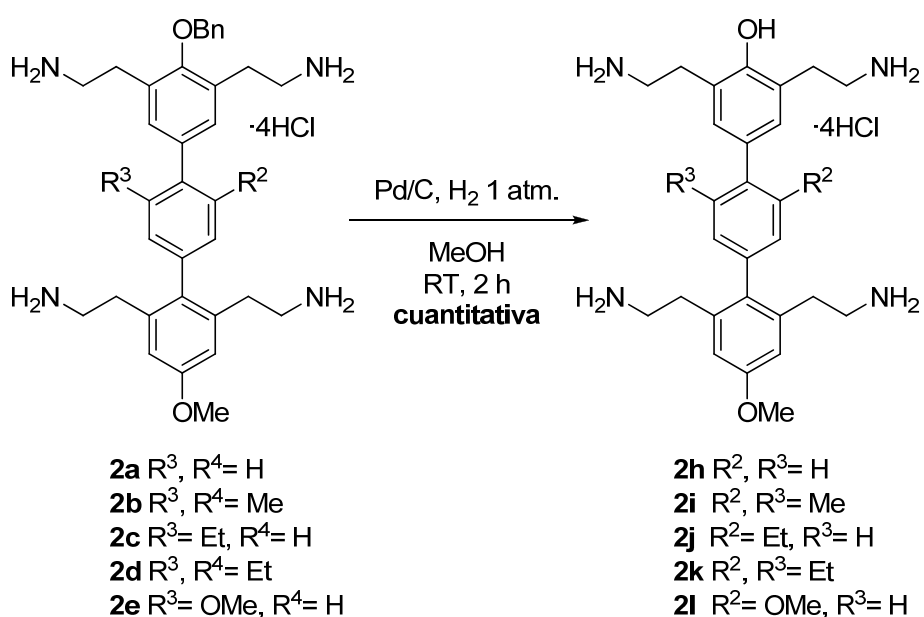
Del mismo modo que se procedió con los bifenilos **1**, se empleó BH₃ en THF a reflujo durante 5 días para reducir los 4 grupos nitrilo presentes en las cadenas laterales de los compuestos terfenílicos **25**. Un posterior tratamiento con HCl 4 M en

dioxano generó las correspondientes sales de amonio **2**, que fueron precipitadas en Et₂O y lavadas con abundante CH₂Cl₂ (Esquema 1.30).



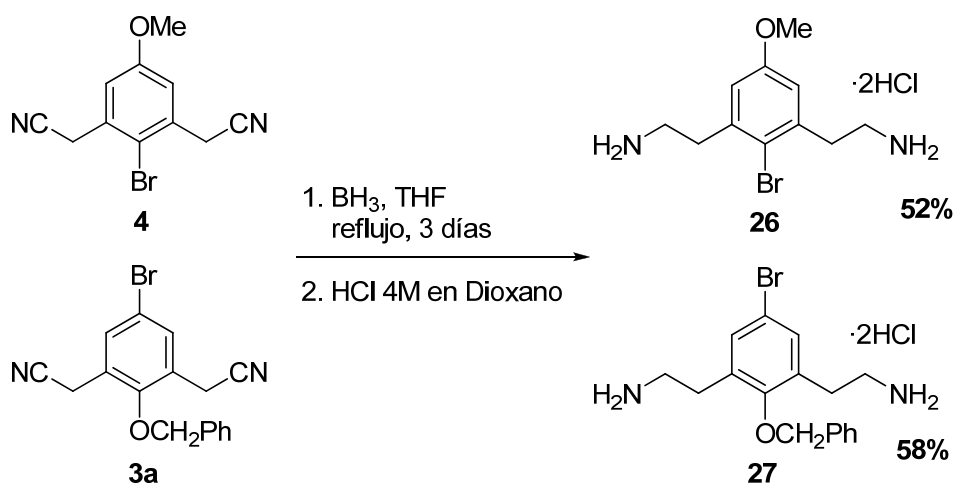
Esquema 1.30.

Finalmente, con la intención de ampliar nuestra quimioteca de compuestos y observar la influencia de los distintos grupos funcionales en la interacción de los ligandos con el fragmento RRE, se prepararon además los derivados fenólicos **2h-l** a partir de los correspondientes éteres bencílicos **2a-e** bajo condiciones estándar (Esquema 1.31).



Esquema 1.31.

A modo de control, para posteriores ensayos de actividad, se sintetizaron también las estructuras monoméricas **26** y **27** por reducción de los fragmentos de partida **3** y **4**, empleando la misma metodología descrita anteriormente (Esquema 1.32).



Esquema 1.32.

1.2.3. Estudios de actividad *in vitro* e *in vivo* de los compuestos **1** y **2** como inhibidores de la interacción RRE-Rev.

Con el fin de evaluar la capacidad de los compuestos generados para actuar como agentes inhibidores de la interacción RRE-Rev, se realizaron ensayos de afinidad y especificidad mediante distintas técnicas experimentales.

Los experimentos de resonancia superficial de plasmón (SPR), espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN) y los ensayos de inhibición *in vitro* mediante técnicas de anisotropía de fluorescencia que se muestran a continuación, han sido realizados por el grupo del Dr. Gallego de la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

La evaluación de la capacidad de inhibición de la replicación del virus VIH-1 mediante ensayos celulares se ha desarrollado en el grupo del Dr. Alcamí, de la Unidad de Inmunopatología del SIDA del Instituto de Salud Carlos III.

1.2.3.0. Evaluación de la unión específica de los ligandos al bucle interno IIB de RRE.

a) Experimentos de Resonancia Superficial de Plasmón.

La interacción entre los compuestos bifenílicos y terfenílicos sintetizados y el ARN RRE se analizó mediante experimentos de resonancia superficial de plasmón (SPR).⁹⁸

Esta técnica se basa en un fenómeno físico medible cuando se hace incidir una radiación lumínica sobre una superficie, que responde a la adsorción de materiales sobre dicha superficie. Es un requisito imprescindible que el soporte de la matriz sea metálico (habitualmente un recubrimiento de oro). Mediante un sistema de microflujo continuo, una disolución con el ligando a ensayar es inyectada sobre la capa de receptores. Dichos receptores han sido anclados a la matriz mediante un enlace covalente entre un residuo de *biotina* incorporado en el receptor y *estreptavidina* en la matriz. A medida que el ligando se une al receptor, se observa un incremento en la señal de SPR; concretamente, se detectan los cambios en el índice de refracción del medio adyacente al soporte metálico, debidos a las moléculas capturadas sobre la matriz. La señal depende de la concentración de dichas moléculas y puede registrarse en tiempo real, por lo que es posible medir velocidades de asociación y disociación además de constantes de afinidad. También es posible determinar la estequiometría de unión de los ligandos con el receptor (Figura 1.30).

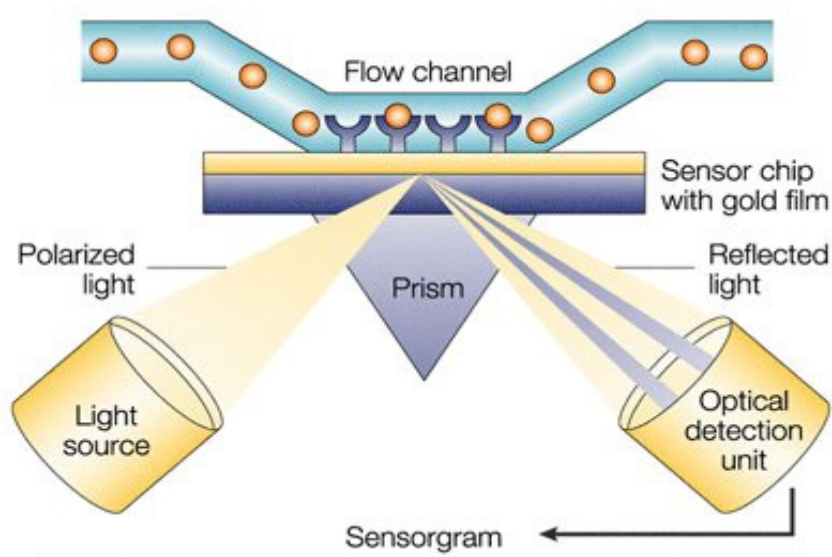


Figura 1.30.

⁹⁸ Tanius, F. A.; Nguyen, B.; Wilson, W. D. *Methods Cell Biol.* **2008**, *84*, 53.

Para llevar a cabo el ensayo de SPR se emplearon distintas cadenas de ARN como receptor. El receptor IIB_h (IIB_h, Figura 1.31) posee una estructura análoga a la que presenta el segmento RRE y contiene el bucle interno característico reconocido específicamente por la proteína *Rev*. Además se inmovilizaron otras dos horquillas de ARN control en los *chips* SPR: GG_h (GG_h, Figura 1.31) y TAR_h (TAR_h, Figura 1.31). La horquilla GG_h contiene un apareamiento anómalo de bases G:G en lugar del bucle interno GGCG:ACGGUA que forma el sitio de alta afinidad de *Rev*, mientras que en la horquilla TAR_h el bucle interno de RRE se sustituye por el pequeño bucle interno UCU, reconocido por la proteína Tat del virus VIH-1.⁹⁹ De esta forma, se pudo estudiar simultáneamente la interacción con distintas horquillas de ARN, obteniendo datos acerca de la especificidad de unión de los compuestos. Además, la metodología SPR permite la deducción de la estequiometría de las interacciones, que también están relacionadas con la especificidad de la interacción entre un ligando y una determinada molécula de ARN. Estas consideraciones son importantes en el campo del reconocimiento de ácidos nucleicos.^{30, 100}

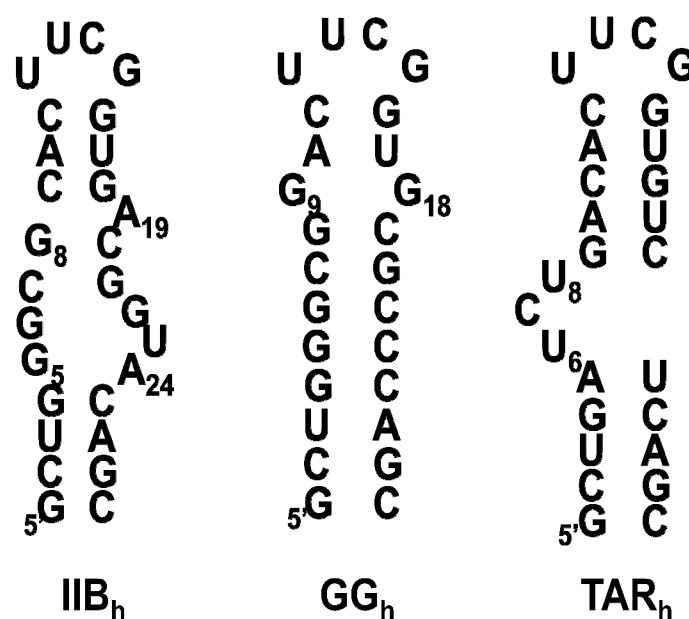


Figura 1.31. Horquillas de ARN empleadas en los ensayos.

Para poner a punto la metodología SPR se analizó, previamente, la interacción de RRE con: *i*) un péptido (identificado como *revp*) que contiene la secuencia de *Rev*

⁹⁹ Dingwall, C. et al. *EMBO J.* **1990**, *9*, 4145.

¹⁰⁰ Gonzalez-Bulnes, L.; Gallego, J. *Biopolymers* **2012**, *97*, 974.

rica en argininas que forma la α -hélice esencial para la interacción con RRE,¹⁰¹ y *ii*) el antibiótico *neomicina B*, un aminoglucósido capaz de unirse a este segmento de ARN e inhibir su interacción con *Rev* (figura 1.7).^{33, 102}

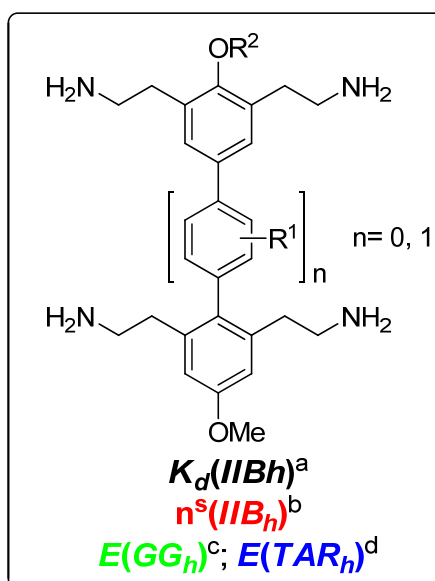
Los resultados obtenidos para la interacción RRE-*revp* y RRE-*neomicina B* se encuentran recogidos en la Figura 1.22. Se puede observar como en el caso del péptido *revp*, una única molécula de ligando se une al sitio activo con una elevada especificidad y afinidad. Por el contrario, la interacción que genera la *neomicina B* resultó ser de especificidad limitada, con una estequiometría de unión 1:2. Los valores encontrados para estos compuestos coinciden con los descritos en la bibliografía.³³ Los resultados de la evaluación de los ligandos bifenílicos y terfenílicos mediante este experimento se muestran en la Figura 1.32.

^a $K_d(IIB_h)$ = constante de disociación Ligando: IIB_h (μ M)

^b $n^s(IIB_h)$ = estequiometría de unión. Las curvas de interacción se ajustaron mediante funciones modelo de uno o dos sitios de unión (indicado con superíndices $s=1$ o $s=2$).

^c $E(GG_h)$ = Especificidad de unión respecto al receptor GG_h ; $E(GG_h) = \frac{K_d(GG_h)}{K_d(IIB_h)}$

^d $E(TAR_h)$ = Especificidad de unión respecto al receptor TAR_h ; $E(TAR_h) = \frac{K_d(TAR_h)}{K_d(IIB_h)}$



¹⁰¹ Kjems, J.; Calnan, B. J.; Frankel, D. D.; Sharp, P. A. *Embo J.* **1992**, *11*, 1119.

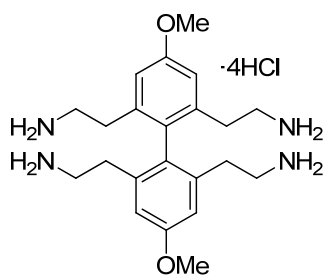
¹⁰² Zapp, M. L.; Stern, S.; Green, M. R. *Cell* **1993**, *74*, 969.

Neomicina B

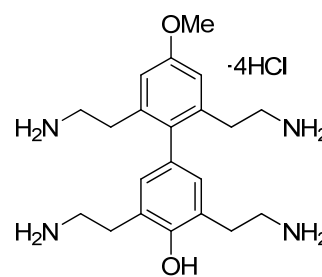
$K_d = 2.4 \pm 1.1$; $n^s = 3.2 \pm 0.6$
 $E(GG_h) = 0.9$; $E(TAR_h) = 2.3$

Rev p

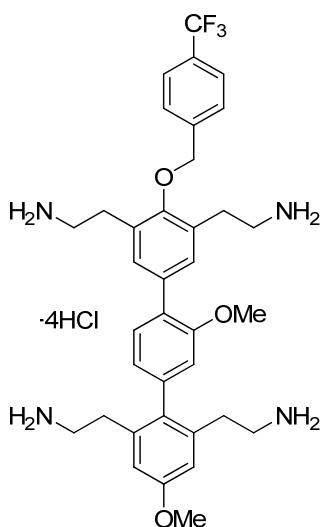
$K_d = 0.0042 \pm 0.0034$; $n^s = 0.7 \pm 0.2$
 $E(GG_h) = 14.5$; $E(TAR_h) = 4.4$



1c
 $K_d > 100$

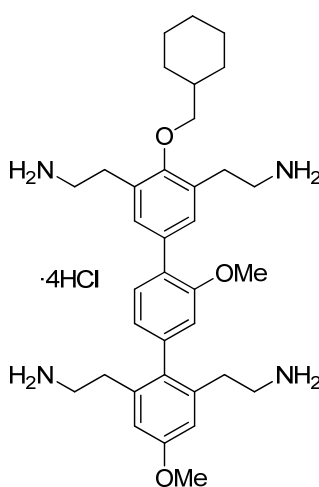


1d
 $K_d = 31.1 \pm 5.0$
 $n^s = 4.3^1 \pm 0.3$
 $E(TAR_h) = 3.7$



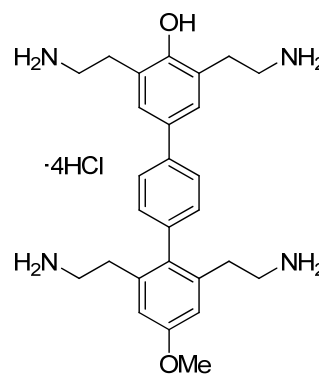
2f
 $K_d = 14.0 \pm 5.1$
 $n^s = 1.4^2 \pm 0.4$

$E(GG_h) = 10.3$; $E(TAR_h) = 9.6$

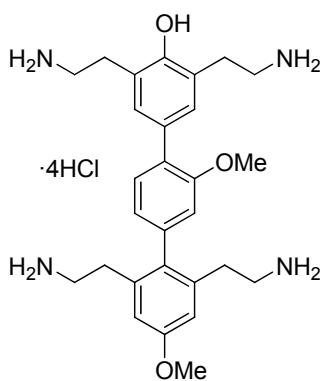


2g
 $K_d = 46.2 \pm 32.0$
 $n^s = 2.5^1 \pm 1.1$

$E(GG_h) = 1.3$; $E(TAR_h) = 4.0$

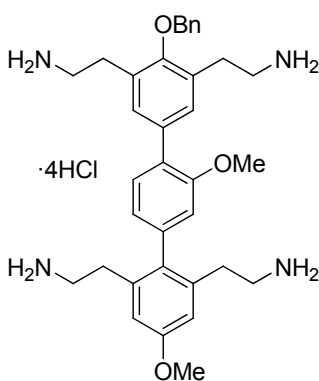


2h
 $K_d = 14.4 \pm 6.8$
 $n^s = 0.7^1 \pm 0.1$
 $E(TAR_h) = 11.7$



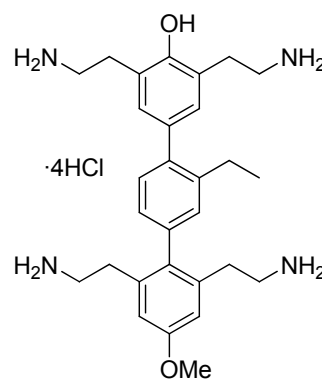
2l
 $K_d = 13.0 \pm 9.0$
 $n^s = 1.1^2 \pm 1.0$

$E(GG_h) = 1.9$; $E(TAR_h) = 6.0$



2e
 $K_d = 9.4 \pm 5.7$
 $n^s = 1.3^2 \pm 0.6$

$E(GG_h) = 4.9$; $E(TAR_h) = 3.2$



2j
 $K_d = 8.1 \pm 1.1$
 $n^s = 1.3^1 \pm 0.1$

$E(GG_h) = 1.2$; $E(TAR_h) = 1.6$

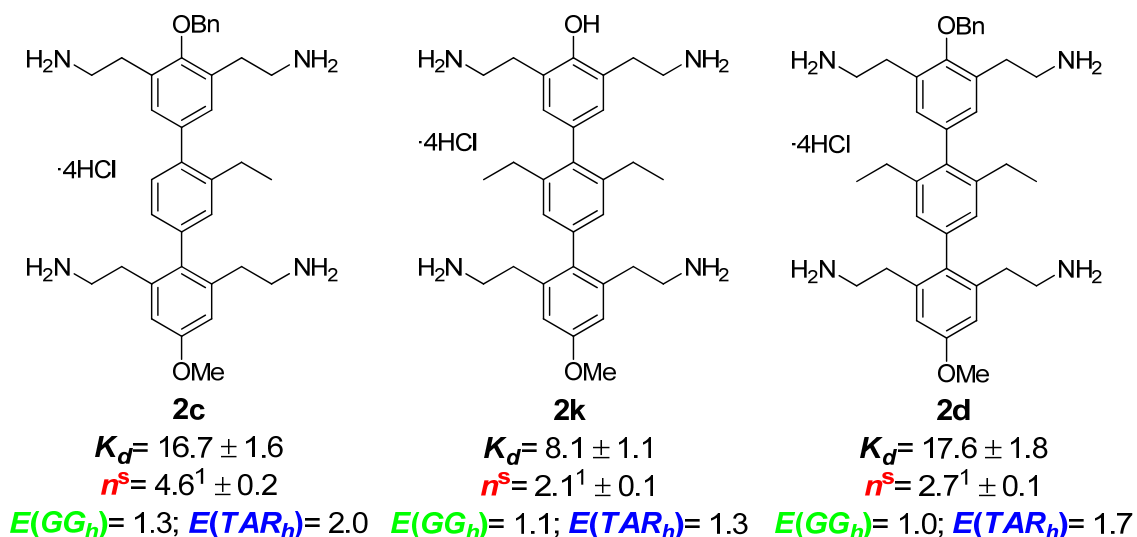


Figura 1.32. Resultados del ensayo de SPR sobre las muestras preparadas.

Los datos recogidos muestran que los mejores resultados se obtuvieron para las moléculas tetrakis(2-aminoetilo) terfenílicas, algunas de las cuales fueron capaces de unirse a la horquilla RRE con una afinidad de hasta $K_d = 8 \mu\text{M}$ y estequiometrías de unión que oscilaron entre una y dos moléculas para el sitio de mayor afinidad (RRE:Ligando, 1:1 y 1:2).

Los compuestos que presentaban un grupo relativamente polar (metoxi) en el anillo bencénico central, concretamente los compuestos **2e**, **2f** y **2l** (Figura 1.32), dieron lugar a los mejores datos de especificidad, con valores próximos a los generados por el péptido de referencia *revp*. En cambio, los ligandos que presentaban grupos hidrofóbicos (metilo y etilo) en el anillo central (**2c**, **2d**, **2j**, **2k**, Figura 1.32) mostraron las mejores constantes de afinidad por el bucle IIB_n. Aunque la especificidad de estos compuestos respecto a RRE_c y TAR_c disminuyó, su interacción con RRE ocurrió con estequiometrías bajas. Estos datos son indicativos de que los ligandos se unen a un sitio específico en la horquilla RRE.

b) Experimentos de RMN.

La interacción de los compuestos bifenílicos **1** y terfenílicos **2** con el dominio IIB de RRE (Figura 4.1a) se evaluó mediante experimentos mono- y bidimensionales de espectroscopia RMN basada en experimentos bidimensionales de TOCSY (*Total Correlation Spectroscopy*) sobre el complejo formado por IIB-ligando. Esta técnica no

sólo permitió examinar la afinidad de las interacciones, sino también localizar el sitio de unión de los ligandos en el fragmento de ARN.

En primer lugar, se ensayaron las estructuras bifenílicas **1** y, para ello, se utilizó de nuevo la *neomicina B* como referencia. De acuerdo con los cálculos teóricos iniciales, los derivados bifenílicos **1** mostraron baja afinidad de unión o bien una especificidad limitada con la región IIB del fragmento RRE, puesto que fue necesaria una relación molar RRE:Ligando elevada para observar cambios detectables en el espectro TOCSY (Figura 1.33, arriba), o bien se determinó que los desplazamientos químicos afectados por estas perturbaciones correspondían a residuos alejados del bucle interno IIB. La unión del antibiótico de referencia *neomicina B*, evaluado mediante la misma metodología, también afectó de manera similar a residuos de los dos tallos que flanquean el bucle interno.

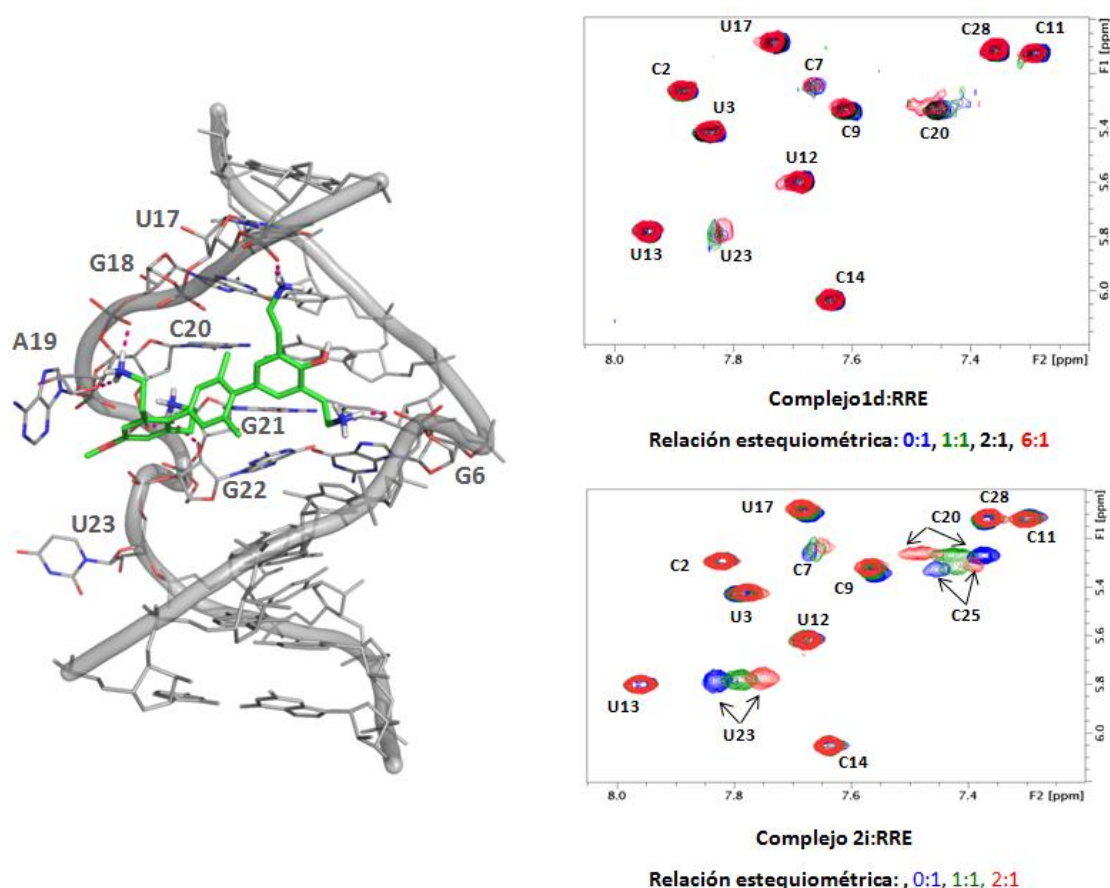


Figura 1.33. (izquierda) Representación del complejo **2i**:RRE. (Arriba) Espectro bidimensional del complejo **1d**:RRE. (Abajo) Espectro bidimensional del complejo **2i**:RRE.

Por el contrario, los compuestos **2** de la serie terfenílica mostraron cambios en el desplazamiento químico de los residuos del bucle interno (particularmente C20, U23 y C25) y nucleótidos adyacentes, exclusivamente (Figura 1.33, abajo). Estas perturbaciones resultaron ser de mayor magnitud para los terfenilos con grupos hidrofóbicos en el anillo bencénico central. Concretamente, los mejores resultados se obtuvieron con los derivados **2i** y **2k**, con una doble sustitución de grupos metilo y etilo, respectivamente. El análisis de los datos espectroscópicos reveló que estos compuestos interaccionaban únicamente con los nucleótidos presentes en el bucle interno o adyacentes. Como regla general, se observó que los derivados **2** protegidos como éteres bencílicos inducían en menor medida estos cambios en el desplazamiento químico, indicando una disminución en la afinidad.

Por tanto, el hecho de que únicamente las bases nitrogenadas del bucle o los inmediatamente adyacentes resulten afectados por la interacción indica claramente que los ligandos terfenílicos *se unen específicamente al bucle interno IIB de RRE*. Por último, se observó que complejos de RRE con los mejores ligandos **2i** y **2k** mostraban NOEs intermoleculares débiles entre hidrógenos de los ligandos y protones del ARN situados en el surco mayor. Por tanto, estos resultados demuestran que la interacción con el bucle IIB de RRE tiene lugar en el surco mayor, como ocurre con la proteína *Rev* (Figura 1.26),¹⁰³ e indican que los ligandos *p*-terfenílicos hexaquis-sustituidos con grupos bilaterales *ocupan el sitio de unión de la α -hélice Rev en el ARN RRE*. El examen de los espectros NOESY también reveló que **2i** y **2k** pueden inducir cambios conformacionales en RRE, de forma similar a como los genera la unión de *Rev*.

1.2.3.1. Inhibición de la interacción RRE-Rev *in vitro*.

El ensayo de inhibición *in vitro* de los compuestos bi- y terfenílicos sobre la interacción RRE-*Rev* se llevó cabo mediante técnicas de anisotropía de fluorescencia.¹⁰⁴ Esta técnica permite cuantificar cinéticas y constantes de unión en aquellas reacciones que generan un cambio en el tiempo rotacional molecular. Es posible determinar el grado de unión entre un ligando marcado con un fluoróforo y un receptor mediante la variación de la anisotropía existente entre el ligando libre y el complejo formado con el

¹⁰³ Blanco, F. J.; Hess, S.; Pannell, L. K.; Rizzo, N. W.; Tycko, R. *J. Mol. Biol.* **2001**, 313, 845.

¹⁰⁴ Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Springer, 2006.

receptor. Resultando una herramienta muy útil en el seguimiento de la asociación y disociación del complejo RRE-Rev.¹⁰⁵

Para este experimento se empleó una secuencia péptidica análoga a la de la proteína *Rev*, etiquetada con el fluoróforo FITC (identificada en lo sucesivo como *RevFITC*). Mediante anisotropía de fluorescencia fue posible cuantificar la asociación del ligando marcado *RevFITC* con el receptor RRE, así como monitorizar el desplazamiento del ligando *RevFITC* del complejo al adicionar un inhibidor competitivo (Figura 1.34).

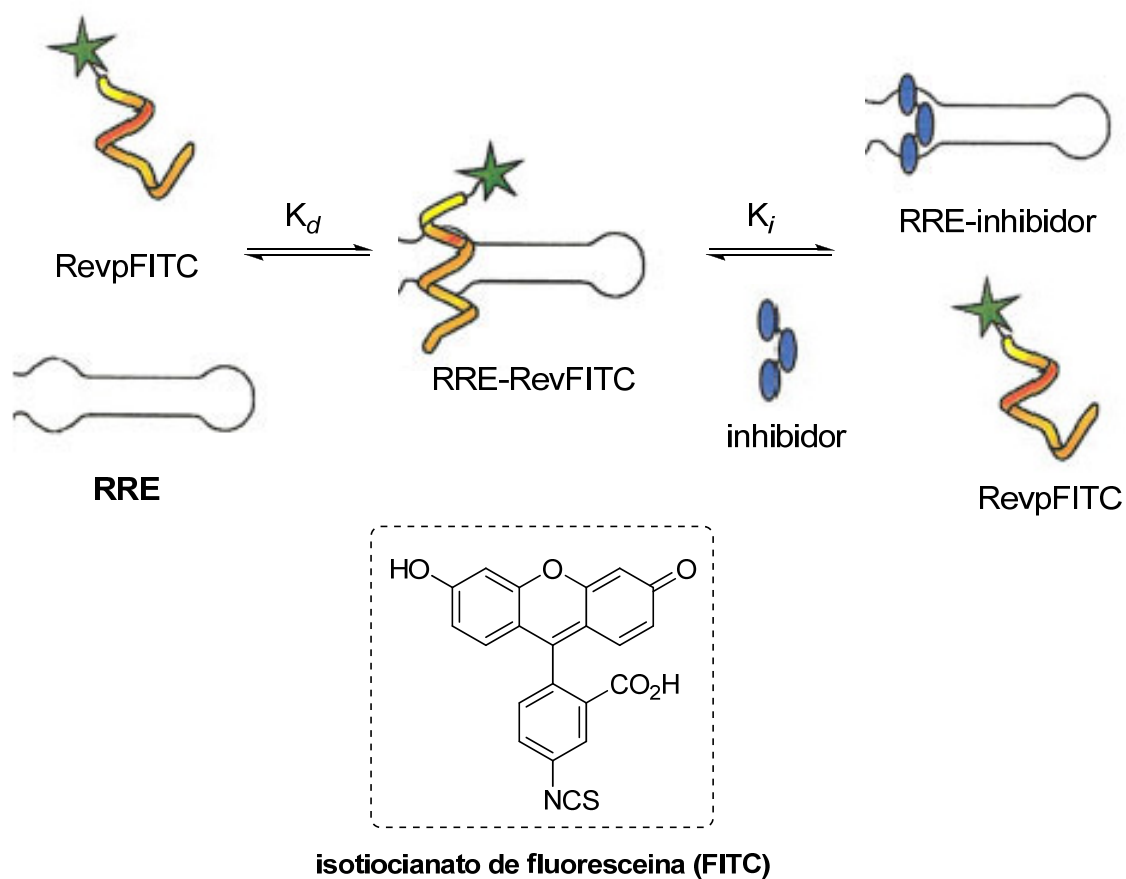
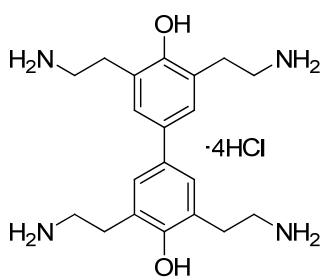
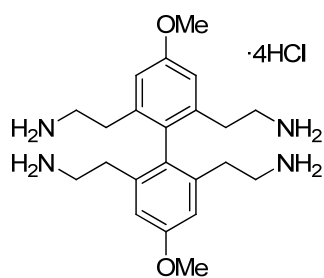
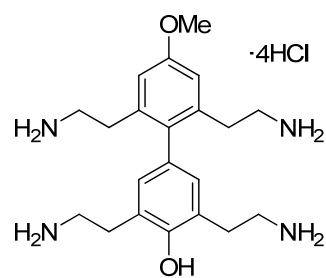
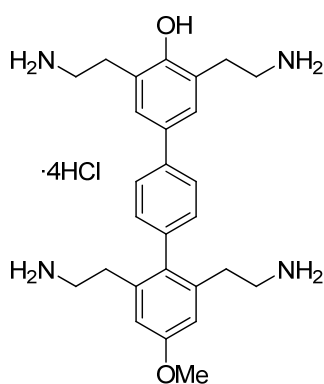
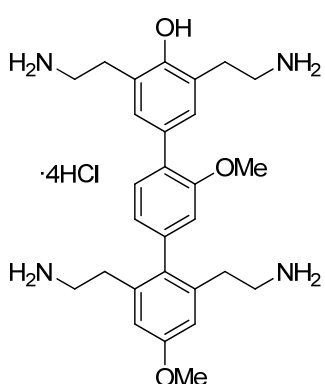
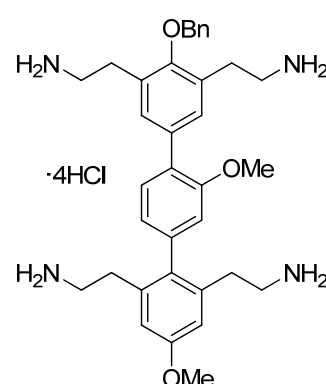
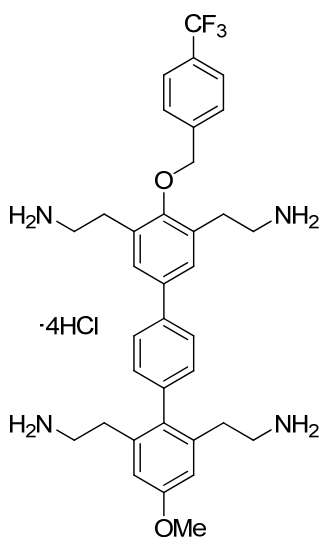
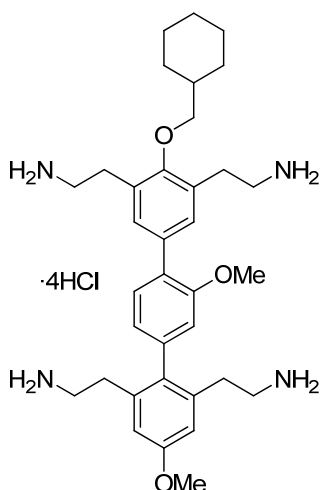
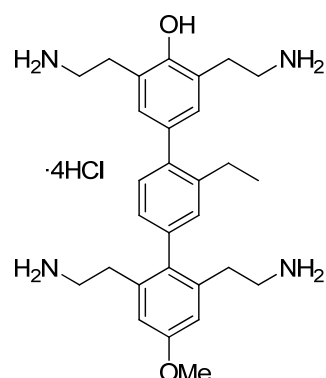


Figura 1.34. Ensayo de anisotropía de fluorescencia.

Para validar este ensayo se midieron los valores de IC_{50} del péptido *RevFITC* y el antibiótico de referencia *neomicina B*, que resultaron coincidir con los descritos en la bibliografía.¹⁰⁶ Los datos recopilados con esta técnica se muestran en la Figura 1.35.

¹⁰⁵ Wang, Y.; Hamasaki, K.; Rando, R. R. *Biochemistry* 1997, 36, 768.

¹⁰⁶ Lacourciere, K. A.; Stivers, J. T.; Marino, J. P. *Biochemistry* 2000, 39, 5630.

**1b** $^a\text{IC}_{50} = 5.6 \pm 4.2 \text{ mM}$ **1c** $\text{IC}_{50} = 308.7 \pm 68.9 \text{ mM}$ **1d** $\text{IC}_{50} = 22.1 \pm 5.8 \text{ mM}$ **2h** $\text{IC}_{50} = 23.4 \pm 3.6 \mu\text{M}$ **2i** $\text{IC}_{50} = 808.0 \pm 461.7 \mu\text{M}$ **2e** $\text{IC}_{50} = 162.2 \pm 117.6 \mu\text{M}$ **2f** $\text{IC}_{50} = 232.0 \pm 32.7 \mu\text{M}$ **2g** $\text{IC}_{50} = 75.5 \pm 39.9 \mu\text{M}$ **2j** $\text{IC}_{50} = 93.6 \pm 24.4 \mu\text{M}$

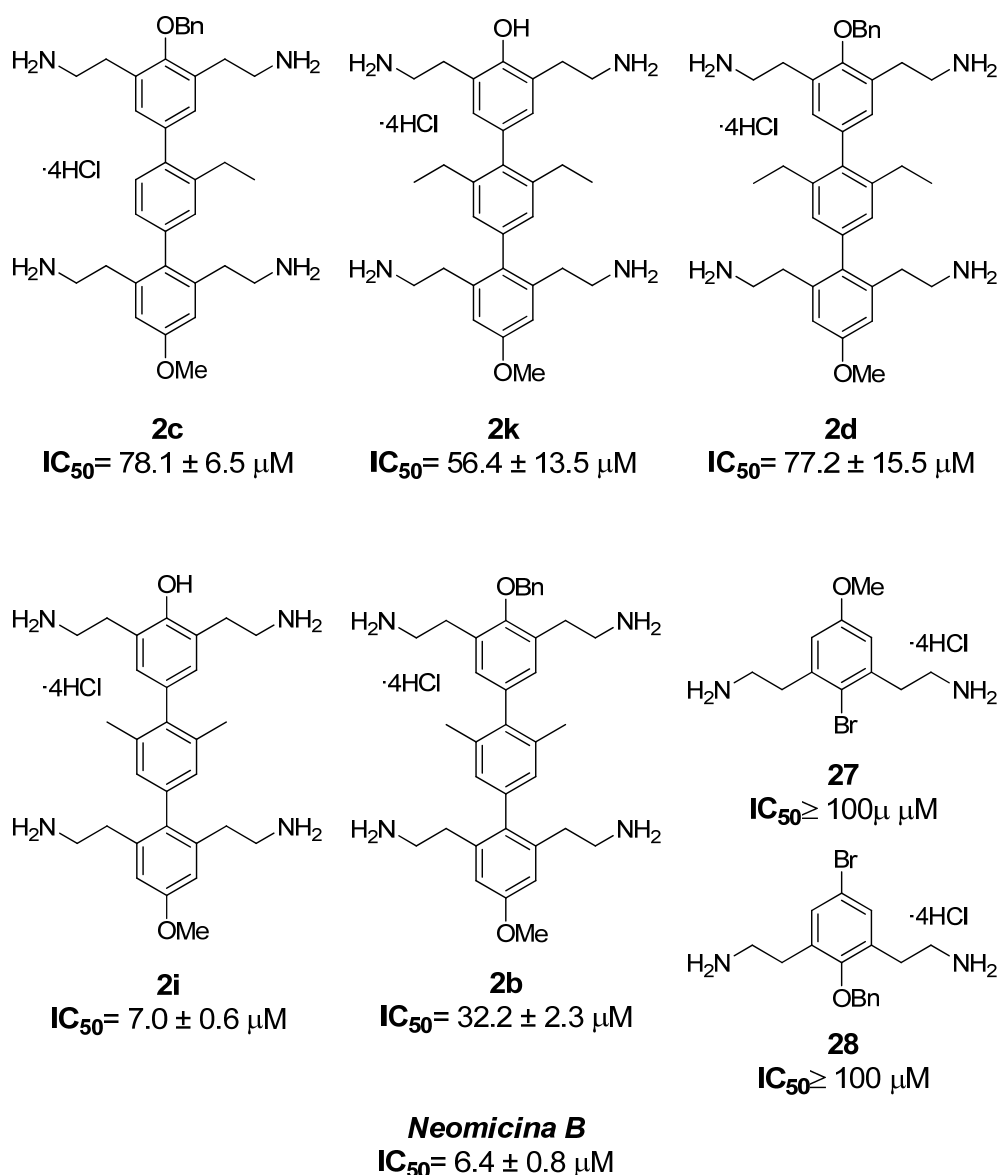


Figura 1.35. Resultados del ensayo de anisotropía de fluorescencia de los ligandos sintetizados. $^aIC_{50}$ obtenidos con 60 nM RRE y 10 nM *revpFITC*.

La evaluación de los ligandos mediante esta técnica indicó que algunos de los compuestos eran capaces de inhibir la interacción RRE-Rev con valores IC_{50} de hasta 7.0 μM . De manera similar a los resultados observados con los experimentos de SPR y RMN, la naturaleza de los sustituyentes del anillo bencénico central de las estructuras terfenílicas tuvo un impacto importante en la actividad inhibitoria de la serie. Los compuestos más potentes resultaron ser nuevamente aquellos que presentaban grupos hidrofóbicos (metilo y etilo) en el anillo central. Los más activos fueron **2i** y **2b** (Figura 1.35), con dos grupos metilo en el anillo central, exhibiendo concentraciones IC_{50} de 7.0 y 32.2 μM , respectivamente; seguidos por los compuestos **2h** (23.4 μM), **2k**

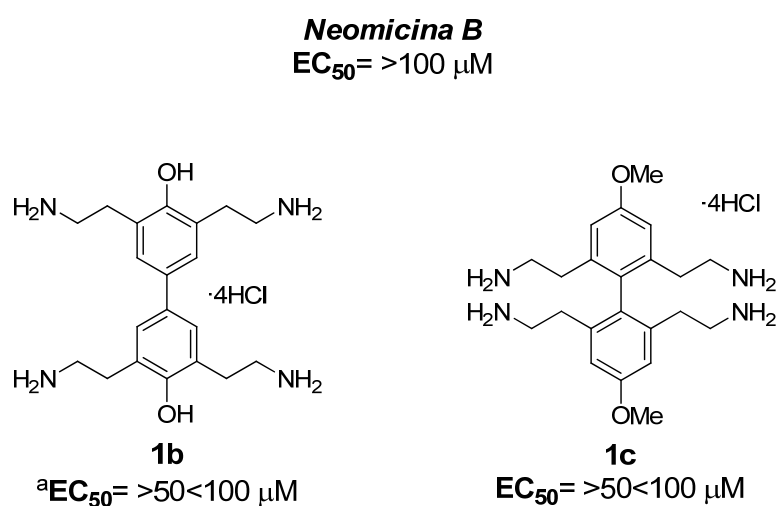
(56.4 μM), **2d** (77.2 μM) y **2c** (78.1 μM). Aquellos ligandos con grupos polares (metoxi) en la misma posición exhibieron valores IC_{50} mayores.

Con respecto a la serie bifenílica, los compuestos **1b** y **1d** (Figura 1.35), con valores IC_{50} de 5.6 y 22.1 μM , respectivamente, resultaron ser sorprendentemente activos en este ensayo. Sin embargo, los resultados obtenidos mediante técnicas de NMR revelaron un mecanismo de unión con una elevada estequiometría y una baja especificidad por el bucle interno IIB de RRE, por lo que probablemente ambas inhiban la interacción RRE-Rev a través de un mecanismo diferente.

A modo de control, se ensayaron también las entidades monoméricas **26** y **27** (Figura 1.35). En ningún caso se detectó desplazamiento en el complejo RRE-Rev, sugiriendo que un esqueleto bifenílico o terfenílico es requisito indispensable en la capacidad inhibitoria de estos compuestos.

1.2.3.2. Ensayos de inhibición de la replicación del VIH-1 *in vivo*.

De todos los compuestos evaluados mediante un ensayo celular específico, los terfenilos **2i**, **2c**, **2b**, **2d**, **2j**, **2k** y, en menor medida, los bifenilos **1b** y **1c** mostraron actividad antiviral sin ser citotóxicos. En la Figura 1.36 se recogen los datos obtenidos en los ensayos de inhibición.



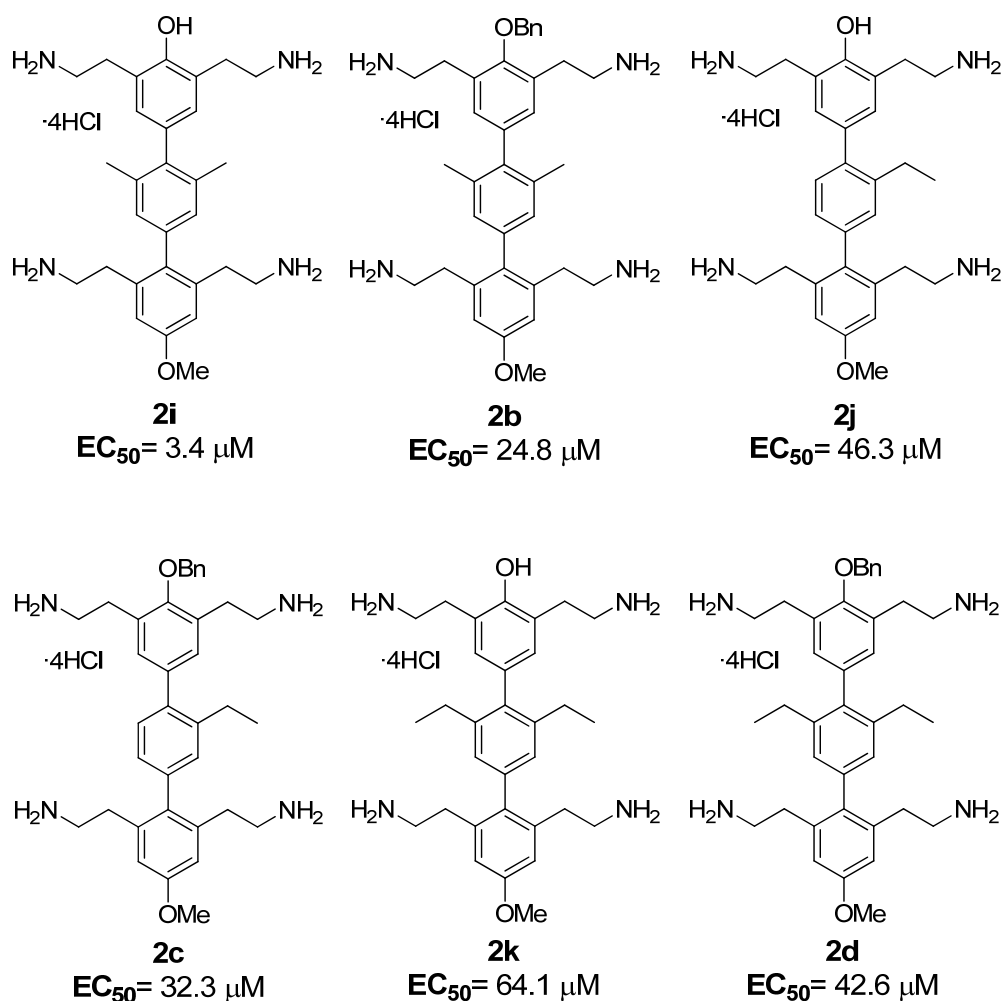


Figura 1.36. Actividad anti-VIH obtenida en un ensayo celular de infección (EC_{50}).

El compuesto **2i** con un EC_{50} de $3.4 \mu M$ demostró ser el inhibidor más potente, seguido por **2b** ($24.8 \mu M$) y **2c**, **2d**, **2j** y **2k** (32.3 - $64.1 \mu M$) (Figura 1.36). En consonancia con los resultados de los ensayos *in vitro* de unión e inhibición RRE-Rev, los compuestos más activos *in vivo* contenían grupos hidrofóbicos (metilo y etilo) en el anillo bencénico central. Los compuestos bifenílicos **1b** y **1c** exhibieron cierta capacidad antiviral, pero no la suficiente para calcular con exactitud los valores de EC_{50} (Figura 1.36) Los compuestos **1d**, **2e**, **2f**, **2g**, **2h** y **2l**, así como el control con *neomicina B*, no mostraron capacidad inhibitoria la replicación del VIH-1 en las concentraciones ensayadas (Figura 1.36). Por último, ninguno de los compuestos testados mostró citotoxicidad a concentraciones por debajo de la concentración máxima evaluada, $CC_{50} > 100 \mu M$.

Con objeto de evaluar la actividad de los compuestos más activos en las etapas transcripcionales y post-transcripcionales del ciclo de vida del virus, también se

llevaron a cabo ensayos de transfección con plásmidos luciferasa bajo el control del genoma completo del VIH-1. De esta manera, se evaluó específicamente la actividad anti-VIH de los inhibidores en estas etapas, que incluyen la transcripción y el transporte del ARN viral al citoplasma. El compuesto **2i** fue nuevamente el ligando más potente en este ensayo, con un valor EC_{50} de 5.0 μ M, semejante al obtenido en los ensayos de infección, lo que sugiere que su diana principal se encuentra en estas etapas. Los compuestos **2b** y **2c** también fueron capaces de inhibir los pasos posteriores a la integración del VIH-1. Mostrando **2c** una potencia similar a la mostrada en el ensayo de infección, mientras que **2b** incluso exhibió un valor EC_{50} menor. Otros compuestos, como **2d** o **1b**, no fueron activos en este ensayo.

1.2.4. Conclusiones.

- En colaboración con el laboratorio de J. Gallego, se ha llevado a cabo el diseño de estructuras bifenílicas y terfenílicas mediante estudios conformacionales y de *docking* con la intención de conseguir nuevos compuestos que interaccionen selectivamente con el bucle IIB del fragmento RRE del ARN del VIH-1. Estas estructuras actuarían como miméticos de la proteína *Rev* con una estructura de α -hélice, de acuerdo con el diseño de terfenilos de Hamilton. Debido a su patrón de sustitución bilateral, estas moléculas tienen la ventaja de poder mimetizar las tres caras de una α -hélice. Se ha diseñado y desarrollado una ruta sintética basada en sucesivos acoplamientos de Suzuki-Miyaura catalizados por paladio para la obtención de una pequeña quimioteca de bifenilos y terfenilos.

- Se ha evaluado la actividad de las estructuras sintetizadas mediante técnicas de espectroscopia de RMN, ensayos SPR, anisotropía de fluorescencia y ensayos celulares de inhibición. Los datos recopilados evidencian que los compuestos terfenílicos sustituidos bilateralmente son capaces de mimetizar eficientemente la α -hélice del péptido *Rev*, involucrado en el transporte del material genómico del VIH-1, inhibiendo la replicación del mismo en ensayos celulares.

1.3. Parte experimental

1.3.0. Generalidades.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono 13 (^{13}C RMN) se obtuvieron con un espectrómetro BRUKER ADVANCE AC-300 (300 MHz) del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia.

Los disolventes empleados para la obtención de los espectros de ^1H y ^{13}C fueron: deuterocloroformo (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$).

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Cuando el espectro se realizó en metanol, los espectros de ^1H fueron referenciados con la señal del tetrametilsilano (TMS) (0.00 ppm), y con la señal intermedia del quintuplete (49.86 ppm) los espectros de ^{13}C . Los espectros de ^1H realizados en dimetilsulfóxido deuterado se referenciaron como en los anteriores casos, y en los ^{13}C se escogió el singulete (40.45 ppm) para tal fin. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). (Abreviaturas: (a) ancho, (c) cuádruplete, (d) doblete, (h) heptuplete, (Hz) hertzios, (m) multiplete, (q) quintuplete, (s), singulete, (t) triplete).

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (micromass). Los espectros de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI) fueron realizados 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 expresan en unidades de m/z . Los espectros de masas de alta resolución fueron realizados por el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Valencia.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Büchi Melting point P-450".

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-1020.

Salvo que se indique lo contrario, la evolución de todas las reacciones aquí descritas se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas de sílica gel activas al UV Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda.

En determinados casos el revelado de las placas se llevó a cabo empleando diferentes tipos de reactivos como Vainillina y KMnO₄.

En la purificación de productos por cromatografía en columna *flash* se empleó sílica gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*. La fase móvil empleada se ha especificado en cada caso.

1.3.1. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron y destilaron previamente a su uso.¹⁰⁷

El THF anhidro se obtuvo a partir de THF comercial, siendo sometido a un procedimiento de secado que consistió en calentarlo a reflujo sobre sodio en atmósfera de argón, hasta la ausencia total de agua, que se comprobó empleando benzofenona como indicador.

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

La dimetilformamida anhidra (DMF), 1,2-dioxano, metanol (MeOH), *tert*-butanol (*t*-BuOH), piridina anhidra, 1,2-dimetoxietano (DME), ácido trifluoroacético (TFA) así como el acetonitrilo (MeCN) proceden de fuentes comerciales (*Aldrich* ó *Fluka*) y fueron utilizados tal y como fueron recibidos.

¹⁰⁷ "Purification of Laboratory Chemicals" 2ª edición; Perrin, D. D.; Ed. Pergamon Press; England, 1988.

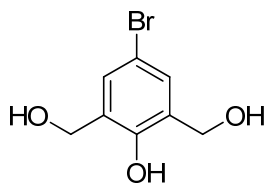
Los reactivos utilizados en las reacciones que proceden de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Alfa Aesar*) no se sometieron a una purificación previa.

1.3.2. Reacciones en reactor de microondas.

Las reacciones que han requerido calentamiento a través de irradiación por microondas se han llevado a cabo en un reactor monomodo Biotage modelo Initiator. Para cada experimento se han definido los parámetros de tiempo y temperatura siendo la potencia variable y controlada por el aparato.

1.3.4. Procedimientos generales de síntesis

4-Bromo-2,6-bis(hidroximetil)fenol (**8**).



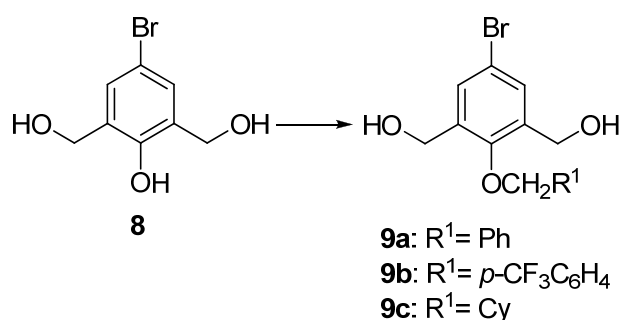
Sobre una disolución acuosa de NaOH (25%, 11.5 mL), *p*-bromofenol comercial (**6**) (4 g, 23.12 mmol) y MeOH (6 mL) se adicionó formaldehído (38%, 20 mL) y la mezcla fue agitada a 50 °C. Tras 72 horas de reacción se adicionó una mezcla de H₂O (15 mL) y AcOH (3.5 mL). Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente se generó un precipitado amarillo. El precipitado se disolvió en NaOH acuoso al 10% y se empleó carbón activo para decolorar la disolución. A continuación se acidificó el filtrado con HCl 2 M para generar cristales que fueron filtrados, lavados con H₂O, y secados. El producto crudo se recristalizó en agua caliente para generar un precipitado. Se aislaron 2.52 g de **8** como un sólido amarillo (47% de rendimiento). R_f: 0.2 (*n*hexano:EtOAc, 2:1). P.f. 148-150 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.76 (s, 1H,), 7.30 (s, 2H), 5.34-5.31 (t, 2H, *J* = 3.94 Hz), 4.53-4.52 (d, 4H, *J* = 3.94 Hz)

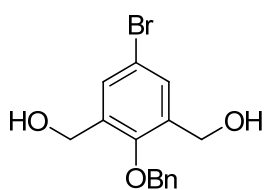
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 150.2, 131.5, 127.7, 110.7, 58.3

EMAR (ESI) calculada para C₈H₉BrO₃ [*M*⁺]: 231.9735. Experimental: 231.9731.

Protección selectiva de fenoles.



A una disolución de **8** (1 equiv.) y K₃PO₄ (2 equiv.) en DMF (1 M) a temperatura ambiente se le adicionó el respectivo bromuro RCH₂Br (R= Ph, *p*-CF₃C₆H₄, Cy) (1.1 equiv.). Tras 8 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

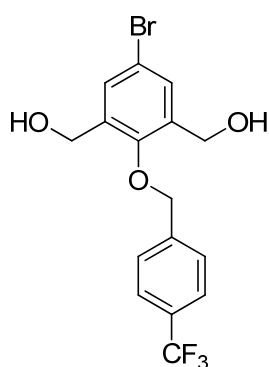
2-Benciloxi-5-bromo-1,3-benzenodimetanol (9a).

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 2 g de **8** (8.58 mmol) y bromuro de bencilo, generando 2.35 g de **9a** como un sólido blanco (85% de rendimiento). R_f : 0.57 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 126-128 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.49 (s, 2H,), 7.45-7.37 (m, 5H,), 4.85 (s, 2H,), 4.5-4.6 (s, 2H, J = 5.6 Hz)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 153.5, 136.5, 131.5, 128.8, 128.2, 60.4

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrO}_3$ [M^+ + H]: 322.0205. Experimental: 322.0198.

{5-Bromo-2-[4-(trifluorometil)benciloi]-1,3-fenilen}dimetanol (9b).

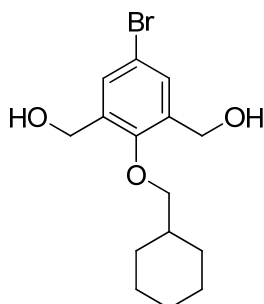
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 1 g de **17** (4.29 mmol) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo, generando 1.29 g de **9b** como un sólido blanco (77% de rendimiento). R_f : 0.6 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 157-159 °C.

^1H RMN (300 MHz, acetona- d_6) δ = 6.95 (s, 4H), 6.78 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.91 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 5.7 Hz, 2H)

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona- d_6) δ = 153.7, 143.1, 138.8, 131.0, 129.0, 126.2, 126.2, 117.8, 75.7, 59.4

^{19}F RMN (282 MHz, Acetona- d_6) δ = -62.98

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{NO}_3$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$: 408.0422. Experimental: 408.0417.

[5-Bromo-2-(ciclohexilmetoxi)-1,3-fenilen]dimetanol (9c).

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 1.6 g de **8** (6.86 mmol) y bromuro de (bromometil)ciclohexano, generando 0.9 g de **9c** como un sólido blanco (40% de rendimiento). R_f : 0.5 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 132-136 °C.

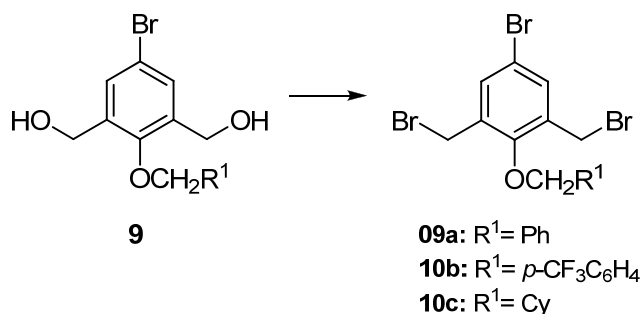
^1H RMN (300 MHz, acetona- d_6) δ = 6.58 (s, 2H), 3.73 (d, J = 5.7

Hz, 4H), 3.34 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.15-0.61 (m, 6H), 0.50-0.01 (m, 5H)

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona- d_6) $\delta = 153.6, 138.6, 130.4, 117.2, 80.1, 59.1, 39.66, 27.2, 26.5$

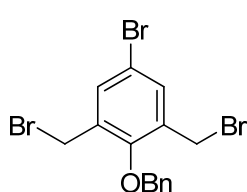
EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3$ $[M+\text{NH}_4]^+$: 346.1018. Experimental: 346.1012.

Procedimiento general para la bromación del dialcohol bencílico **18**.



A una disolución de **9** (1 equiv.) en THF anhidro (0.1 M) se adicionó trifenilfosfina (PPh_3) (4 equiv.). A continuación se añadió lentamente *N*-bromosuccinimida NBS (5 equiv.) en baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo, se hidrolizó el crudo de reacción con H_2O y se extrajo tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

2-(Benciloxi)-5-bromo-1,3-bis(bromometil)benceno (10a).

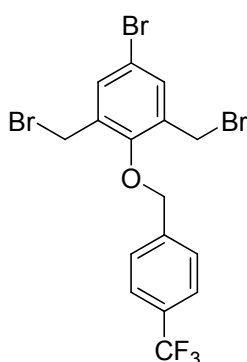


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 1.0 g de **9a** (3.09 mmol), generando 1.28 g de **10a** como un sólido blanco (85% de rendimiento). R_f : 0.8 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 106-108 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.57\text{-}7.49$ (m, $J = 5.3$ Hz, 4H), 7.49-7.37 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.46 (s, 4H)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.3, 136.3, 135.0, 134.4, 128.9, 128.8, 128.2, 117.6, 76.5, 26.6$.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_3\text{O}$ $[M+\text{H}]^+$: 445.8516. Experimental: 445.8511

5-Bromo-1,3-bis(bromometil)-2-[4-(trifluorometil)benciloxi]benceno (10b).

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.68 g de **9b** (1.74 mmol), generando 0.75 g de **10b** como un sólido blanco (87% de rendimiento). R_f : 0.8 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 143-145 °C.

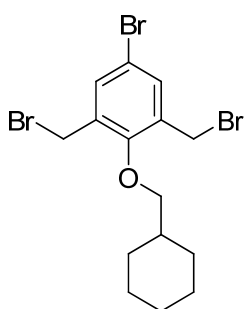
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.69 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.54 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.46 (s, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 154.1, 140.2, 135.0, 134.2, 131.3,

130.9, 130.4, 130.0, 127.6, 125.8, 125.7, 125.7, 117.8, 75.1, 26.2.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ = -62.59.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_3\text{F}_3\text{O}$ $[M+H]^+$: 514.8469. Experimental: 514.8462.

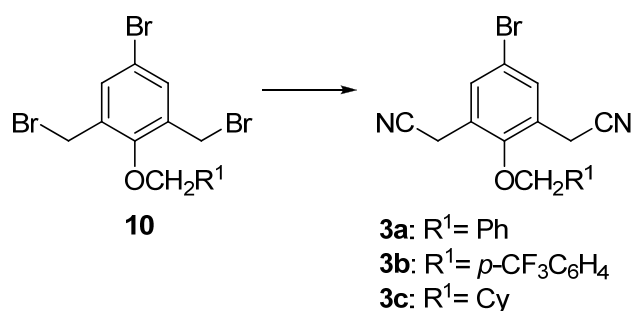
5-Bromo-1,3-bis(bromometil)-2-(ciclohexilmetoxi)benceno (10c).

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 1.13 g de **9c** (3.44 mmol), generando 1.56 g de **10c** como un aceite marrón (96% de rendimiento). R_f : 0.9 (*n*hexano:AcOEt, 2:1).

^1H RMN (300 MHz, acetona- d_6) δ = 6.58 (s, 2H), 4.46 (s, 4H), 3.38 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.15-0.61 (m, 6H), 0.50-0.01 (m, 5H).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona- d_6) δ = 154.9, 133.1, 129.8, 116.7, 76.6, 34.7, 29.6, 25.91, 25.2, 24.9.

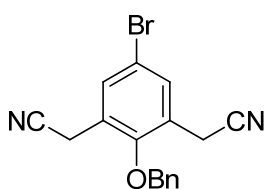
EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Br}_3\text{O}$ $[M+H]^+$: 452.9064. Experimental: 452.9060.

Preparación de los nitrilos 3.

Sobre una disolución de **10** (1 equiv.) en MeCN:H₂O (7:1) (0.13 M) se añadió éter 18-corona-6 (0.25 equiv.), NaCN (3 equiv.), y KI (0.05 equiv.) a temperatura ambiente. Tras

24 horas agitando se hidrolizó el crudo de reacción con H₂O y se extrajo tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

2-Benziloxi-5-bromo-1,3-diacetonitrilbenceno (**3a**).



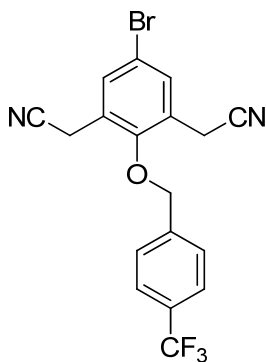
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 1.0 g de **10a** (2.23 mmol), generando 0.47 g de **3a** como un sólido blanco (60% de rendimiento). R_f: 0.86 (CH₂Cl₂). P.f. 104-106 °C.

¹H RMN (300 MHz, Acetona-d₆) δ = 7.69 (s, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.00 (s, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, Acetona-d₆) δ = 155.3, 137.6, 133.8, 129.9, 129.9, 129.8, 129.8, 118.8, 118.5, 76.9, 19.4.

EMAR (ESI) calculada para C₁₇H₁₃BrN₂O [*M*⁺]: 340.0211. Experimental: 340.0205.

5-Bromo-2-[4-(trifluorometil)benciloxi]-1,3-diacetonitrilbenceno (**3b**).



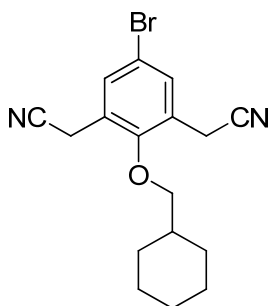
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.7 g de **10b** (1.37 mmol), generando 0.33 g de **3b** como un sólido blanco (57% de rendimiento). R_f: 0.46 (*n*hexano: AcOEt, 2:1). P.f. 132-134 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.67 (s, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 153.4, 139.1, 133.3, 131.7, 131.3, 130.9, 130.4, 127.6, 126.7, 126.0, 125.9, 125.6, 122.0, 118.6, 116.6, 75.1, 18.6.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ = -62.68.

EMAR (ESI) calculada para C₁₈H₁₂BrF₃N₂O [*M*⁺]: 408,0085. Experimental: 408.0077.

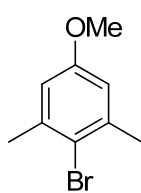
5-Bromo-2-(ciclohexilmetoxi)-1,3-diacetonitrilbenceno (3c).

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 1.45 g de **10c** (3.21 mmol) generando 0.60 g de **3c** como un aceite incoloro (54% de rendimiento). R_f : 0.55 (*n*hexano:AcOEt, 2:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.49 (s, 2H), 4.46 (s, 4H), 3.88 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.97-1.70 (m, 6H), 1.39-1.15 (m, 5H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 154.6, 134.7, 134.1, 117.0, 80.3, 38.7, 32.5, 30.9, 29.6, 26.4, 26.3, 25.8.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$ [M^+]: 346.0681. Experimental: 346.0675.

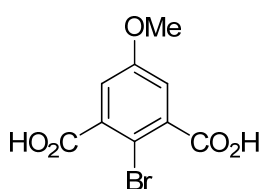
4-Bromo-1-metoxi-3,5-dimetilbenceno (11).

Sobre una mezcla del compuesto comercial **7** (6.0 g, 29.76 mmol) y K_3PO_4 (12.64 g, 59.50 mmol) en acetona (40 mL) a temperatura ambiente se adicionó yodometano (5.56 mL, 89.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se llevó a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida generando 6.34 g de **11** como un aceite incoloro (99% de rendimiento). R_f : 0.6 (*n*hexano:AcOEt, 3:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 6.65 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 158.2, 139.2, 118.3, 114.0, 55.5, 24.2.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}$ [M^+]: 213,9993. Experimental: 214.0065.

Ácido 2-Bromo-5-metoxiisoftálico (12).

Sobre una disolución de **11** (3 g, 13.94 mmol) en 150 mL de *t*-BuOH:H₂O (1:1) se adicionó una fracción de KMnO_4 (4.4 g, 27.89 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Entonces se llevó a temperatura ambiente para añadir una fracción adicional de KMnO_4 (4.4 g, 27.89 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se filtró en caliente y se eliminó el *t*-BuOH a vacío. El residuo resultante se acidificó empleando HCl concentrado, el precipitado blanco resultante se filtró a vacío y se secó en horno

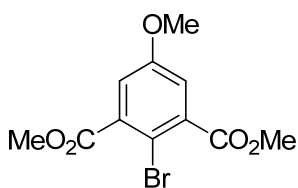
(<80 °C) durante 8 horas, generando 2.6 g de **12** como un sólido blanco (68% de rendimiento). R_f: 0.36 (AcOEt:MeOH, 1:1). P.f. 188-190 °C.

¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ = 6.76 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ = 168.3, 158.5, 116.7, 55.0.

EMAR (ESI) calculada para C₉H₇O₅Br [*M*⁺]: 273.9477. Experimental: 273.9471.

Ácido 2-Bromo-5-metoxiisoftálico dimetil éster (13).



Sobre una disolución a 0 °C de **12** (2 g, 7.27 mmol) en MeOH (35 mL) se añadieron lentamente 2 mL de H₂SO₄ concentrado y la mezcla se agitó a reflujo durante 12 horas. A continuación la disolución se vertió sobre 25 mL de H₂O a 0 °C y se extrajo tres

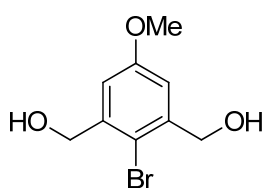
veces con AcOEt. La fase orgánica resultante se lavó sucesivamente con H₂O (15 mL x 2), 5% NaHCO₃ aq. (25 mL x 2), y 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente, generando 1.87 g de **13** como un sólido blanco (85% de rendimiento). R_f: 0.3 (*n*hexano: AcOEt, 5:1). P.f. 81-83 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.23 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.82 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.7, 158.2, 136.1, 118.0, 109.1, 55.8, 53.7.

EMAR (ESI) calculada para C₁₁H₁₁O₅Br [*M*⁺]: 301.9789. Experimental: 301.9784.

1,3-Bis(hidroxiometil)-5-metoxibromobenceno (14).



Sobre una disolución de **13** (1.5 g, 4.95 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C, se adicionó lentamente una disolución de LiBH₄ (0.237 g, 10.8 mmol) en THF (100 mL) y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Tras 8 horas agitando el crudo se hidrolizó con una

disolución acuosa de HCl 2 M, hasta alcanzar pH 6~7. A continuación se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt

como eluyente, generando 1.16 g de **13** como un sólido blanco (95% de rendimiento).

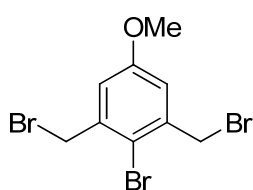
R_f: 0.17 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 153-154 °C.

¹H RMN (300 MHz, Acetona-d₆) δ = 7.12 (s, 2H), 4.65 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 4.45 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, Acetona-d₆) δ = 160.3, 143.2, 112.7, 111.1, 64.3, 55.7.

EMAR (ESI) calculada para C₉H₁₁O₃Br [*M*⁺]: 245.9892. Experimental: 245.9894.

2-Bromo-1,3-bis(bromometil)-5-metoxibenceno (**15**).



Sobre una disolución de **14** (1 g, 4.04 mmol) en 30 mL de THF anhidro se adicionó PPh₃ (4.24 g, 16.16 mmol). Tras 10 minutos agitando se enfrió la disolución a 0 °C y se adicionó NBS (3.6 g, 20.2 mmol). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y

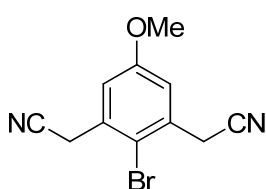
se agitó durante 8 horas, entonces se hidrolizó con H₂O y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente, generando 1.28 g de **15** como un sólido blanco (85% de rendimiento). R_f: 0.8 (*n*hexane:AcOEt, 3:1). P.f. 114-117 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.97 (s, 2H), 4.59 (s, 4H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.8, 139.3, 117.1, 114.8, 55.8, 34.0.

EMAR (ESI) calculada para C₉H₉Br₃O [*M*⁺]: 369.8204. Experimental: 369.8268.

2-Bromo-5-metoxi-1,3-diacetonitrilbenceno (**4**).



Sobre una disolución de **15** (1 g, 2.68 mmol) en MeCN:H₂O (7:1) (15 mL) se añadió éter 18-corona-6 (0.177 g, 0.67 mmol), NaCN (0.394 g, 8.04 mmol) y KI (0.026 g, 0.16 mmol) a temperatura ambiente. Tras 24 horas agitando se hidrolizó el crudo de

reacción con H₂O y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica

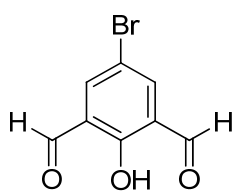
empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente, generando 0.483 g de **4** como un sólido blanco (68% de rendimiento). R_f : 0.43 (*n*hexano:AcOEt, 3:1). P.f. 102-104°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.09 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.13 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.7, 131.5, 119.7, 116.1, 111.3, 56.0, 25.0.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ [M^+]: 263.9898. Experimental: 263.9947.

2,6-Diformil-4-bromofenol (**17a**).



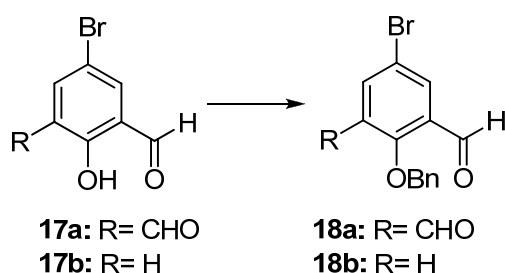
Sobre TFA (53 mL) en agitación se adicionó hexametilentetramina (16.2 g, 115.6 mmol). A continuación se añadió *p*-bromophenol comercial (**6**) (5 g, 28.9 mmol) y se agitó a 120 °C bajo atmósfera de argón durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se vertió HCl 4 N (300 mL) sobre la mezcla de reacción. Tras 2 horas agitando, el precipitado resultante se filtró a vacío, se disolvió en AcOEt, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. La cristalización en MeOH:H₂O generó 3.97 g de **17a** como un sólido amarillo (59% de rendimiento). R_f : 0.5 (*n*hexano:AcOEt, 3:1). P.f. 196-198 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 11.53 (s, 1H), 10.18 (s, 2H), 8.05 (s, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 191.2, 162.4, 139.9, 124.7, 112.3.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}_3$ [M^+]: 227.9422. Experimental: 227.9655.

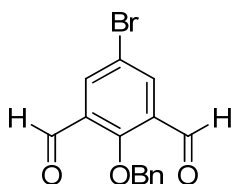
Bencilación de los fenoles **25** y **26**.



A una disolución del correspondiente benzaldehído de partida **17** (1 equiv.) en DMF (0.9 M) se le adicionó K_3PO_4 (2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadió bromuro de bencilo (1.2 equiv.) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Tras 8 horas la mezcla de reacción se hidrolizó con H_2O y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con Et_2O repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl,

se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

2-(Benciloxi)-5-bromoisoftaldehído (18a).



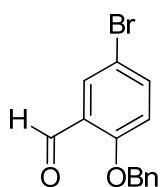
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 3 g de **17a** (13.1 mmol) generando 3.55 g de **18a** como un sólido blanco (85% de rendimiento). R_f : 0.50 (*n*hexano:AcOEt, 5:1). P.f. 82-84 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 10.15 (s, 2H), 8.17 (s, 2H), 7.41-7.29 (m, 5H), 5.17 (s, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 187.2, 162.2, 137.5, 134.0, 132.2, 129.8, 129.2, 129.2, 118.8, 82.2.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ [M^+]: 317.9891. Experimental: 317.9880.

2-(Benciloxi)-5-bromobenzaldehído (18b).



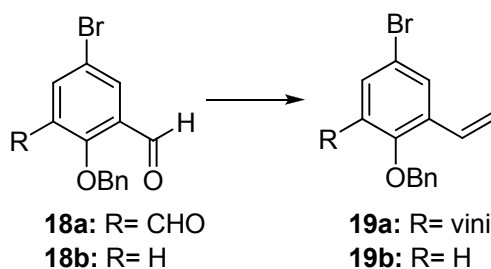
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 1 g del benzaldehído comercial **17b** (4.97 mmol) generando 1.18 g de **18b** como un sólido blanco (82% de rendimiento). R_f : 0.8 (*n*hexano:AcOEt, 3:1). P.f. 65-68 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 10.45 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.47-7.31 (m, 5H), 6.97-6.90 (m, 1H), 5.15 (s, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 187.4, 158.7, 138.3, 137.1, 134.3, 128.3, 128.2, 126.0, 118.7, 114.0, 71.4.

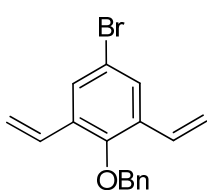
EMAR (ESI) calculada para $\text{NaC}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ [$M+\text{Na}^+$]: 312.9840. Experimental: 312.9835.

Obtención de los compuestos vinílicos 19.



Sobre una suspensión de MePh_3PBr y NaH en THF anhidro (0.15 M) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se adicionó lentamente el correspondiente compuesto **18** (1 equiv.). Tras 8 horas agitando la disolución se filtró, se lavó con H_2O y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano: AcOEt como eluyente.

2-(Benciloxi)-5-bromo-1,3-dietenilbenceno (**19a**).



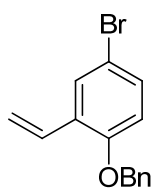
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general previo, partiendo de 0.5 g de **18a** (1.56 mmol), MePh_3PBr (1.7 g, 4.7 mmol), y NaH (0.298 g, 12.48 mmol), generando 0.207 g de **19a** como un aceite incoloro (42% de rendimiento). R_f : 0.85 (*n*hexano: AcOEt , 3:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.59 (s, 2H), 7.52-7.33 (m, 5H), 6.99 (dd, J = 17.7, 11.0 Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 17.7, 1.0 Hz, 2H), 5.36 (dd, J = 11.0, 1.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 152.9, 136.8, 133.8, 130.5, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 117.9, 116.7, 76.3.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.0385. Experimental: 315.0376.

1-(Benciloxi)-4-bromo-2-etenilbenceno (**19b**).

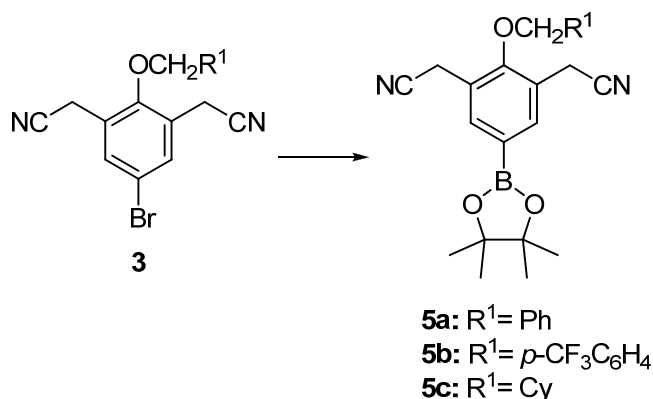


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.5 g de **18b** (1.72 mmol), MePh_3PBr (0.922 g, 2.58 mmol), y NaH (0.165 g, 6.88 mmol), generando 0.387 g de **19b** como un aceite incoloro (78% de rendimiento). R_f : 0.8 (*n*hexano: AcOEt , 3:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54-7.32 (m, 6H), 7.15 (dd, J = 17.8, 11.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 17.7, 1.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.1, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H).

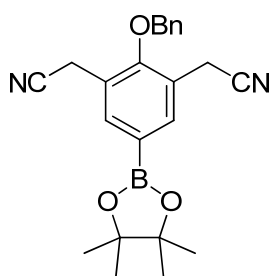
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 154.9, 136.6, 131.3, 130.5, 129.2, 128.6, 128.1, 127.3, 115.8, 114.2, 113.5, 70.5.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.0228. Experimental: 289.0221.

Preparación de los ésteres borónicos 5.

Una suspensión de **3** (1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (1.1 equiv.), AcOK (3 equiv.), PdCl₂(dppf) (10% mol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (0.15 M) se calentó por irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación del producto se realizó mediante cromatografía en columna *flash* de sílica gel empleando una mezcla de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

2-(Benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-diacetonitrilbenceno
(5a)



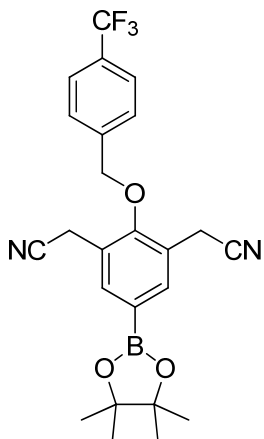
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.250 g de **3a** (0.64 mmol), generando 0.187 g de **5a** como un sólido blanco (66% de rendimiento). R_f: 0.53 (*n*-hexano:CH₂Cl₂:AcOEt, 10:10:1). P.f. 110-114 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (s, 2H), 7.40 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.92 (s, 4H), 1.83 (s, 12H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 156.9, 137.0, 135.6, 129.1, 128.2, 124.4, 117.7, 84.5, 25.1, 18.8.

EMAR (ESI) calculada para C₂₃H₂₆BN₂O₃ [M+H]⁺: 389.1958. Experimental: 389.0764.

5-[4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-2-[4-(trifluorometil)benciloxi]-1,3-diacetonitrilbenceno (**5b**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 0.284 g de **3b** (0.62 mmol), generando 0.195 g de **5b** como un sólido blanco (60% de rendimiento). R_f : 0.50 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 125-127 °C.

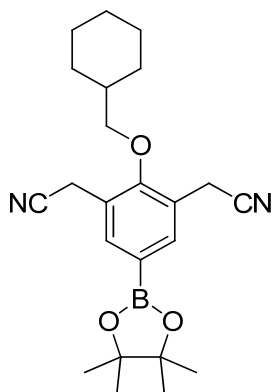
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.86 (s, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 1.35 (s, 12H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 156.7, 139.5, 137.2, 131.1, 130.6, 127.6, 125.8, 125.8, 124.2, 117.4, 84.4, 75.0, 24.8, 18.6.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ = -62.64.

HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$: 474,2176. Experimental: 474.2170.

[2-(Ciclohexilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-diacetonitrilbenceno (**5c**).

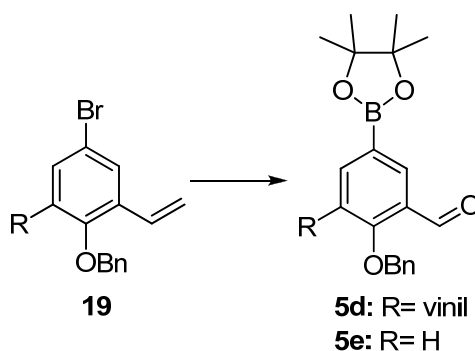


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 1 g de **3c** (2.89 mmol) generando 0.740 g de **5c** como un sólido blanco (65% de rendimiento). Separación mediante CCF condujo a mezcla con el sustrato de partida.

R_f : 0.58 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 106-108 °C.

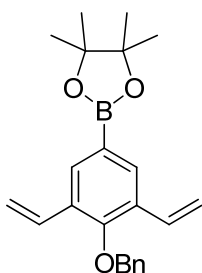
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.78 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.98-1.56 (m, 6H), 1.32-1.04 (m, 16H).

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BN}_3\text{O}_3$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$: 412.2771. Experimental: 412.2765.



Una suspensión de **19** (1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (1.1 equiv.), AcOK (3 equiv.), PdCl₂(dppf) (10% mol) en 1,4-dioxano (0.2 M) se calentó por irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación del producto se realizó mediante cromatografía en columna *flash* de sílica gel empleando una mezcla de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

2-[4-(Benciloxi)-3,5-dietenilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**5d**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.300 g de **19a** (0.95 mmol) generando 0.137 g de **5d** como un aceite incoloro (40% de rendimiento).

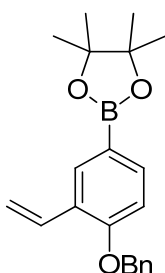
R_f: 0.5 (*n*hexano:AcOEt, 3:1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.96 (s, 2H), 7.53-7.32 (m, 5H), 7.07 (dd, *J* = 17.8, 11.1 Hz, 2H), 5.89 (dd, *J* = 17.8, 1.4 Hz, 2H), 5.33 (dd, *J* = 11.1, 1.3 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 1.39 (s, 12H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 156.5, 137.1, 132.8, 131.5, 131.2, 128.6, 128.2, 128.0, 115.8, 84.0, 75.9, 25.0.

EMAR (ESI) calculada para C₂₃H₂₈BO₃ [M+H]⁺: 363.2053. Experimental: 363.2126.

2-[4-(Benciloxi)-3-vinilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**5e**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.3 g de **19b** (1.04 mmol) generando 0.192 g de **5e** como un aceite incoloro (55% de rendimiento).

R_f: 0.7 (*n*hexano:AcOEt, 3:1).

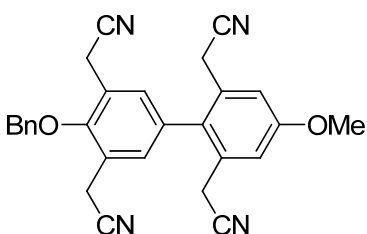
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.32 (m, 5H), 7.17 (dd, *J* = 17.8, 11.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 17.8, 1.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 1.39 (s, 11H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.4, 136.9, 136.0, 133.5, 131.5, 128.6, 128.0, 127.4, 126.5, 114.9, 111.5, 83.7, 70.0, 24.9.

EMAR (ESI) calculada para C₂₁H₂₆BO₃ [M+H]⁺: 337.1897. Experimental: 337.1970.

Obtención de los bifenilos 20.

Una suspensión del correspondiente bromuro de arilo (1 equiv.), **5a** (1.2 equiv.), AcOK (3 equiv.), PdCl₂(dppf) (6% mol) en DME (0.15 M) se calentó a 120 °C por irradiación de microondas. Tras 1-2 horas la disolución se filtró a través de Celite[®], se lavó con H₂O y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de nhexano:AcOEt como eluyente.

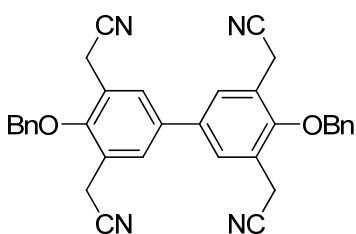
4'-Benciloxi-4-metoxibifenil-2,3',5',6-tetraacetoniitrilo (20a).

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 45 mg de **4** (0.17 mmol), calentando 2 horas por irradiación de microondas, generando 0.32 g de **20a** como un aceite incoloro (42% de rendimiento). R_f: 0.45 (*n*-hexano:AcOEt, 2:1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.42-7.38 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.39 (s, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.1, 154.5, 135.3, 134.1, 131.3, 131.1, 131.0, 129.3, 129.1, 128.3, 126.6, 117.2, 117.2, 114.5, 76.6, 75.1, 55.8, 24.9, 22.9, 18.9.

EMAR (ESI) calculada para C₂₈H₂₂N₄O₂ [M⁺]: 446.1743. Experimental: 446.1746.

4,4'-bis(Benciloxi)bifenil-3,3',5,5'-tetracetoniitrilo (20b).

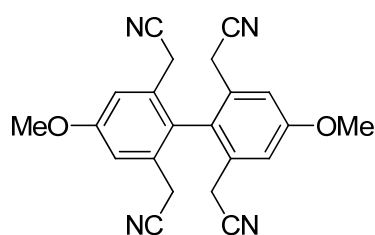
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 41 mg de **3a** (0.12 mmol) generando 0.27 g de **20b** como un sólido amarillo (44% de rendimiento). R_f: 0.37 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 145-147 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.43-7.35 (m, 10H), 7.17 (s, 4H), 5.11 (s, 4H), 3.82 (s, 8H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.5, 135.7, 132.4, 128.7, 128.4, 127.5, 116.4, 115.0, 70.6, 25.6.

EMAR (ESI) calculada para $C_{34}H_{26}N_4O_2 [M^+]$: 522.2106. Experimental: 522.2113.

4,4'-bis(Metoxi)bifenil-2,2',6,6'-tetracetonitrilo (20c).



Una suspensión de **4** (0.450 g, 1.31 mmol), K_3PO_4 (0.834 g, 3.93 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (3% mol. 32 mg, 0.04 mmol), en DME (6 mL) se calentó a 125 °C por irradiación de microondas. Tras 1 hora la disolución se filtró a través de Celite®, se lavó con H_2O y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente, generando 0.162 g de **20c** como un aceite marrón (84% de rendimiento). R_f : 0.33 (*n*hexano:AcOEt, 2:1).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.85-6.82 (m, 4H), 3.82 (s, 6H), 3.72 (s, 8H).

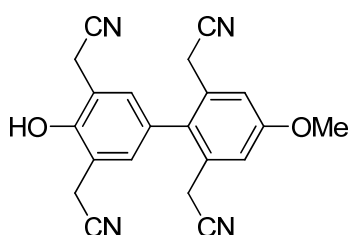
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.8, 132.5, 119.7, 117.5, 113.5, 55.6, 23.6.

EMAR (ESI) calculada para $C_{22}H_{18}N_4O_2 [M^+]$: 370,1430. Experimental: 370.1437.

Hidrogenólisis de los éteres bencílicos **20** para generar los alcoholes **21**.

El correspondiente derivado bencílico **20** (1 equiv.) se disolvió en AcOEt (0.03 M) y se adicionó Pd/C al 10%. La disolución se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 (1 atm.). Tras 20 minutos la mezcla se filtró, se lavó con AcOEt y se evaporó el disolvente a vacío para generar el producto deseado.

2,2',2'',2'''-(4'-Hidroxi-4-metoxibifenil-2,3',5',6-tetrail)tetraacetonitrilo (21a).



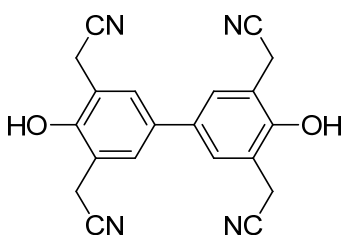
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 40 mg de **20a** (0.09 mmol) y Pd/C al 10% (0.25 equiv.), generando 32 mg de **21a** como un sólido amarillo (99% rendimiento). R_f : 0.28 (*n*hexano:AcOEt, 1:1). P.f. 184-187 °C.

^1H RMN (300 MHz, acetona- d_6) δ = 7.65 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (s, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, acetona- d_6) δ = 160.6, 153.2, 133.2, 131.9, 128.6, 121.6, 118.3, 114.7, 56.0, 22.8, 19.3.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_3$ [M^+]: 356.1273. Experimental: 356.1287.

2,2',2'',2'''-(4,4'-Dihidroxibifenil-3,3',5,5'-tetraail)tetraacetoneitrilo (21b).



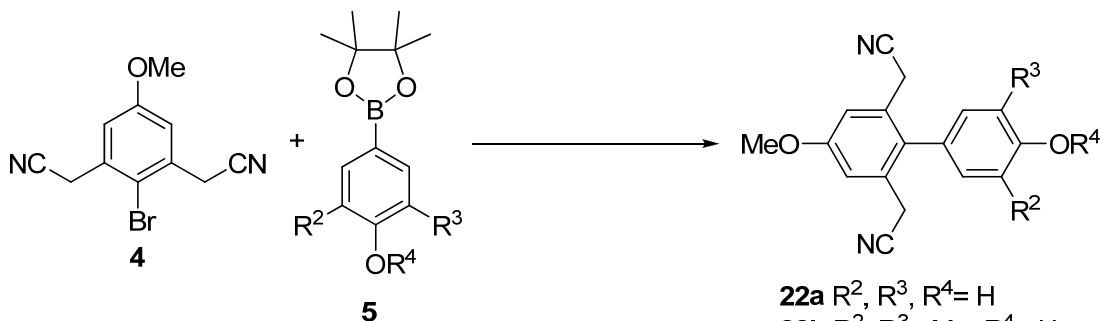
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 30 mg de **20b** (0.057 mmol) y Pd/C al 10% (0.5 equiv.), generando 19.6 mg de **21b** como un sólido amarillo (99% rendimiento). R_f : 0.23 (nhexano:AcOEt, 1:1). P.f. 162-165 °C.

^1H RMN (300 MHz, acetona- d_6) δ = 7.63 (s, 4H), 4.00 (s, 8H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 152.6, 133.8, 128.5, 121.4, 118.7, 19.3.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$: 360.1117. Experimental: 360.1624.

Preparación de los bifenilos 22.

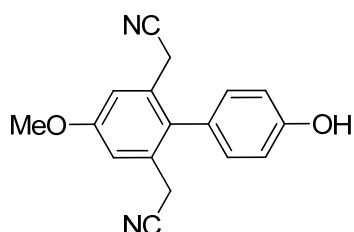


- 22a** $R^2, R^3, R^4 = \text{H}$
22b $R^2, R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{H}$
22c $R^2 = \text{OMe}, R^3, R^4 = \text{H}$
22d $R^2 = \text{vinil}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Bn}$
22e $R^2, R^3 = \text{vinil}, R^4 = \text{Bn}$
23a $R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{H}$
23b $R^2, R^3 = \text{Et}, R^4 = \text{H}$

Una suspensión del bromuro de arilo **4** (1 equiv.), el correspondiente ester borónico **5** (1.1 equiv.), K_3PO_4 (3 equiv.) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10% mol) en una mezcla MeCn:H $_2$ O (7:3) (0.15 M) se calentó a 120 °C por irradiación de microondas. Tras 30 minutos la disolución se filtró a través de Celite[®], se lavó con H $_2$ O y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 ,

se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

4'-Hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-diacetonitrilo (22a).



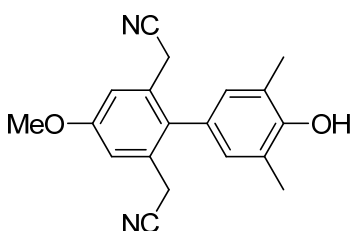
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 0.365 g del éster borónico comercial **5g** (1.66 mmol) generando 0.325 g de **22a** como un sólido blanco (78% de rendimiento). R_f : 0.42 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 183-185 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.03-6.8 (m, 6H), 6.35 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (s, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.4, 156.4, 133.3, 131.2, 130.7, 127.9, 117.8, 116.5, 114.2, 55.7, 22.7.

EMAR (ESI) Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 296.1399. Experimental: 296.1455.

3',5'-Dimetil-4'-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-diacetonitrilo (22b).



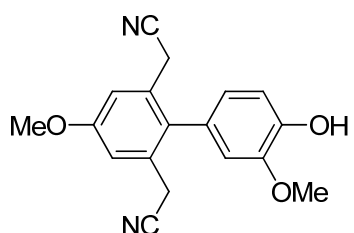
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.411 g del éster borónico comercial **5f** (1.66 mmol) generando 0.326 g de **22b** como un sólido blanco (71% de rendimiento). R_f : 0.50 (*n*hexano:EtOAc, 2:1). P.f. 179-183 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.04 (s, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (s, 4H), 2.27 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.5, 152.5, 133.5, 131.3, 129.4, 128.2, 124.4, 118.0, 113.9, 55.7, 22.7, 16.1.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 324.1368. Experimental: 324.1382.

4'-Hidroxi-3',4-dimetoxibifenil-2,6-diacetonitrilo (22c).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.415 g del éster borónico comercial **5h** (1.66 mmol) generando 0.370

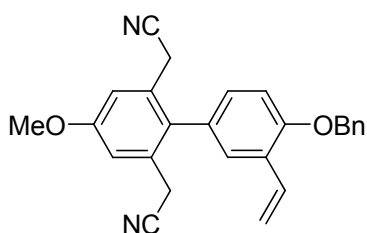
g de **22c** como un sólido blanco (80% de rendimiento). R_f: 0.4 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 190-195 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.11-6.98 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.85-3.75 (m, 6H), 3.45 (s, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.5, 147.1, 145.8, 133.4, 131.3, 128.1, 122.1, 117.9, 115.3, 114.1, 111.9, 56.1, 55.6, 22.6.

EMAR (ESI) calculada para C₁₈H₂₀N₃O₃[M+NH₄]⁺: 326.1505. Experimental: 326.1561

2,2'-[4'-(Benciloxi)-4-metoxi-3'-vinilbifenil-2,6-diil]diacetonitrilo (22d).



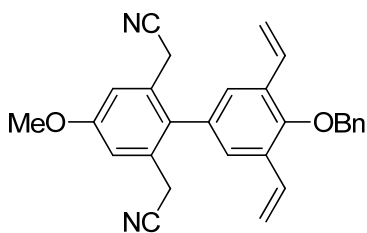
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 0.590 g del éster borónico **5e** (1.75 mmol) generando 0.263 g de **22d** como un aceite incoloro (38% de rendimiento). R_f: 0.2 (*n*hexano:EtOAc, 3:1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.52-7.32 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.20-6.99 (m, 5H), 5.79 (dd, *J* = 17.8, 1.3 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.6, 155.9, 136.7, 133.0, 131.4, 130.9, 129.7, 128.8, 128.7, 128.2, 128.1, 127.4, 117.8, 115.9, 114.0, 113.2, 70.5, 55.7, 22.7.

EMAR (ESI) calculada para C₂₆H₂₂N₂NaO₂ [M+Na]⁺: 417.1579. Experimental: 417.1573.

2,2'-[4'-(Benciloxii)-4-metoxi-3',5'-divinilbifenil-2,6-diil]diacetonitrilo (22e).



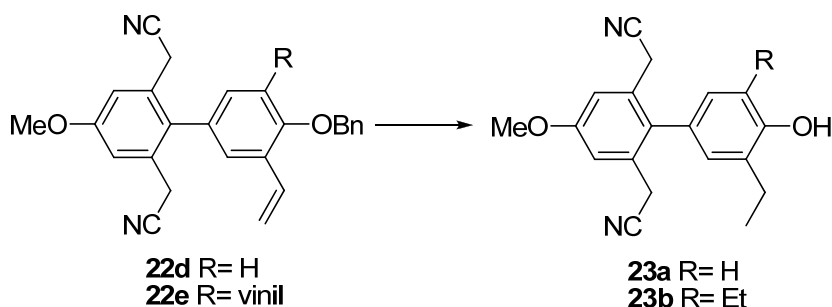
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 0.608 g del éster borónico **5d** (1.68 mmol) generando 0.193 g de **22e** como un aceite incoloro (27% de rendimiento). R_f: 0.3 (*n*hexano:AcOEt, 3:1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.57-7.37 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 7.18-7.04 (m, 4H), 5.81 (dd, *J* = 17.7, 0.8 Hz, 2H), 5.39 (dd, *J* = 11.2, 0.7 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (s, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.7, 153.8, 136.8, 133.0, 132.9, 132.6, 131.1, 130.9, 128.6, 128.3, 127.9, 126.7, 117.7, 116.8, 114.1, 76.2, 55.7, 22.8.

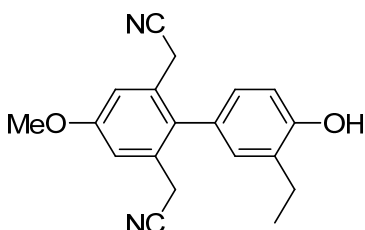
EMAR (ESI) calculada para $C_{28}H_{28}N_3O_2 [M+NH_4]^+$: 438.2182. Experimental: 438.2176.

Obtención de los fenoles **23** por hidrogenólisis.



Una mezcla del correspondiente compuesto bencílico **22** (1 equiv.) y $Pd(OH)_2$ al 20% (0.5 equiv.) en EtOH (0.1 M) a temperatura ambiente se agitó bajo atmósfera de H_2 (10 atm.). Tras 20 horas la mezcla se filtró, se lavó con AcOEt y el disolvente se evaporó a presión reducida para generar el producto deseado.

*2,2'-(3'-Etil-4'-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-diil)diacetónitrilo (**23a**).*



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 0.350 g de **22d** (0.89 mmol) generando 0.253 g de **23a** como un sólido blanco (93% rendimiento). R_f : 0.1

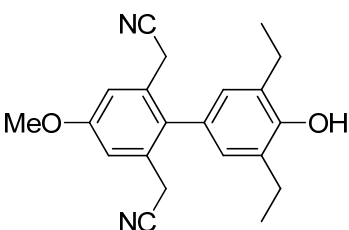
(*n*hexano:AcOEt, 3:1). P.f. 178-180 °C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.04 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.08-5.33 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.42 (s, 4H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.4, 154.0, 133.7, 131.6, 131.3, 130.1, 128.4, 127.9, 118.0, 116.0, 114.1, 55.7, 23.0, 22.8, 13.9.

EMAR (ESI) calculada para $C_{21}H_{26}N_3O_2 [M+NH_4]^+$: 324.1712. Experimental: 324.1707.

*2,2'-(3',5'-Dietil-4'-hidroxi-4-metoxibifenil-2,6-diil)diacetónitrilo (**23b**).*



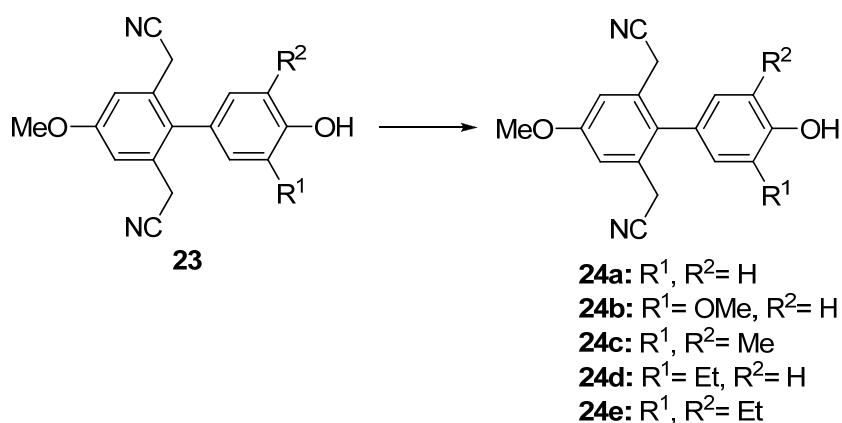
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.170 g de **22e** (0.40 mmol) generando 0.127 g de **23b** como un sólido blanco (95% rendimiento). R_f : 0.2 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 179-181 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.08 (s, 2H), 6.84 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.05 (s, 4H), 3.41 (q, 4H), 2.23 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.3, 151.5, 133.9, 131.2, 130.6, 128.2, 127.4, 118.0, 113.9, 55.7, 23.1, 22.7, 13.9.

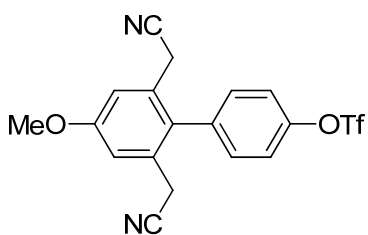
EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$: 352.2025. Experimental: 352.2020.

Procedimiento para la formación de los triflatos **24**.



Sobre una disolución a 0 °C del correspondiente fenol **22** ó **23** (1equiv) y piridina (2.5 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (0.2 M) se adicionó lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (1.2 equiv). Tras completar la adición la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Tras 90 minutos agitando, se diluyó con Et_2O , se hidrolizó con una disolución acuosa de HCl al 10%, se lavó con NaHCO_3 y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

*2',6'-Bis(cianometil)-4'-metoxibifenil-4-il trifluorometanosulfonato (**24a**).*



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 0.300 g de **14d** (1.1 mmol) generando 0.330 g de **15a** como un aceite incoloro (73% de rendimiento). R_f : 0.62 (*n*hexano:EtOAc, 2:1).

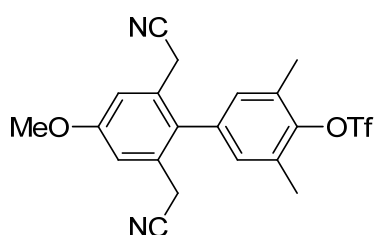
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.68-7.60 (m, 2H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.52 (s, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.3, 144.7, 137.2, 131.8, 122.8, 117.4, 114.6, 55.9, 22.9.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): δ = -72.8.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3\text{S}$ [M^+]: 410.0548. Experimental: 410.0553.

2',6'-Bis(cianometil)-4'-metoxi-3,5-dimetilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (24b).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de 0.3 g de **22b** (0.98 mmol) generando 0.370 g de **24b** como un aceite incoloro (86% de rendimiento). R_f : 0.60 (*n*hexano: AcOEt, 2:1).

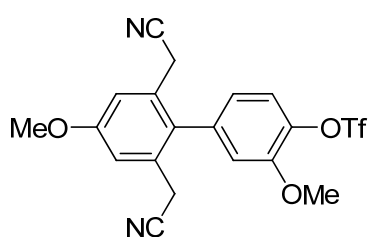
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.05 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (s, 4H), 2.43 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 93.7, 91.1, 89.0, 88.4, 88.0, 87.9, 85.2, 84.6, 72.9, 66.3, 65.2.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ = -73.35.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M^+]: 438.0861. Experimental: 438.0873.

2',6'-Bis(cianometil)-3,4'-dimetoxibifenil-4-il trifluorometanosulfonato (24c).



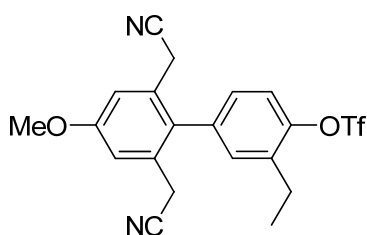
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 0.3 g de **22a** (0.97 mmol) generando 0.393 g de **24c** como un aceite incoloro (93% de rendimiento). R_f : 0.7 (*n*hexano:AcOEt, 2:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.36 (d, J = 8.9, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.82 - 6.27 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (s, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.1, 152.1, 138.7, 137.9, 131.8, 130.9, 123.6, 121.7, 117.5, 114.6, 114.5, 56.5, 55.7, 22.6.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): δ = -73.7.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ [M^+]: 440.0654. Experimental: 440.0702.

2',6'-Bis(cianometil)-3-etil-4'-metoxibifenil-4-il trifluorometanosulfonato (24d).

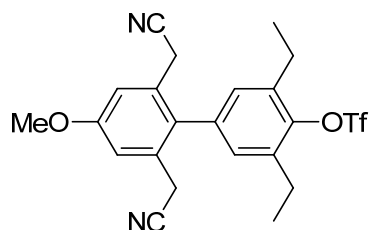
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 0.258 g de **23a** (0.84 mmol) generando 0.305 g de **24d** como un aceite incoloro (83% de rendimiento). R_f : 0.40 (*n*hexano:AcOEt, 3:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (s, 4H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.1, 147.9, 138.4, 137.0, 131.8, 131.7, 131.0, 128.7, 122.6, 120.8, 117.4, 116.6, 114.5, 55.8, 23.2, 22.8, 13.9.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ = -74.27.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$: 456.1200. Experimental: 456.1199.

2',6'-Bis(cianometil)-3,5-dietil-4'-metoxibifenil-4-il trifluorometanosulfonato (24e).

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de 0.145 g de **23b** (0.43 mmol) generando 0.122 g de **24e** como un aceite incoloro (61% de rendimiento).

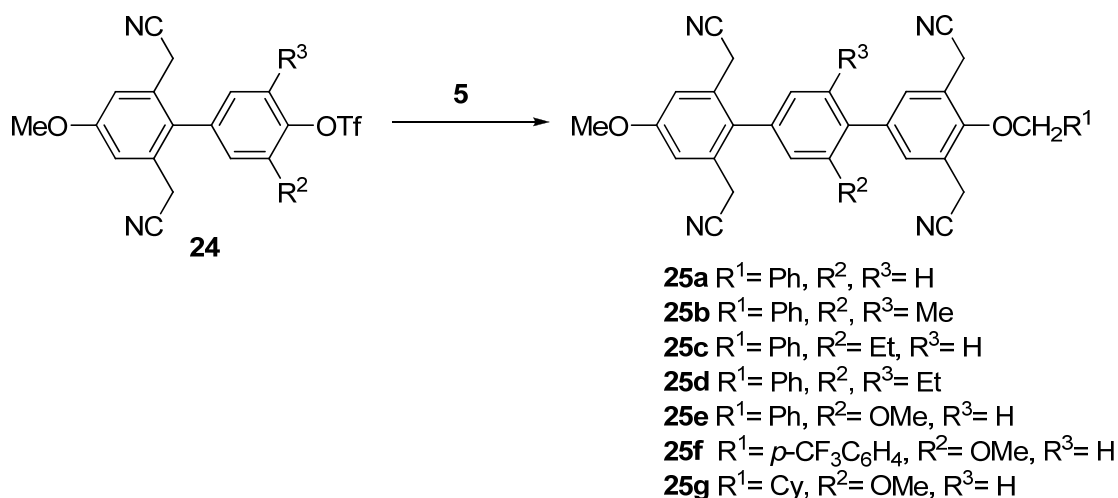
R_f : 0.50 (*n*hexano: AcOEt, 3:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.06 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.37 (s, 4H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

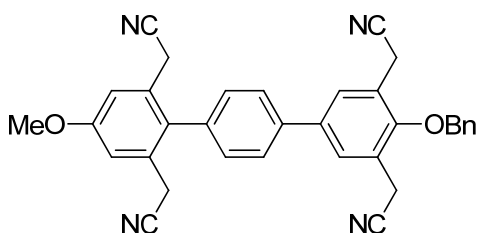
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 160.0, 145.6, 139.0, 137.0, 132.1, 130.9, 130.9, 129.1, 120.8, 117.5, 116.6, 114.4, 55.7, 23.5, 22.8, 13.9.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ = -73.35.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$: 484.1518. Experimental: 484.1512.

Procedimiento general para la obtención de los terfenilos **25**.

Una suspensión del correspondiente éster borónico **5** (1.2 equiv.), el triflato **24** (1 equiv.), K₃PO₄ (3 equiv.) y PdCl₂(dppf) (10% mol) en una mezcla MeCN:H₂O (7:3) (0.15 M) se calentó a 120 °C por irradiación de microondas. Tras 30 minutos la disolución se filtró a través de Celite®, se lavó con H₂O y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

*2,2',2'',2'''-[4''-(Benciloxi)-4-metoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-**tetrail]tetraacetitrilo (**25a**).*

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de del éster borónico **5a** y el triflato **24a**, generando **25a** como un sólido amarillo (38% de rendimiento). R_f: 0.17

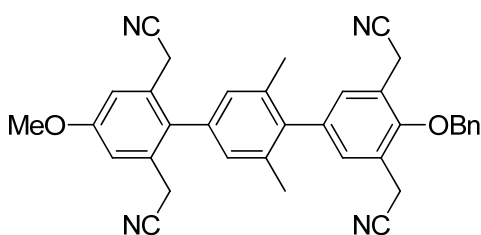
(*n*hexano:CH₂Cl₂:AcOEt, 10:10:1). P.f. 184-186 °C.

¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ = 7.74-7.67 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 4H), 3.44 (s, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ = 159.8, 153.9, 139.3, 137.9, 136.2, 135.4, 132.5, 132.5, 130.9, 130.1, 129.1, 129.1, 128.7, 128.2, 128.2, 125.5, 117.5, 117.4, 114.2, 76.6, 55.6, 22.7, 18.9.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ [M^+]: 522.2056. Experimental: 522.2060.

2,2',2'',2'''-[4''-(Benciloxi)-4-metoxi-3',5'-dimetil-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraacetonitrilo (**25b**).



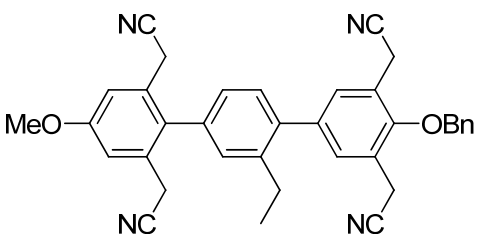
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de del éster borónico **5a** y el triflato **24b**, generando **25b** como un sólido blanco (20% de rendimiento). R_f : 0.26 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 182-185 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.52-7.40 (m, 5H), 7.33 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.08 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.6, 153.1, 139.8, 138.0, 137.4, 136.1, 135.6, 133.1, 130.9, 130.6, 129.1, 129.1, 128.4, 128.1, 125.3, 117.8, 117.6, 113.9, 76.4, 55.7, 22.8, 21.0, 18.9.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ [M^+]: 550.2369. Experimental: 550.2393.

2,2',2'',2'''-[4''-(Benciloxi)-3'-etil-4-metoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraacetonitrilo (**25c**).



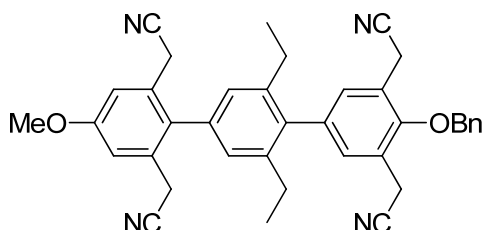
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de del éster borónico **5a** y el triflato **24d**, generando **25c** como un sólido blanco (32% de rendimiento). R_f : 0.38 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 170-172 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.48 (s, 2H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 5H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.04 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 3.46 (s, 4H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.6, 153.3, 143.0, 139.6, 138.7, 136.4, 135.6, 133.0, 131.0, 130.9, 130.6, 129.8, 129.1, 129.0, 128.1, 126.7, 124.8, 117.7, 117.6, 114.0, 76.4, 55.7, 26.2, 22.7, 18.9, 15.5.

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 568.2713. Experimental: 568.2707.

2,2',2'',2'''-[4''-(Benciloxi)-3',5'-dietil-4-metoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraacetonitrilo (**25d**).



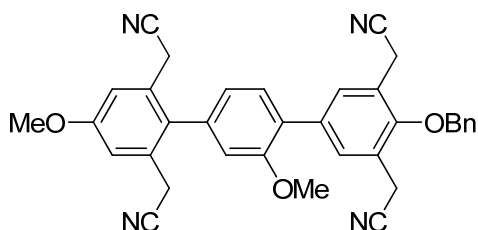
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo de del éster borónico **5a** y el triflato **24e**, generando **25d** como un sólido blanco (22% de rendimiento). R_f : 0.40 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 169-171 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.48-7.38 (m, 5H), 7.36 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 4H), 3.48 (s, 4H), 2.35 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 6H)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.7, 153.1, 143.6, 138.8, 137.6, 136.6, 135.6, 133.6, 131.0, 131.0, 129.2, 129.1, 128.2, 126.7, 125.0, 117.9, 117.5, 114.1, 76.4, 55.8, 27.0, 24.9, 22.9, 19.0, 15.5

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{KN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 617.2319. Experimental: 617.2313.

2,2',2'',2'''-[4''-(Benciloxi)-3',4-dimetoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraacetonitrilo (**25e**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de del éster borónico **5a** y el triflato **24c** generando **25e** como un sólido amarillo (30% de rendimiento). R_f : 0.2

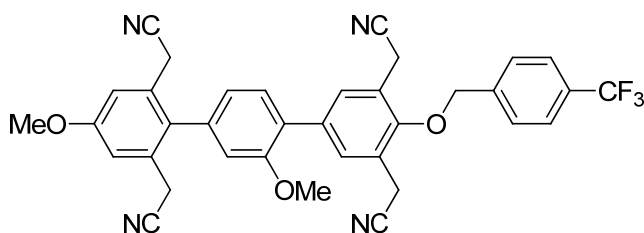
(*n*hexano/ CH_2Cl_2 /AcOEt, 10:10:1). P.f. 194-196 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.65 (2, 2H), 7.49-7.40 (m, 6H), 7.08 (s, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.49 (s, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.8, 153.9, 139.3, 137.9, 136.2, 135.4, 132.5, 132.5, 130.9, 130.1, 129.1, 129.1, 128.7, 128.2, 128.2, 125.5, 117.5, 117.4, 114.2, 55.7, 55.6, 22.7, 18.9.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$: 552.2161 [M^+]. Experimental: 552.2184.

2,2',2'',2'''-[3',4-Dimetoxi-4''-{[4-(trifluorometil)bencil]ox}-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraacetonitrilo (**25f**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de del éster borónico **5b** y el triflato **24c**, generando **25f** como un sólido

blanco (22% de rendimiento). R_f : 0.24 (*n*hexano:AcOEt, 2:1). P.f. 190-193 °C.

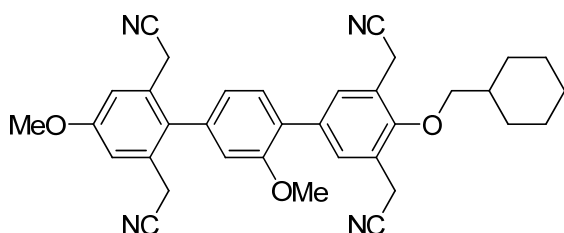
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.68 (s, 2H), 7.68 (dd, J = 30.5, 8.1 Hz, 4H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.89-6.80 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 4H), 3.48 (s, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.9, 157.1, 153.5, 139.8, 138.0, 135.8, 133.0, 131.7, 131.6, 131.0, 128.5, 127.7, 126.1, 124.5, 122.2, 121.8, 117.8, 117.5, 114.4, 112.6, 75.2, 56.0, 55.8, 22.8, 19.1.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ = -62.63.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ [M^+]: 620.2035. Experimental: 620.2044.

2,2',2'',2'''-[4''-(ciclohexilmetoxi)-3',4-dimetoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraacetonitrilo (**25g**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de del éster borónico **5c** y el triflato **24c**, generando **25g** como un sólido blanco (20% de

rendimiento). R_f : 0.31 (*n*hexano:AcOEt, 3:1). P.f. 201-202 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.64 (s, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 4H), 3.67 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.48 (s, 4H), 1.96–1.72 (m, 6H), 1.43-1.11 (m, 5H).

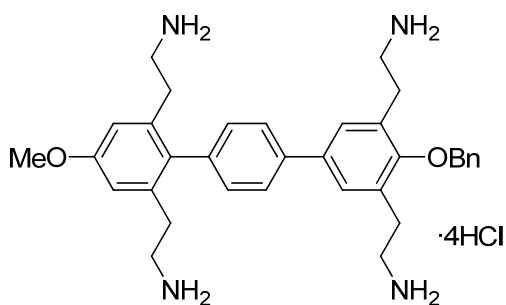
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 159.9, 157.1, 153.8, 137.8, 135.0, 133.0, 131.7, 131.1, 131.0, 128.8, 124.3, 121.7, 117.8, 117.7, 114.3, 112.5, 79.8, 55.9, 55.8, 38.8, 29.8, 26.4, 25.8, 22.8, 18.7.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ [M^+]: 558.2631 Experimental: 558.2667.

Procedimiento general para la reducción de los grupos nitrilo.

Sobre una disolución del nitrilo correspondiente (1 equiv.) en THF anhidro (0.05 M) se adicionó complejo de $\text{BH}_3:\text{THF}$ 1 M (12 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmosfera de N_2 . Tras 5 días agitando se añadió HCl 4 M en dioxano (16 equiv.) y se agitó durante 2 horas a reflujo. A continuación se hidrolizó el crudo de reacción con H_2O y se lavó repetidas veces con CH_2Cl_2 . La fase acuosa se llevó a sequedad a presión reducida, el sólido recuperado se disolvió en MeOH y se precipitó el clorhidrato empleando Et_2O .

2,2',2'',2'''-[4''-(Benciloxi)-4-metoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraetanamina clorhidrato (2a).



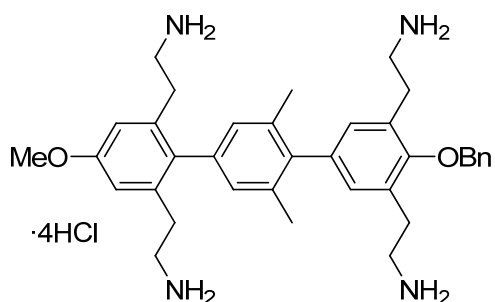
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **25a**, generando **2a** como un sólido blanco (rendimiento del 30%). R_f : 0 (MeOH). P.f. > 300 °C.

^1H RMN (300, $\text{D}_2\text{O}+\text{MeOD}$) δ = 7.82-7.79 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 7H), 7.38-7.35 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.99-2.95 (m, 4H), 2.81-2.75 (m, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{MeOD}$) δ = 159.9, 155.6, 142.1, 139.6, 137.1, 136.7, 135.2, 134.3, 131.4, 129.5, 128.9, 128.3, 128.2, 125.6, 111.2, 73.9, 56.0, 42.0, 34.9, 30.5.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_2$ [$M+\text{H}$] $^+$: 539.3386. Experimental: 539.3358.

2,2',2'',2'''-[4''-(Benciloxi)-4-metoxi-3',5'-dimetil-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraetanamina clorhidrato (**2b**).



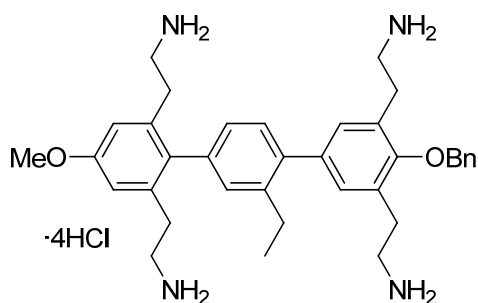
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **25b** generando **2b** como un sólido blanco (rendimiento del 32%). R_f: 0 (MeOH). P.f. >300 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = δ 7.60-7.32 (m, 5H), 7.02 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.08-2.92 (m, 8H), 2.84-2.82 (m, 4H), 2.71-2.62 (m, 4H), 2.09 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = δ 180.4, 160.4, 155.9, 141.4, 139.4, 139.3, 138.7, 137.5, 135.7, 133.7, 131.3, 130.1, 129.6, 129.3, 129.1, 129.1, 114.4, 77.0, 62.4, 55.8, 42.6, 42.4, 35.7, 32.6, 24.3, 21.2.

EMAR (ESI) calculada para C₃₆H₄₇N₄O₂ [M+H]⁺: 567.3699. Experimental: 567.3653.

2,2',2'',2'''-[4''-(Benciloxi)-3'-etil-4-metoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraeanamina clorhidrato (**2c**).



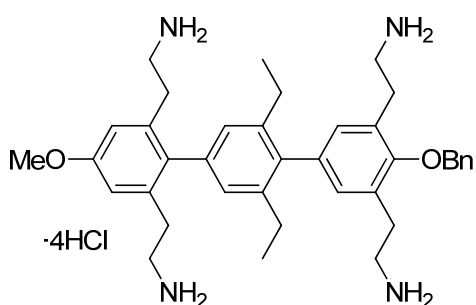
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo del nitrilo **25c** generando **2c** como un sólido blanco (rendimiento del 43%). R_f: 0 (MeOH). P.f. 282-286 °C.

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ = 7.62-7.50 (m, 5H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.37-3.25 (m, J = 7.3 Hz, 4H), 3.21-3.01 (m, J = 16.2, 8.7 Hz, 8H), 2.93-2.79 (m, 4H), 2.72 (q, J = 15.0, 7.5 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, D₂O) δ = 158.5, 153.9, 142.7, 139.6, 138.5, 137.8, 137.0, 136.0, 134.9, 130.8, 130.6, 130.4, 129.3, 129.2, 129.1, 127.3, 114.3, 76.6, 61.6, 55.7, 40.0, 39.8, 39.6, 31.4, 28.2, 28.0, 25.9, 15.3.

EMAR (ESI) calculada para C₃₆H₄₇N₄O₂ [M+H]⁺: 567.3699. Experimental: 567.3694.

2,2',2'',2'''-[4''-(benciloxi)-3',5'-dietil-4-metoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraetanamina clorhidrato (**2d**).



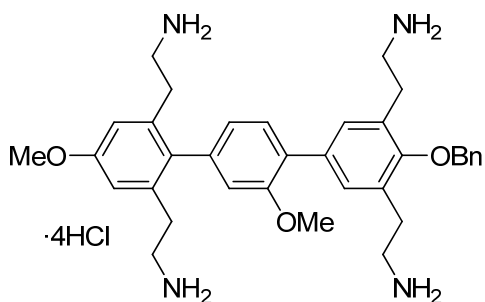
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **25d** generando **2d** como un sólido blanco (rendimiento del 20%). R_f: 0 (MeOH). P.f. 287-291 °C.

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ = 7.62-7.50 (m, 5H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.37-3.25 (m, *J* = 7.3 Hz, 4H), 3.21-3.01 (m, *J* = 16.2, 8.7 Hz, 8H), 2.93-2.79 (m, 4H), 2.72 (q, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 4H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, D₂O) δ = 158.5, 153.9, 142.7, 139.6, 138.5, 137.8, 137.0, 136.0, 134.9, 130.8, 130.6, 130.4, 129.3, 129.2, 129.1, 127.3, 114.3, 76.6, 61.6, 55.7, 40.0, 39.8, 39.6, 31.4, 28.2, 28.0, 25.9, 15.3.

EMAR (ESI) calculada para C₃₈H₅₁N₄O₂ [*M*+H]⁺: 595.4012. Experimental: 595.3956.

2,2',2'',2'''-[4''-(benciloxi)-3',4-dimetoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrail]tetraetanamina clorhidrato (**2e**).



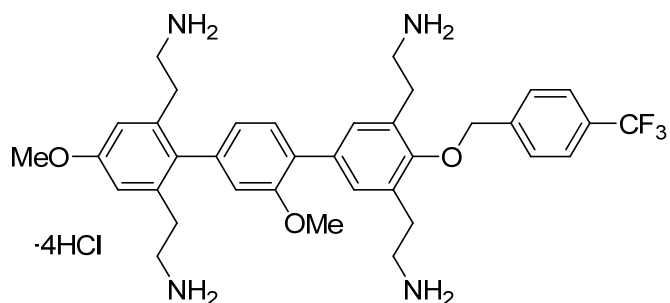
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **25e** generando **2e** como un sólido blanco (rendimiento del 36%). R_f: 0 (MeOH). P.f. >300 °C.

¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ = 7.55-7.34 (m, 8H), 6.93-6.82 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, 4H), 3.11-3.08 (m, 4H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.81-2.72 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = δ 161.8, 160.6, 155.9, 142.9, 142.6, 137.1, 134.8, 133.0, 129.5, 128.6, 128.3, 128.2, 127.9, 124.0, 123.0, 112.6, 111.4, 73.9, 56.8, 56.0, 42.0, 34.9, 30.5.

EMAR (ESI) calculada para C₃₅H₄₅N₄O₃ [*M*+H]⁺: 569.3492. Experimental: 569.3486.

2,2',2'',2'''-{3',4-Dimetoxi-4''-[4-(trifluorometil)bencil]oxi}-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrayl}tetraetanamina chorhidrato (**2f**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **25f** generando **2f** como un sólido blanco (rendimiento del 47%). R_f:

0 (MeOH). P.f. 280-284 °C.

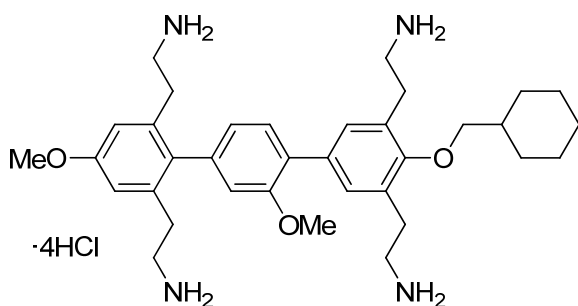
¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ = 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 3H), 7.15-6.94 (m, J = 23.9, 12.6 Hz, 4H), 5.17 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 3.11 (dd, J = 16.8, 8.1 Hz, 8H), 2.95-2.79 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, D₂O) δ = 158.6, 156.1, 154.2, 140.3, 139.4, 136.9, 135.1, 134.5, 131.0, 130.9, 130.6, 128.8, 128.5, 125.8, 122.9, 114.1, 113.6, 75.6, 61.6, 55.9, 55.6, 40.0, 39.8, 31.3, 27.9.

¹⁹F RMN (282 MHz, D₂O) δ = -62.27.

EMAR (ESI) calculada para C₃₆H₄₃F₃N₄O₃ [M+H]⁺: 637.3366. Experimental: 637.3304.

2,2',2'',2'''-[4''-(Ciclohexilmetoxi)-3',4-dimetoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-2,3'',5'',6-tetrayl}tetraetanamina clorhidrato (**2g**).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo del nitrilo **25g** generando **2g** como un sólido blanco (rendimiento del 42%). R_f: 0 (MeOH). P.f. 292-296 °C.

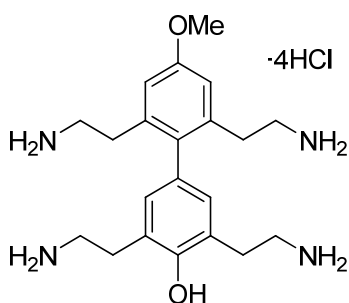
¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ = 7.54 (s, 3H), 7.16-6.83 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.49-3.34 (m, 4H), 3.25-2.99 (m, 8H), 2.98-2.79 (m, 4H), 2.04-1.76 (m, 5H), 1.46-1.17 (m, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, D₂O) δ = 130.9, 130.5, 128.5, 122.9, 114.1, 113.5, 80.4, 61.6, 55.9, 55.5, 40.0, 39.8, 38.1, 31.2, 29.4, 27.8, 27.7, 26.0, 25.4.

EMAR (ESI) calculada para C₃₅H₅₁N₄O₃ [M+H]⁺: 575.3961. Experimental: 575.3898.

Los nitrilos **1b-d**, **26** y **27** fueron reducidos empleando el procedimiento general descrito previamente.

2',3,5,6'-Tetrakis(2-aminoetil)-4'-metoxibifenil-4-ol clorhidrato (1d).



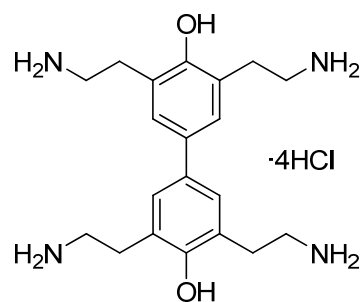
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **21a**, generando **1d** como un sólido blanco (rendimiento del 15%). R_f : 0 (MeOH). P.f. > 300 °C.

^1H RMN(300 MHz, MeOD) δ = 7.65 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.26-3.23 (m, 4H), 3.08-3.04 (m, 4H), 2.98-2.93 (m, 4H), 2.75-2.69 (m, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ = 155.9, 155.5, 142.5, 135.1, 131.5, 125.9, 123.0, 111.3, 56.0, 42.0, 34.9, 30.1.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ $[M+H]^+$: 373.2604. Experimental: 373.2697.

3,3',5,5'-Tetrakis(2-aminoetil)bifenil-4,4'-diol clorhidrato (1b).



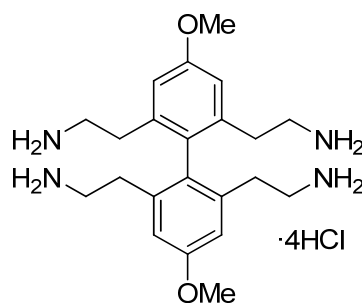
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **21b**, generando **1b** como un sólido blanco (rendimiento del 12%). R_f : 0 (MeOH). P.f. > 300 °C.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ = 7.47(s, 4H), 3.08-3.25 (m, 8H), 2.80-3.05 (m, 8H).

^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ = 151.5, 133.5, 128.0, 126.3, 39.4, 28.2.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ $[M+H]^+$: 359.2447. Experimental: 359.2440.

2,2',2'',2'''-(4,4'-Dimetoxibifenil-2,2',6,6'-tetraol)tetraetanamina clorhidrato (1c).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **20c**, generando **1c** como un sólido marrón (rendimiento del 40%). R_f : 0 (MeOH). P.f. 268-271 °C.

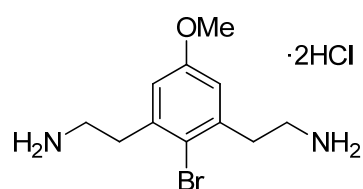
^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ = 6.89 (s), 3.87 (s, 6H), 3.32-

3.28 (m, 8H), 3.03-3.00 (m, 8H).

^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ = 161.5, 142.6, 122.8, 113.4, 55.7, 44.1, 40.1.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 387.2760. Experimental: 387.2752.

2,2'-(2-Bromo-5-metoxi-1,3-fenilen)dietanamina clorhidrato (26).



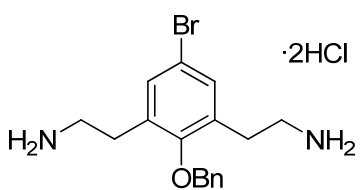
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **4**, generando **26** como un sólido blanco (rendimiento del 52%). R_f : 0.1 (MeOH). P.f. 260-263 °C.

^1H RMN(300 MHz, D_2O) δ = 6.99 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.39-3.12 (m, 8H).

^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ = 158.4, 138.2, 116.9, 115.8, 55.6, 39.0, 34.3.

EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.0603. Experimental: 273.0628.

2,2'-[2-(Benciloxi)-5-bromo-1,3-fenilen]dietanamina clorhidrato (27).



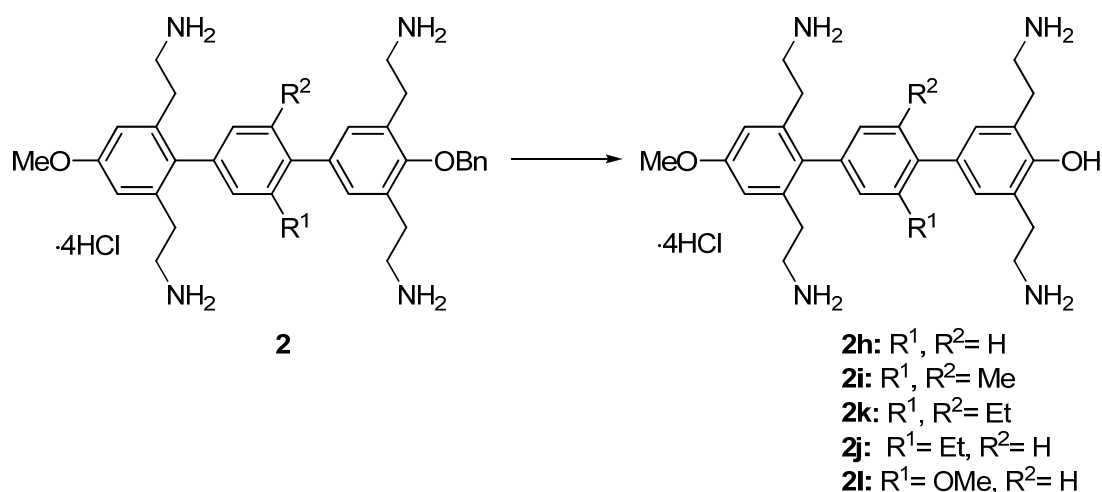
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo del nitrilo **3a**, generando **27** como un sólido blanco (rendimiento del 58%). R_f : 0.2 (MeOH). P.f. 245-258 °C.

^1H RMN(300 MHz, D_2O) δ = 5.51 (m, 6H), 5.01 (s, 2H), 3.21 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ = 155.3, 137.6, 133.8, 129.9, 129.8, 129.7, 115.6, 76.2, 40.1, 34.5.

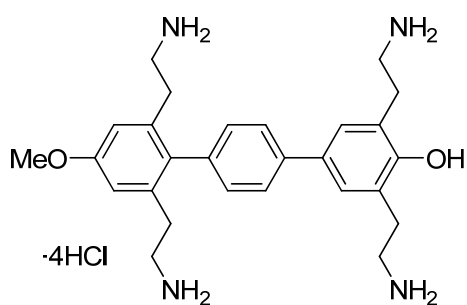
EMAR (ESI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.0916. Experimental: 349.0927.

Procedimiento general para la hidrogenólisis de la agrupación bencílica de los compuestos **2**.



El correspondiente clorhidrato bencilado **2** (1 equiv.) se disolvió en MeOH (0.03M) y se adicionó Pd/C 10% (10% mol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ (1 atm.). Tras 1 hora agitando, la suspensión se filtró, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida generando el producto deseado.

*2'',3,5,6''-Tetrakis(2-aminoetil)-4''-metoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-4-ol clorhidrato (**2h**).*



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **2a**, generando **2h** como un sólido blanco (rendimiento del 99%). R_f: 0 (MeOH). P.f. >300 °C.

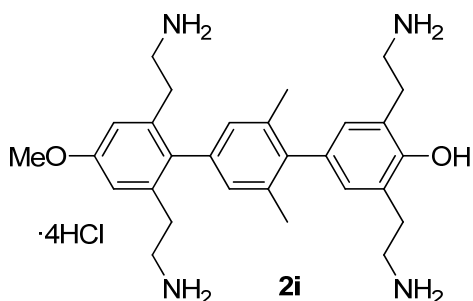
¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ = 7.82-7.79 (d, 2H),

7.57 (s, 2H), 7.38-7.35 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.99-2.95 (m, 4H), 2.81-2.75 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ = 156.8, 155.6, 142.1, 142.1, 139.6, 136.7, 135.2, 131.4, 131.4, 130.9, 129.5, 124.4, 121.8, 111.2, 56.0, 42.0, 34.9, 30.1.

EMAR (ESI) calculada para $C_{27}H_{37}N_4O_2$ $[M+H]^+$: 449.2917. Experimental: 449.2903.

2'',3,5,6''-Tetrakis(2-aminoetil)-4''-metoxi-2',6'-dimetil-(1,1':4',1''-terfenil)-4-ol clorhidrato (2i).



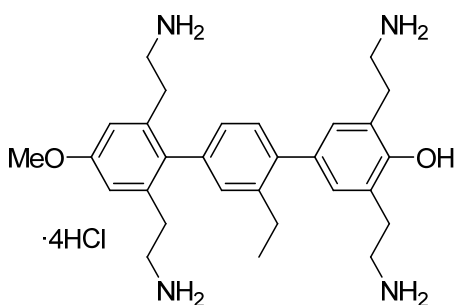
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **2b**, generando **2i** como un sólido blanco (rendimiento del 99%). R_f : 0 (MeOH). P.f. >300 °C.

1H RMN (300 MHz, MeOD) δ = δ 7.13 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.75 (d, J = 3.8 Hz, 5H), 3.81 (s, 3H), 2.99 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.85 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.77-2.64 (m, 4H), 2.64-2.50 (m, 4H), 2.05 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ = 160.1, 155.9, 142.1, 140.1, 139.3, 137.6, 135.9, 132.1, 131.1, 130.1, 129.0, 128.4, 114.0, 66.9, 58.3, 55.7, 43.5, 42.8, 42.7, 37.6, 35.1, 21.3, 18.4, 15.4.

EMAR (ESI) calculada para $C_{29}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$: 478.3230. Experimental: 478.3169.

2'',3,5,6''-Tetrakis(2-aminoetil)-2'-etil-4''-metoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-4-ol clorhidrato (2j).



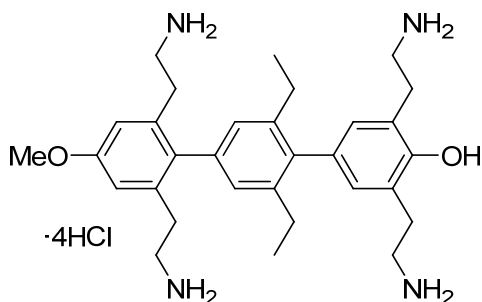
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del nitrilo **2c**, generando **2j** como un sólido blanco (rendimiento del 99%). R_f : 0 (MeOH). P.f. >300 °C.

1H RMN (300 MHz, D_2O) δ = 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 4H), 3.13-3.02 (m, 4H), 2.93-2.80 (m, 4H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ = 158.5, 151.3, 142.8, 139.8, 137.5, 137.0, 134.9, 130.7, 130.5, 130.4, 127.3, 125.7, 114.2, 61.6, 55.7, 49.0, 40.0, 39.6, 31.4, 28.2, 27.9, 25.8, 15.2.

EMAR (ESI) calculada para $C_{29}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$: 477.3230. Experimental: 477.3224.

2'',3,5,6''-Tetrakis(2-aminoetil)-2',6'-dietil-4''-metoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-4-ol clorhidrato (2k).



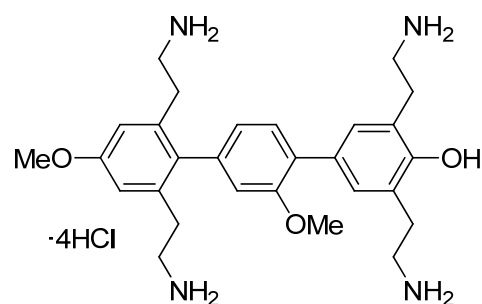
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo del nitrilo **2d**, generando **2k** como un sólido blanco (rendimiento del 99%). R_f: 0 (MeOH). P.f. >300 °C.

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ = 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 4H), 3.13-3.02 (m, 4H), 2.93-2.80 (m, 4H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, D₂O) δ = 158.5, 151.3, 142.8, 139.8, 137.5, 137.0, 134.9, 130.7, 130.5, 130.4, 127.3, 125.7, 114.2, 61.6, 55.7, 49.0, 40.0, 39.6, 31.4, 28.2, 27.9, 25.8, 15.2.

EMAR (ESI) calculada para C₃₁H₄₅N₄O₂ [M+H]⁺: 505.3543. Experimental: 505.3478.

2'',3,5,6''-Tetrakis(2-aminoetil)-2',4''-dimetoxi-(1,1':4',1''-terfenil)-4-ol clorhidrato (2l).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente, partiendo del nitrilo **2e**, generando **2l** como un sólido blanco (rendimiento del 99%). R_f: 0 (MeOH). P.f. >300 °C.

¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ = 7.38-7.35 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.72-2.81 (m, 4H), 2.92-3.01 (m, 4H), 3.08-3.11 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 4H).

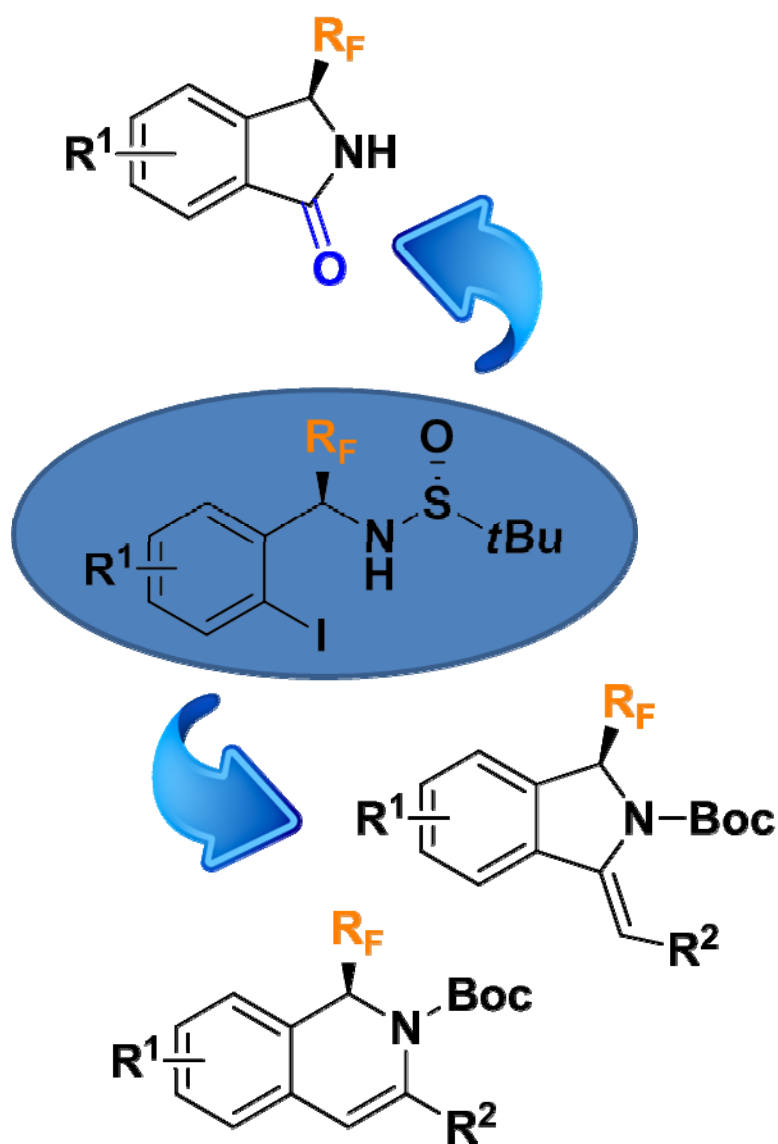
¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ = 161.8, 157.8, 155.9, 142.9, 142.6, 134.8, 128.5, 128.4, 127.9, 124.0, 121.9, 121.0, 112.6, 111.4, 56.8, 56.0, 42.0, 34.9, 30.1.

EMAR (ESI) calculada para C₂₈H₃₉N₄O₃ [M+H]⁺: 479.3022. Experimental: 479.2965.

Capítulo 2

Síntesis de heterociclos nitrogenados fluorados enantioméricamente enriquecidos

2



2.0. Introducción General

Los compuestos heterocíclicos constituyen, sin duda, una de las familias más importantes y variadas de la química orgánica. Muchos heterociclos son utilizados a menudo como *building blocks* en síntesis orgánica, pequeños fragmentos esenciales que se ensamblan para formar estructuras más complejas. Aproximadamente, un 70% de todos los fármacos y compuestos agroquímicos presentan al menos un fragmento heterocíclico en su esqueleto. A nivel industrial, se emplean en una amplia variedad de sectores, incluyendo cosmética, reprografía, almacenamiento de la información, plásticos y antioxidantes, entre otros.²¹⁵

Dentro de esta gran familia, resultan especialmente atractivos los *compuestos heterocíclicos nitrogenados*. Por un lado, constituyen la base de la vida en forma de ácidos nucleicos y aminoácidos. Por otra, son componentes estructurales de una ingente cantidad de productos con actividad biológica, como antibióticos, antivíricos, antifúngicos, antitumorales y muchas otras propiedades farmacológicas.

De este modo, los *N*-heterociclos han sido considerados en química médica como *estructuras privilegiadas*,^{216,217} fragmentos moleculares que se encuentran con mayor frecuencia en moléculas bioactivas y, por ello, posible punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos, permitiendo el acceso a novedosas quimiotecas de compuestos activos en periodos de tiempo razonables.

2.0.0. Síntesis orientada a la diversidad estructural.

Actualmente, el descubrimiento de nuevas estructuras moleculares constituye un importante reto que abarca, no sólo la química orgánica, sino también disciplinas como la biología y la medicina. Se ha llegado a un punto de inflexión en el que el desarrollo de nuevos fármacos ha sufrido una deceleración importante por: i) la falta

²¹⁵ a) Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katrizkym A. R., *Heterocycles in life an society: An introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications*, John Wiley and Sons, 2nd Ed., **2011**. b) Dinges, J.; Lamberth, C. *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals*, Wiley-VCH, **2012**.

²¹⁶ El concepto de *estructuras privilegiadas* fue introducido por primera vez por Evans: Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bocl, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. J. *Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235.

²¹⁷ Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.

de nuevas entidades moleculares, entendiendo como tales, esqueletos estructurales novedosos para una diana terapéutica de interés, y ii) la caracterización de nuevas dianas terapéuticas que permitan tratamientos alternativos y más eficaces a los ya existentes. Estas consideraciones ponen de manifiesto la necesidad de nuevas técnicas que, desde una perspectiva más amplia y claramente multidisciplinar, permitan desarrollar nuevas entidades moleculares capaces de interferir en las funciones de otras macromoléculas presentes en los seres vivos; así también, identificar y validar nuevas dianas terapéuticas, adquiriendo además un mayor conocimiento de determinados procesos biológicos. En este sentido, la creación de quimiotecas, colecciones de pequeñas moléculas funcionalizadas, abarcando el máximo espacio químico posible, es una herramienta muy útil en la búsqueda de tales estructuras.

Durante décadas se ha emulado a la naturaleza en el diseño de nuevos fármacos, empleando la química combinatoria. Esta técnica permite la combinación y recombinación de distintos sustratos sencillos o *building blocks*, mediante procedimientos químicos, biológicos o biosintéticos, obteniendo rápidamente un gran número de compuestos químicos estructuralmente relacionados entre sí.²¹⁸ A pesar de introducir una elevada complejidad en la molécula, esta técnica presenta una diversidad estructural limitada así como discreta especificidad y pobres rendimientos en el descubrimiento de nuevos *hits*.²¹⁹ Por tanto, la síntesis de librerías de compuestos bioactivos que logren cubrir una extensa área del espacio químico representa actualmente un reto para la química orgánica.

Recientemente, y con objeto de solventar este problema, se ha introducido un nuevo concepto de síntesis divergente, *diversity-oriented synthesis* (DOS), cuya estrategia se basa fundamentalmente en el empleo de un sustrato común o *building block* sometido a diversas reacciones para dar lugar a diferentes esqueletos atómicos, garantizando la máxima cobertura del espacio químico (Figura 2.1).^{220,221} De esta

²¹⁸ Terrett, N. K. *Combinatorial Chemistry*, Oxford University Press, 1998.

²¹⁹ a) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347. b) Feher, M.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218.

²²⁰ Para trabajos pioneros en síntesis divergente, véanse: a) Schreiber, S. L. *Science*, **2000**, *287*, 1964. b) Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 3867. c) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.

²²¹ Para revisiones bibliográficas recientes sobre síntesis divergente DOS, véanse: a) Spandl, R. J.; Díaz-Gavilán, M.; O'Connell, K. M. G.; Thomas, G. L. D. R. Spring, *The Chemical Record*, **2008**, *8*, 129. b)

manera, debería incrementarse la probabilidad de descubrir nuevas moléculas bioactivas. Por lo general, los productos generados a partir del sustrato común de partida deben presentar en su estructura centros reactivos específicos, de manera que se convierten al mismo tiempo en los sustratos de posteriores transformaciones.

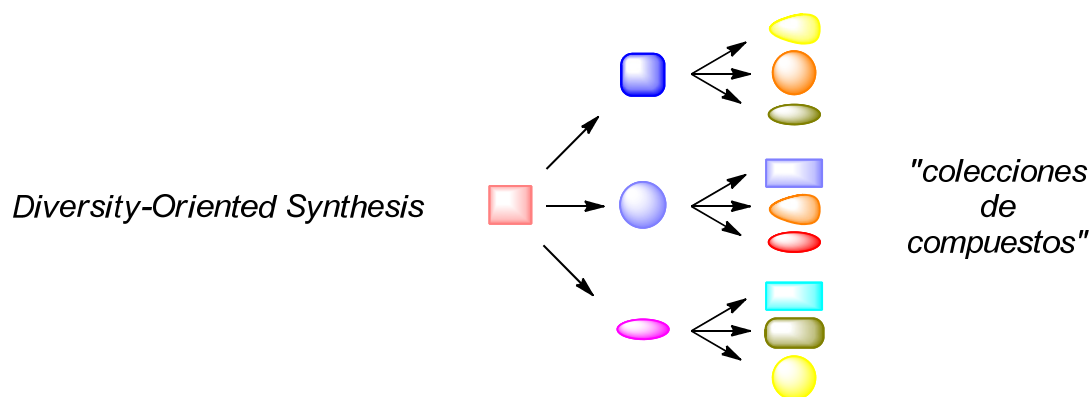


Figura 2.1.

A diferencia de la química combinatoria, *DOS* consigue alcanzar altos grados de diversidad estructural modificando: *i*) el building block, estratégicamente funcionalizado; *ii*) la estereoquímica, a través de reacciones estereoespecíficas, enantio- o diastereoselectivas; *iii*) los grupos funcionales, a lo largo de la ruta sintética; y, lo más importante, *iv*) la estructura molecular.

En cierto sentido, la aplicación de esta estrategia sintética divergente sobre un sustrato de partida '*privilegiado*' podría considerarse una contradicción,²²² ya que, en términos generales, la diversidad estructural quedaría limitada por la presencia de un único núcleo estructural en todos los compuestos sintetizados. Sin embargo, podría considerarse una aproximación focalizada, eficaz en la optimización de la potencia y de la selectividad para una diana biológica concreta.

Beckmann, H.; O'Connor, C. J.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4444. c) MacLellan, P.; Nelson, A. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 2383. d) Serba, C.; Winssinger, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4195.

²²² Reayi, A.; Arya, P. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 240.

2.0.1. La Química del Flúor.

La presencia de flúor en nuevos candidatos y en fármacos ya presentes en el mercado es algo habitual.²²³ Durante los últimos 20 años, los **compuestos organofluorados** han recibido cada vez mayor atención debido, en gran medida, a su especial naturaleza, que le confiere propiedades químicas únicas. Así pues, la incorporación de flúor a moléculas orgánicas resulta una herramienta ampliamente integrada en el repertorio sintético actual, encontrando aplicación en campos tales como industria farmacéutica,²²⁴ agroquímica²²⁵ o ciencias de los materiales.²²⁶

Debido a su elevada electronegatividad, el flúor puede alterar drásticamente las propiedades del compuesto orgánico a través de distintos mecanismos, incluyendo efectos electrón-atractores, hiperconjugación, efecto pantalla y repulsiones electrónicas. Además, debido a la presencia de pares de electrones libres, el flúor puede comportarse como un sustituyente electrón-dador mediante efecto mesomérico.

A pesar de que el enlace C–F presenta una gran estabilidad termodinámica (456-486 KJ·mol⁻¹), la extraordinariamente elevada energía reticular del enlace M–F, comparada con la de otros haluros metálicos, puede conducir a la rotura del enlace C–F bajo ciertas condiciones de reacción. Por esta razón, los agentes de fluoración y los reactivos intermedios fluorados han resultado ser compuestos con una inusual inestabilidad, limitando considerablemente su aplicación química. De este modo, uno de los principales objetivos que persigue la química del flúor contemporánea es el desarrollo de agentes de fluoración efectivos, nuevos *building blocks* fluorados y nuevas metodologías sintéticas que permitan acceder a novedosos compuestos organofluorados.

²²³ Aceña, J. L.; Fustero, S.; Liu, H.; Del Pozo, C.; Sánchez-Roselló, M.; Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E.; Wang, J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.

²²⁴ Ver por ejemplo: a) Ojima, I.; McCarthy, J. R.; Welch, J. T. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS. Symp. Series, 639, American Chemical Society: Washington, D. C., **1996**. b) Haggmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. c) Prakash, S.; Wang, F. "Flourishing Frontiers in Organofluorine Chemistry" en *Organic Chemistry – Breakthrough and Perspectives*, Ding, K.; Dai, L. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH, **2012**, pp 413.

²²⁵ Ver por ejemplo: a) Cartwright, D. "Recent Developments in Fluorine-Containing Agrochemicals" en *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. Ed., Plenum Press, New York, **1994**, pp 237-262. b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2000**, pp 167-182.

²²⁶ Kitazume, T.; Ohnigi, T.; Ito, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6608.

Además de los aspectos sintéticos mencionados anteriormente, los compuestos fluorados han demostrado poseer interesantes propiedades biológicas. Los remarcables “efectos del flúor” se deberían principalmente a la combinación de la extrema electronegatividad del flúor y su semejanza estérica con el protón. Durante años se le ha atribuido al flúor la capacidad de formar enlaces por puentes de hidrógeno gracias a sus pares de electrones no enlazantes.²²⁷ Sin embargo, este aspecto ha sido objeto de discusión y recientes estudios han definido al flúor como un débil aceptor, asociando un carácter multipolar a las interacciones anteriormente citadas.²²⁸ Por otra parte, el radio de Van der Waals del flúor (1.35 Å) es muy parecido al del oxígeno (1.40 Å), además de poseer electronegatividades cercanas, por lo que la sustitución de un grupo hidroxilo por un flúor también resulta interesante y se ha empleado habitualmente en la síntesis de análogos fluorados, por ejemplo, de productos naturales.²²⁹

Desde el punto de vista biológico, la incorporación de flúor puede conducir a cambios fundamentales en la lipofilia,²³⁰ acidez y basicidad,²³¹ o interferir en las propiedades de unión con biomoléculas.²³² El conocimiento de los efectos que produce la incorporación de flúor o agrupaciones fluoradas en moléculas bioactivas ha proporcionado una importante herramienta de optimización y modulación de sus propiedades farmacológicas.²³³ En consecuencia, y a pesar de la prácticamente inexistencia de compuestos fluorados en la naturaleza (sólo se han identificado 13 productos naturales que contengan este halógeno),²³⁴ cerca de un 10% de todos los

²²⁷ a) Crucianelli, M. *Chim. Ind.* **2001**, 1. b) Berkowitz, D. B.; Bose, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 13. c) Cantacuzene, D.; Kirk, K. L.; McCulloh, D. H.; Creveling, C. R. *Science* **1979**, 204, 1217.

²²⁸ a) Paulini, R.; Müller, K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1788. b) Dunitz, J. D.; Taylor, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 89.

²²⁹ Klöpffer, A. E.; Engels, J. W. *ChemBioChem* **2004**, 5, 707.

²³⁰ Arnonr, A.; Bernardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2809.

²³¹ a) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Roder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendel, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diererich, F.; Kansy, M.; Müller, K. *ChemMedChem* **2007**, 2, 1100. b) Zanda, M. *New. J. Chem.* **2004**, 28, 1401. c) Molteni, M.; Presenti, C.; Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1735.

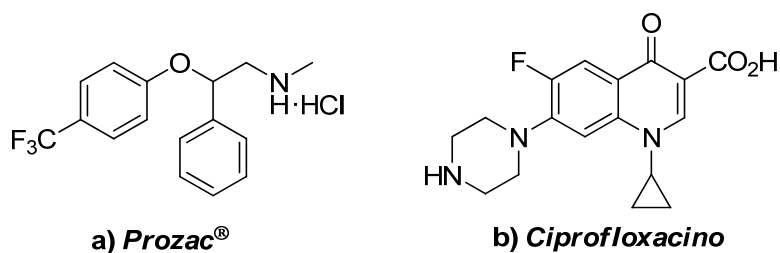
²³² Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.

²³³ a) Bohm, H.-J.; Banner, D.; Bendel, S.; Kausy, M.; Kuhn, B.; Muller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, 5, 637. b) Swallow, S.; Purser, S.; Moore, P. R.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. c) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359.

²³⁴ a) Deng, H.; O'Hagan, D.; Schaffrath, C. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 773. b) O'Hagan, D.; Harper, D. B. *J. Fluorine Chem* **1999**, 100, 127. c) Harper, D. B.; Hamilton, J. T. G.; O'Hagan, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7661.

fármacos que han salido al mercado en los últimos 50 años presentan, al menos, un átomo de flúor.^{116, 235}

Así, por ejemplo, se han diseñado y comercializado en los últimos años diversas series de fármacos quimioterapéuticos que contienen en sus moléculas átomos de flúor, tales como *fluoxetina* (*Prozac*®) (**a**, Figura 2.1),²³⁶ inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en las terminaciones sinápticas, utilizado como antidepresivo; antibióticos fluoroquinolónicos, como *ciprofloxacino* (**b**, Figura 2.1),²³⁷ ampliamente utilizado en infecciones de las vías respiratorias y del tracto urinario; *efavirenz* (*Sustiva*®) (**c**, Figura 2.1),²³⁸ empleado en el tratamiento del VIH inhibiendo la transcriptasa inversa o antilipémicos como la *atorvastatina* (*Lipitor*®) (**d**, Figura 2.1), inhibidor de la biosíntesis del colesterol, el cual encabeza la lista de los fármacos más vendidos a nivel mundial.²³⁹



²³⁵ a) Fyaz, M. D. I. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 27. b) Kirk, L. K. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013. c) Isambor, A.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303. d) De Clercq, E. *J. Clin. Vir.* **2004**, *127*, 115. e) Etchegorry, M. G.; Helenport, J. P.; Pecoul, B.; Jannin, J.; Legros, D. *Trop. Med. Int. Health* **2001**, 957. f) Bays, E. H.; Moore, P. B.; Drehobl, M. A.; Rosenblatt, S.; Toth, P. D.; Dujovne, C. A.; Knopp, R. H.; Lipka, L. J.; LeBeaut, A. P.; Yang, B. *Clin. Therapeu.* **2001**, *23*, 1209.

²³⁶ a) Zurenko, G. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 673. b) Bramson, H. N.; Corona, J.; Davis, S. Molloy, B.; Schmiegel, K. US 4018895, 1997.

²³⁷ Bramson, H. N.; Corona, J.; Davis, S. T.; Dickerson, S. H.; Edelstein, M.; Frye, S. V.; Gampe, R. T.; Harris, P. A.; Lackey, K. E.; Montana, V.; Lovejoy, B. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4339.

²³⁸ Patel, M.; Ko, S. S.; McHugh, R. J.; Markwalder, J. A.; Srivastava, A. S.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G. L.; Seitz, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2805.

²³⁹ Posvar, E. L.; Radulovic, L.; Cilla, D. D.; Whitfield, L. R.; Sedman, A. J. *J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *36*, 728.

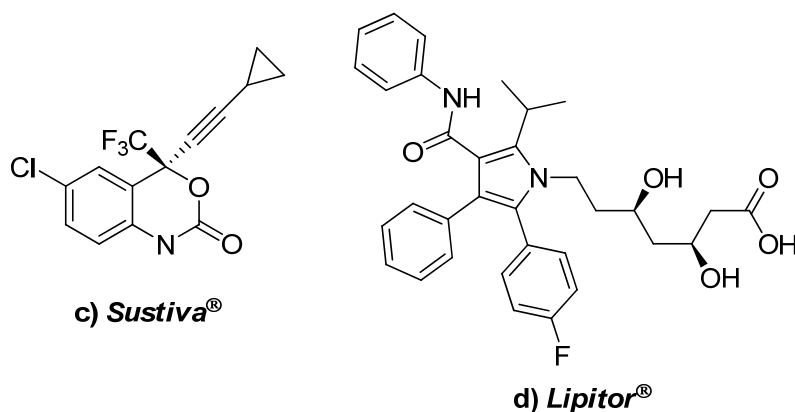


Figura 2.2.

Por otra parte, la alta estabilidad mostrada por los productos perfluorados ha permitido su uso a nivel industrial como refrigerantes o disolventes, y en la preparación de aerosoles, lubricantes, polímeros y productos extintores.²⁴⁰ En la industria agroquímica, la fluoración también juega un papel importante en la búsqueda de nuevos productos que resulten óptimos en términos de eficacia, respeto por el medio ambiente, seguridad para el agricultor y viabilidad económica. Así encontramos el herbicida *Trifluralin*[®] (Figura 2.3),^{225a} introducido en 1960 y uno de los de mayor producción en los EE.UU.

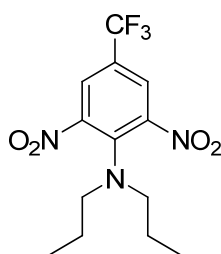
*Trifluralin*[®]

Figura 2.3.

Además, la introducción de flúor en catalizadores y ligandos puede conducir a modificaciones inusuales en su actividad catalítica alterando su entorno electrónico.²⁴¹ Gracias a sus pares de electrones no enlazantes, el flúor puede coordinarse con metales y, de forma simultánea, modificar la reactividad de los grupos funcionales vecinos. En los últimos años, los conocidos como “*pares de Lewis frustrados*”, entre los

²⁴⁰ Hird, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 2070.

²⁴¹ Li, G.; Wei, H.-X.; Phelps, B.; Purkiss, D. W.; Kim, S. H. *Org. Lett.* **2001**, 6, 823.

cuales encontramos ácidos de Lewis fluorados, han recibido una atención especial. Estos ácidos son capaces de activar pequeñas moléculas como H₂, CO₂, tetrahidrofurano (THF), y alquenos, mostrando un inmenso potencial en reacciones catalíticas y evitando el uso de metales.²⁴²

Los compuestos fluorados también encuentran aplicación en la denominada *síntesis fluorosa*,²⁴³ término introducido por Curran y colaboradores en 1999 para referirse a un tipo de síntesis similar a la fase sólida. En ella se utilizan cadenas perfluoroalquiladas (denominadas *fluorous tags* o etiquetas fluorosas) como soporte de reacciones orgánicas para facilitar los procesos de separación o purificación. Estas “etiquetas” pueden ser un grupo protector u otro fragmento fluoroso fácilmente eliminable con posterioridad a la secuencia sintética a desarrollar.

Finalmente, los compuestos fluorados se han convertido en una poderosa herramienta de apoyo a la investigación en diversas áreas científicas. La fluoración selectiva de moléculas bioactivas ha sido aplicada con efectividad para determinar detalles mecanísticos en procesos enzimáticos.²⁴⁴ Por otra parte, la aplicación de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹⁹F, imagen por resonancia magnética (IMR) de ¹⁹F y marcaje radiológico de ¹⁸F constituyen los métodos más eficaces para el análisis estructural de proteínas fluoradas,²⁴⁵ de interacciones ligando-sustrato²⁴⁶ o para la determinación de farmacocinéticas *in vivo*.²⁴⁷

2.0.2. Introducción de flúor en moléculas orgánicas.

Los primeros intentos de obtener sintéticamente compuestos organofluorados datan del siglo XVIII.²⁴⁸ No fue hasta 1835 cuando Dumas y Péligot crearon el primer enlace C–F, preparando con éxito fluoruro de metilo mediante tratamiento de dimetil sulfato con KF, lo que supuso el origen de la química de los compuestos de fluor.²⁴⁹ Medio siglo después, Moissan y colaboradores aislaron con éxito flúor elemental,

²⁴² Stephen, W.; Erker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46.

²⁴³ a) Zhang, W. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 794. b) Curran, D. P.; Luo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9069. c) Zhang, Q.; Luo, Z.; Curran, D. P. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 432.

²⁴⁴ Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1991.

²⁴⁵ Luchete, P. A.; Prosser, R. S.; Sanders, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *123*, 1778.

²⁴⁶ Gerij, J. T. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1994**, *26*, 293.

²⁴⁷ Scarfe, G. A.; Wright, B.; Clayton, E.; Taylor, S.; Wilson, I. D. *Xenobiotica* **1999**, *29*, 77.

²⁴⁸ Banks, E.; Tatlow, J. C. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 71.

²⁴⁹ Dumas, J.; Péligot, E. *Ann. Pharm.* **1835**, *15*, 246.

obteniendo por ello el premio Nobel en 1906.²⁵⁰ Desde entonces, la disponibilidad de moléculas orgánicas fluoradas se ha incrementado significativamente y, actualmente, se dispone de un amplio catálogo de protocolos y reactivos que permiten el acceso a este tipo de compuestos.

En general, se pueden distinguir tres estrategias para la síntesis de compuestos orgánicos fluorados:

1.- Introducción directa de flúor en una molécula. Conceptualmente, existen cuatro mecanismos generales para la creación de enlaces C–F: *fluoración radicalaria* (fluoración directa), *fluoración electroquímica*, *fluoración nucleofílica* y *fluoración electrofílica*.

Las *fluoraciones radicalaria y electroquímica* han sido empleadas con éxito en la preparación de muchos compuestos orgánicos perfluorados importantes para el sector industrial. Margrave y colaboradores llevaron a cabo la fluoración directa de hidrocarburos (proceso de fluoración directo por aerosol) bajo un mecanismo radicalario para generar alcanos y éteres perfluorados.²⁵¹ Del mismo modo, la reacción electroquímica de compuestos orgánicos en HF genera productos perfluorados, proceso ampliamente utilizado en la industria y conocido como *método de Simons*.²⁵² No obstante, la aplicación de estos métodos queda limitada en gran medida por la presencia de grupos funcionales sensibles a las condiciones extremas que requieren. Por el contrario, las *fluoraciones nucleofílicas y electrofílicas* han prevalecido en términos de selectividad y compatibilidad con grupos funcionales.

La *fluoración nucleofílica* fue el primer método de fluoración utilizado, y por ello, ocupa hoy en día un lugar privilegiado entre las rutas de fluoración más importantes en la industria.²⁵³ A parte de su uso en síntesis a gran escala, su importancia se ha visto reflejada también en su aplicación a la preparación de compuestos marcados radiológicamente con ¹⁸F para tomografía de emisión de positrones (PET).²⁵⁴ La fluoración nucleofílica de haluros y pseudohaluros tiene lugar a

²⁵⁰ Moissan, H. C. R. *Acad. Sci.* **1886**, 102, 1543.

²⁵¹ Margrave, J. L.; Lagow, R. J.; Conroy, A. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1970**, 67, A8.

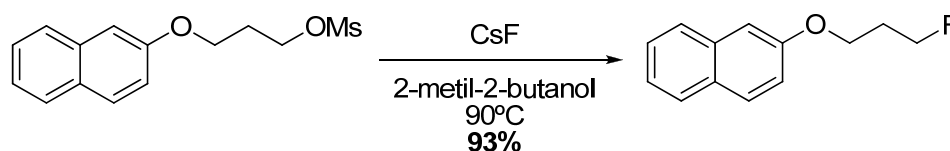
²⁵² Simons, J. H. J. *Fluorine Chem.* **1986**, 32, 7.

²⁵³ Mascaretti, O. A. *Aldrichim. Acta* **1993**, 26, 47.

²⁵⁴ Kim, W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H. *Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2010**, 44, 25.

través de mecanismos S_N2 o S_NAr ; dicha sustitución permite la incorporación de enlaces C–F con buenas regio- y/o estereoespecificidades. Sin embargo, la baja nucleofilia del ion fluoruro, debida a su pobre polarizabilidad, limita considerablemente la aplicación de esta metodología. Para solventar este problema se han desarrollado dos estrategias:

i) La *exaltación de la nucleofilia* del fluoruro debilitando su solvatación e interacciones con contraiones (cationes metálicos, etc.). Cabe destacar el empleo de silicatos y estannatos difluorados hipervalentes frente a metales alcalinos y fluoruros de tetraalquilamonio; y más recientemente el empleo de alcoholes terciarios para promover la fluoración nucleofílica en presencia de fluoruros de metales alcalinos (Esquema 2.1).²⁵⁵



Esquema 2.1.

ii) La *activación del electrófilo* usando ácidos de Brønsted o Lewis. En este sentido, se ha desarrollado una serie de sistemas de fluoración basados en esta estrategia, incluyendo SbF_3 –HF, SbF_5 –HF, AlF_3 –HF, fluoruros halogenados hipervalentes,²⁵⁶ y aminas–HF, como el reactivo de Olah (70% HF–piridina).²⁵⁷ Por otra parte, hay que destacar los dialquilaminosulfuranos, como DAST (*N,N*-dietilaminotrifluorosulfurano)²⁵⁸ (**a**, Figura 2.4), o Deoxo-flúor® (dimetoxietilaminotrifluorosulfurano)²⁵⁹ (**b**, Figura 2.4), mucho más estable que DAST. Otras fuentes de iones fluoruro (F^-) serían Fluolead® (**c**, Figura 2.4)²⁶⁰ y XtalFluor-E® (**d**, Figura 2.3)²⁶¹ que presentan excelente reactividad y estabilidad.

²⁵⁵ Kim, D. W.; Ahn, D. S.; Oh, Y. S.; Lee, S.; Oh, S. J.; Lee, S. J.; Kim, J. S.; Moon, J. S. D. H.; Chi, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16394.

²⁵⁶ Hara, S. *Adv. Org. Synth.* **2006**, *2*, 49.

²⁵⁷ Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872.

²⁵⁸ Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.

²⁵⁹ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonc, F. M. *Chem. Commun.* **1999**, 215.

²⁶⁰ Umemoto, T.; Xu, Y. US Patent **2007**, 7, 265.

²⁶¹ Beaulieu, F.; Beauregard, L.-P.; Courchesne, G.; Couturier, M.; LaFlamme, F.; L'Hereux, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5050.

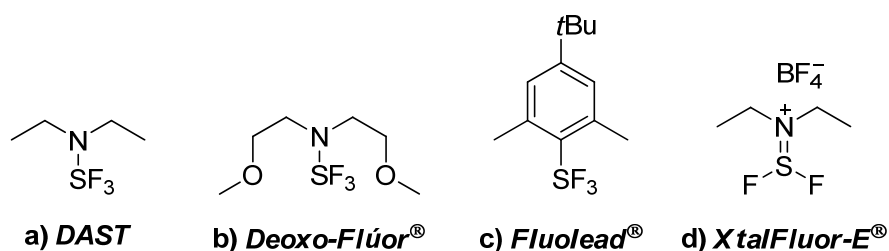


Figura 2.4.

Las *fluoraciones electrofílicas* requieren de agentes de fluoración capaces de comportarse como fuente de *iones fluoronio* (F^+), si bien estos iones no han sido aislados como tales. Entre este tipo de reactivos se encuentran *N*-Fluorobencenosulfonimida (NFSI)²⁶² (a, Figura 2.5) y Selectfluor[®] (F-TEDA- BF_4)²⁶³ (b, Figura 2.5), como los agentes de fluoración electrofílicos más empleados hasta la fecha.

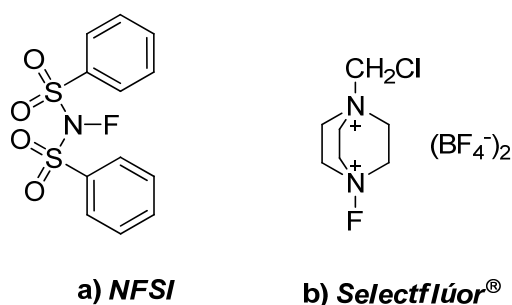


Figura 2.5.

2.- La utilización de “building blocks”, moléculas de pequeño tamaño convenientemente funcionalizadas, como sustratos de partida fluorados. Este método ha adquirido una importancia creciente debido a la variedad de sintones que han sido desarrollados y que permiten el acceso a moléculas de gran complejidad. Sin embargo, todavía existen muy pocos compuestos de este tipo quirales y la presencia de flúor desde las primeras etapas de la síntesis total de una molécula puede complicarla debido a su inusual reactividad. Entre los *building blocks* fluorados utilizados en nuestro grupo de investigación (Figura 2.6)²⁶⁴ destacan los haluros de imidoilo,²⁶⁵ acetilenos,²⁶⁶ nitrilos,²⁶⁷ e iminas.²⁶⁸

²⁶² Differding, E.; Ofner, H. *Synlett* **1991**, 187.

²⁶³ a) Banks, R. E.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. G. *Chem. Commun.* **1992**, 595.

b) Lal, G. S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2791.

²⁶⁴ Fustero, S.; Sanz-Cervera, J.-F.; Acena, J. L.; Sanchez-Rosello, M. *Synlett* **2009**, 525.

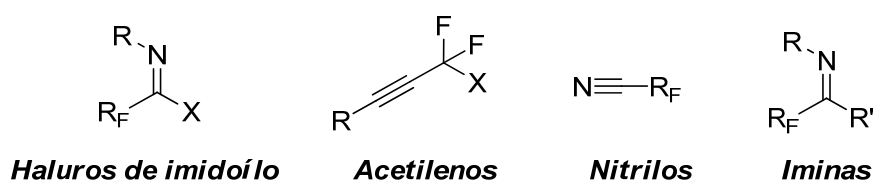


Figura 2.6. Building blocks fluorados.

3.- Introducción directa de agrupaciones fluoradas.

Esta metodología ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años debido a la gran variedad de precursores que se han desarrollado, así como al empleo de reactivos no tóxicos y condiciones de reacción más suaves. Además, esta estrategia permite el acceso a moléculas fluoradas de gran complejidad de un modo regio- y estereoselectivo.²⁶⁹

Debido a que los métodos preexistentes basados en compuestos organometálicos presentaban serias limitaciones,²⁷⁰ en la década de los 90 se desarrollaron diversos procedimientos para incorporar de manera sencilla y segura agrupaciones perfluoroalquiladas, como por ejemplo los grupos trifluorometilo (CF₃) y difluorometilo (CF₂H).²⁷¹ Debido a la elevada electronegatividad del flúor, la incorporación de la mayoría de estos reactivos tiene lugar a través de la adición nucleofílica del resto fluorado, como ocurre con los reactivos organosilícicos²⁷² (**a**, Figura 2.7), los complejos TDAE/R_F²⁷³ (**b**, Figura 2.7), los compuestos de sulfuro feniltrifluoro-²⁷⁴ o difluorometilados²⁷⁵ (**c**, Figura 2.7) o las sulfinamidas desarrolladas por el grupo de Billard (**d**, Figura 2.7)²⁷⁶. Sin embargo, el grupo CF₃ también puede actuar como electrófilo cuando se encuentra polarizado positivamente por acción de

²⁶⁵ a) Tamura, K.; Mizukami, H.; Maeda, K.; Watanabe, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 32. b) Uneyama, K. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *11*, 47.

²⁶⁶ Hammond, G. B. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 476.

²⁶⁷ Middleton, W. J.; Bingham, E. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883.

²⁶⁸ Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B.; Legros, J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 562.

²⁶⁹ Baasner, B.; Hagemann, Tatlow, J. C. *Organo-Fluorine Compounds*, Thieme: Stuttgart, 1999.

²⁷⁰ McClinton, M. A. M.; McClinton, D. A. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.

²⁷¹ Ma, J.-A.; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975.

²⁷² Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.

²⁷³ Pooput, C.; Dolbier, W. R. Jr.; Medebielle, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564.

²⁷⁴ a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253. b) Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3433. c) Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Synlett* **1997**, 907.

²⁷⁵ Prakash, G. K. S.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921.

²⁷⁶ Joubert, J.; Roussel, S.; Christophe, C.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Vidal, T. *Ange. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3133.

grupos electronegativos, tal y como sucede en el caso del reactivo de Togni (**e**, Figura 2.6)²⁷⁷ o con sales trifluorometilcalcógenas (**f**, Figura 2.7).²⁷⁸ Finalmente, una última categoría de reactivos en la que se encuentra el yodotrifluorometano (CF_3I)²⁷⁹ y el cloruro de trifluorometanosulfonilo ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)²⁸⁰ producen trifluorometilaciones a través de mecanismos de tipo radicalario (**g**, Figura 2.6). Además, recientemente, se ha desarrollado el complejo (Phen)Cu– CF_3 (TrifluormethylatorTM) (**h**, Figura 2.7) capaz de promover reacciones de trifluorometilación de haluros de arilo, entre otros sustratos.²⁸¹

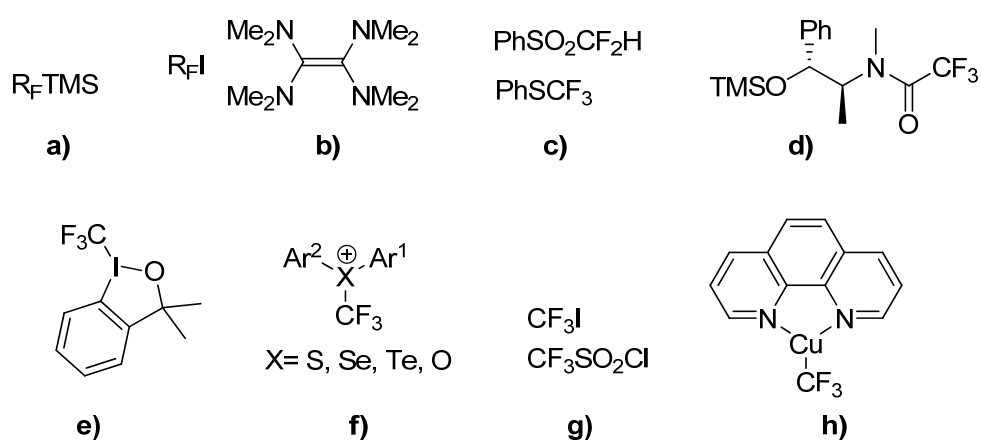


Figura 2.7

²⁷⁷ Eisenberg, P.; Gishig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.

²⁷⁸ a) Magnier, E.; Blazejewski, J. C.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279.

b) Umenoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757.

²⁷⁹ a) Petrik, V.; Cahard, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3327. b) Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 649.

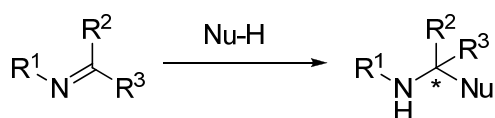
²⁸⁰ Kamigata, N.; Fukushima, T.; Terakawa, Y.; Yoshida, M.; Sawada, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 627.

²⁸¹ Morimoto, H.; Tsubogo, T.; Litvinas, N. D.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793.

2.0.3. Uso de sulfiniminas en síntesis asimétrica.

2.0.3.0. Auxiliar quiral de Ellman.

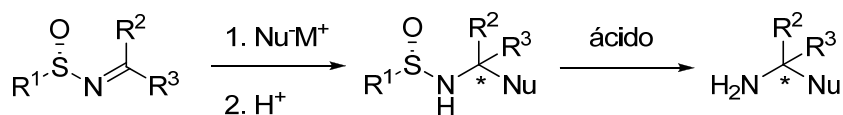
Dado que un elevado número de compuestos con actividad biológica incorporan la función amina en su estructura y que la industria farmacéutica presta especial atención a aquellos ópticamente puros, el desarrollo de métodos sintéticos eficaces para la obtención de aminas enantioméricamente puras constituye uno de los retos más importantes en química orgánica de las últimas décadas.²⁸² En este sentido, uno de los métodos más versátiles para esta síntesis asimétrica es la adición 1,2 de nucleófilos a iminas (Esquema 2.2). Sin embargo, existen algunos factores que pueden dificultar este tipo de reacción. En particular, las propiedades estéricas y electrónicas del sustituyente en el átomo de nitrógeno juegan un papel crítico.



Esquema 2.2.

La sustitución en el nitrógeno casi siempre es necesaria para prevenir la rápida oligomerización de las iminas y, aunque muchas iminas *N*-sustituidas son inestables, y por tanto, difíciles de manipular y almacenar, modulando las propiedades electrónicas del sustituyente en el nitrógeno pueden obtenerse compuestos estables. Además, cuando reaccionan con nucleófilos básicos, son necesarios sustituyentes electrón-atractores en el nitrógeno para activar el carbono imínico frente a la adición nucleofílica. Por tanto, un sustituyente quiral que cumpliera con estos requisitos proporcionaría, además, una elevada selectividad diastereofacial, lo que daría lugar a una aproximación general para la síntesis asimétrica de compuestos con la función amina. En este contexto, se ha utilizado ampliamente el grupo *sulfinilo*, dando lugar a una clase especial de iminas que son las *N*-sulfiniliminas o sulfiniminas (Esquema 2.3).

²⁸² T. C. Nugent, *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications* **2010**, 494 (Wiley).



Esquema 2.3.

Desde su introducción hace más de cuatro décadas,²⁸³ las sulfiniminas quirales han jugado un papel importante en la síntesis asimétrica de una gran variedad de moléculas nitrogenadas ya que proporcionan una solución general al problema de la adición de nucleófilos a iminas.²⁸⁴ Así pues, se trata de compuestos estables que se pueden aislar y almacenar durante largos periodos de tiempo. Además, el grupo electrón-atrayente sulfinilo activa el enlace C=N para la adición nucleofílica, lo que permite llevar a cabo las reacciones a baja temperatura. El azufre estereogénico presente en el auxiliar *N*-sulfinilo también muestra un potente efecto estereodirector, lo que permite obtener en muchas ocasiones una elevada inducción asimétrica. La epimerización del nuevo estereocentro creado en el producto sulfinilamina es inhibida debido a que el grupo sulfinilo estabiliza la densidad de carga negativa en el nitrógeno.

Las sulfinamidas comúnmente utilizadas para la preparación de sulfiniminas quirales son *p*-tolil- ($R^1 = p\text{-Tol}$) y *tert*-butilsulfinamida ($R^1 = t\text{-Bu}$) puesto que ambas son productos comerciales disponibles tanto en su forma R_S como en S_S . Sin embargo, el grupo *p*-toluenosulfinilo, introducido por Davis y colaboradores, presenta limitaciones debido a la dificultad asociada para la preparación de las sulfiniliminas. En este contexto, la metodología basada en el uso de *tert*-butilsulfinamidas introducida en 1997 por Jonathan A. Ellman, describe la síntesis directa de *tert*-butilsulfinamidas y elude los problemas asociados a la preparación de sulfiniliminas.^{285,286} Su utilización en síntesis asimétrica ha experimentado un gran crecimiento en las últimas décadas. Ésto es debido a que las *N-tert*-butilsulfiniminas son intermedios quirales versátiles para la síntesis asimétrica de diversos tipos de aminas. De esta forma, la *tert*-

²⁸³ Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Kluger, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5000.

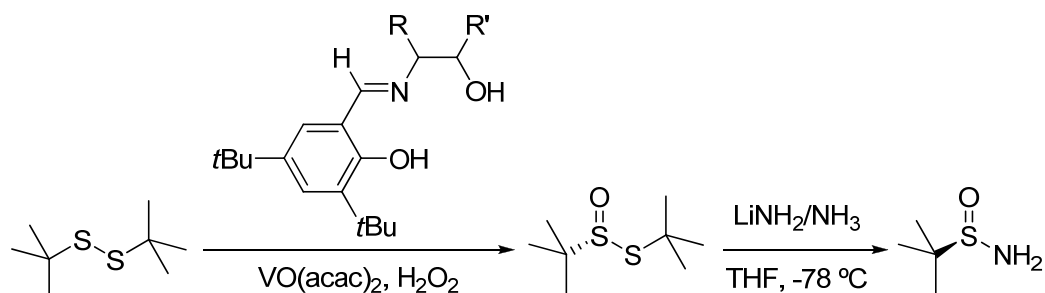
²⁸⁴ Para revisiones bibliográficas sobre el uso de sulfinamidas en síntesis asimétrica, véanse: a) Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003; b) Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993; c) Morton, D.; Stockman, R. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869.

²⁸⁵ 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.

²⁸⁶ Para revisiones bibliográficas recientes sobre la *N-tert*-butilsulfinamida, véanse: a) H.-C. Xu, S. Chowdhury, J. A. Ellman, *Nature Protocols* **2013**, *8*, 2271; b) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600; c) F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, A. Pérez-Luna, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162; d) G.-Q. Lin, M.-H. Xu, Y.-W. Zhong, X.-W. Sun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831.

butanosulfinamida se ha empleado extensamente en la síntesis de fármacos, además de aplicarse en otras áreas de investigación como el desarrollo de agroquímicos, la síntesis de productos naturales²⁸⁷ y la preparación de herramientas químicas para investigaciones biológicas.

El desarrollo de un método práctico y eficiente para la preparación enantioméricamente pura de la *tert*-butilsulfinamida 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.²⁸⁸ 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 2.4).



Esquema 2.4.

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 asequible²⁸⁹ lo que ha sido determinante para su gran desarrollo.

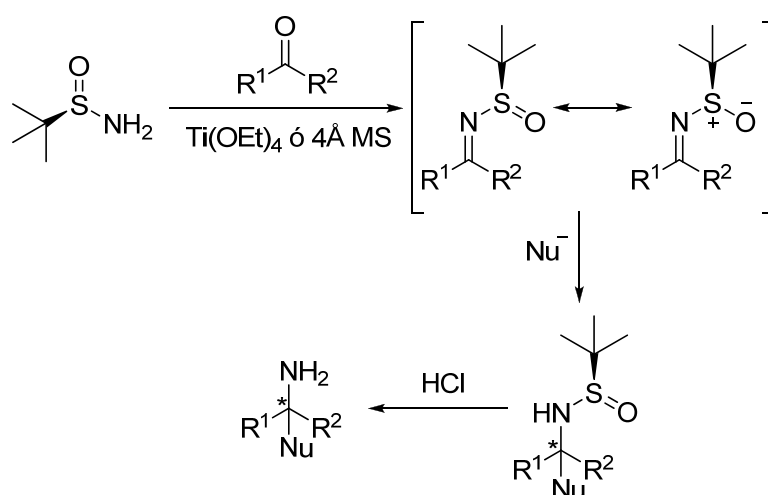
Además del fácil acceso a la *tert*-butilsulfinamida, la ruta sintética para la preparación de aminas a partir de ésta es sencilla, robusta y permite gran variabilidad

²⁸⁷ 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.

²⁸⁸ D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. A. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

²⁸⁹ En la casa comercial AK Scientific, 1g por 15\$.

lo que explica la popularidad de este auxiliar quiral. El método generalmente utilizado para la síntesis asimétrica de sulfinilinas implica la condensación entre una sulfinamida primaria enantiopura con un aldehído o una cetona. Esta condensación requiere la presencia de un ácido de Lewis suave, como el tetraetóxido de titanio [Ti(OEt)₄], o de tamiz molecular (Esquema 2.5). Finalmente, además de una fácil preparación, el grupo *N-tert*-butilsulfinilo puede eliminarse de forma cuantitativa por simple tratamiento con HCl en metanol.



Esquema 2.5.

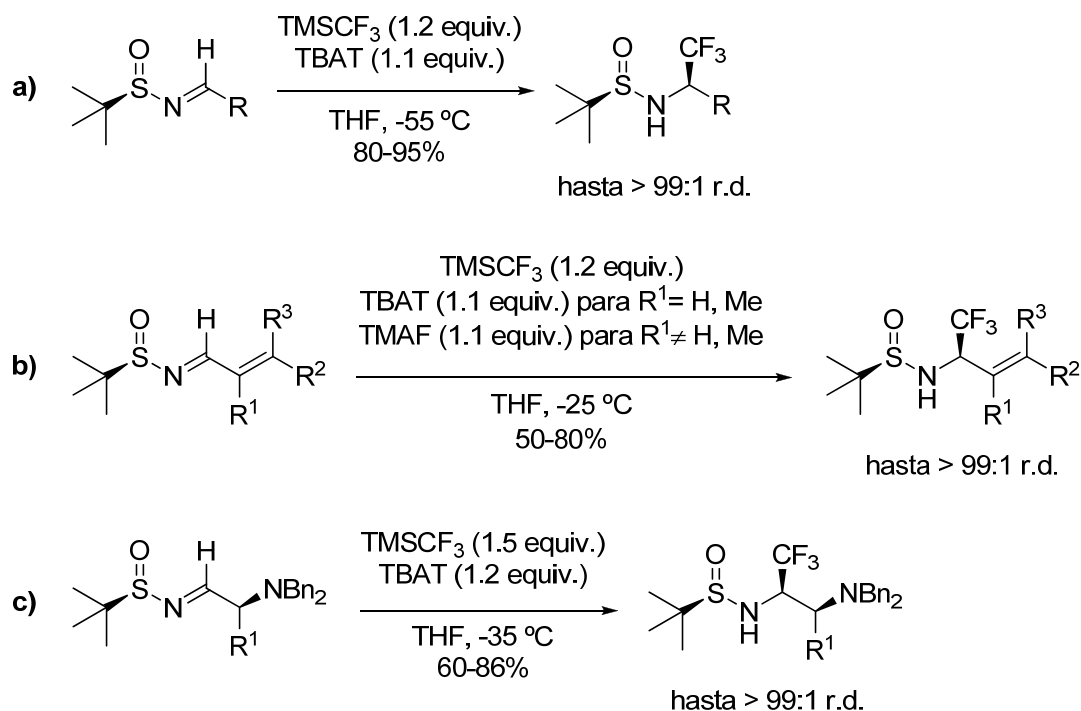
2.0.3.1. Adición nucleofílica asimétrica de agrupaciones fluoradas a sulfinilinas.

La adición de nucleófilos fluorados a sulfinilinas representa un método muy eficiente en la preparación de aminas fluoradas de manera directa. En 2001, Prakash y Olah describieron el primer ejemplo de transferencia del grupo CF₃ a *N-tert*-butilsulfinil aldiminas.²⁹⁰ En un estudio previo, estos mismos autores observaron que el reactivo de *Ruppert-Prakash* (TMSCF₃) en presencia de una cantidad estequiométrica de CsF podía actuar como agente nucleofílico trifluorometilante en adiciones a *N-p*-toluensulfonyl aldiminas,²⁹¹ aunque esta misma metodología presentaba problemas cuando se aplicaba a *N-tert*-butilsulfinil aldiminas. Sin embargo, cuando la fuente de fluoruro se

²⁹⁰ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589.

²⁹¹ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. *Synlett* **2001**, *40*, 77.

cambió por difluorotrifenisilicato de tetrabutilamonio (TBAT),²⁹² consiguieron sintetizar las correspondientes *N-tert*-butilsulfinil aminas aromáticas y alifáticas trifluorometiladas con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades (a, Esquema 2.6).



Esquema 2.6.

Ésta metodología se extendió posteriormente a *N-tert*-butilsulfinil aldiminas α,β -insaturadas.²⁹³ Bajo las condiciones de reacción optimizadas, en presencia de TBAT como activador, tenía lugar exclusivamente la adición 1,2, generando las correspondientes alilaminas trifluorometiladas quirales con buenos rendimientos y excelente selectividad (a, Esquema 2.6). Al ensayar la reacción sobre sulfiniminas estéricamente impedidas ($R^1 \neq H, Me$) observaron rendimientos significativamente bajos (20-25%), hecho que los autores solucionaron empleando una fuente de fluoruro menos voluminosa como el TMAF (fluoruro de tetrametilamonio) (b, Esquema 2.6). Este mismo activador se utilizó para la síntesis de α -amino *N-tert*-butilsulfinil aminas

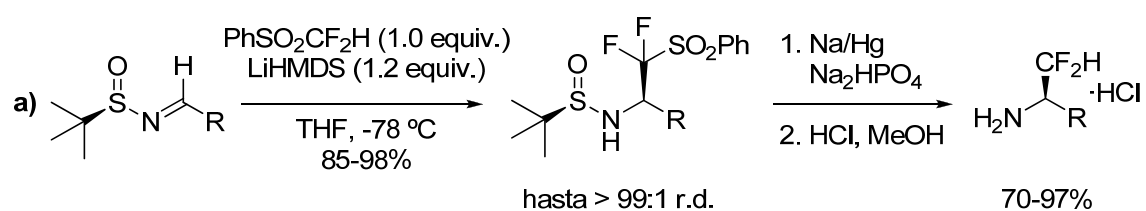
²⁹² Pilcher, A. S.; Ammon, H. L.; DeShong, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166.

²⁹³ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2847.

trifluorometiladas mediante la adición de TMSCF_3 a α -aminoaldiminas (**c**, Esquema 2.6).²⁹⁴

Además del reactivo de *Ruppert-Prakash*, también se ha utilizado trifluorometilacetiluro de litio, preparado *in situ* por reacción de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno con 2 equivalentes de LDA, como nucleófilo en reacciones de adición a *N-tert*-butilsulfinil aldiminas y cetiminas para la preparación de propargilaminas trifluorometiladas.²⁹⁵

Por otra parte, Hu y Li describieron la primera síntesis asimétrica de α -difluorometil aminas mediante adición nucleofílica del carbanión de difluorometilfenilsulfona (obtenido *in situ* por desprotonación con hexametildisilazuro de litio, LiHMDS)²⁹⁶ a *N-tert*-butilsulfinil aldiminas (**a**, Esquema 2.7).²⁹⁷ Los productos obtenidos tras la adición se desprotegieron mediante desulfonación reductiva con amalgama de Na/Hg, seguida de eliminación del grupo *tert*-butilsulfinilo mediante tratamiento con HCl en metanol. Los mismos autores extendieron esta metodología a la síntesis de aminas quirales monofluorometiladas utilizando, en este caso, fluorometilfenilsulfona, que se hizo reaccionar con las *N-tert*-butilsulfinil aldiminas (**b**, Esquema 2.7).²⁹⁸ Además, se desarrolló una secuencia tándem de adición nucleofílica-sustitución para la síntesis de pirrolidinas y piperidinas α -fluorometiladas (**c**, Esquema 2.7).²⁹⁸



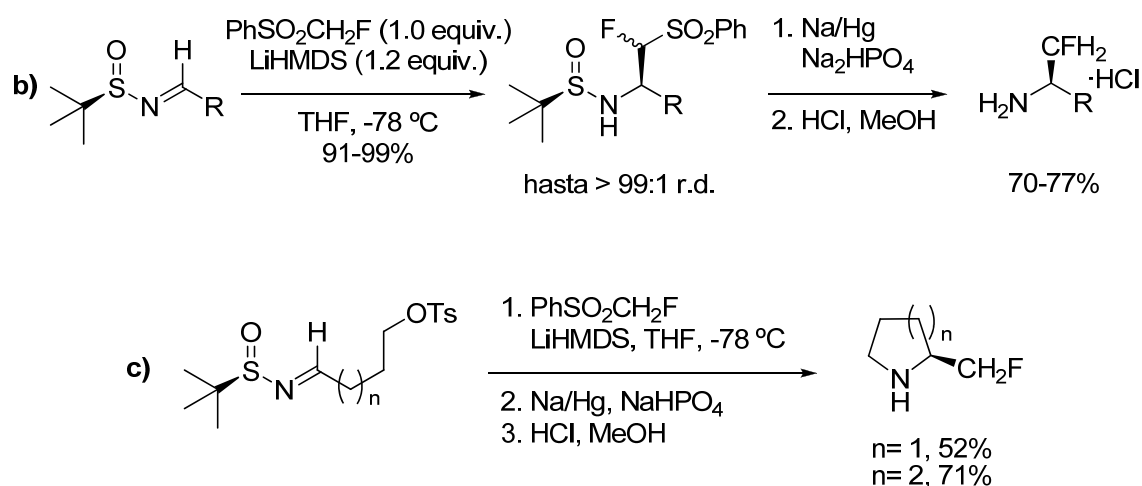
²⁹⁴ Prakash, G. K. S.; Mandal, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6538.

²⁹⁵ Chen, X.-Y.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2301.

²⁹⁶ a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5216. b) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4457. c) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5203.

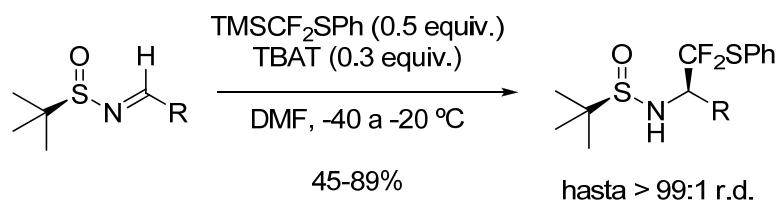
²⁹⁷ Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882.

²⁹⁸ Li, Y.; Ni, C.; Liu, J.; Zhang, L.; Zheng, J.; Zhu, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1693.



Esquema 2.7.

También se han sintetizado aminas quirales difluorometiladas empleando difluoro(feniltio)metiltrimetilsilano (TMSCF₂SPh) como un equivalente del anión radical difluorometileno.²⁹⁹ En la adición nucleofílica a *N-tert*-butilsulfinil aldiminas los mejores resultados en cuanto a rendimiento y diastereoselectividad se consiguieron empleando 0.5 equivalentes de TBAT en DMF a -20 °C (Esquema 2.8).³⁰⁰



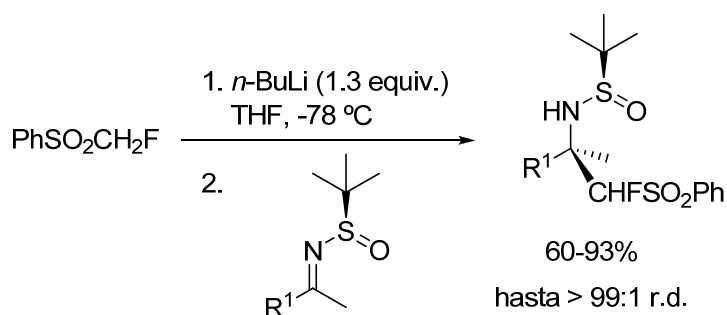
Esquema 2.8.

Más recientemente, Hu y colaboradores desarrollaron un método para llevar a cabo la monofluorometilación de *N-tert*-butilsulfinil cetiminas.³⁰¹ Tras optimizar las condiciones de reacción, consiguieron llevar a cabo el proceso con buen rendimiento y diastereoselectividad utilizando como nucleófilo PhSO₂CHFLi, generado con *n*-BuLi previamente a la adición de la cetimina al medio de reacción (Esquema 2.9).

²⁹⁹ a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G. *Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 529. b) Pohmakotr, M.; Boonkitpattarakul, K.; leawsuwan, W.; Jarussophon, S.; Duangdee, N.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5973. c) Mizuta, S.; Shibata, N.; Ogawa, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Chem. Commun.* **2006**, 2575.

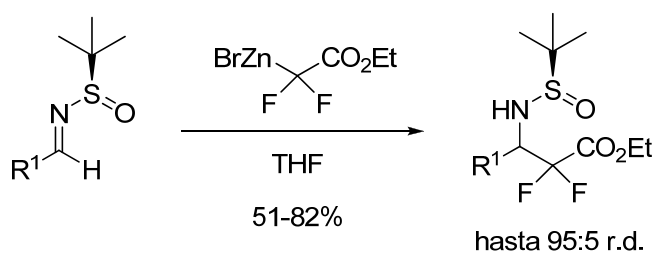
³⁰⁰ Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2489.

³⁰¹ Liu, J.; Zhang, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5377.



Esquema 2.9.

Por último, Staas y colaboradores desarrollaron una ruta sintética eficaz para la preparación de α,α -difluoro β -aminoésteres a través de la adición del reactivo de *Reformatsky* derivado de bromodifluoroacetato de etilo a diferentes aril y alquil sulfinil aldiminas (Esquema 2.10).³⁰²



Esquema 2.10.

2.0.4. Objetivos generales.

Como se ha mencionado al inicio de esta introducción, cada vez es mayor el interés por diseñar nuevas metodologías que conduzcan a moléculas potencialmente bioactivas. La preparación de determinados compuestos nitrogenados conteniendo átomos de flúor, *estructuras privilegiadas* que permitan acceder a una amplia variedad de productos naturales o moléculas con propiedades biológicas interesantes, es el principal objetivo de este capítulo.

En los últimos años, una de las áreas de interés de nuestro grupo de investigación ha sido en el uso del *tert*-butilsulfinil iminas aromáticas *orto*-sustituidas como *building blocks* en la obtención de diversidad estructural mediante una estrategia de química divergente *DOS*. De este modo, se ha podido acceder de forma asimétrica a un elevado número de carbo- y heterociclos benzofusionados tales como

³⁰² Staas, D. D.; Svage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. N.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8276.

isoindolinas e isoquinolinas (**A** y **G**, Figura 2.8),³⁰³ isoindolinonas (**B**, Figura 2.8), indanonas (**E**, Figura 2.8)³⁰⁴ y derivados de aminoesteroides (**C**, Figura 2.8)³⁰⁵ y del antidepresivo sertralina (**D**, Figura 2.8)³⁰⁶.

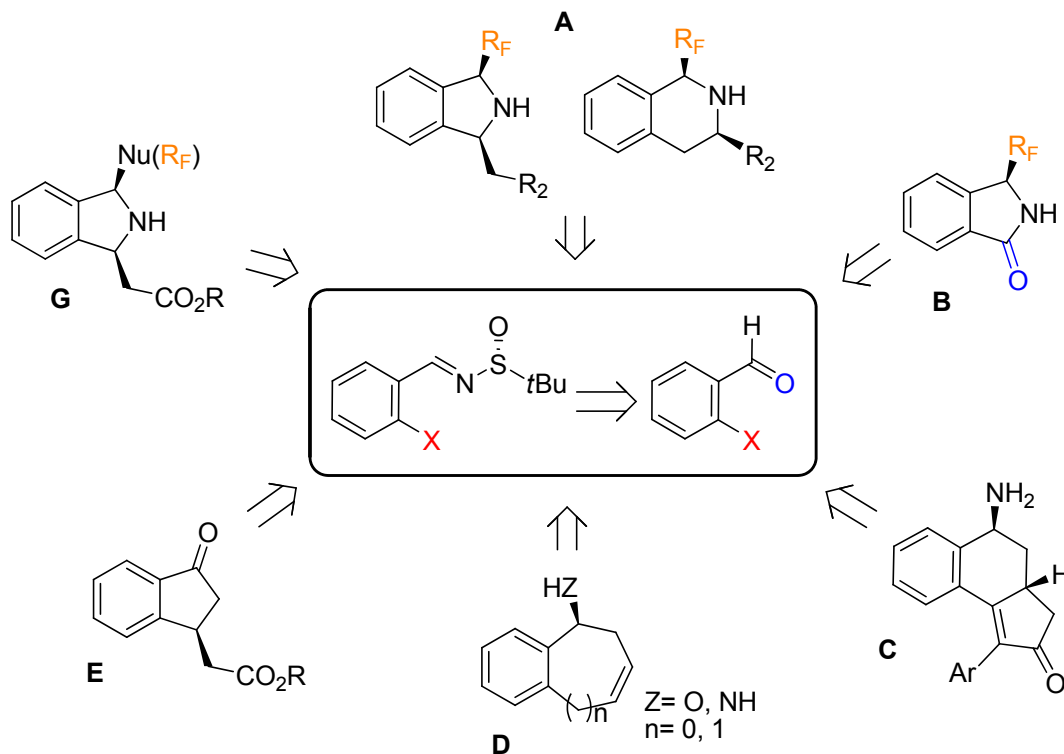


Figura 2.8.

Así pues, el presente capítulo se dividirá en dos secciones:

2.1 Síntesis de nuevas isoindolinas y dihidroisoquinolinas fluoradas 1,3-disustituidas:

El objetivo de la primera sección del capítulo 2 consistirá en la preparación enantioméricamente enriquecida de nuevas isoindolinas y dihidroisoquinolinas

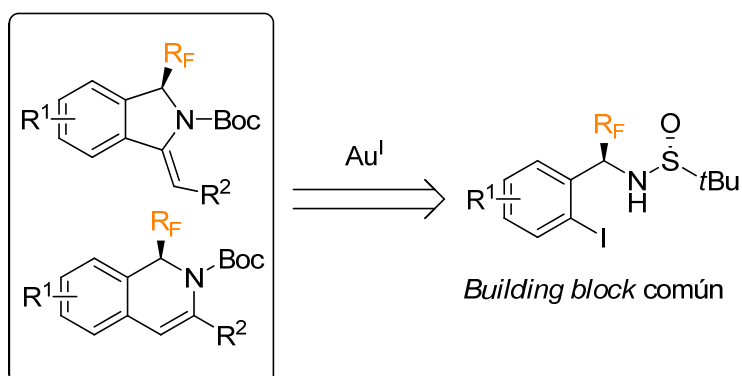
³⁰³ a) Fustero, S.; Ibáñez, I.; Barrio, P.; Maestro, M. A.; Catalán, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 832. b) Fustero, S.; Moscardó, J.; Sánchez-Roselló, M.; Rodríguez, E.; Barrio, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5494. c) Fustero, S.; Herrera, L.; Lázaro, R.; Rodríguez, E.; Maestro, M. A.; Mateu, N.; Barrio, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11776.

³⁰⁴ Fustero, S.; Rodríguez, E.; Herrera, L.; Asensio, A.; Maestro, M. A.; Barrio, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6564.

³⁰⁵ Fustero, S.; Lázaro, R.; Aiguabella, N.; Riera, A.; Simón-Fuentes, A.; Barrio, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1224.

³⁰⁶ a) Fustero, S.; Lázaro, R.; Herrera, L.; Rodríguez, E.; Mateu, N.; Barrio, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3770. b) Fustero, S.; Rodríguez, E.; Lázaro, R.; Herrera, L.; Catalán, S.; Barrio, P. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1058.

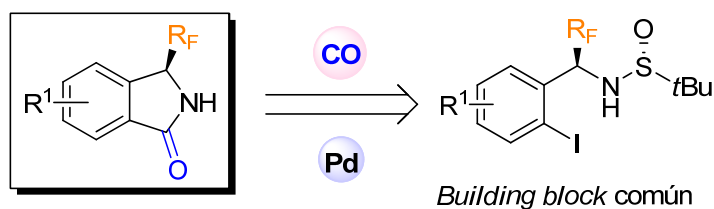
fluoradas 1,3-disustituidas a través de una reacción de hidroaminación catalizada por complejos de oro (I) (Esquema 2.11).



Esquema 2.11.

2.2 Síntesis enantioselectiva de isoindolinonas fluoradas mediante carbonilación catalizada por Pd:

En la segunda sección del presente capítulo se llevará a cabo la síntesis asimétrica de nuevas isoindolinonas fluoradas mediante una etapa clave que transcurre a través de una carbonilación catalizada por Pd en presencia de CO gas (Esquema 2.12).



Esquema 2.12.

Capítulo 2

sección 1

***Obtención de nuevas isoindolinas y
dihidroisoquinolinas fluoradas 1,3-
disustituidas enantioméricamente puras.***

2.1.0. Introducción y Objetivos

La creciente demanda de librerías de moléculas pequeñas orientadas al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos requiere de metodologías eficientes que provean el acceso a estructuras novedosas.

Atendiendo a esta demanda, el empleo de *estructuras privilegiadas* a modo de *building blocks* representa una fuente importante de nuevos compuestos con actividad biológica así como una herramienta útil en síntesis total. Un ejemplo representativo lo constituyen las isoindolinas³⁰⁷ e isoquinolinas,³⁰⁸ familias de compuestos heterocíclicos nitrogenados presentes en numerosos compuestos naturales y moléculas bioactivas.

2.1.0.0. Importancia biológica de las isoindolinas.

Las isoindolinas han demostrado poseer un elevado potencial en el ámbito de la química médica, mostrando actividad frente a diversas dianas biológicas.

El esqueleto de isoindolina o 2,3-dihidro-1*H*-isoindol (Figura 2.9) se encuentran presentes en una gran cantidad de productos naturales y compuestos con actividades farmacológicas interesantes.

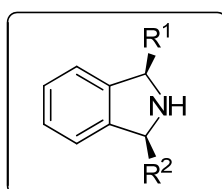


Figura 2.9.

³⁰⁷ a) Berglund, M.; Dalence-Guzman, M. F.; Skogvall, S.; Sterner, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2513. b) Funk, O. F.; Kettmann, V.; Drimal, J.; Langer, T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2750. c) Berger, D.; Citarella, R.; Dutia, M.; Greenburguer, L.; Hallet, W.; Paul, R.; Powell, D. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2145.

³⁰⁸ a) Bentley, K. W. *The isoquinoline Alkaloids*; Harwood Academic: Australia, 1998; Vol. 1. b) Trotter, B. W.; Nanda, K. K.; Kett, N. R.; Regan, C. P.; Lynch, J. J.; Stump, G. L.; Kiss, L.; Wang, J.; Spencer, R. H.; Kane, S. A.; White, R. B.; Zhang, R.; Anderson, K. D.; Liverton, N. J.; McIntyre, C.J.; Beshore, D. C.; Hartma, G. D.; Dinsmore, C. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6954. c) Marchand, C.; Antony, S.; Kohn, K. W.; Cushman, M.; Ioanoviciu, A.; Staker, B. L.; Burgin, A. B.; Stewart, L.; Pommier, Y. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 287. d) Kaneda, T.; Takeuchi, Y.; Matsui, H.; Shimizu, K.; Urakawa, N.; Nakajyo, S. *J. Pharmacol. Sci.* **2005**, *98*, 275.

Por ejemplo, se han descrito derivados de isoindolinas como inhibidores de enzimas tales como las dipeptidasas DPP8 y DPP9,³⁰⁹ útiles en el tratamiento de la diabetes tipo II, o la COX-2,³¹⁰ que es una diana terapéutica clave para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios. Otros derivados actúan como antagonistas de los receptores ET_A,³¹¹ NMDA³¹² y 5-HT_{2C},³¹³ implicados en procesos de vasoconstricción, enfermedades neurodegenerativas y desórdenes neuropsiquiátricos, respectivamente. También, algunas isoindolinas actúan como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina,³¹⁴ mientras que otros exhiben actividad antitumoral,^{307c} diurética³¹⁵ y herbicida.³¹⁶

Como ejemplos concretos, podemos citar varias patentes que describen la actividad biológica de isoindolinas *N*-sustituidas como es el caso del compuesto **A** (Figura 2.10), que es un potente modulador de los receptores dopaminérgicos D₃ y podría actuar como un agente antipsicótico,³¹⁷ o la isoindolina 5-sustituida **B** (Figura 2.10), que actúa como inhibidor de la agregación de la proteína amiloide, pudiendo tener interés en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.³¹⁸

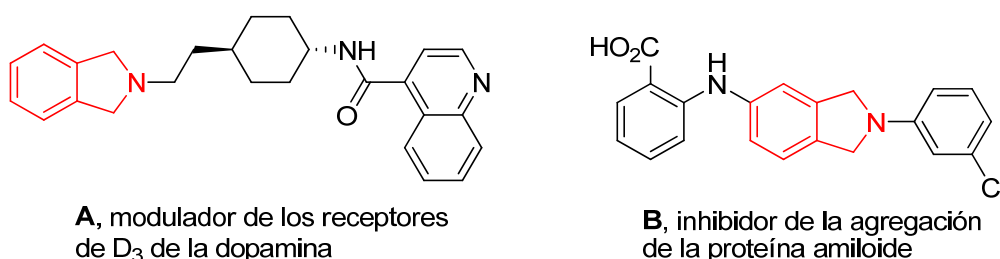


Figura 2.10.

³⁰⁹ a) Jiaang, W.-T.; Chen, Y.-S.; Hsu, T.; Wu, S.-H.; Chien, C.-H.; Chang, C.-N.; Chang, S.-P.; Lee, S.-J.; Chen, X. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 687. b) VanGoethem, S.; Van der Veken, P.; Dubois, V.; Soroka, A.; Lambeir, A.-M.; Chen, X.; Haemers, A.; Scharpé, S.; De Meester, I.; Augustyns, K. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4159.

³¹⁰ Mancilla, T.; Correa-Basurto, J.; Alaves, K. S.; Sánchez, E. T.; Ferrara, J. T. *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, *51*, 96.

³¹¹ a) Kukkola, P. J.; Bilci, N. A.; Ikler, T.; Savage, P.; Shetty, S. S.; DelGrande, D.; Jeng, A. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1737. b) Kukkola, P. J.; Bilci, N. A.; Ikeler, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5065.

³¹² Bare, T. M.; Draper, C.W.; McLaren, C. D.; Pullan, L. M.; Patel, J. *Bior. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 55.

³¹³ Hamprecht, D.; Micheli, F.; Tedesco, G.; Checchia, A.; Donati, D.; Petrone, M.; Terreni, S.; Wood, M. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 428.

³¹⁴ Kapples, K. J.; Shutske, G. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1335.

³¹⁵ Cornish, E. J.; Lee, G. E.; Wragg, W. R. *Nature* **1963**, *197*, 1296.

³¹⁶ Huang, M.-Z.; Huang, K.-L.; Ren, Y.-G.; Lei, M.-X.; Huang, L.; Hou, Z.-K.; Liu, A.-P.; Ou, X.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7908.

³¹⁷ Johnson, C. N.; Stemp, G. PCT Int. Appl. WO 0021950 A1, **2000**.

³¹⁸ Augelli-Szafran, C. E.; Lai, Y.; Sakkab, A. T.; Walker, L. C. PCT Int. Appl. WO 0076969 A1, **2000**.

El empleo de estos compuestos no se encuentra vinculado exclusivamente a sus propiedades terapéuticas, las isoindolinas 1,3-disustituidas, como el pigmento amarillo 139 (**C**, figura 2.11), son principalmente utilizados por la industria de los colorantes orgánicos debido a su gran estabilidad frente a agentes oxidantes y reductores, ácidos, bases y calor.³¹⁹ Además, la isoindolina **D** (Figura 2.11) está descrita como un aditivo desarrollado por Kodak® para procesos fotográficos.³²⁰

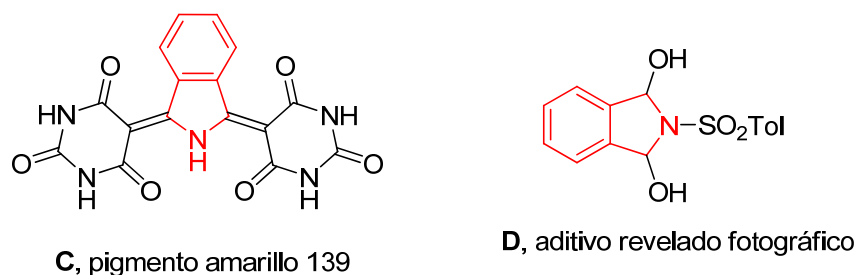


Figura 2.11.

Según nuestro conocimiento, sólo se ha descrito una isoindolina 1,3-disustituida que posee actividad biológica. Se trata de los isómeros *cis* y *trans* del compuesto **E** (Figura 2.12), que son potentes antagonistas de receptores de la *endotelina A* (ET_A) y, por tanto, potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades como la hipertensión pulmonar y la arteriosclerosis.³¹¹

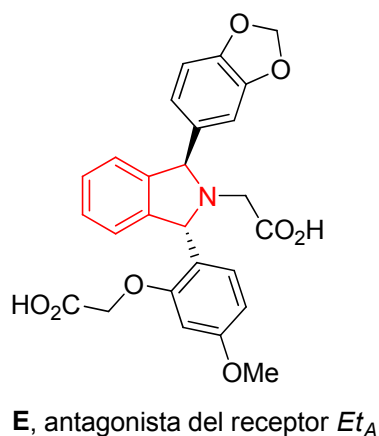


Figura 2.12.

³¹⁹ Herbst, W.; Hunger, K. *Industrial organic pigments*; Sora, K., Ed.; VCH: Weinheim, 2nd ed., 1997.

³²⁰ Dominh, T.; Stern, M. H. EP 67714 A2, US **1982**.

2.1.0.1. Importancia biológica de los derivados de isoquinolina.

Las isoquinolinas y sus derivados también presentan actividades muy interesantes desde el punto de vista de la química médica.³²¹ Ambos, isoquinolinas e hidroisoquinolinas (Figura 2.13) se pueden encontrar en numerosos productos naturales y compuestos farmacéuticos de relevancia. Además, es frecuente el empleo de las 1,2-dihidroisoquinolinas como intermedio sintético. Su estructura y amplio abanico de actividades ha estimulado a muchos químicos en la búsqueda de nuevos métodos sintéticos eficientes para obtener este tipo de estructuras.

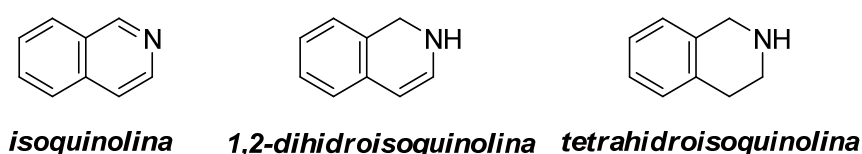


Figura 2.13.

Las tetrahidroisoquinolinas merecen una mención especial. Esta familia de alcaloides ha captado la atención de la comunidad sintética durante los últimos 30 años debido a la potente capacidad antitumoral y antimicrobiana que despliega. Algunos ejemplos ilustrativos los encontramos en los alcaloides de origen natural *quinocarcina* (**F**, Figura 2.14) y *quinocarcinol* (**G**, Figura 2.14).³²² Estos compuestos de origen marino tienen la particularidad de dañar al ADN por dos mecanismos complementarios: la alquilación a través de la formación de cationes iminio a partir de su fragmento de hemiaminal contenido en el anillo de oxazolidina y la generación de radicales superóxido por medio de un proceso de dismutación de dicho anillo.

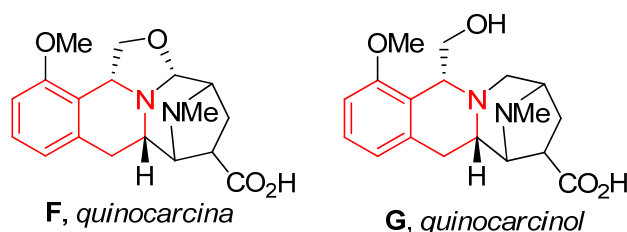


Figura 2.14.

³²¹ Ver revisión: a) Siengalewicz, P.; Rinner, U.; Mulzer, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2676. b) Scott, J. D.; Williams, R. M.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.

³²² Tomita, F.; Takahashi, K.; Shimizu, K.-I. *Antibiot.* **1983**, *36*, 463.

La (-)-*tetrahydroberberina* (**H**, Figura 2.15), además, muestra una variedad de bioactividades, tales como insecticida contra la *Drosophila melanogaster*³²³, o efecto inhibidor sobre el virus Epstein-Barr,³²⁴ mientras que la (+)-*laudanosina* (**I**, figura 2.15), que se encuentra de forma natural en el opio, es capaz de interactuar con los receptores GABA (ácido gamma-aminobutírico) y con los receptores de la acetilcolina,³²⁵ resultando un eficaz relajante muscular.

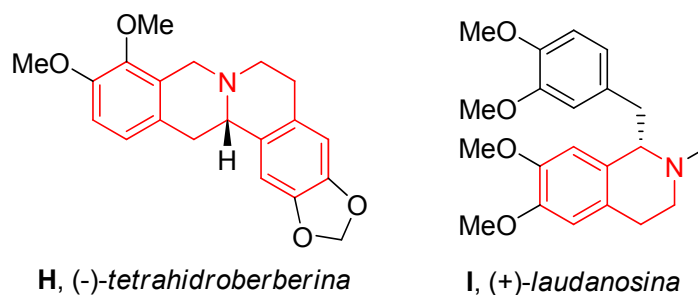


Figura 2.15.

Por otra parte, la incorporación selectiva de átomos de flúor en una molécula orgánica se ha convertido en una potente estrategia de la modulación de sus propiedades biológicas, los sustituyentes fluorados a menudo ejercen un efecto positivo sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de algunos fármacos (ver apartado Introducción general capítulo 2). Específicamente, la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno próximos a un grupo amino por fluoruro tiene como resultado una marcada disminución de la basicidad, y en consecuencia es habitual una reducción en la toxicidad así como un incremento de la estabilidad metabólica.³²⁶

³²³ Miyazawa, M.; Yoshio, K.; Ishikawa, Y.; Kameoka, H. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1914.

³²⁴ Ito, C.; Itoigawa, M.; Tokuda, H.; Kuchide, M.; Nishino, H.; Furukawa, H. *Planta Med.* **2001**, *67*, 473.

³²⁵ a) Fodale, V.; Santamaria, L. B. *Eur. J. Anaesthesiol.* **2002**, *19*, 466. b) Katz, Y.; Weizman, A.; Pick, C. G.; Pasternak, G. W.; Liu, L.; Fonia, O.; Gavish, M. *Brain Res.* **1994**, *646*, 235.

³²⁶ a) Bègué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*; Wiley: Hoboken, NJ, 2008. b) *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; Welch, J. T., Eswarakrishnan, S., Eds.; Wiley: New York, 1991.

2.1.0.2. Objetivos.

El objetivo básico de esta sección del capítulo 2 consiste en la preparación de nuevas isoindolinas y dihidroisoquinolinas fluoradas 1,3-disustituidas enantioméricamente enriquecidas a través de una reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por complejos de oro (I) (Figura 2.16).

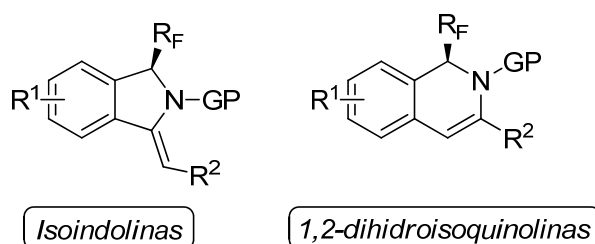


Figura 2.16.

Entre los distintos métodos para obtener heterociclos nitrogenados, las hidroaminaciones intramoleculares catalizadas por metales de transición poseen un elevado potencial. Además, este proceso resulta interesante tanto desde el punto de vista económico como ambiental,³²⁷ ya que los reactivos son económicos y se obtienen productos con un 100% de eficiencia atómica. Por otra parte, el empleo de complejos de oro ha emergido recientemente como una potente herramienta en la catálisis de este tipo de reacciones.

La secuencia sintética diseñada para preparar estos compuestos fluorados transcurre a través de un intermedio clave, las (*R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil) iminas de Ellman **28**, este tipo de auxiliar quiral ha sido ampliamente utilizado en reacciones de adición nucleofílica.^{286b} Seguidamente se llevará a cabo la introducción diastereoselectiva del grupo fluorado mediante la adición del reactivo de Ruppert-Prakash y de otros reactivos nucleofílicos fluorados. Estos sustratos, además, serán funcionalizados con distintos acetilenos terminales mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira (Figura 2.17).

³²⁷ Heilen, G.; Mercker, H. J.; Frank, D.; Reck, R. A.; Jäckh, R. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH, weinheim, 5th edn., **1985**, vol. A2, p. 1.

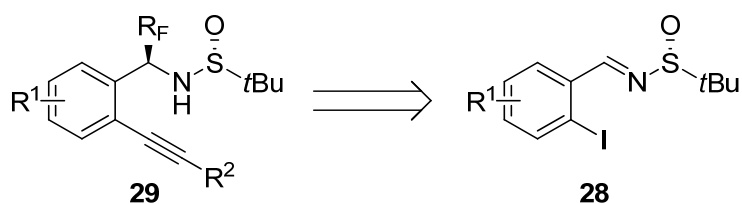


Figura 2.17.

A continuación se llevará a cabo la hidroaminación intramolecular del alquino introducido en el paso anterior en posición *orto* respecto a la amina fluoroalquilada. Para ello se realizará una optimización de las condiciones de reacción, empleando distintos complejos metálicos de oro (I). Como se verá en la sección de Discusión y Resultados de la presente sección, la regioselectividad de la reacción de hidroaminación vendrá marcada en gran medida por la naturaleza y la posición del sustituyente R^2 así como del grupo fluorado en posición α al nitrógeno (Figura 2.18).

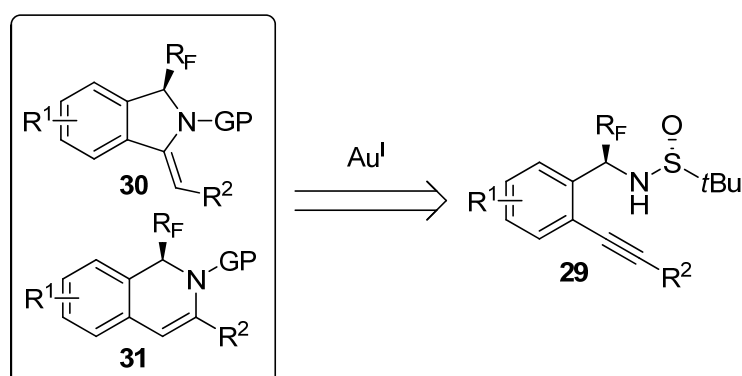


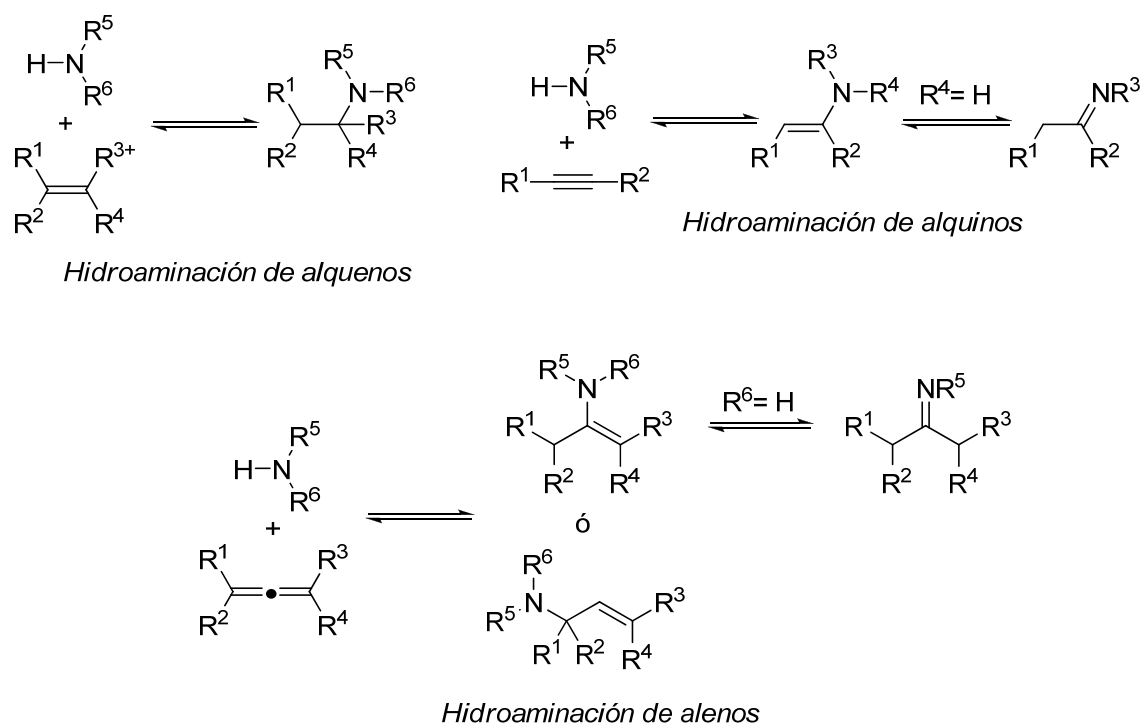
Figura 2.18.

2.1.1. Antecedentes

2.1.1.0. Reacción de Hidroaminación.

La reacción de hidroaminación se ha convertido en una de las rutas más atractivas para las síntesis de aminas, enaminas e iminas, intermedios muy versátiles en química fina.³²⁸ Además, su versión intramolecular resulta un método potente y eficaz para la obtención de heterociclos nitrogenados.

Formalmente, se denomina *hidroaminación* a la adición directa de una amina primaria o secundaria a un enlace C–C múltiple (alqueno, alquino, aleno o dieno) (Esquema 2.13).



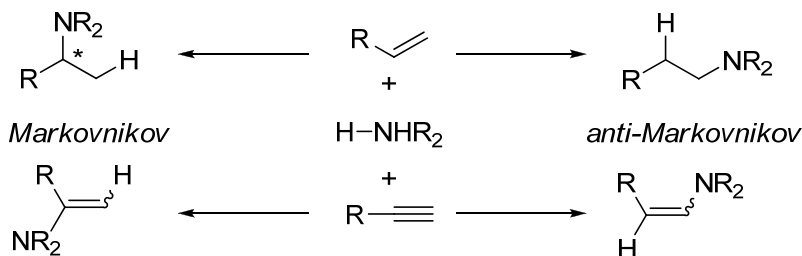
Esquema 2.13.

La reacción de hidroaminación es un proceso interesante tanto económica como ambientalmente,³²⁹ ya que los reactivos son económicos y se obtienen productos con un 100% de eficiencia atómica. En general, se pueden obtener dos

³²⁸ Ver revisión: Beller, M.; Breindl, C.; Eichberger, M.; Hartung, C.; Seayad, J.; Thiel, O. R.; Tillack, A.; Trauthwein, H. *Synlett* **2002**, 1579.

³²⁹ Heilen, G.; Mercker, H. J.; Frank, D.; Reck, R. A.; Jäckh, R. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH, Weinheim, 5th edn., **1985**, vol. A2, p. 1.

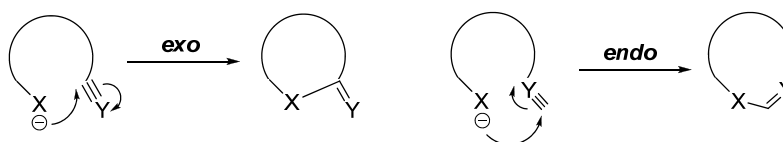
regioisómeros distintos, dependiendo de si el ataque de la amina se da sobre el carbono insaturado más sustituido (producto Markovnikov) o si la adición se produce sobre el menos sustituido (anti-Markovnikov) (Esquema 2.14).³³⁰



Esquema 2.14.

La formación de un regioisómero u otro es difícil de predecir ya que depende de varios factores, como el sustrato, el metal o los ligandos que acompañan al catalizador, y factores geométricos, por lo que se debe estudiar de forma individual en cada caso. Por otra parte, en la hidrogenación intramolecular, sobre el tamaño de los ciclos son más influyentes los factores estéricos que los electrónicos, siendo preferente la formación de ciclos pequeños (5>6>7).³³¹

En relación a la obtención de estos ciclos cabe introducir las *reglas de Baldwin*, basadas en datos experimentales y razonamientos estereoelectrónicos, que permiten predecir de un modo empírico la probabilidad de una ciclación. En esta teoría se utilizan los prefijos *exo* y *endo* para indicar que el enlace que se rompe se encuentra en posición exocíclica o endocíclica en el anillo formado (Esquema 2.15); y prefijos numerales para indicar el tamaño de éste. Los sufijos *tet* (tetrahedral, carbono sp^3), *trig* (trigonal, carbono sp^2) y *dig* (digonal, carbono sp) indican la geometría del carbono que interviene en la ciclación.



³³⁰ a) Ver revisión: Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368. b) Tillack, A.; García Castro, I.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2541.

³³¹ Müller, T. E.; Grosche, M.; Herdtwec, E.; Pleider, A.-K.; Walter, E.; Yan, Y.-K. *Organometallics* **2000**, *19*, 170.

Cierre de anillo favorecido/desfavorecido

TIPO	3		4		5		6		7	
	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>
<i>tet</i>	✓		✓		✓	X	✓	X	✓	
<i>trig</i>	✓	X	✓	X	✓	X	✓	✓	✓	✓
<i>dig</i>	X	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Esquema 2.15.

Según estas reglas, en un sistema digonal las ciclaciones 5 a 7-*exo* y las 3 a 7-*endo* se encuentran favorecidas, mientras que las 3,4-*exo* no lo están.

Uno de los principales problemas de la reacción de hidroaminación es la elevada barrera de activación que se debe superar debido, fundamentalmente, a interacciones desfavorables, como la repulsión electrónica entre el par de electrones no-enlazantes del nitrógeno y el enlace múltiple rico en electrones.³³² Además, la hidroaminación es térmicamente neutra (o ligeramente exotérmica) y tampoco está favorecida a altas temperaturas debido a su elevada entropía negativa. Todos estos factores hacen que la adición nucleofílica directa sólo sea favorable con olefinas deficientes en electrones que poseen grupos funcionales vecinos electrón atractores, como cetonas, ésteres, nitrilos, nitro, etc. En estos casos se suele obtener el producto de adición anti-Markovnikov.³³³

La hidroaminación intramolecular de alquinos y alquenos es más favorable termodinámicamente que la correspondiente reacción intermolecular.³³⁴ Además, generalmente, la hidroaminación de aminoalquinos está más favorecida que la de alquenos, debido principalmente a factores estéricos y a que los enlaces π en los alquinos son más débiles que los presentes en los alquenos.³³⁵ Por otra parte, mientras que la hidroaminación de alquenos conduce directamente a aminas secundarias o

³³² Taube, R. en *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1, (Eds.; B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, p.507.

³³³ Ver revisiones: a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. b) Kawatsura, M.; Hartwing, J. F. *Organometallics* **2001**, *20*, 1960 y referencias allí citadas.

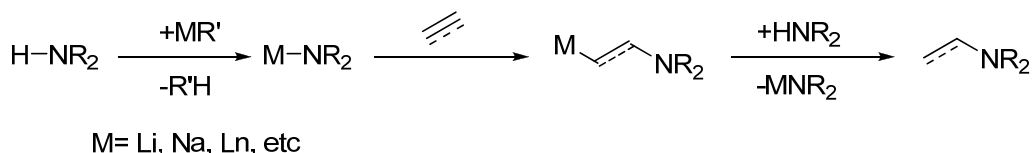
³³⁴ Para hidroaminación intramolecular de alquinos ver: Kondo, T.; Okada, T.; Suzuki, T.; Mitsudo, T.-A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 149 y referencias allí citadas.

³³⁵ Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407.

terciarias estables, la correspondiente reacción con alquinos conduce a especies más reactivas, como iminas o enaminas, que se pueden emplear como punto de partida para posteriores transformaciones. Cabe mencionar que además los alquinos resultan reactivos baratos y con fácil acceso en química orgánica.

El adecuado desarrollo de esta metodología ha sido posible gracias a la puesta a punto de métodos catalíticos que permiten llevar a cabo la reacción con elevada eficacia. En este sentido, se han utilizado ácidos de Lewis o de Brønsted,³³⁶ la catálisis asistida por bases, o la catálisis por metales de transición.³³⁷

La hidroaminación promovida por bases se fundamenta en el uso de bases fuertes de metales altamente electropositivos, como los alcalinos,³³⁸ alcalinotérreos o elementos del grupo de los lantánidos³³⁹ (generalmente, reactivos alquil-litio, amidas de sodio o litio, NaH y *t*-BuOK). Estos compuestos desprotonan la amina reactiva para dar lugar a una amida metálica muy nucleofílica que se adiciona al enlace múltiple generando un complejo metálico. Éste posee un carácter carbaniónico altamente reactivo, y reacciona rápidamente dando lugar al producto de aminación a través de la protonólisis con una nueva molécula de amina reactiva (Esquema 2.16).



Esquema 2.16.

La hidroaminación de olefinas catalizada por bases se ha desarrollado enormemente debido a la economía de sus catalizadores, y sus avances se han utilizado en la preparación industrial de numerosos productos naturales y fármacos.³⁴⁰

³³⁶ Brunet, J.-J.; Neibecker, D.; Niedercon, F. *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 235.

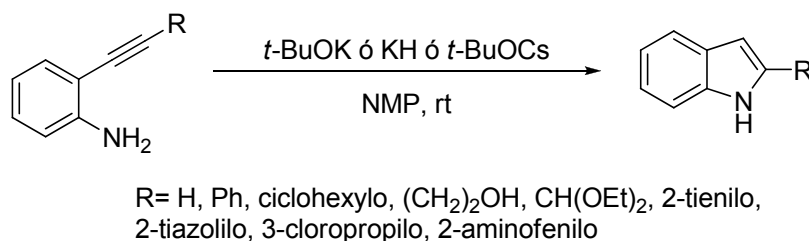
³³⁷ Ver revisión: a) Ohno, H.; Chiba, H.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N. *Synlett* **2014**, *25*, 0179. b) Yim, J. C.-H.; Schafer, L. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6825. c) Hannedouche, J.; Schulz, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4972. d) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675.

³³⁸ Ver revisión: Brunet, J. J.; Neibecker, D.; *en Catalytic Heterofunctionalization from Hydroamination to Hydrozirconation* (Eds.; Togni, A.; Grützmacher, H.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, p. 98.

³³⁹ Ver por ejemplo: Ryu, J.; Markss, T. J.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3091.

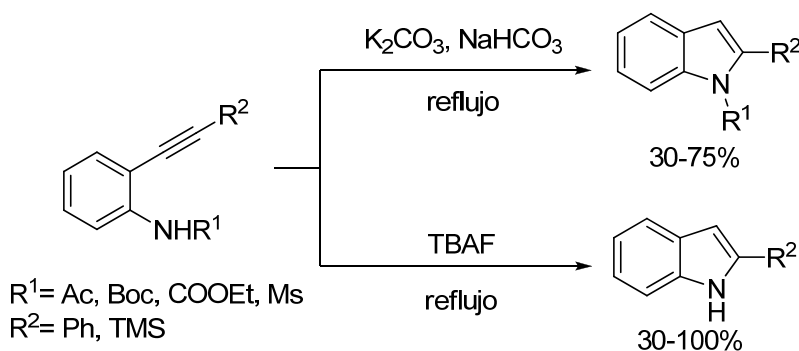
³⁴⁰ Ver revisión: Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795.

Uno de los primeros ejemplos de hidroaminación intramolecular catalizada por bases lo llevaron a cabo Knochel y colaboradores, sintetizando diferentes indoles y azaindoles polifuncionalizados mediante la ciclación intramolecular 5-*endo-dig* de 2-alquinil anilinas sustituidas (Esquema 2.17).³⁴¹



Esquema 2.17.

El grupo de Sakamoto demostró la eficiencia de TBAF como base promotora para la hidroaminación de anilinas en la síntesis de indoles.³⁴² El uso de otras bases más débiles, como K₂CO₃ y NaHCO₃, proporcionó indoles *N*-protegidos con rendimientos variables (Esquema 2.18).



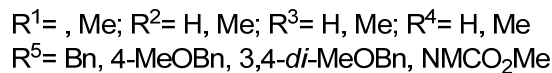
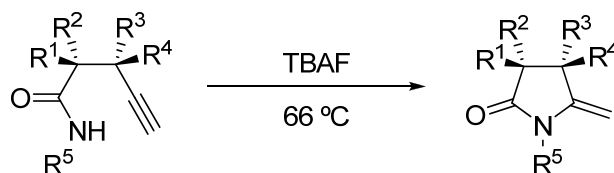
Esquema 2.18.

Por otro lado, Jacobi y colaboradores sintetizaron enamidas cíclicas en la preparación de productos naturales, como clorinas, corrinas y otros, utilizando la hidroaminación de amidas acetilénicas promovida por TBAF seguido de un tratamiento térmico (Esquema 2.19).³⁴³

³⁴¹ Rodríguez, A.; Koradin, C.; Dohle, W.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488.

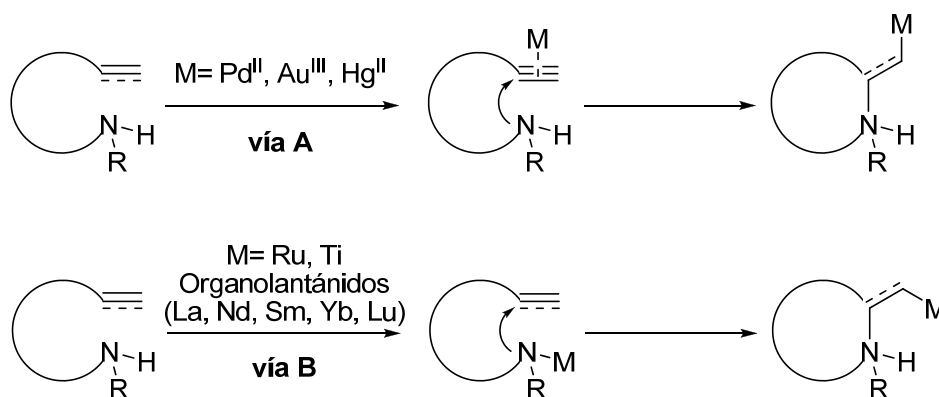
³⁴² Yasuhara, A.; Kanamori, Y.; Kaneko, M.; Numata, A.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 529.

³⁴³ a) Jacobi, P. A.; Briemann, H. L.; Hauk, S. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5013. b) Jacobi, P. A.; Guo, J.; Rajeswari, S.; Zheng, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2907.



Esquema 2.19.

En la *hidroaminación catalizada por metales de transición*³⁴⁴ se han utilizado dos tipos de estrategias: activación de la parte insaturada mediante la formación de un complejo π -olefínico con un metal de transición de alto estado de oxidación (*vía A*, Esquema 2.21), o incremento de la nucleofilia de la amina a través de un complejo amida-metal con metales de bajo estado de oxidación (*vía B*, Esquema 2.20).³⁴⁵



Esquema 2.20.

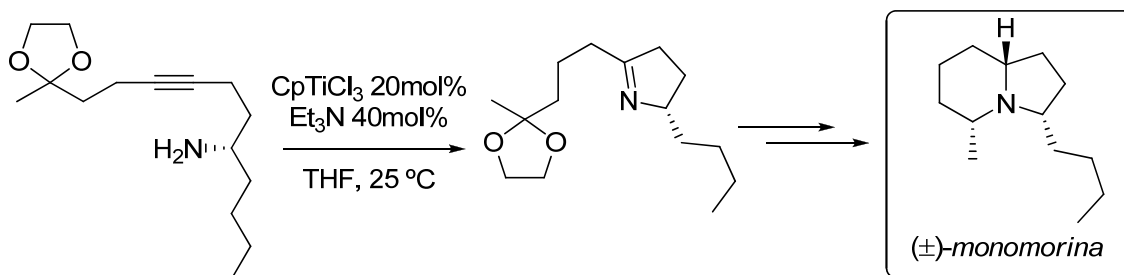
Sin embargo, es necesario tener en cuenta que, a pesar de las tendencias de cada metal, el mecanismo exacto de reacción se debe estudiar de modo aislado ya que depende de los reactivos y aditivos concretos.

Existe una amplia bibliografía que describen el uso de titanio y zirconio como catalizadores adecuados para llevar a cabo reacciones de hidroaminación intramolecular de alquinos. Los complejos de titanio, como Cp₂TiMe₂ o CpTiCl₃, o su

³⁴⁴ Ver revisiones: a) Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407. b) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.

³⁴⁵ Ver revisión: Pohlki, F.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104.

derivado pentametilciclopentadienilo (Cp*), forman una especie compleja imídica $L^1L^2Ti=NR$ muy activa que se ha utilizado en la síntesis de numerosos compuestos interesantes como el alcaloide (\pm)-*monomorina* (Esquema 2.21).³⁴⁶



Esquema 2.21.

Sin embargo, sus complejos reactivos son demasiado oxófilos con la consecuente intolerancia a numerosos grupos funcionales. Por otra parte, los complejos de zirconio, por ejemplo $[Cp_2Zr(NHAr)_2]$, poseen un modo de actuación similar al titanio aunque su uso se ha restringido a la hidroaminación de anilinas.

Finalmente, los catalizadores basados en complejos de lantánidos³⁴⁷ presentan elevadas estereoselectividades y buenos rendimientos bajo condiciones suaves, pero sólo con determinados sustratos y en condiciones estrictamente anaeróbicas.

Con respecto a la *activación del enlace múltiple* mediante metales de transición de estado de oxidación alto, se puede confirmar sin lugar a duda que el metal más utilizado en la hidroaminación de alquinos es el paladio, del que se han desarrollado numerosos complejos muy activos.³⁴⁸ Este metal ha demostrado ser muy eficaz en la síntesis de heterociclos tales como oxazolidinonas, pirroles, pirazoles,³⁴⁹ y especialmente indoles³⁵⁰.

Más recientemente, las sales y complejos de oro (I) y oro (III) han surgido como potentes catalizadores en la hidroaminación.³⁵¹

³⁴⁶ McGrane, P. L.; Livinghouse, T. J. *Org. Chem.* **1992**, *57*, 1323.

³⁴⁷ Ver revisión: Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673.

³⁴⁸ Ver revisión: a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644. b) Yamamoto, Y.; Radhakrishnan, U. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 199.

³⁴⁹ Cacchi, S. J. *Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 42.

³⁵⁰ Ver revisión: a) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2225. b) Larock, R. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 111. c) Pindur, U.; Adam, R. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1.

³⁵¹ Ver revisiones: a) Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555. b) Brouwer, C.;

Los complejos catiónicos de oro (I) y oro (III) son ácidos de Lewis con un elevado carácter carbofílico que les permite activar enlaces múltiples frente a ataques nucleofílicos. Además, ambos complejos, pero especialmente los de oro (I), poseen un carácter oxofílico muy reducido, haciendo gala de una elevada tolerancia hacia grupos funcionales y una elevada estabilidad. A pesar del elevado potencial de este metal para catalizar este tipo de reacciones, los ejemplos descritos de hidroaminaciones catalizadas por oro antes del 2001 son muy reducidos.³⁵² Este hecho se puede atribuir presumiblemente a que hasta principios del siglo XXI, los complejos de oro eran considerados demasiado inertes para ser catalizadores efectivos. Pero en la última década se ha visto como esta tendencia ha cambiado y los complejos de oro han sido empleados como catalizadores en un elevado número de transformaciones orgánicas, entre ellas las hidroaminaciones de alquinos,³⁵³ alquenos,³⁵⁴ alenos³⁵⁵ y dienos conjugados.³⁵⁶

2.1.1.1. Síntesis de isoindolinas 1,3-disustituidas.

Como ya se ha expuesto previamente, las estructuras que contienen el sistema heterocíclico de isoindolina han demostrado un elevado potencial en química médica al exhibir actividad frente a multitud de dianas biológicas, lo que les confiere un gran interés como intermedios sintéticos. Pero, mientras que se han descrito numerosas aproximaciones para la obtención de isoindolinas no sustituidas o monosustituidas,³⁵⁷ son pocos los métodos diastereoselectivos para obtener isoindolinas 1,3-disustituidas, siendo los procedimientos

He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744. c) Zhang, J. Yang, C.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.

³⁵² a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297. b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis*, **1991**, 975. c) Müller, T. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5961.

³⁵³ a) Patil, N. T.; Singh, V. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 419. b) Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407.

³⁵⁴ a) Kojima, M.; Mikami, K. *Synlett* **2012**, *23*, 57. b) Giner, X.; Najera, C.; Kovacs, G.; Lledos, A.; Ujaque, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3451. c) Kitahara, H.; Sakurai, H. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 696, 442.

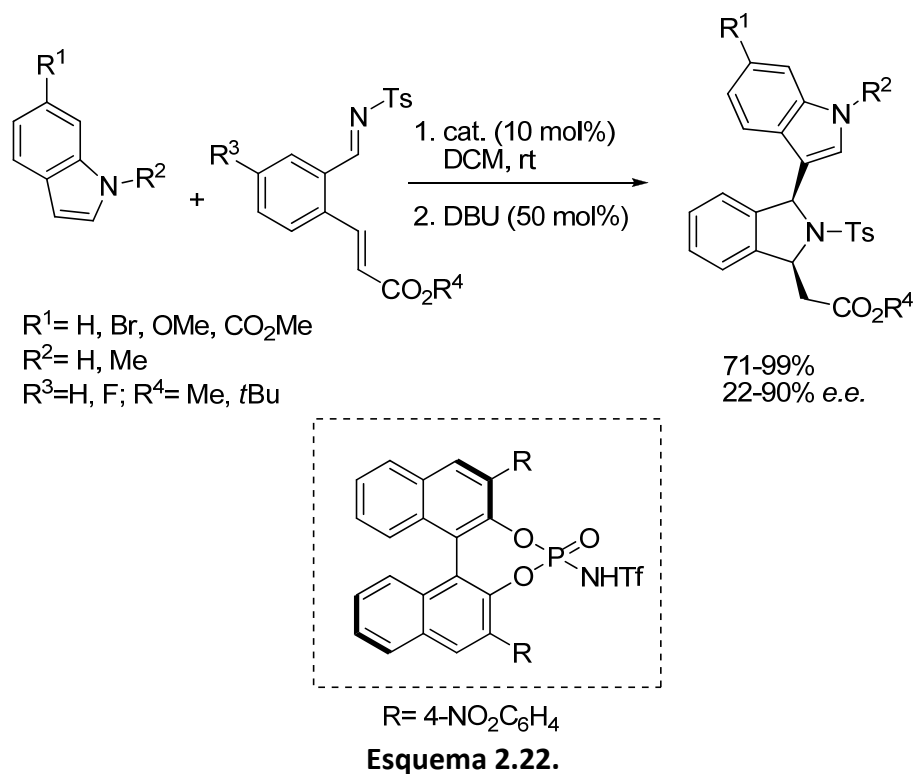
³⁵⁵ a) Butler, K. L.; Tragni, M.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175. b) Rodríguez, L. I.; Roth, T.; Fillol, J. L.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3721.

³⁵⁶ a) Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Halmiton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2011**, *470*, 245. b) Krossing, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11576.

³⁵⁷ Métodos representativos para la obtención de isoindolinas: a) Bao, M.; Nakamura, H.; Inoue, A.; Yamamoto, Y. *Chem. Lett.* **2002**, 158. b) Gaertzen, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465. c) Strassert, C. A.; Awruch, J. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 1499. d) Barnard, T. M.; Vanier, G. S.; Collins, M. J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 1233. e) Müller, A.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 575. f) Clary, K. N.; Parvez, M.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3751.

sintéticos habituales aquellos que requieren la asistencia de auxiliares o resoluciones quirales.³⁵⁸

La que se puede considerar como primera síntesis catalítica asimétrica de este tipo de estructuras la llevaron a cabo Enders y colaboradores en 2008, a través de un proceso *one-pot* consistente en una reacción *aza*-Friedel-Crafts catalizada por ácidos de Brønsted quirales, seguida de una adición *aza*-Michael intramolecular catalizada por una base (Esquema 2.22).³⁵⁹ Así, se hicieron reaccionar índoles con *N*-tosiliminoenoatos en presencia de ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL y, tras adición la 1,2, el tratamiento de la mezcla de reacción con una cantidad catalítica de 1,8-diazabicyclo[5.4.0] 7-undeceno (DBU), se obtuvieron las correspondientes isoindolinas con buenos resultados.

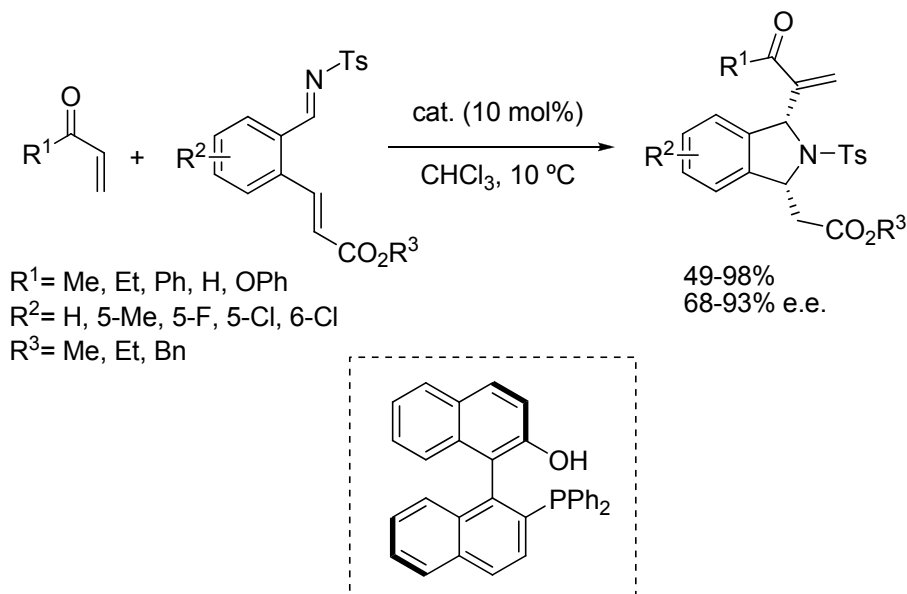


A pesar de los excelentes rendimientos y diastereoselectividades obtenidos, este procedimiento queda restringido por el limitado número de sustratos que pueden tolerar una reacción *aza*-Friedel-Craft catalizada por ácidos fosfóricos.

³⁵⁸ a) Gawley, R. E.; Chemburkar, S. R.; Smith, A. L.; Anklekar, T. V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5381. b) Mayers, A. I.; Santiago, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5877. c) Besson, L.; Bail, M. L.; Aitken, D. J.; Husson, H.-P.; Rose-Munch, F.; Rose, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3307. d) Kukkola, P. J.; Bilci, N. A.; Ikeler, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5065.

³⁵⁹ Enders, D.; Narine, A. A.; Toulgoat, F.; Bisschops, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661.

El mismo tipo de *N*-tosiliminas con un grupo aceptor de Michael en posición *orto* fueron utilizadas para sintetizar isoindolinas 1,3-disustituidas de forma enantioselectiva a través de un proceso dominado basado en la reacción *aza*-Morita-Baylis-Hillman seguida de una reacción *aza*-Michael intramolecular. Dichas iminas se hicieron reaccionar con enonas en presencia de un organocatalizador bifuncional portador de un ácido de Brønsted y una base de Lewis simultáneamente (Esquema 2.23).³⁶⁰

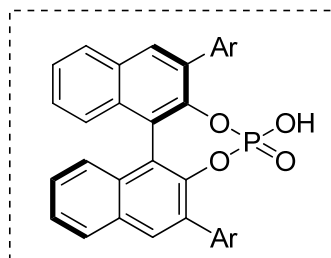
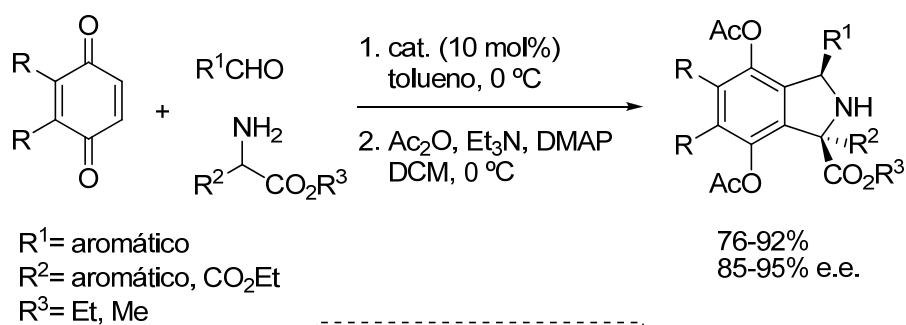


Esquema 2.23.

Un año más tarde, Gong y colaboradores describieron una metodología compatible con un mayor número de grupos funcionales. Esta alternativa para la obtención de isoindolinas 1,3-disustituidas se basa en el empleo de iluros de azometino quirales.³⁶¹ Los azometinos son reactivos muy extendidos en la formación de compuestos nitrogenados, tales como amino ácidos y pirrolidinas. Estos compuestos pueden ser activados por ácidos fosfóricos, formando moléculas dipolares de iluro de azometino. Empleando esta estrategia, este grupo llevó a cabo la reacción de cicloadición 1,3 dipolar entre iluros de azometino quirales y derivados de benzoquinona, seguida de una isomerización promovida por base para generar las respectivas isoindolinas quirales en un proceso *one-pot*, obteniendo buenos rendimientos y elevada diastereoselectividad (Esquema 2.24).

³⁶⁰ Takizawa, S.; Inoue, N.; Hirata, S.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9725.

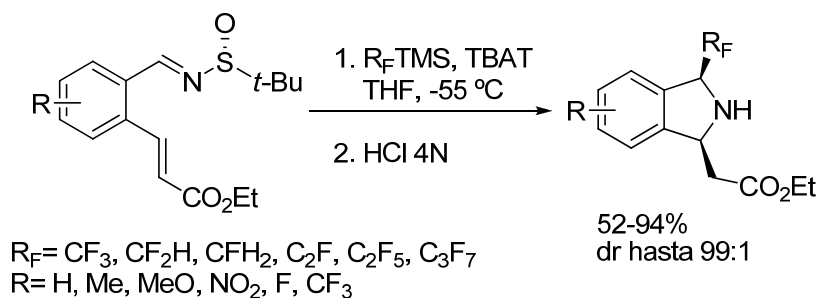
³⁶¹ Wang, C.; Chen, X.-H.; Zhou, S.-M.; Gong, L.-Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1275.



Ar= antraceniilo

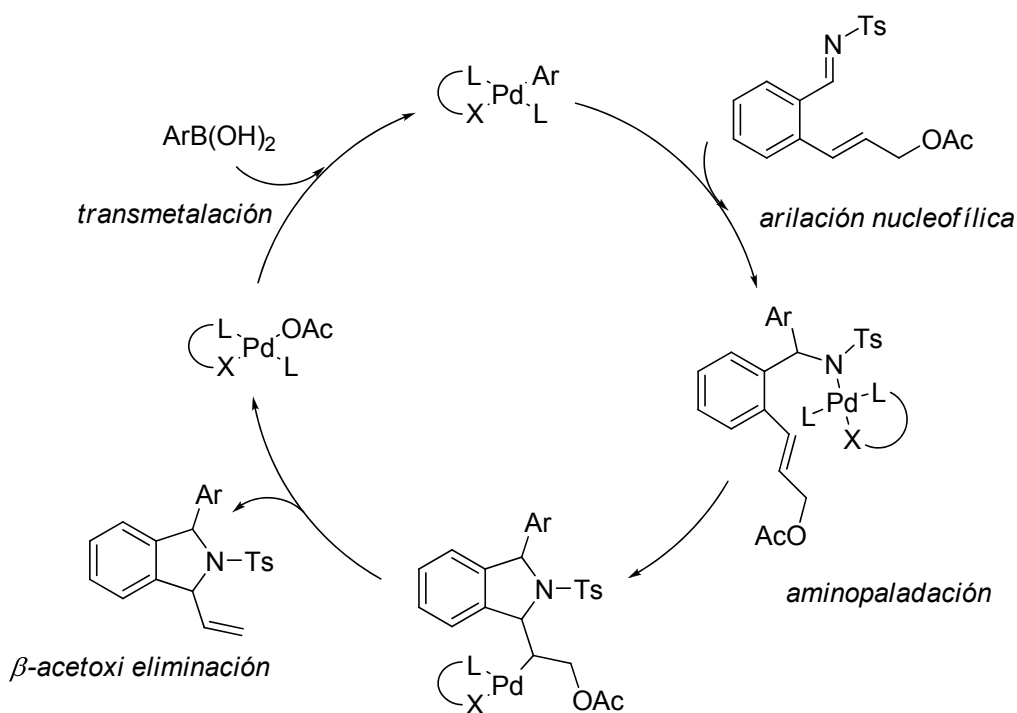
Esquema 2.24.

En 2010, atendiendo a la carencia de métodos de obtención asimétrica de isoindolinas, el creciente interés que generan las reacciones *tándem* y su amplia experiencia en el ámbito de la química del flúor, nuestro grupo de investigación desarrolló un procedimiento para generar isoindolinas fluoradas enantioméricamente enriquecidas. Mediante un proceso secuencial que incluye la adición de nucleófilos fluorados, tales como el reactivo de Ruppert-Prakash y otros análogos fluorados, sobre *N*-(*tert*-Butanosulfinil)iminas de Ellman, seguido de una reacción *aza*-Michael intramolecular se obtuvieron, en un proceso *tándem*, las respectivas isoindolinas 1,3-disustituidas con elevados rendimientos y excelentes diastereoselectividades (Esquema 2.25).^{303b} Poco después esta metodología fue ampliada con el uso de nucleófilos no fluorados en un proceso por pasos que permitió obtener de manera estereodivergente las isoindolinas *cis* y *trans* de forma selectiva.^{303c}

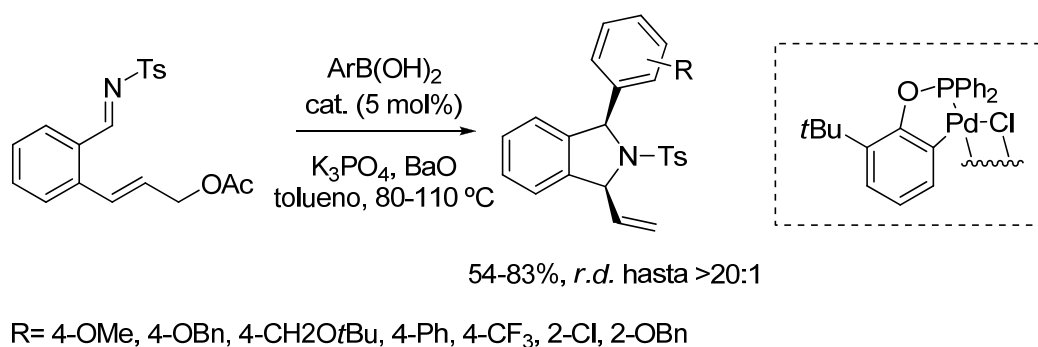


Esquema 2.25.

Más recientemente, Jarvo y colaboradores diseñaron una secuencia sintética en cascada para la obtención asimétrica de isoindolinas, cuya principal novedad consiste en el uso de sustratos de fácil acceso como los compuestos borónicos.³⁶² La reacción en cascada, catalizada por paladio (II), se inicia con la arilación nucleofílica de una imina empleando un derivado borónico. A continuación, mediante una aminopaladación, se inserta el acetato alílico, para finalmente, mediante una β -acetoxi eliminación, liberar la isoindolina correspondiente (Esquema 2.26).



³⁶² Florence, J. W.; Jarvo, E. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4459.



Esquema 2.26.

2.1.1.2. Obtención de 1,2-dihidroisoquinolinas.

La isoquinolina y sus derivados, como la dihidroisoquinolina, forman un conjunto de estructuras habituales en síntesis orgánica. Se trata de motivos empleados frecuentemente en síntesis total debido a su proliferación en productos naturales,³⁶³ y como componente central de numerosos agentes farmacéuticos.³⁶⁴ Además, estas estructuras han demostrado poseer un elevado potencial como sustrato de partida en la generación de ligandos quirales,³⁶⁵ así como de valiosos materiales orgánicos.³⁶⁶ Sin embargo, las aproximaciones tradicionales en la obtención de isoquinolinas como las reacciones de Bischler-Napieralski (**A**, Figura 2.19),³⁶⁷ Pictet-Spengler (**B**, Figura 2.19)³⁶⁸ y Pomeranz-Fritsch (**C**, Figura 2.19),³⁶⁹ adolecen del uso de sustratos altamente preactivados así como de la necesidad de condiciones de reacción drásticas y una baja tolerancia a grupos funcionales.³⁷⁰

³⁶³ a) Vincent, G.; Williams, R. M.; Gan, E. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1517. b) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.

³⁶⁴ a) Weissman, B. A.; Raveh, L. J. *Neurochem.* **2003**, *84*, 432. b) Rinehart, K. L. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 1.

³⁶⁵ a) Lim, C. W.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M. W.; Brown, J. M.; Cowley, A. R.; Hulmes, D. I.; Backer, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 379. b) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, G. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *7*, 379.

³⁶⁶ Tsuboyama, A.; Iwawaki, H.; Furugori, M.; Mukaide, T.; Kamatani, J.; Igawa, S.; Moriyama, T.; Miura, S.; Takiguchi, T.; Okada, S.; Hoshino, M.; Ueno, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12971.

³⁶⁷ Bischler, A.; Napieralski, B. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1903.

³⁶⁸ Pictet, A.; Spengler, T. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030.

³⁶⁹ a) Pomeranz, C. *Monatsh. Chem.* **1893**, *14*, 116. b) Fritsch, P. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 419.

³⁷⁰ Li, J. J.; Corey, E. J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2005**, pp 375.

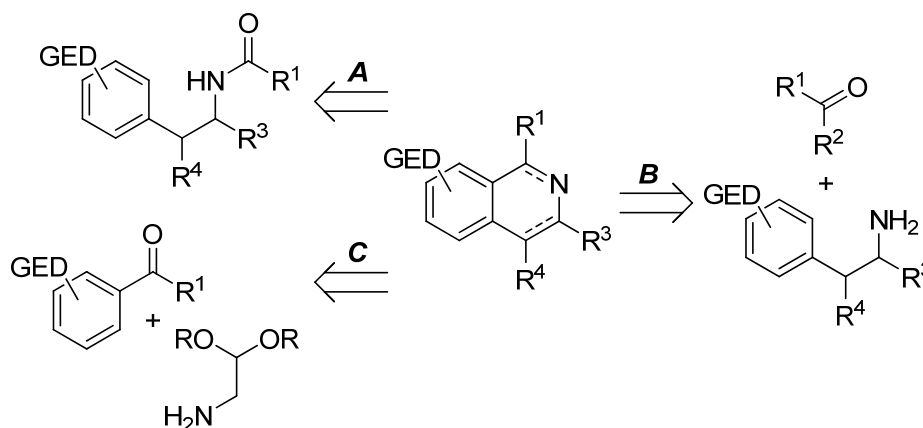
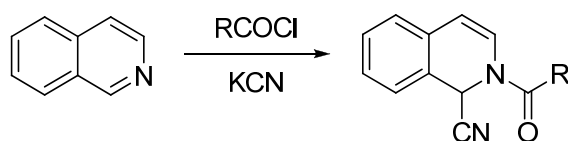


Figura 2.19.

Uno de los métodos más empleados en la obtención de derivados de isoquinolina es la reacción de Reissert (Esquema 2.27),³⁷¹ mediante la cual se generan los denominados compuestos de Reissert (derivados de 2-acil-1-ciano-1,2-dihidroisoquinolinas), intermedios sintéticos en la obtención de numerosos compuestos heterocíclicos.³⁷²



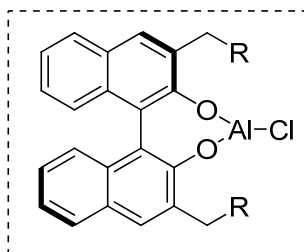
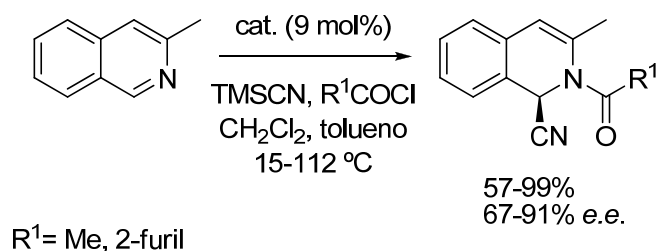
Esquema 2.27. Reacción de Reissert.

En el 2000, Shibasaki y colaboradores desarrollaron la primera versión asimétrica de esta reacción empleando catalizadores bifuncionales ácido/base de Lewis, capaces de promover el ataque nucleofílico del cianuro sobre el ion acil quinolinio, generando las correspondientes isoquinolinas con elevado rendimiento y enantioselectividad (Esquema 2.28).³⁷³

³⁷¹ a) Reissert, A. *Ber.* **1905**, *38*, 1603, 3415. b) Grosheintz, J. M.; Fischer, H. O. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2021. c) Miller, R. B. *Tetrahedron lett.* **1998**, *39*, 1721. d) Taylor, S. J.; Taylo, A. M.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1681.

³⁷² a) Popp, F. D. *Heterocycles* **1973**, *1*, 165. b) McEwen, W. E.; Cobb, R. L. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 511.

³⁷³ Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6327.



Esquema 2.28.

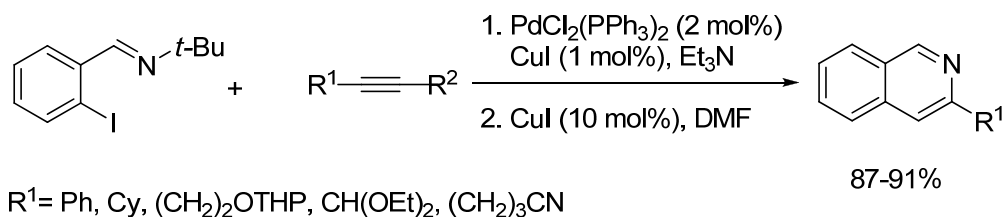
En contraste, son pocos los métodos para la obtención 1,2-dihidroisoquinolinas sustituidas en posición 3 ó 4, y los existentes requieren de muchos pasos de reacción.³⁷⁴ Por este motivo se han realizado grandes esfuerzos en el desarrollo de nuevos procedimientos para la obtención de este tipo de estructuras.

En este sentido, las estrategias que hacen uso de catálisis con metales de transición han emergido como una alternativa eficaz, en especial los procesos de ciclacion 6-*endo* partiendo de 2-(1-alquínil)arilaldiminas.³⁷⁵ Un claro ejemplo lo encontramos en el método desarrollado por Larock y colaboradores en la preparación de isoquinolinas mediante el acoplamiento de *orto*-yodo arilaldiminas y alquinos en presencia de un catalizador de paladio (Esquema 2.29).³⁷⁶

³⁷⁴ a) Magnus, P.; Matthew, K. S.; Lynch, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2181. b) Kadzimirsz, D.; Hildebrandt, D.; Merz, K.; Dyker, G. *Chem. Commun.* **2006**, 661.

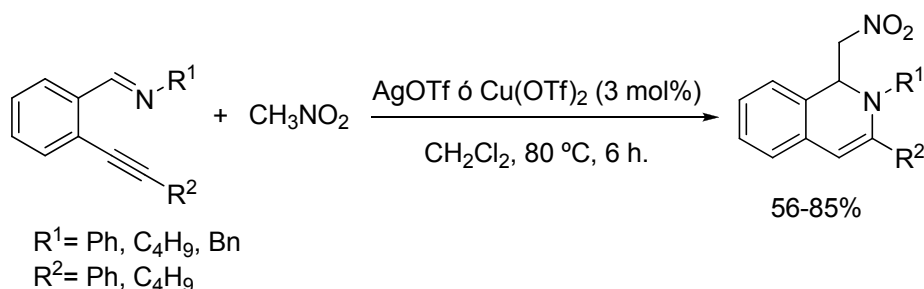
³⁷⁵ a) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86. b) Dai, G.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 920. c) Ohtaka, M.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7339. d) Asao, N.; Yudha, S.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526.

³⁷⁶ a) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5306. b) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86. c) Dai, G.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 920.



Esquema 2.29.

Siguiendo una metodología similar, Yamamoto y colaboradores llevaron a cabo una ciclación de 2-alquilariliminas seguida de una adición nucleofílica intermolecular para generar 1,2-dihidroisoquinolinas 1,3- ó 1,3,4-sustituidas.³⁷⁷ El proceso consistía en una reacción de Mannich o nitro-Mannich sobre iminas no activadas. El empleo de especies de plata (I) y cobre (II) catalizaba la adición de pronucleofilos a *orto*-alquilaril aldiminas, generando 1,2-dihidroisoquinolinas con excelentes rendimientos. Cabría resaltar que el empleo de oro (I) como especie catalítica no dio lugar al producto de adición, recuperándose el sustrato de partida (Esquema 2.30).



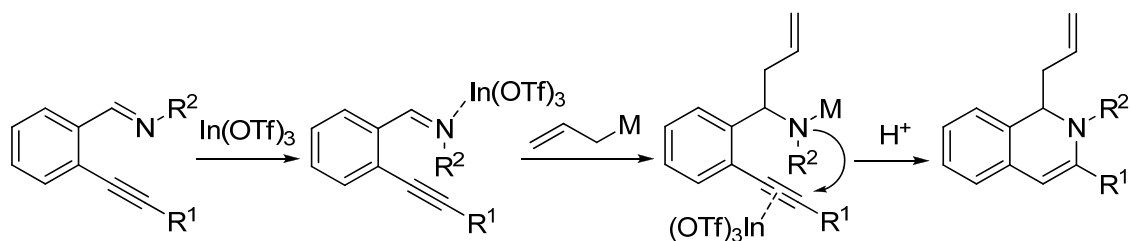
Esquema 2.30.

En contraste a este último proceso, Takemoto y colaboradores llevaron a cabo un procedimiento similar empleando indio (III) como especie catalítica y aliltributylestannanos como nucleófilos. Las especies de indio (III) poseen un marcado carácter carbofílico y oxofílico,³⁷⁸ y son capaces de activar eficientemente el doble enlace C=N y el triple enlace C≡C al mismo tiempo, para obtener las respectivas dihidroisoquinolinas vía un proceso *tándem* consistente en una adición nucleofílica

³⁷⁷ a) Ohtaka, M.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7339. b) Asao, N.; Yudha, S.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526.

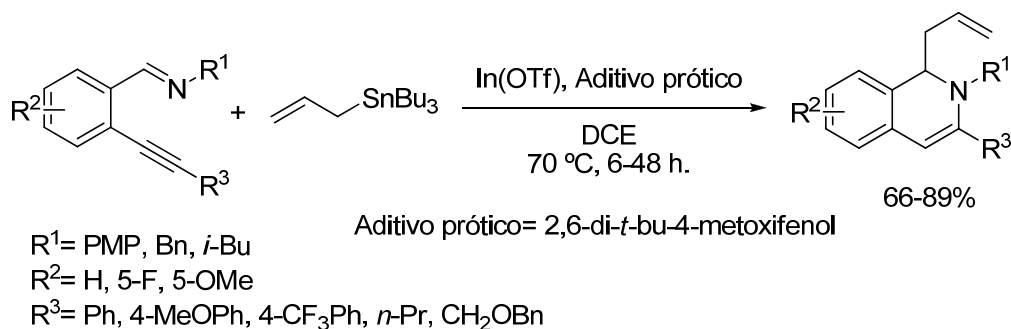
³⁷⁸ Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760.

intramolecular sobre la imina, seguida de la ciclación de la amida resultante sobre el alquino (Esquema 2.31).³⁷⁹



Esquema 2.31.

Además, observaron que la presencia de un aditivo capaz de actuar como fuente de protones era crítica para regenerar la especie catalítica. De este modo, fueron capaces de preparar una colección de 1,2-dihidroisoquinolinas 1,3-disustituidas de forma concisa y eficiente (Esquema 2.32).



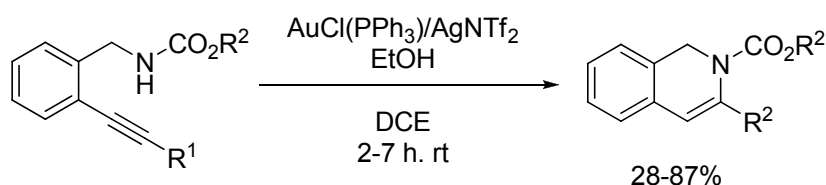
Esquema 2.32.

Animados por los resultados obtenidos, este mismo grupo decidió extender el estudio de las reacciones de hidroaminación de derivados de alquínil aminas empleando oro (I) como especie catalítica.³⁸⁰ Así pues, llevaron a cabo un estudio sobre la ciclación intramolecular 6-*endo* de feniletilaminas protegidas con distintos grupos protectores. Descubrieron que el empleo de AuCl(PPh₃) no era capaz de promover por sí solo la ciclación, y que era necesario el empleo de sales de plata, como AgNTf₂, para generar *in situ* especies catiónicas de oro (I) más electrofílicas mediante intercambio aniónico, obteniendo de este modo un catalizador más eficiente

³⁷⁹ Yanada, R.; Obika, S.; Kono, H.; Takemoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3822.

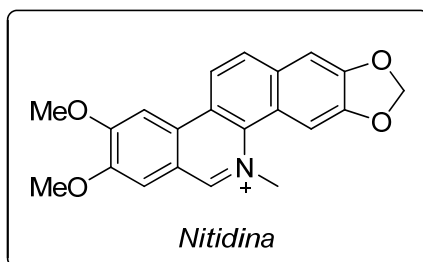
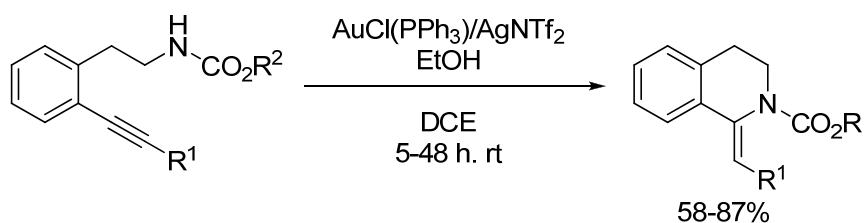
³⁸⁰ Enomoto, T.; Obika, S.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Synlett* **2008**, *11*, 1647.

y alcanzar un rendimiento del 75%. De nuevo, era necesario un aditivo prótico para acelerar la reacción; empleando EtOH la reacción se completó al cabo de 2 horas a temperatura ambiente. Una vez optimizaron sus condiciones de reacción, estudiaron el alcance de este procedimiento generando distintas 1,2-dihidroisoquinolinas *N*-Boc, Cbz, Ms y PMP protegidas con elevados rendimientos (Esquema 2.33).



Esquema 2.33.

Además, el empleo combinado de AuCl(PPh₃) y AgNTf₂ en presencia de etanol, resultó también efectivo para llevar a cabo la hidroaminación 6-*exo* intramolecular sobre derivados de feniletilaminas, resultando un proceso totalmente estereoselectivo hacia el isómero *Z* (Esquema 2.34). Poco después, este mismo grupo puso a prueba esta metodología en la síntesis del producto natural *nitidina*.³⁸¹



Esquema 2.34.

³⁸¹ Enomoto, T.; Girard, A.-L.; Ysui, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158.

2.1.2. Resultados y discusión

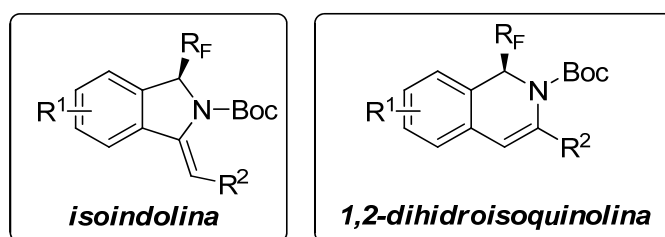
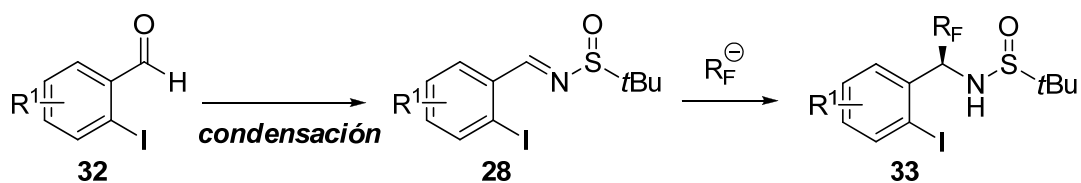


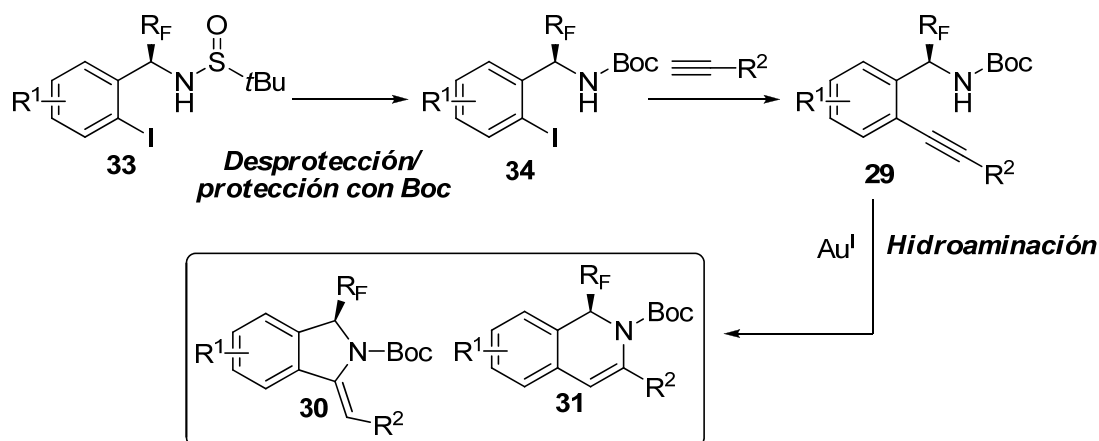
Figura 2.20.

La estrategia empleada en la preparación de las isoindolinas **30** y las 1,2-dihidroisoquinolinas **31** (Figura 2.20) implica la introducción de la (*R*)-*N*-*tert*-butanosulfinilimina de Ellman como auxiliar quiral sobre los *o*-yodobenzaldehídos de partida **32**, seguida de la adición diastereoselectiva de distintos nucleófilos fluorados para generar las correspondientes 2-yodobencil sulfonilaminas fluoradas **33** (Esquema 2.1.0).



Esquema 2.35.

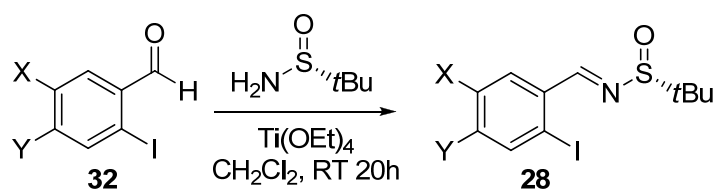
La posterior eliminación del grupo sulfinilo y subsiguiente protección de la amina como *tert*-butil carbamato (Boc) generó los intermedios **34**, que a continuación fueron funcionalizados con acetilenos terminales mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira, dando lugar a los alquínil carbamatos fluorados **29**, empleados como sustratos en el paso final de cicloisomerización catalizada por complejos de oro (I), conduciendo a los respectivos heterociclos nitrogenados **30** y **31** (Esquema 2.36).



2.1.2.0. Obtención de los 2-yodobencil carbamatos fluorados **34** enantioméricamente puros.

La obtención de los carbamatos fluorados **34** comenzó con la preparación de las correspondientes sulfinilimas de Ellman **28**, obtenidas mediante la condensación de los aldehídos comerciales **32** con la (*R*)-*N*-(*tert*-butilsulfinil)amina, en diclorometano (CH_2Cl_2) y en presencia de un ácido de Lewis tal como el $\text{Ti}(\text{OEt})_4$. Al cabo de 20 horas agitando a temperatura ambiente se aislaron las correspondientes sulfinilimas **28** con buenos rendimientos (Tabla 2.0).

Tabla 2.0. Resultados de la síntesis de las sulfinilimas **28** por condensación.



Entrada	X	Y	28	Rdto. % ^a
1	H	H	28a	97
2	F	H	28b	83
3	CF ₃	H	28c	92
4	OMe	H	28d	90
5	O-CH ₂ -O		28e	93

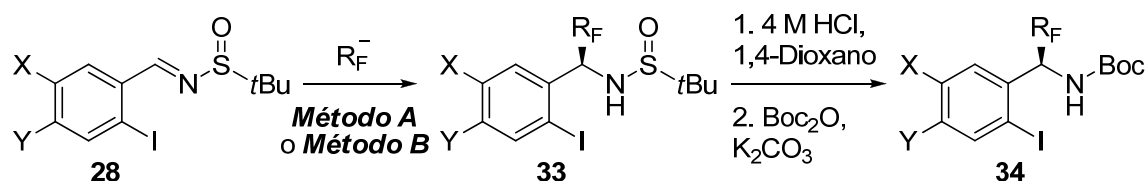
^aRendimiento del producto aislado.

Una vez obtenidas las (*R*)-*N*-(*tert*-butilsulfinil)iminas **28** se procedió a la adición diastereoselectiva de distintos nucleófilos fluorados. Así, empleando la metodología descrita por Prakash y colaboradores, se hicieron reaccionar con CF₃TMS y CF₂CF₃TMS en presencia de acetato de tetrabutilamonio (Bu₄NAC) en THF a -20°C (**Método A**, Tabla 2.1).²⁹⁴

Además, con el fin de extender la utilidad sintética del proceso, se decidió incorporar grupos parcialmente fluorados. Para ello, se emplearon los agentes fluoroalquilados nucleofílicos PhSO₂CF₂H y PhSO₂CFH₂, siguiendo la metodología descrita por Hu y Li (**Método B**, Tabla 2.1).²⁹⁸ De este modo, sobre una disolución en THF a -78°C de la *N*-sulfinilimina **28** se adicionó el reactivo monofluorado o difluorado y hexametildisilazuro de Litio (LiHMDS) 1 M en THF, tras 20 minutos de reacción se obtuvieron las respectivas sulfinilaminas **33g** y **33h** (Entradas 7 y 8, Tabla 2.1).

Como se describirá más adelante, la reacción de cicloisomerización no tuvo lugar en presencia del grupo *tert*-butanosulfinilo (*t*-BuSO) y resultó necesaria la conversión del *t*-BuSO en otro grupo protector de nitrógeno que fuera compatible con la reacción de hidroaminación intramolecular. En este sentido, los intermedios quirales **33** se trataron con una disolución 4 M de HCl en dioxano, generando las correspondientes aminas libres tras tratamiento básico. Finalmente, las aminas generadas se protegieron en forma de *tert*-butil carbamatos bajo condiciones estándar, conduciendo a las correspondientes bencilaminas fluoradas *N*-Boc protegidas **34** con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades.

Tabla 2.1. Resultados de la síntesis de las bencilaminas fluoradas *N*-Boc protegidas **34**.



Entrada	R _F	X	Y	33	Método ^a	Rdto. % ^b	34	Rdto. % ^b (r.e.) ^c
1	CF ₃	H	H	33a	A	80	34a	80 (95:5)
2	CF ₃	F	H	33b	A	70	34b	74 (96:4)
3	CF ₃	CF ₃	H	33c	A	71	34c	82 (93:7)
4	CF ₃	OMe	H	33d	A	77	34d	75 (96:4)
5	CF ₃	O-CH ₂ -O	H	33e	A	71	34e	80 (97:3)
6	C ₂ F ₅	H	H	33f	A	83	34f	60 (98:2)
7	CF ₂ R	H	H	33g	B	92	34g	75 ^d
8	CFHR	H	H	33h	B	88 ^e	34h	88 ^e

^a**Método A:** CF₃TMS o CF₂CF₃TMS (2 equiv), Bu₄NAC (1.1 equiv), THF anhidro, -20°C.

Método B: PhSO₂CF₂H o PhSO₂CH₂F (1 equiv), LiHMDS 1M en THF (1.15 equiv), THF anhidro, -78°C. ^bRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna.

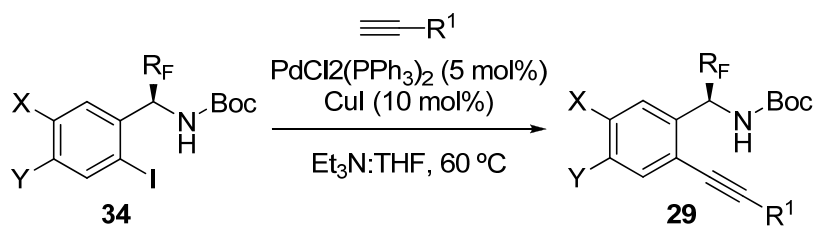
^cDeterminado mediante HPLC quiral. ^dMezcla enantiomérica no separable. ^eObtenido como mezcla de diastereoisómeros (1:2), determinado mediante ¹⁹F RMN del crudo de reacción. R = SO₂Ph.

Teniendo en cuenta que la estereoquímica del auxiliar quiral introducido es conocida (*R_S*) y de acuerdo a trabajos publicados previamente,^{303b,304,382} fue posible determinar la configuración absoluta del recién formado estereocentro como *S*, predicción que será confirmada más adelante mediante estudio de difracción de Rayos-X de las estructuras finales.

2.1.2.1. Obtención de los alquinil carbamatos 29.

A continuación, se obtuvieron los alquinil carbamatos **29** mediante la funcionalización de los 2-yodobencil carbamatos **34** empleando distintos acetilenos terminales comerciales a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de Sonogashira. De este modo, sobre una disolución del carbamato **34** y el catalizador PdCl₂(PPh₃) en THF:Et₃N (1:10), se adicionó el acetileno correspondiente y CuI, para dar lugar a los respectivos alquinil carbamatos **29** con excelentes rendimientos, y manteniendo inalterado el exceso enantiomérico durante el proceso (Tabla 2.2).

³⁸² Krishnamurti, R.; Bellew, B. R.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984.

Tabla 2.2. Reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira.

Entrada	R _F	X	Y	R ²	29	Rdto. % ^a (<i>r.e.</i>) ^b
1	CF ₃	H	H	Ph	29a	94 (99:1)
2	CF ₃	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	29b	93 (98:2)
3	CF ₃	H	H	4-MeC ₆ H ₄	29c	97 (98:2)
4	CF ₃	H	H	4-FC ₆ H ₄	29d	99 (>99:1)
5	CF ₃	H	H	3-MeOC ₆ H ₄	29e	91 (96:4)
6	CF ₃	H	H	3-CF ₃ C ₆ H ₄	29f	90 (95:5)
7	CF ₃	H	H	3,5-diMeOC ₆ H ₃	29g	60 (97:3)
8	CF ₃	H	H	3,5-diFC ₆ H ₃	29h	88 (96:4)
9	CF ₃	H	H	3,5-diCF ₃ C ₆ H ₃	29i	45 ^c (99:1)
10	CF ₃	H	H	<i>n</i> -Hex	29j	94 (97:3)
11	CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	29k	68 ^d
12	CF ₃	F	H	Ph	29l	88 (97:3)
13	CF ₃	CF ₃	H	Ph	29m	86 ^e
14	CF ₃	OMe	H	Ph	29n	83 (96:4)
15	CF ₃	O-CH ₂ -O	Ph	Ph	29o	86 (98:2)
16	C ₂ F ₅	H	H	Ph	29p	80 (>99:1)
17	CF ₂ H	H	H	Ph	29q	58 ^{e,f}
18	CH ₂ F	H	H	Ph	29r	49 ^{e,f}

^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral. ^cConversión del 50%. ^dÚnicamente se preparó la mezcla racémica. ^eMezcla enantiomérica no separable. ^fRendimiento tras dos pasos: Acoplamiento cruzado de Sonogashira/reacción de desulfonación.

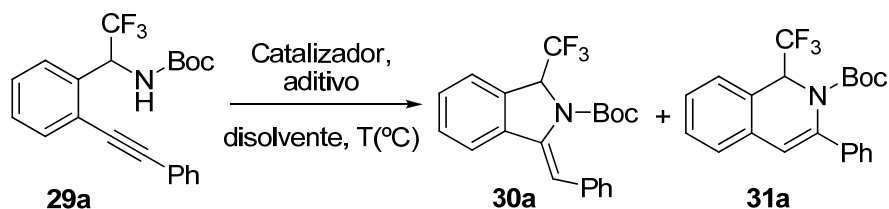
2.1.2.2. Hidroaminación intramolecular catalizada por complejos de oro (I).

De acuerdo al plan sintético desarrollado, el siguiente paso consistió en el estudio de la reacción de hidroaminación intramolecular de los recién generados alquínil carbamatos **29** catalizada por un metal de transición.

De este modo se tomó el alquínil carbamato (\pm)-**29a** como sustrato de partida en la optimización de las condiciones de reacción para el proceso de hidroaminación intramolecular.

En primer lugar se realizó un *screening* con distintos ácidos de Lewis como catalizadores de la cicloisomerización, cuyos resultados se recogen en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3. Búsqueda de las condiciones óptimas de la reacción de hidroaminación intramolecular.



Entrada	Cat. (mol%)	[Ag] (mol%)	aditivo	disolvente	T(°C)	t(h)	[30a:31a] (%) ^a
1	CuI (10)			DCE	60	24	n.r.
2	Pd(OAc) ₂ (10)		Et ₃ N	THF	80	24	n.r.
3	AuCl ₃			DCE	rt	72	n.r.
4	Ph ₃ PAuCl (5)	AgNTf ₂ (5)		DCE	rt	72	trazas
5	Ph ₃ PAuCl (5)	AgNTf ₂ (5)	AcOH	DCE	rt	48	2:1 (31) ^b
6	Ph ₃ PAuCl (5)	AgNTf ₂ (5)	EtOH	DCE	rt	48	3:2 (62) ^b
7	Ph ₃ PAuCl (5)	AgNTf ₂ (5)	TFE	DCE	rt	48	2:1 (40) ^b
8	Ph ₃ PAuCl (5)	AgNTf ₂ (5)	EtOH	DCE	40	3	1:1 (90) ^c
9	PtCl (5)	AgNTf ₂ (5)	EtOH	DCE	30	24	n.r.

^aRendimiento de los productos aislados. El ratio de los isómeros se determinó mediante ¹⁹F RMN del crudo. ^bSe recuperó sustrato partida (29a). ^cConversión del 100%.

Un primer intento de llevar a cabo la reacción de hidroaminación empleando el sustrato modelo en presencia de CuI (Entrada 1, Tabla 2.3), Pd(OAc)₂ (Entrada 2, Tabla 2.3) o AuCl₃ (Entrada 3, Tabla 2.3) no generó los productos de ciclación, incluso para tiempos de reacción prolongados (2-3 días).

Por otra parte, la generación *in situ* de la especie catiónica de oro (I) mediante Ph₃PAuCl y AgNTf₂ tampoco resultó ser efectiva, obteniendo tan solo trazas del compuesto deseado transcurridas 72 horas (Entrada 4, Tabla 2.3).

La búsqueda bibliográfica de antecedentes reveló que en trabajos previos había sido reportado que la presencia de un aditivo prótico resultaba esencial para promover dicha reacción,³⁸³ así como otras reacciones catalizadas por oro.³⁸⁴ Para explicar este

³⁸³ a) Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563. b) Mizushima, E.; Haysashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349.

fenómeno se debe atender al ciclo catalítico del oro. Actualmente se acepta que la mayoría de reacciones de este tipo, catalizadas por este metal transcurren a través de tres etapas principales (Figura 2.21).³⁸⁵

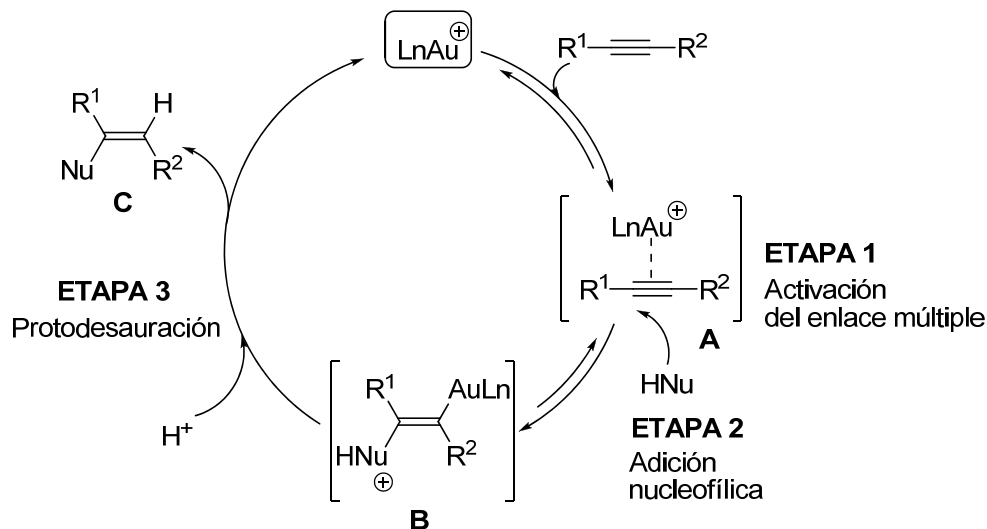


Figura 2.21. Ciclo catalítico de la hidroaminación catalizada por oro.

En una primera etapa tiene lugar la activación del enlace múltiple, generando un complejo activado π $[\text{AuLn}]^+$ -Alquino (**A**, Figura 2.21), a continuación tiene lugar una segunda etapa en la cual se adiciona un nucleófilo generando un intermedio catiónico trans-alquenil oro (**B**, Figura 2.21). Finalmente, en una tercera etapa, el complejo vinílico resultante reacciona con un electrófilo, habitualmente un protón, conduciendo al producto final (**C**, Figura 2.21) vía protodesauración, regenerando en el mismo paso la especie catalítica de oro. El empleo de promotores ácidos favorece la protodeauración, disminuyendo la barrera energética que supone la transferencia del protón,³⁸⁶ además de estabilizar la forma catiónica del catalizador.

De este modo se repitieron estas condiciones de reacción en presencia de distintos aditivos próticos, tales como ácido acético, trifluoroetanol (TFE) y etanol (EtOH), siendo este último el que ofreció los mejores resultados, conduciendo a los productos de la cicloisomerización 5-*exo-dig* y 6-*endo-dig* en una proporción 3:2 con

³⁸⁴ Por ejemplo, ver: a) Piera, J.; Krumlinde, P.; Strübing, D.; Bäckvall, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2235. b) Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4821.

³⁸⁵ Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

³⁸⁶ Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697.

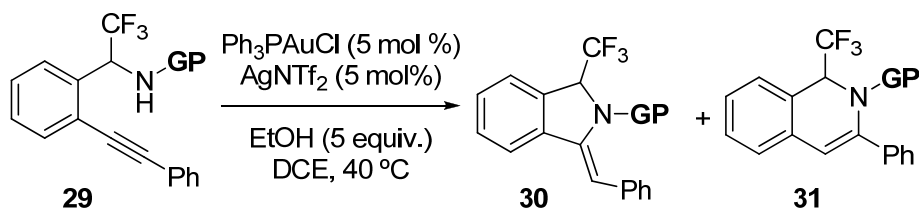
una conversión del 62% en 48 horas (Entrada 6, Tabla 2.3). Además, el proceso se aceleró sustancialmente al elevar ligeramente la temperatura de reacción hasta los 40 °C, obteniendo en este caso un rendimiento del 90% en 3 horas y una regioselectividad 1:1 (Entrada 8, Tabla 2.3).

Las reacciones de hidroaminación catalizadas por oro generalmente se llevan a cabo con la función amina protegida, esto es debido a que grupos amino fuertemente nucleófilos son capaces de coordinarse al centro metálico impidiendo la unión competitiva con el alquino, de este modo, la velocidad de la reacción se incrementa cuanto menor es la basicidad de la amina nucleófila.³⁸⁷

Así pues, se decidió estudiar como la naturaleza del grupo protector presente en el nitrógeno influía sobre la reacción de hidroaminación intramolecular. Como se ha comentado previamente, un primer intento de llevar a cabo la reacción en presencia de *tert*-butilsulfinilo (*t*-BuSO) no tuvo lugar, y por este motivo nuestra primera optimización de las condiciones se llevó a cabo sobre la amina protegida en forma de *tert*-butoxicarbamato (Boc). Empleando estas mismas condiciones, se llevó a cabo la reacción de hidroaminación intramolecular en presencia de los grupos protectores benciloxicarbamato (Cbz), *tert*-butilsulfinilo (*t*-BuSO) y *tert*-butilsulfonilo (*t*-BuSO₂) (Tabla 2.4). La reacción con el sustrato que presentaba Cbz evolucionó a los productos esperados, aunque en menor medida que con su homólogo de Boc, y requirió de mayor tiempo de reacción (Entrada 4, Tabla 2.4). En los casos de la sulfinilamida (Entrada 1, Tabla 2.4) así como sulfonamida (Entrada 2, Tabla 2.4), la reacción no evolucionó, incluso para tiempos de reacción prolongados y un aumento de la temperatura. Del mismo modo, considerando que la presencia del grupo trifluorometilo presente en posición α a la amina debería disminuir considerablemente la basicidad de esta, se llevó a cabo la reacción en ausencia de grupo protector (Entrada 3, Tabla 2.4), esto condujo a mezclas complejas, debido posiblemente a la descomposición de la enamina generada.

A la vista de los resultados obtenidos, se decidió mantener el Boc como grupo protector óptimo.

³⁸⁷ Karshsted, D.; Bell, A. T.; Tilley, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12640.

Tabla 2.4. Influencia del grupo protector en la reacción de hidroaminación.

Entrada	NHGP	T(°C)	t	[30:31] (%) ^a
1	NHSOtBu	30-60	4 días	n.r.
2	NHSO ₂ tBu	30-60	4 días	n.r.
3	NH ₂	RT	2 h	-- ^b
4	NHCbz	30	24 h	1:1 (<20) ^c
5	NHBoc	30	3 h	1:1 (90)

^aRendimiento de los productos aislados. El ratio de los isómeros se determinó mediante ¹⁹F RMN del crudo.

^bMezcla compleja. ^cSe recuperó el sustrato de partida (**29**).

Adicionalmente se propuso una optimización de las condiciones de reacción sobre el alquino (±)-**29a** empleando catalizadores de oro (I) que presentasen distintos ligandos voluminosos del tipo biarilfosfínicos, con el fin de evaluar el efecto sobre la regioselectividad. A pesar de que actualmente existe un extenso conocimiento empírico de los efectos de los ligandos, no hay datos experimentales concluyentes de cómo la estructura de un ligando afecta la cinética en las reacciones de catálisis homogénea con oro (I).³⁸⁸

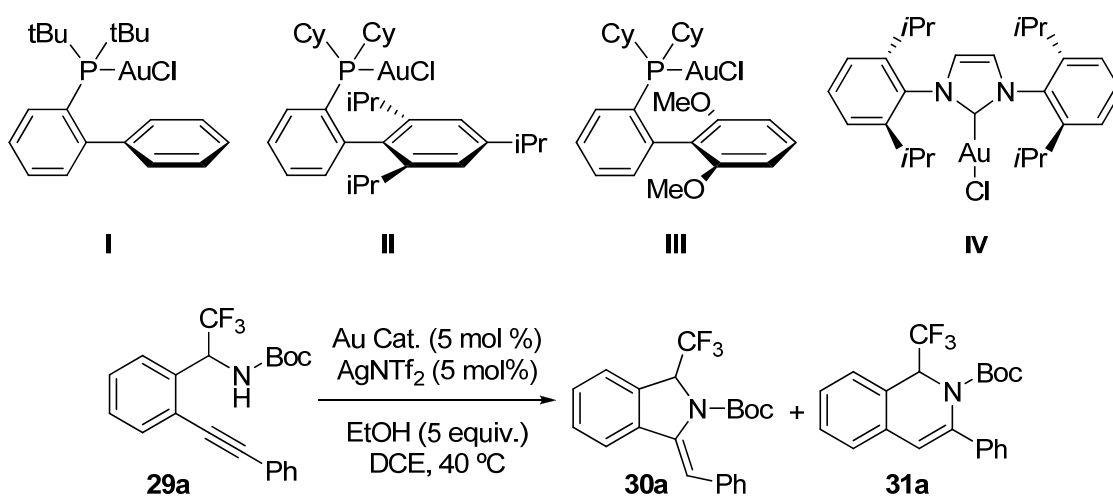
En la bibliografía está descrito que los complejos catiónicos de oro (I) con ligandos impedidos estéricamente y ricos en electrones, tales como SPhos, XPhos y JohnPhos resultan catalizadores más efectivos que los habituales derivados de triarilfosfinas y carbenos N-heterocíclicos. La congestión estérica alrededor del oro impuesta por estos ligandos no solo consigue que el metal electrofílico sea más estable, conduciendo a una mayor vida del catalizador, sino que además reduce posibles reacciones secundarias.³⁸⁹

³⁸⁸ Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351.

³⁸⁹ a) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3236. b) L. Ye, Y. Wang, D. H. Aue, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31. c) Yan, Z.-Y.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624. d) Wang, Y.; Ji, K.; Lan, S.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1915.

Así pues, se llevó a cabo la reacción de hidroaminación en presencia de distintos ligandos biarilfosfínicos. En la Tabla 2.5 se recogen los resultados obtenidos, donde se puede observar una clara relación de la regioquímica de la reacción en función del catalizador empleado, conduciendo la especie generada *in situ* AuSphosNTf₂ a los productos de la cicloisomerización 5-*exo-dig* y 6-*endo-dig* en una proporción 4:1 con una conversión del 87% en 1.5 horas (Entrada 3, Tabla 2.5).

Tabla 2.5. Catalizadores biarilfosfínicos en la reacción de hidroaminación.



Entrada	[Au] (mol%)	[Ag] (mol%)	Disolvente	T (°C)	t (h)	[30a : 31a] (%) ^a
1	I (5)	AgNTf ₂	DCE	30	3	2:1 (91)
2	II (5)	AgNTf ₂	DCE	30	48	1:1 (81)
3	III (5)	AgNTf ₂	DCE	30	1.5	4:1 (87)
4	IV (5)	AgNTf ₂	DCE	30	1.5	2:1

^aRendimiento de los productos aislados. El ratio de los isómeros se determinó mediante ¹⁹F RMN del crudo.

Como ya se ha indicado previamente, la adición de una sal de plata como co-catalizador resulta indispensable para exacerbar el carácter electrofílico del complejo de oro (I), alterando la habilidad del metal para coordinarse con el sustrato y repercutiendo directamente en la regioselectividad y la enantioselectividad de la reacción de hidroaminación.³⁹⁰

³⁹⁰ a) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496. b) LaLonde, R. A.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452.

Así pues, a continuando se evaluó la influencia del contraíón mediante el uso de diversas sales de plata. Como se ha visto previamente, un anión débilmente coordinantes como el Bis(trifluorometanosulfonil)imidato (Tf_2N^-) generó buenos resultados de rendimiento y regioselectividad (Entrada 1, Tabla 2.6), en cambio los contraiones tetrafluoroborato (BF_4^-) (Entrada 2, Tabla 2.6) y hexafluoroantimoniato (SbF_6^-) (Entrada 3, Tabla 2.6) necesitaron de tiempos de reacción prolongados para promover la reacción de hidroaminación, siendo el perclorato (ClO_4^-) el que peores resultados generó (Entrada 4, Tabla 2.6).

Tabla 2.6. Efecto del contraíón en la reacción de hidroaminación.

Entrada	[Au] (mol%)	[Ag] (mol%)	Disolvente	T (°C)	t (h)	[30a:31a] (%) ^a
1	III	AgNTf ₂ (5)	DCE	30	1.5	4:1 (87)
2	III	AgBF ₄ (2.5)	DCE	40	24	2.5:1
3	III	AgSbF ₆ (2.5)	DCE	40	24	2:1 ^b
4	III	AgClO ₄ (2.5)	DCE	40	24	-- ^c
5	V (5)	-	DCE	30	1.5	4.5:1 (99)
6	VI (5)	-	DCE	40	30 min	4:1
7	VI (5)	-	DCE	50	15 min	3.5:1
8	VI (5)	-	DCE	60	10 min	3:1
9	VI (2.5)	-	DCE	40	1	4:1 (95)
10	VI (1)	-	DCE	40	3.5	4:1

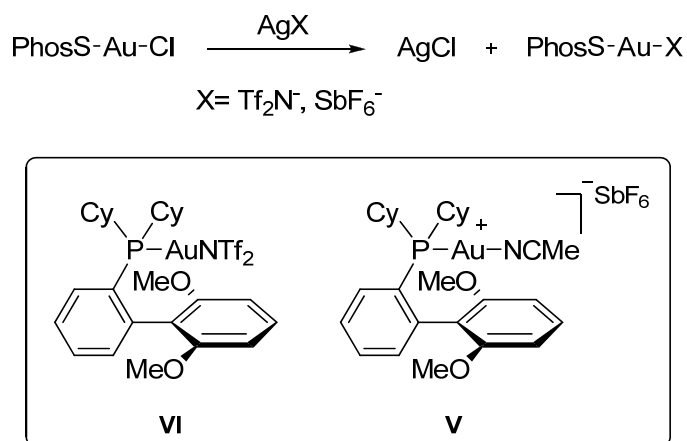
^aRendimiento de los productos aislados. El ratio de los isómeros se determinó mediante ¹⁹F RMN del crudo. ^bNo se consumió el sustrato de partida. ^cDescomposición.

Generalmente se asumía que este tipo de reacciones eran catalizadas únicamente por el complejo de oro (I), pero trabajos recientes han destacado la influencia que posee la presencia de la plata sobre la actividad catalítica en el denominado “*silver effect*”.^{391,392}

Por este motivo se decidió evaluar si la presencia de plata en nuestro medio de reacción podía tener algún tipo de efecto sobre el catalizador. Para ello se prepararon los complejos de oro empleando las sales de plata que mejores resultados habían ofrecido en la catálisis, y mediante filtración a través de Celite® se eliminó el AgCl

³⁹¹ a) Zhu, Y.; Day, C. S.; Zhang, L.; Hauser, K. J.; Jones, A. C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12264. b) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.C.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012.

generado, aislando los catalizadores como un sólido estable (Esquema 2.37). La ausencia de AgCl en el medio condujo a una sustancial mejora en la capacidad catalítica en la reacción de hidroaminación, obteniendo rendimientos cuantitativos al cabo de 90 minutos de reacción (entrada 5, Tabla 2.6).



Esquema 2.37. Formación general de especies activas de oro (I).

A la vista de los resultados obtenidos se confirmó finalmente el complejo preformado SPhos-Au-NTf₂ (VI) como el catalizador más prometedor. Como se puede observar en las Entradas 6-8 (Tabla 2.6), un aumento de la temperatura de reacción condujo a menores tiempos, pero supuso un empeoramiento en la regioselectividad. Por otro lado, fue posible obtener buenos resultados incluso disminuyendo la carga de catalizador a 2.5 mol %, con excelentes rendimientos y regioselectividades (Entrada 9, Tabla 2.6).

Para finalizar la optimización de las condiciones de reacción restaba encontrar el disolvente que generase los mejores resultados. Una ventaja significativa que ofrecen los complejos de oro (I) empleados radica en que sus sales resultan solubles en disolventes orgánicos no polares, de este modo se comprobó que la reacción transcurre de forma más efectiva en disolventes con una baja capacidad de coordinación.

Tabla 2.7. Influencia del disolvente en la reacción de hidroaminación.

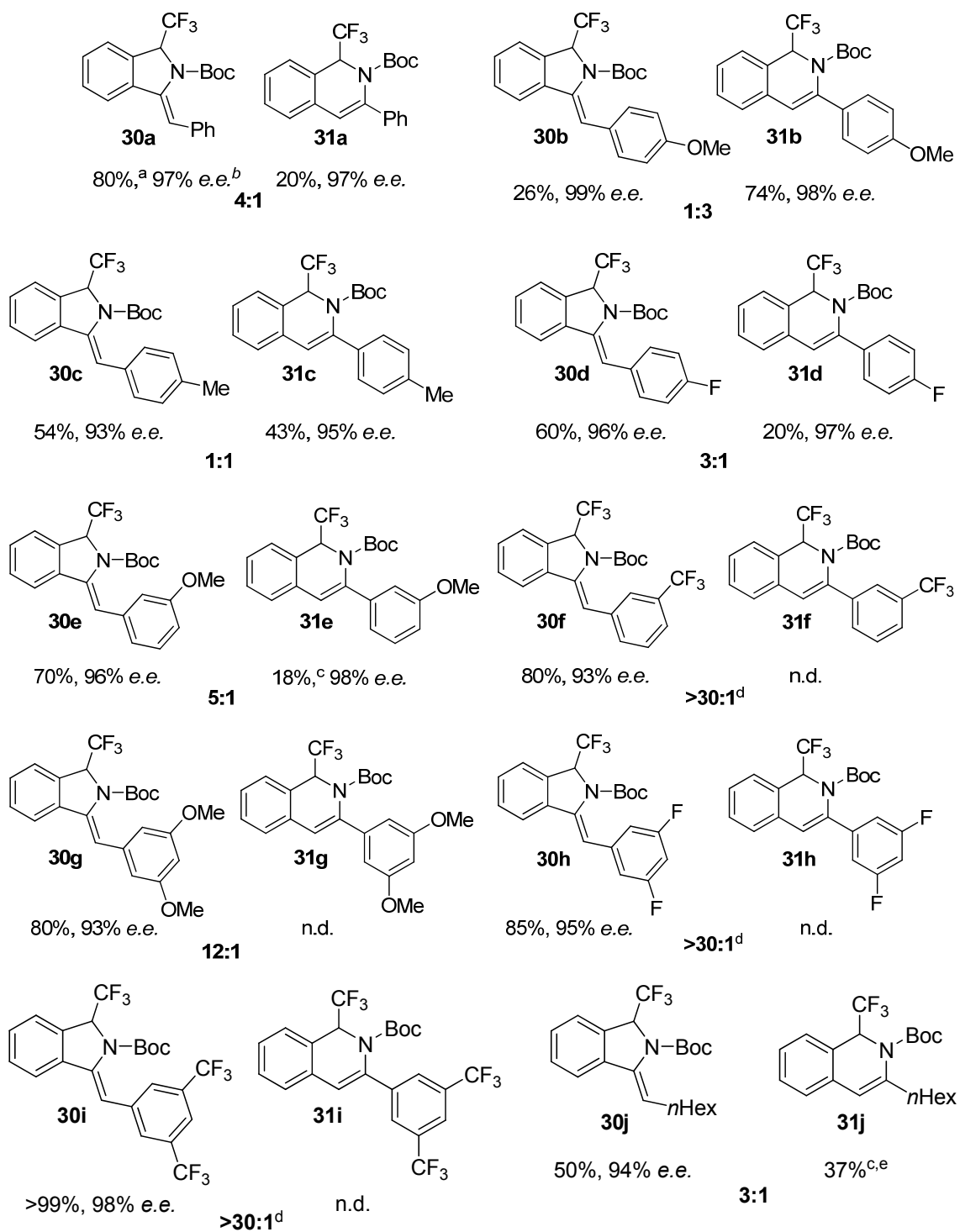
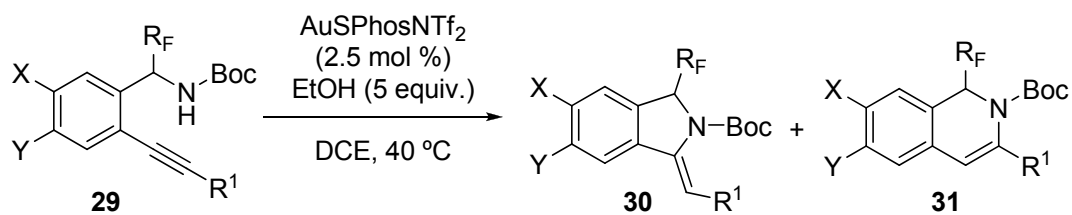
Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	[30a:31a] (%) ^a
1	DCE	30	1.5	4.5:1 (99)
2	CHCl ₃	30	24	4.5:1 (82)
3	MeNO ₂	30	24	2.5:1
4	THF	30	1.5	2.5:1
5	MeCN	30	30 min	n.r.
6	Tolueno	30	15 min	n.r.
7	DMF	30	10 min	n.r.

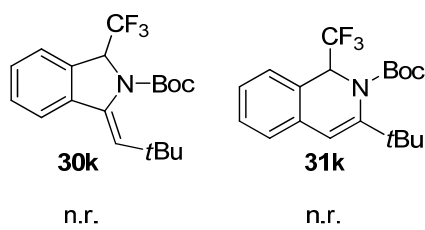
^aRendimiento de los productos aislados. El ratio de los isómeros se determinó mediante ¹⁹F RMN del crudo.

De entre los disolventes no polares testados, el DCE fue el que generó los mejores resultados, completándose la reacción en 1.5 horas a 30 °C con un excelente rendimiento y una regioselectividad 4.5:1 (Entrada 1, Tabla 2.7). Por otra parte, los disolventes polares y potencialmente coordinantes como THF (Entrada 4, Tabla 2.7), MeCN (Entrada 5, Tabla 2.7) y DMF (Entrada 7, Tabla 2.7) no resultaron efectivos en esta reacción. Sorprendentemente la reacción no evolucionó en un disolvente habitual en reacciones de hidroaminación como es el tolueno (Entrada 6, Tabla 2.7).

Una vez obtenidas las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de hidroaminación intramolecular se procedió a estudiar el alcance de la reacción en presencia de distintos grupos funcionales (Esquema 2.38). Usando las condiciones establecidas y partiendo del intermedio quiral **29** se obtuvieron en la mayoría de los casos mezclas de regioisómeros [**30:31**], a su vez se observó una racemización parcial sobre dichos productos, debida probablemente a un “efecto de autodesproporción de enantiómeros” producida por el gel de sílice aquiral empleado en la purificación cromatográfica.³⁹³

³⁹³ a) Soloshonok, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 766. b) Sorochinsky, A. E.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. D. *Synthesis* **2013**, *45*, 141.





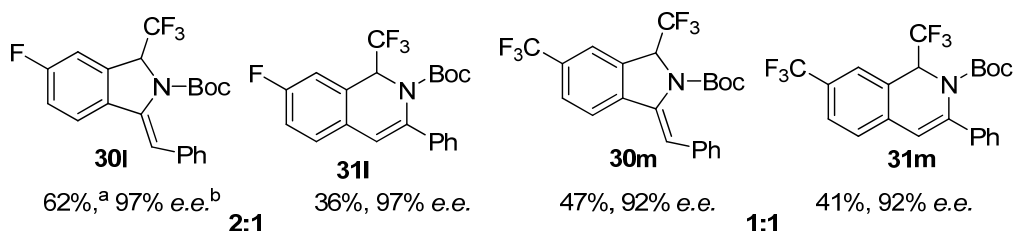
^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral. ^cRendimiento respecto a una mezcla no separable del isómero (*E*)-**30** y **31**. ^dNo se observó el otro isómero mediante ¹H y ¹⁹F RMN. ^eMezcla enantiomérica no separable. ^fNo determinado debido a ser un producto inestable. n.d.= no determinado. n.r. = no hay reacción.

Esquema 2.38. Reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por oro (I).

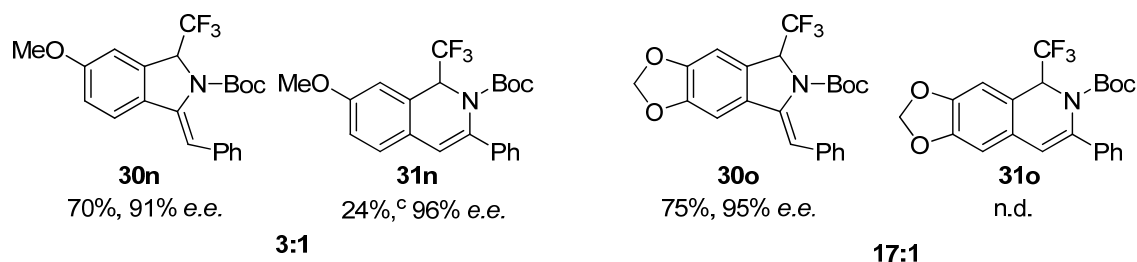
Como se puede apreciar en el Esquema 2.38, la regioquímica de la reacción de hidroaminación está claramente influenciada por las propiedades electrónicas del alquino. La presencia de grupos electrón dadores en el alquino condujo preferentemente a una ciclación 6-*endo-dig* (compuestos **30b** y **30c**), mientras que los grupos electrón aceptores favorecieron la formación de la isoindolina (**30d**).³⁹⁴ Cabe mencionar que cuando se cambió del sustituyente *p*-MeOC₆H₄ (**34b**) por *m*-MeOC₆H₄ (**34e**), se formó la isoindolina **30e** como producto principal en contrapunto a **31e**. A su vez, la doble presencia de grupos, tanto electrón dadores como aceptores en posición *meta* generó exclusivamente el producto de la ciclación 5-*exo-dig*, indicando que el efecto inductivo prevalece sobre el efecto mesomérico (compuestos **30f-i**).

Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción con el alquino que posee un grupo *tert*-Butilo (**30k**) la hidroaminación no tuvo lugar, recuperando el sustrato de partida, probablemente debido al impedimento estérico ocasionado por un grupo voluminoso como es el *tert*-Butilo, que impide la coordinación del metal al triple enlace.

Del mismo modo, se exploraron distintos grupos funcionales sobre el anillo aromático (Esquema 2.38).



³⁹⁴ a) Lu, D.; Zhou, Y.; Li, Y.; Yan, S.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8869. b) Patil, N. T.; Nijamudheen, A.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6179.



^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral. n.d. = no determinado.

Esquema 2.39. Reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por oro (I).

En este caso, la presencia de un anillo aromático rico en electrones condujo de forma mayoritaria al producto 5-*exo-dig* (compuesto **30o**), fenómeno que atribuimos a la polarización del triple enlace, favoreciendo que el ataque nucleófilo tenga lugar sobre el carbono α más electrófilo (Figura 2.22).

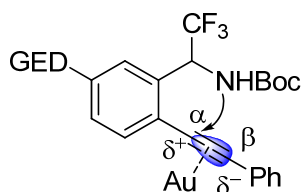
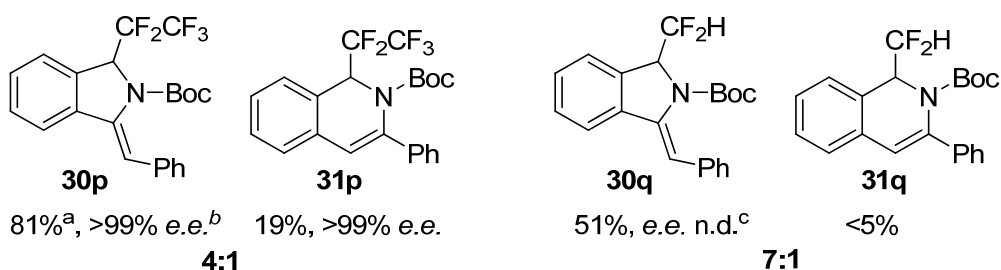
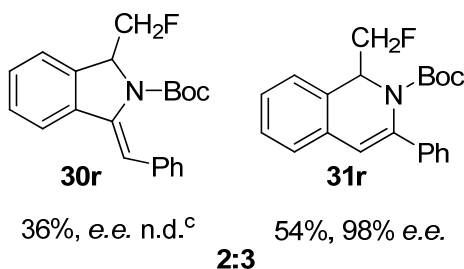


Figura 2.22. Polarización del triple enlace.

Por otra parte, se ha observado que la elección del grupo protector de la amina repercutía en el rendimiento de la reacción, como cabría esperar, la disminución de la basicidad del nitrógeno nucleófilo resultaba un factor crítico en la regioquímica del proceso. Así pues, se decidió evaluar qué efecto poseía la sustitución de uno o varios átomos de flúor por hidrógeno en el carbono contiguo al grupo amino. Para ello, la reacción de hidroaminación se realizó empleando las condiciones optimizadas partiendo de los intermedios parcialmente fluorados **29q** y **29r** (Esquema 2.40).





^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral. ^cNo determinado debido a ser un producto inestable. n.d. = no determinado.

Esquema 2.40. Reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por oro (I).

En contraste con resultados publicados previamente,³⁹⁵ se observó que la incorporación gradual de átomos de flúor en la posición α promovía el mecanismo de ciclación 5-*exo-dig*, conduciendo a la isoindolina **30** como producto mayoritario (Figura 2.24). A la vista de estos resultados, se puede concluir que la regioselectividad entre 5-*exo-dig* **30** y 6-*endo-dig* **31** no depende exclusivamente de la naturaleza y la posición de los sustituyentes, sino además de la sustitución en α al nitrógeno. Una posible explicación la encontramos en el efecto “*Thorpe-Ingold*”, un fenómeno cinético bien establecido que consiste en la aceleración de un proceso de ciclación debida a la sustitución de átomos de hidrógeno por grupos alquilo (Figura 2.23).³⁹⁶

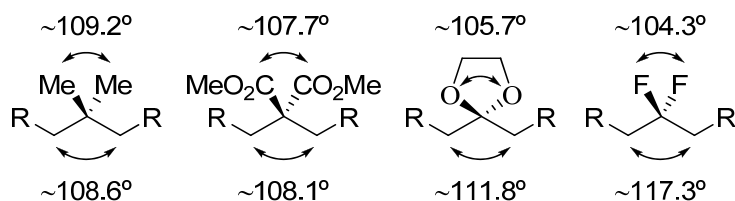


Figura 2.23. Ángulos representativos C–CR₂–C.

La primera explicación a esta observación experimental se realizó por Ingold y Thorpe en términos de repulsión entre los grupos gem-disustituídos que resulta en la disminución del ángulo entre los dos centros que reaccionan.³⁹⁷ Además, este efecto puede verse incrementado debido a la presencia de grupos fuertemente electrón aceptores (CF₃, CF₂CF₃),

³⁹⁵ a) Enomoto, T.; Girard, A.-L.; Obika, S.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158. b) Enomoto, T.; Girard, A.-L.; Obika, S.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Synlett* **2008**, *11*, 1647.

³⁹⁶ Ver revisión: Jung, M. E.; Pizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.

³⁹⁷ a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080. b) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 305. c) Ingold, C. K.; Sako, S.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1922**, *120*, 1117.

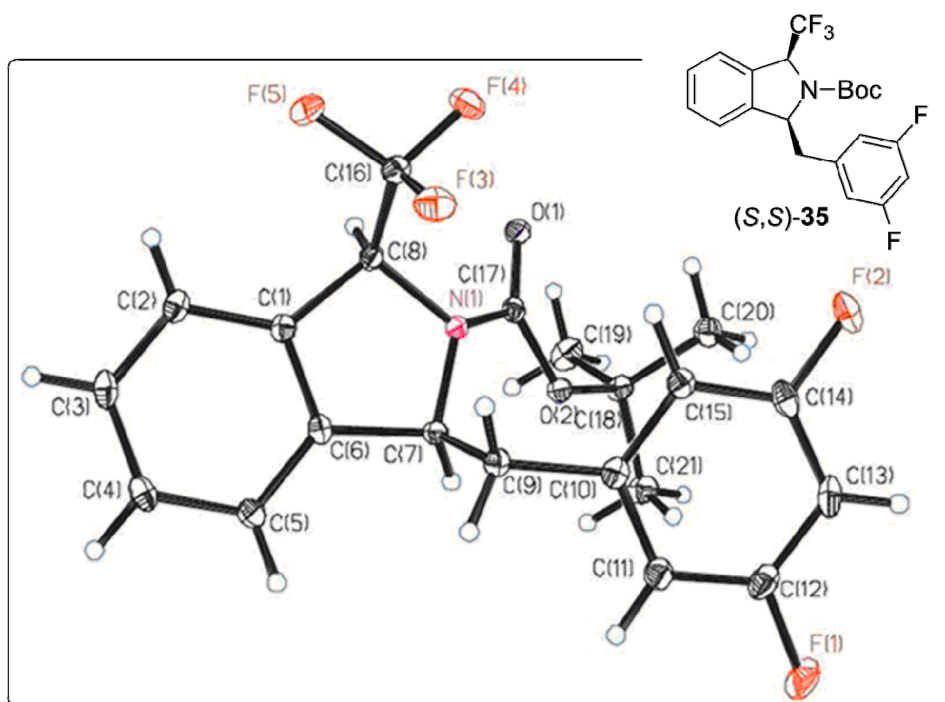


Figura 2.25.

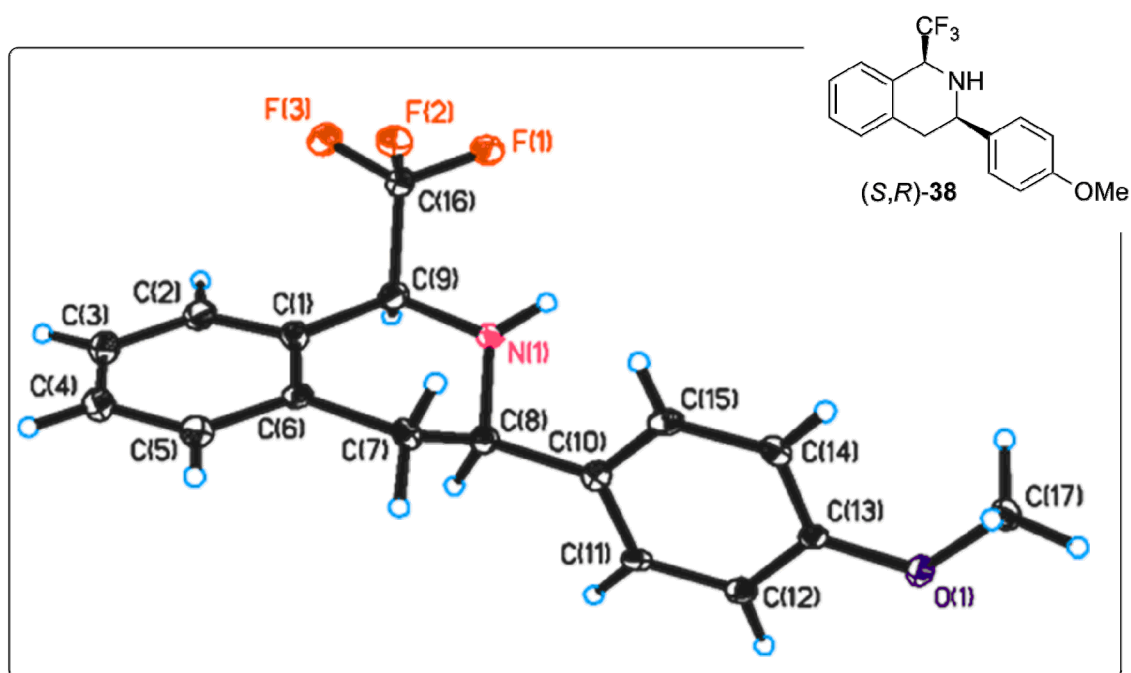


Figura 2.26.

2.1.2.3. Conclusiones.

- De acuerdo con los Objetivos planteados, en esta sección del capítulo 2 se ha descrito la síntesis asimétrica de una nueva familia de isoindolinas y de 1,2-dihidroisoquinolinas fluoradas mediante un proceso cuya etapa clave es una reacción de *hidroaminación intramolecular* catalizada por especies de oro (I).

- Se ha llevado a cabo una optimización de las condiciones de la reacción de *hidroaminación intramolecular*, obteniendo los mejores resultados al emplear como catalizador la especie catiónica preformada de oro (I) SPhos-Au-NTf₂ en ausencia de AgCl, resultando esencial la presencia de etanol como aditivo prótico.

- Mediante la modulación de las propiedades electrónicas sobre el grupo alquino ha sido posible controlar la regioquímica del proceso y dirigirla hacia un producto mayoritario.

- La incorporación gradual de átomos de flúor en la cadena fluoroalquílica ha promovido el mecanismo de ciclación *5-exo-dig*, conduciendo a la isoindolina **30** como producto mayoritario.

2.1.3. Parte experimental

2.1.3.0. Generalidades.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono 13 (^{13}C RMN) se obtuvieron con un espectrómetro BRUKER ADVANCE AC-300 (300 MHz) del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia.

Los disolventes empleados para la obtención de los espectros de ^1H y ^{13}C fueron: deuterocloroformo (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$).

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Cuando el espectro se realizó en metanol, los espectros de ^1H fueron referenciados con la señal del tetrametilsilano (TMS) (0.00 ppm), y con la señal intermedia del quintuplete (49.86 ppm) los espectros de ^{13}C . Los espectros de ^1H realizados en dimetilsulfóxido deuterado se referenciaron como en los anteriores casos, y en los ^{13}C se escogió el singulete (40.45 ppm) para tal fin. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). (Abreviaturas: (a) ancho, (c) cuadruplete, (d) doblete, (h) heptuplete, (Hz) hertzios, (m) multiplete, (q) quintuplete, (s), singulete, (t) triplete).

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (micromass). Los espectros de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI) fueron realizados 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 expresan en unidades de m/z . Los

espectros de masas de alta resolución fueron realizados por el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Valencia.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Büchi Melting point P-450".

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-1020.

Salvo que se indique lo contrario, la evolución de todas las reacciones aquí descritas se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas de sílica gel activas al UV Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda.

En determinados casos el revelado de las placas se llevó a cabo empleando diferentes tipos de reactivos como Vainillina y KMnO₄.

En la purificación de productos por cromatografía en columna *flash* se empleó sílica gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*. La fase móvil empleada se ha especificado en cada caso.

2.1.3.1. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron y destilaron previamente a su uso.¹⁰⁷

El THF anhidro se obtuvo a partir de THF comercial, siendo sometido a un procedimiento de secado que consistió en calentarlo a reflujo sobre sodio en atmósfera de argón, hasta la ausencia total de agua, que se comprobó empleando benzofenona como indicador.

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

La dimetilformamida anhidra (DMF), 1,2-dioxano, metanol (MeOH), *tert*-butanol (*t*-BuOH), piridina anhidra, 1,2-dimetoxietano (DME), ácido trifluoroacético

(TFA) así como el acetonitrilo (MeCN) proceden de fuentes comerciales (*Aldrich* ó *Fluka*) y fueron utilizados tal y como fueron recibidos.

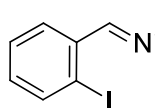
Los reactivos utilizados en las reacciones que proceden de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Alfa Aesar*) no se sometieron a una purificación previa.

2.1.3.2 Procedimientos generales de síntesis.

Síntesis de las iminas de partida 28.

Procedimiento general.

A una disolución del correspondiente aldehído (1.0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0.1 M) se adicionaron 5 equivalentes de Ti(OEt)₄ y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añadió (*R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)amina a la disolución resultante y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se lleva a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF). Transcurridas 20 horas se adicionó lentamente una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta observar la precipitación de sales de titanio. Seguidamente se filtró el precipitado a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. El filtrado se extrajo tres veces con AcOEt, las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **28a-e**.

(R)-*N*-(2-yodobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**28a**).

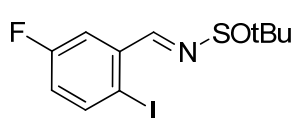
El compuesto **28a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato comercial 2-yodobenzaldehído **32a** (3 g, 13.0 mmol) generando 4.20 g de **28a** como un aceite amarillo (97% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -122.3$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (s, 9H), 7.20 (dt, *J*=1.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=1.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=1.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.6 (CH₃), 57.8 (C), 101.0 (C), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 133.2 (CH), 135.2 (C), 140.1 (CH), 166.3 (CH).

EMAR (EI) calculada para C₁₁H₁₅NOSi [M+H⁺]: 335.9919. Experimental: 335.9914.

(*R*)-*N*-(5-Fluoro-2-yodobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**28b**).



El compuesto **28b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato comercial 5-fluoro-2-iodobenzaldehído **32b** (419 mg, 1.67 mmol)

generando 488 mg de **28b** como un sólido blanco (83% de rendimiento). P.f. 55-57 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -178.7$ (c 1.0, CHCl₃).

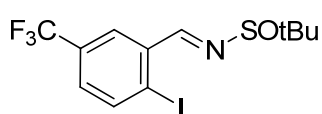
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (s, 9H), 6.95 (ddd, *J*=3.0 Hz, 7.8 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=3.0 Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=5.3 Hz, 8.7 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=2.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.6 (CH₃), 58.2 (C), 93.9 (d, ³*J*_{CF}=2.8 Hz, C), 116.3 (d, ²*J*_{CF}=23.5 Hz, CH), 120.9 (d, ²*J*_{CF}=22.4 Hz, CH), 136.9 (d, ³*J*_{CF}=7.2 Hz, C), 141.4 (d, ³*J*_{CF}=7.2 Hz, CH), 162.8 (d, ¹*J*_{CF}=249.3 Hz, CF), 165.5 (CH).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -112.55 (dd, *J*_{FH}=6.1 Hz, 7.1 Hz, 1F).

EMAR (EI) calculada para C₁₁H₁₄NOFSI [*M*+H⁺]: 353.9825. Experimental: 353.9819.

(*R*)-*N*-[2-yodo-5-(trifluorometil)benzilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (**28c**).



El compuesto **28c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato comercial 2-yodo-5-(trifluorometil)benzaldehído **32c** (500 mg, 1.67 mmol) generando 614.5 mg de **28c** como un sólido blanco (92% de rendimiento).

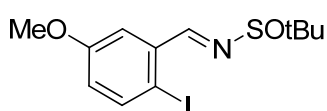
P.f. 179-181 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -110.4$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (s, 9H), 7.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.7 (CH₃), 58.3 (C), 104.8 (C), 123.4 (q, ¹*J*_{CF}=272.4 Hz, CF₃), 126.1 (q, ³*J*_{CF}=3.8 Hz, CH), 129.2 (q, ³*J*_{CF}=3.4 Hz, CH), 131.3 (q, ²*J*_{CF}=33.3 Hz, C), 136.0 (C), 141.0 (CH), 165.3 (CH).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -63.19 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₁₂H₁₄NOF₃SI [*M*+H⁺]: 403.9793. Experimental: 403.9787.

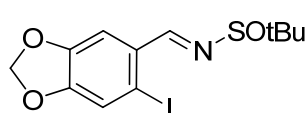
(R)-*N*-(2-Yodo-5-metoxibenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**28d**).

El compuesto **28d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato comercial 2-yodo-5-metoxibenzaldehído **32d** (840 mg, 3.2 mmol) generando 1.04 g of **28d** como un aceite incoloro (90% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = -106.4$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 6.79 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.6 (CH₃), 55.5 (CH₃), 57.9 (C), 89.9 (C), 114.1 (CH), 120.5 (CH), 135.9 (C), 140.7 (CH), 159.9 (C), 166.3 (CH).

EMAR (EI) calculada para C₁₂H₁₇NO₂SI [*M*+H⁺]: 366.0025. Experimental: 366.0019.

(R)-*N*-[(6-Yodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)metileno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (**28e**).

El compuesto **28e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato comercial 6-yodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído **32e** (350 mg, 1.27 mmol) generando 253 mg de **28e** como un sólido blanco (93% de rendimiento). P.f. 93-95 °C. $[\alpha]_{D}^{25} = -123.7$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (s, 9H), 6.06 (dd, *J*=1.1 Hz, 2.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.5 (CH₃), 57.7 (C), 92.6 (C), 102.3 (CH₂), 108.3 (CH), 118.9 (CH), 129.2 (C), 148.7 (C), 151.7 (C), 165.6 (CH).

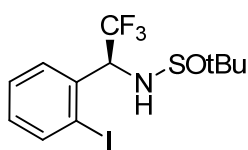
EMAR (EI) calculada para C₁₂H₁₅NO₃SI [*M*+H⁺]: 379.9817. Experimental: 379.9812.

Procedimiento general para la síntesis de las sulfinilaminas fluoradas **33**.**Método A:**

A una disolución de la imina correspondiente **28** (1.0 equiv.) y acetato de tetrabutilamonio (1.1 equiv.) en THF anhidro (0.1 M) a -20 °C se adicionó lentamente el respectivo reactivo de fluoralquilación R_FTMS (R_F= CF₃, C₂F₅, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -20°C hasta que mediante cromatografía en capa fina (CCF) se observó la desaparición del sustrato de partida. A continuación se adicionó una

disolución acuosa saturada de NH_4Cl , y se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo 3 veces con AcOEt , las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*-hexano: AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **33a-h**.

(R)-2-Metil-*N*-[*(S)*-2,2,2-trifluoro-1-(2-Yodofenil)etil]propano-2-sulfinamida (**33a**).



El compuesto **33a** se sintetizó siguiendo el método A descrito previamente partiendo del sustrato **28a** (1 g, 3.0 mmol) generando 957 mg de **33a** como un sólido blanco (80% de rendimiento). P.f. 115-117 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -111.3$ (c 1.0, CHCl_3).

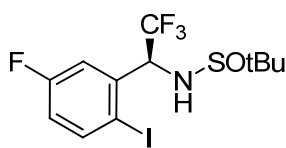
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 9H), 3.67 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.41 (dq, $J=6.8$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J=3.7$ Hz, 5.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.93 (d, $J=8.00$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.2 (CH_3), 57.1 (C), 64.9 (q, $^2J_{\text{CF}}=30.1$ Hz, CH), 101.0 (C), 124.6 (q, $^1J_{\text{CF}}=282.1$ Hz, CF_3), 127.8 (CH), 129.0 (CH), 131.0 (CH), 136.9 (C), 140.3 (CH).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.51 (d, $J_{\text{FH}}=7.0$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NOF}_3\text{SI}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 405.9944. Experimental: 405.9946.

(R)-2-Metil-*N*-[*(S)*-2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-yodofenil)etil]propano-2-sulfinamida (**33b**).



El compuesto **33b** se sintetizó siguiendo el método A descrito previamente partiendo del sustrato **28b** (200 mg, 0.57 mmol) generando 169 mg de **33b** como un sólido blanco (70% de rendimiento). P.f. 162-164 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -111.1$ (c 1.1, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H), 3.85 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.34 (dq, $J=7.2$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J=3.0$ Hz, 7.8 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=3.0$ Hz, 9.40 Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=5.6$ Hz, 8.8 Hz, 1H).

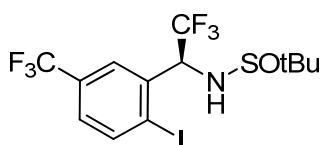
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.2 (CH_3), 57.1 (C), 64.7 (q, $^2J_{\text{CF}}=31.2$ Hz, CH), 93.7 (d, $^4J_{\text{CF}}=2.0$ Hz, C), 115.5 (d, $^2J_{\text{CF}}=23.6$ Hz, CH), 118.6 (d, $^2J_{\text{CF}}=21.6$ Hz, CH), 124.3 (q,

$^1J_{CF}=282.3$ Hz, CF_3), 138.8 (d, $^3J_{CF}=6.8$ Hz, C), 141.4 (d, $^3J_{CF}=7.6$ Hz, CH), 163.0 (d, $^1J_{CF}=250.0$ Hz, CF).

^{19}F RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -111.23 (dd, $J_{FH}=8.0$ Hz, 14.2 Hz, 1F), -73.46 (d, $J_{FH}=7.2$ Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para $C_{12}H_{15}NOF_4SI$ [$M+H^+$]: 423.9850. Experimental: 423.9831.

(*R*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]etil]propano-2-sulfinamida (**33c**).



El compuesto **33c** se sintetizó siguiendo el método A descrito previamente partiendo del sustrato **28c** (563 mg, 1.39 mmol) generando 467 mg de **33c** como un sólido

blanco (71% de rendimiento). P.f. 95-97 °C. $[\alpha]_D^{25} = -106.7$ (c 1.1, $CHCl_3$).

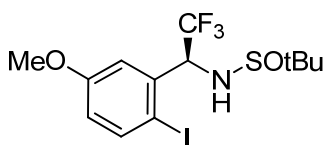
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (s, 9H), 3.84 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.46 (dq, $J=7.3$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=1.7$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 22.2 (CH_3), 57.3 (C), 64.5 (q, $^2J_{CF}=31.3$ Hz, CH), 105.3 (C), 123.3 (q, $^1J_{CF}=272.4$ Hz, CF_3), 124.3 (q, $^1J_{CF}=282.3$ Hz, CF_3), 124.4 (CH), 127.5 (q, $^4J_{CF}=3.2$ Hz, CH), 131.7 (q, $^2J_{CF}=33.5$ Hz, C), 138.2 (C), 141.1 (CH).

^{19}F RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -73.40 (d, $J_{FH}=6.1$ Hz, 3F), -63.08 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para $C_{13}H_{15}NOF_6SI$ [$M+H^+$]: 473.9818. Experimental: 473.9801.

(*R*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-5-metoxifenil)etil]propano-2-sulfinamida (**33d**).



El compuesto **33d** se sintetizó siguiendo el método A descrito previamente partiendo del sustrato **28d** (927 mg, 2.5 mmol) generando 839 mg de **33d** como una espuma

blanca (77% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -84.1$ (c 1.0, $CHCl_3$).

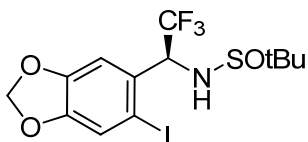
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (s, 9H), 3.74 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.32 (dq, $J=7.3$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=3.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 22.2 (CH_3), 55.4 (CH), 57.0 (C), 64.9 (q, $^2J_{CF}=31.0$ Hz, CH), 89.1 (C), 114.7 (CH), 116.3 (CH), 124.6 (q, $^1J_{CF}=282.0$ Hz, CF_3), 137.7 (C), 140.7 (CH), 160.2 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -73.42 (d, $J_{FH}=6.7$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $C_{13}H_{18}NO_2F_3SI$ [$M+H^+$]: 436.0050. Experimental: 436.0037.

(*R*)-2-Metil-N-[(*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(6-yodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil]propano-2-sulfinamida (**33e**).



El compuesto **33e** se sintetizó siguiendo el método A descrito previamente partiendo del sustrato **28e** (356 mg, 0.94 mmol) generando 300 mg de **33e** como un sólido blanco

(71% de rendimiento). P.f. 198-200 °C. $[\alpha]_D^{25} = -66.6$ (c 1.0, $CHCl_3$).

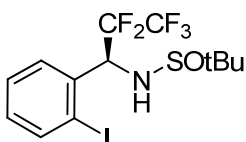
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (s, 9H), 3.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.32 (dq, $J=7.0$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 6.00 (dd, $J=1.2$ Hz, 2.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.29 (s, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 22.2 (CH_3), 57.0 (C), 65.0 (q, $^2J_{CF}=31.0$ Hz, CH), 89.6 (C), 102.2 (CH_2), 107.4 (CH), 119.2 (CH), 124.6 (q, $^1J_{CF}=282.2$ Hz, CF_3), 129.9 (C), 149.0 (C), 149.3 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -73.60 (d, $J_{FH}=6.8$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $C_{13}H_{16}NO_3F_3SI$ [$M+H^+$]: 449.9842. Experimental: 449.9853.

(*R*)-2-Metil-N-[(*S*)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(2-iodofenil)propil]propano-2-sulfinamida (**33f**).



El compuesto **33f** se sintetizó siguiendo el método A descrito previamente partiendo del sustrato **28a** (300 mg, 0.89 mmol) generando 338 mg de **33f** como un sólido blanco (83% de

rendimiento). P.f. 123-125 °C. $[\alpha]_D^{25} = -30.3$ (c 1.0, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (s, 9H), 3.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.54 (td, $J=9.0$ Hz, 18.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J=3.0$ Hz, 6.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.92 (dq, $J=8.2$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 22.0 (CH_3), 57.0 (C), 63.5 (dd, $^2J_{CF}=20.4$ Hz, 25.6 Hz, CH), 101.0 (C), 111.9 (tq, $^1J_{CF}=36.4$ Hz, 259.2 Hz, CF_3), 118.7 (qt, $^1J_{CF}=36.0$ Hz, 74.0 Hz, CF_2), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 136.6 (C), 140.1 (C).

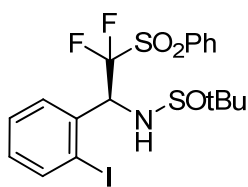
^{19}F RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -123.32 (dd, $J_{FH}=18.0$ Hz, $J_{FF}=276.0$ Hz, 1F), -118.85 (dd, $J_{FH}=8.1$ Hz, $J_{FF}=276.0$ Hz, 1F), -80.93 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para $C_{13}H_{16}NOF_5SI$ [$M+H^+$]: 455.9912. Experimental: 455.9894.

Método B: Adición de nucleófilos parcialmente fluorados.

A una disolución de **28a** (1 equiv) en THF anhidro (0.1 M) y atmósfera inerte, se adicionó el reactivo comercial PhSO₂CF₂H ó PhSO₂CH₂F (1 equiv). La disolución resultante se enfrió a -78°C y se adicionaron lentamente 1.15 equivalentes de una disolución de LiHMDS 1M en THF anhidro. Transcurridos 20 minutos a -78°C se hidrolizó la mezcla de reacción adicionando una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La reacción se extrajo tres veces con AcOEt, las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt.

(*S*)-*N*-[(*R*)-2,2-Difluoro-1-(2-yodofenil)-2-(fenilsulfonil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (**33g**).



El compuesto **33g** se sintetizó siguiendo el método A descrito previamente partiendo del sustrato **28a** (300 mg, 0.89 mmol) generando 431 mg de **33g** como un sólido blanco (92% de rendimiento). P.f. 162-164 °C. $[\alpha]_D^{25} = -8.5$ (c 1.0, CHCl₃).

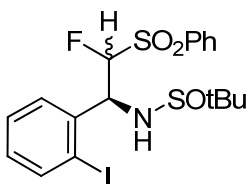
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (s, 9H), 4.21 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.91 (ddd, *J*=5.5 Hz, 8.5 Hz, 20.6 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J*=1.6 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.72 (dd, *J*=7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=1.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=7.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.2 (CH₃), 57.4 (C), 63.6 (dd, ²*J*_{CF}=18.7 Hz, 25.5 Hz, CH), 101.2 (C), 121.0 (dd, ¹*J*_{CF}=292.0 Hz, 296.0 Hz, CF₂), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 130.5 (CH), 131.0 (CH), 132.8 (C), 135.4 (CH), 136.2 (C), 140.0 (CH).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -121.79 (dd, *J*_{FH}=20.6 Hz, *J*_{FF}=239.5 Hz, 1F), -110.57 (dd, *J*_{FH}=5.5 Hz, *J*_{FF}=239.5 Hz, 1F).

HRMS (EI) calculada para C₁₈H₂₁NO₃F₂S₂I [*M*+H⁺]: 527.9976. Experimental: 527.9970.

(S)-N-[(1R,2R)-2-Fluoro-1-(2-yodofenil)-2-(fenilsulfonil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (**33h**).



El compuesto **33h** se sintetizó siguiendo el método A descrito previamente partiendo del sustrato **28a** (300 mg, 0.89 mmol) generando 399 mg de **33h** como una mezcla de diastereoisómeros [1:2], que fue posible separar mediante columna cromatográfica (88% de rendimiento).

Isómero minoritario: espuma blanca. $[\alpha]_{D}^{25} = +57.9$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 9H), 4.57 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J*=2.0 Hz, 46.0 Hz, 1H), 5.67 (ddd, *J*=2.0 Hz, 8.3 Hz, 26.7 Hz, 1H), 7.00 (dt, *J*=1.6 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.54-7.59 (m, 3H), 7.68 (dd, *J*=7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=7.6 Hz, 2H).).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.1 (CH₃), 57.3 (C), 61.8 (d, ²*J*_{CF}=16.8 Hz, CH), 98.3 (C), 101.0 (d, ¹*J*_{CF}=227.7 Hz, CFH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 130.5 (CH), 130.6 (CH), 134.7 (CH), 136.7 (C), 137.6 (C), 139.8 (CH).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -44.81 (s).

Isómero mayoritario: Espuma blanca. $[\alpha]_{D}^{25} = -28.8$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 9H), 5.11 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.75 (dd, *J*=8.0 Hz, 46.0 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J*=1.6 Hz, 7.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.84 (dd, *J*=1.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.6 Hz, 2H).).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.5 (CH₃), 56.7 (C), 62.1 (d, ²*J*_{CF}=21.5 Hz, CH), 100.1 (d, ¹*J*_{CF}=227.0 Hz, CFH), 101.0 (C), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 130.5 (CH), 134.8 (CH), 135.3 (C), 136.3 (C), 140.2 (CH).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -24.81 (d, *J*_{FH}=45.5 Hz).

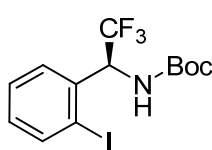
EMAR (EI) calculada para C₁₈H₂₂NO₃FS₂I [*M*+H⁺]: 510.0070. Experimental: 510.0064.

Procedimiento general para la obtención de los carbamatos **34**.

A una disolución de la correspondiente sulfinil amina **33** (1.0 equiv.) en MeOH (1 M) se adicionó a temperatura ambiente una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (4.0

equiv.). Tras 20 minutos agitando la disolución se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se redisolvió en CH_2Cl_2 (0.1 M), se trató con una disolución acuosa de NaOH 2 M y se agitó durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo la mezcla se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo generado se redisolvió en 1,4-dioxano (0.2 M), se trató con K_2CO_3 (1.1 equiv.) y di-*tert*-butil dicarbonato (Boc_2O) (1.1 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que por CCF se observó que se había consumido completamente la amina de partida. Seguidamente se filtró la suspensión a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt . Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano: AcOEt como eluyente para obtener los carbamatos **34a-h**.

(*S*)-*tert*-Butil [2,2,2-trifluoro-1-(2-yodofenil)etil]carbamato (**34a**).



El compuesto **34a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33a** (1.9 g, 4.66 mmol) generando 1.49 g de **34a** como un sólido blanco (80% de

rendimiento). P.f. 108-110 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.0$ (c 1.0, CHCl_3). *r.e.* (95:5).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 5.34 (br s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H).

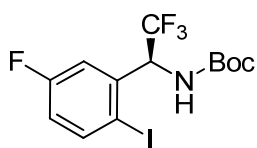
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (CH_3), 60.0 (CH), 81.2 (C), 100.8 (C), 124.6 (q, $^1J_{\text{CF}}=283.0$ Hz, CF_3), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 130.6 (CH), 136.8 (C), 140.2 (CH), 154.1 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.80 (s).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{F}_3\text{I}$ [$M+H^+$]: 402.0172. Experimental: 402.0169.

HPLC (Chiralpak IC, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 220 nm) t_{R} (mayoritario) = 8.92 min, t_{R} (minoritario) = 12.30 min.

(S)-tert-Butil [2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-yodofenil)etil]carbamato (**34b**).



El compuesto **34b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33b** (150 mg, 0.35 mmol) generando 110 mg de **34b** como un sólido blanco (74% de

rendimiento). P.f. 124-126 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -124.2$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (96:4).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 5.40 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 6.85 (ddd, *J*=3.0 Hz, 7.8 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.85 (dd, *J*=5.6 Hz, 7.9 Hz, 1H).

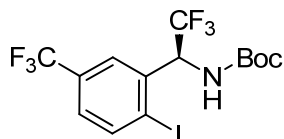
¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 60.0 (CH), 81.4 (C), 93.4 (C), 115.8 (CH), 118.2 (d, ²*J*_{CF}=22.0 Hz, CH), 124.3 (q, ¹*J*_{CF}=282.0 Hz, CF₃), 138.9 (d, ³*J*_{CF}=6.0 Hz, C), 141.2 (CH), 154.2 (C), 163.0 (d, ¹*J*_{CF}=249.0 Hz, CF).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -112.13 (s, 3F), -73.72 (s, 1F).

EMAR (EI) calculada para C₁₃H₁₅NO₂F₄I [*M*+H⁺]: 420.0078. Experimental: 420.0060.

HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 230 nm) *t*_R(mayoritario) = 19.30 min, *t*_R(minoritario) = 31.84 min.

(S)-tert-Butil {2,2,2-trifluoro-1-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato (**34c**).



El compuesto **34c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33c** (410 mg, 0.87 mmol) generando 220 mg de **33c** como una espuma

blanca (82% de rendimiento). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.5$ (c 0.9, CHCl₃) *r.e.* (93:7)

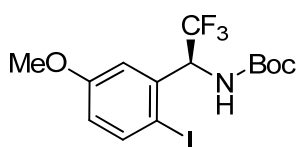
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 5.59 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 7.30 (dd, *J*=1.7 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.60-7.77 (br m, 1H), 8.04 (d, *J*=8.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.0 (CH₃), 60.1 (CH), 81.6 (C), 104.9 (C), 123.4 (q, ¹*J*_{CF}=272.0 Hz, CF₃), 124.3 (q, ¹*J*_{CF}=282.6 Hz, CF₃), 124.6 (CH), 127.0 (q, ³*J*_{CF}=3.0 Hz, CH), 131.5 (q, ²*J*_{CF}=33.0 Hz, C), 138.2 (C), 140.8 (CH), 154.3 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.74 (s, 3F), -63.07 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₄H₁₅NO₂F₆I [*M*+H⁺]: 470.0052. Experimental: 470.0047.

HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 230 nm) *t*_R(mayoritario) = 13.84 min, *t*_R(minoritario) = 16.20 min.

(S)-tert-Butil [2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-5-metoxifenil)etil]carbamato (**34d**).

El compuesto **34d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33d** (750 mg, 1.72 mmol) generando 556 mg de **34d** como un sólido blanco (75% de rendimiento). P.f. 87-89 °C. $[\alpha]_{D}^{25} = +15.6$ (c 1.0, CHCl₃) r.e. (97:3).

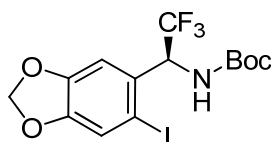
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 3.76 (s, 3H), 5.47 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 6.65 (dd, *J*=3.0 Hz, 8.7 Hz, 1H), 6.95, 7.74 (d, *J*=8.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 55.4 (CH₃), 60.1 (q, ²*J*_{CF}=31.0 Hz, CH), 81.0 (C), 88.9 (C), 114.6 (CH), 116.2 (CH), 124.5 (q, ¹*J*_{CF}=282.3 Hz, CF₃), 137.6 (C), 140.5 (CH), 154.3 (C), 160.1 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.73 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₄H₁₈NO₃F₃I [*M*+H⁺]: 432.0278. Experimental: 432.0273.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario) = 4.29 min, *t*_R(minoritario) = 5.62 min.

(S)-tert-Butil [2,2,2-trifluoro-1-(6-yodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil]carbamato (**34e**).

El compuesto **34e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33e** (263 mg, 0.59 mmol) generando 210 mg de **34e** como una espuma blanca (80% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = +15.9$ (c 1.0, CHCl₃) r.e. (97:3).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 5.19 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.74 (br s, 1H), 6.00-6.01 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.30 (s, 1H).

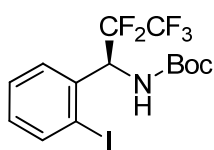
¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.2 (CH₃), 60.2 (CH), 81.1 (C), 89.1 (C), 102.1 (CH₂), 107.7 (CH), 109.0 (CH), 124.6 (q, ¹*J*_{CF}=283.0 Hz, CF₃), 129.9 (C), 148.9 (C), 149.0 (C), 154.2 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.99 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₄H₁₆NO₄F₃I [*M*+H⁺]: 446.0071. Experimental: 446.0055.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 230 nm) *t*_R(mayoritario) = 7.69 min, *t*_R(minoritario) = 14.36 min.

(*S*)-*tert*-Butil [2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(2-yodofenil)propil]carbamato (**34f**).



El compuesto **34f** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33f** (317 mg, 0.70 mmol) generando 189 mg de **34f** como un sólido blanco (60% de rendimiento). P.f. 145-147 °C. $[\alpha]_D^{25} = -30.3$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (98:2)

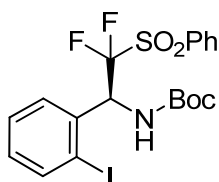
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 5.34 (br s, 1H), 5.88-6.09 (br m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 58.1 (td, ²*J*_{CF}=23.0 Hz, 46.0 Hz, CH), 81.1 (C), 100.9 (C), 118.8 (tq, ¹*J*_{CF}=35.8 Hz, 287.0 Hz, CF₃), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 130.6 (CH), 136.8 (C), 140.1 (CH), 153.9 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -127.15 (ddd, *J*_{FH}=22.0 Hz, *J*_{FF}=277.0 Hz, 300.0 Hz, 1F), -116.76 (d, *J*_{FF}=277.0 Hz, 1F), -82.22 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₁₀H₈NO₂F₅I [(*M*-*t*Bu)+H⁺]: 395.9509. Experimental: 395.9514. HPLC (Chiralpak IC, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario) = 3.98 min, *t*_R(minoritario) = 4.98 min.

(*S*)-*tert*-Butil [2,2-difluoro-1-(2-yodofenil)-2-(fenilsulfonil)etil]carbamato (**34g**).



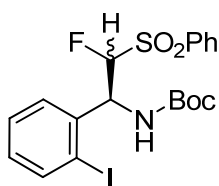
El compuesto **34g** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33g** (354 mg, 0.67 mmol) generando 263 mg de **34g** como una espuma blanca (75% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -21.5$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 5.84 (br s, 1H), 6.17 (ddd, *J*=2.8 Hz, 9.1 Hz, 23.8 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.73 (ddd, *J*=2.0 Hz, 7.5 Hz, 7.45 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=7.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 58.2 (CH), 80.9 (C), 100.5 (C), 100.6 (C), 122.6 (q, ¹*J*_{CF}=291.0 Hz, CF₃), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 140.5 (CH), 130.7 (CH), 132.7 (C), 135.4 (CH), 136.9 (C), 139.8 (CH), 153.8 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -114.60 (dd, *J*_{FH}=20.8 Hz, *J*_{FF}=244.1 Hz, 1F), -99.86 (d, *J*_{FF}=244.1 Hz, 1F).

EMAR (EI) calculada para NaC₁₉H₂₀NO₄F₂IS [*M*⁺+Na]: 546.0023. Experimental: 546.0018.

(S)-tert-Butil [2,2-difluoro-1-(2-yodofenil)-2-(fenilsulfonil)etil]carbamato (**34h**).

El compuesto **34h** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33h** (325 mg, 0.64 mmol) generando 285 mg de **34h** como mezcla no separable de diastereoisómeros [1:2] determinada mediante análisis ^{19}F RMN del

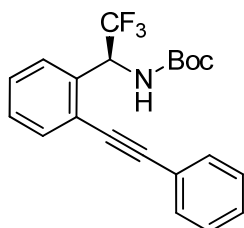
crudo de reacción. Espuma blanca (88% de rendimiento). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.5$ (c 1.0, CHCl_3).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ (Isómero mayoritario) -157.7 (d, $J_{\text{FF}}=38.0$ Hz, 1F), (isómero minoritario) -177.9 (dd, $J_{\text{FH}}=30.0$ Hz, $J_{\text{FF}}=46.0$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{NaC}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{FIS}$ [$M^+ + \text{Na}$]: 528.0118. Experimental: 528.0112.

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira.

A una disolución del correspondiente 2-yodobencil carbamato **34** (1 equiv.) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.05 equiv.) en una mezcla THF: Et_3N (1:10) (0.2M) se le adicionó el correspondiente acetileno (1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se adicionó CuI (0.1 equiv.) y la suspensión marrón resultante se agitó a 65 °C. Tras 6 horas, se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con Et_2O y la suspensión resultante se filtró a través de una fina capa de sílica gel. Por último, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt.

(S)-tert-butyl 2,2,2-trifluoro-1-(2-(feniletinil)fenil)etilcarbamato (**29a**).

El compuesto **29a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 130 mg de **29a** como un sólido blanco (94% de rendimiento). P.f. 90-92 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82.5$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 5.61 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.84-6.10 (m, 1H), 7.30-7.47 (m, 6H), 7.50-7.72 (m, 3H).

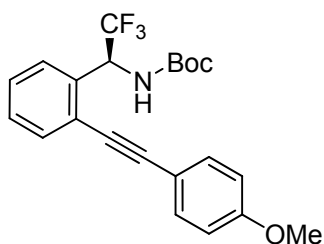
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.1 (CH₃), 54.4 (q, $^2J_{\text{CF}}=33.0$ Hz, CH), 80.8 (C), 86.1 (C), 94.9 (C), 122.6 (C), 124.8 (q, $^1J_{\text{CF}}=281.1$ Hz, CF₃), 123.7 (C), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 131.6 (CH), 132.9 (CH), 134.6 (C), 154.4 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.87 (s).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{F}_3$ [$M+\text{H}^+$]: 376.1519. Experimental: 376.1524.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 250 nm) t_{R} (mayoritario) = 6.03 min, t_{R} (minoritario) = 5.30 min.

(*S*)-*tert*-butil 2,2,2-trifluoro-1-(2-((4-metoxifenil)etinil)fenil)etilcarbamato (**29b**).



El compuesto **29b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 139 mg de **29b** como un sólido blanco (93% de rendimiento). P.f. 77-79 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -77.8$ (*c* 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 5.64 (d, $J=9.57$ Hz, 1H), 5.90-6.05 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.49-7.63 (m, 3H).

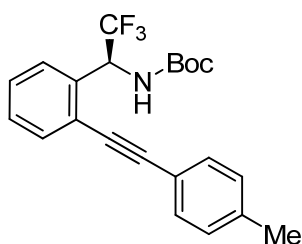
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.1 (CH_3), 54.4 (q, $^2J_{\text{CF}}=31.0$ Hz, CH), 55.2 (CH_3), 85.1 (C), 95.1 (C), 114.0 (CH), 114.7 (C), 124.8 (q, $^1J_{\text{CF}}=283.3$ Hz, CF_3), 124.0 (C), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 132.7 (CH), 133.2 (CH), 134.3 (C), 154.4 (C), 160.0 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.84 (s).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{F}_3$ [$M+\text{H}^+$]: 406.1625. Experimental: 406.1625.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 250 nm) t_{R} (mayoritario) = 10.17 min, t_{R} (minoritario) = 15.70 min.

(*S*)-*tert*-butil 2,2,2-trifluoro-1-(2-(*p*-toluiletinil)fenil)etilcarbamato (**29c**).



El compuesto **29c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 140 mg de **29c** como un sólido blanco (97% de rendimiento). P.f. 91-93 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -73.3$ (*c* 0.79, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 5.74 (br s, 1H), 5.93-6.08 (m, 1H), 7.19 (d, $J=7.92$ Hz, 2H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 1H).

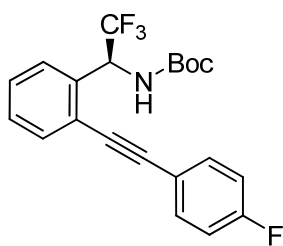
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 21.5 (CH_3), 28.2 (CH_3), 54.5 (q, $^2J_{\text{CF}}=32.0$ Hz, CH), 80.7 (C), 85.7 (C), 95.2 (C), 124.8 (q, $^1J_{\text{CF}}=283.2$ Hz, CF_3), 119.5 (C), 123.9 (C), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 131.6 (CH), 132.9 (CH), 134.4 (C), 138.9 (C), 154.4 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.85 (s).

EMAR (EI) calculada para $\text{NaC}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{F}_3$ [M^+ +Na]: 412.1495. Experimental: 412.1495.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 250 nm) t_{R} (mayoritario) = 9.52 min, t_{R} (minoritario) = 6.90 min.

(*S*)-*tert*-butil 2,2,2-trifluoro-1-(2-((4-fluorofenil)etnil)fenil)etilcarbamato (**29d**).



El compuesto **29d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 130 mg de **29d** como un sólido blanco (99% de rendimiento). P.f. 134-136°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -84.3$ (c 0.84, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 5.57 (s, 1H), 5.86-6.13 (m, 1H), 6.98-7.14 (m, 2H), 7.31-7.50 (m, 3H), 7.51-7.72 (m, 3H).

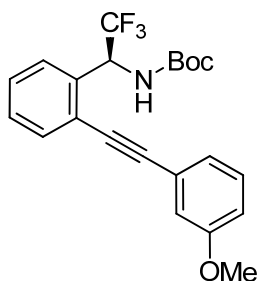
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (CH_3), 54.3 (q, $^2J_{\text{CF}}=33.1$ Hz, CH), 80.8 (C), 86.0 (C), 93.9 (C), 115.5 (CH), 115.8 (CH), 118.7 (CH), 118.7 (CH), 124.8 (q, $^1J_{\text{CF}}=281.7$ Hz, CF_3), 123.7 (C), 127.3 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 132.8 (CH), 133.6 (CH), 133.7 (CH), 134.6 (C), 154.3 (C), 162.8 (d, $^1J_{\text{CF}}=250.6$ Hz, CF).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -110.18 (s, 1F), -73.80 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{NaC}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{F}_4$ [M^+ +Na]: 376.1519. Experimental: 376.1517.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 250 nm) t_{R} (mayoritario) = 8.96 min, t_{R} (minoritario) = 6.73 min.

(*S*)-*tert*-butil 2,2,2-trifluoro-1-(2-((3-metoxifenil)etnil)fenil)etilcarbamato (**29e**).



El compuesto **29e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 136 mg de **29e** como un aceite incoloro (91% de rendimiento). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -69.3$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 5.63 (br s, 1H), 5.85-6.06 (m, 1H), 6.80 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.97-7.16 (m, 3H), 7.16-7.30 (m, 3H), 7.36-7.47 (m, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.4 (CH_3), 54.6 (q, $^2J_{\text{CF}}=32.5$ Hz, CH), 55.5 (CH_3), 80.9 (C), 86.6 (C), 95.0 (C), 115.6 (CH), 116.6 (CH), 123.7 (C), 123.8 (C), 124.3 (CH), 125.5 (q,

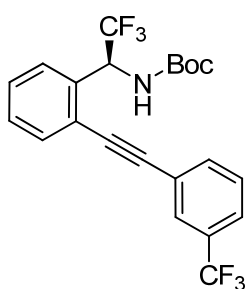
$^1J_{CF}=282.3$ Hz, CF₃), 127.5 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (CH), 133.0 (CH), 134.8 (C), 154.4 (C), 159.4 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.97 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₇H₁₅NOF₃ [(M-Boc)+H⁺]: 306.1100. Experimental: 306.1102.

HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) t_R (mayoritario) = 19.86 min, t_R (minoritario) = 15.08.

(S)-tert-butil 2,2,2-trifluoro-1-(2-((3-fluorofenil)etnil)fenil)etilcarbamato (**29f**).



El compuesto **29f** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 147 mg de **29f** como un aceite incoloro (90% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -101.5$ (c 1.0, CHCl₃).

1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (s, 9H), 5.50 (br s, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 4H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.64-

7.70 (m, 1H).

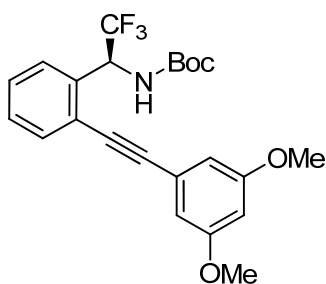
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.4 (CH₃), 54.4 (q, $^2J_{CF}=31.2$ Hz, CH), 81.1 (C), 87.8 (C), 93.3 (C), 123.3 (C), 123.7 (C), 124.9 (q, $^1J_{CF}=278.3$ Hz, CH), 125.3 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 131.2 (q, $^2J_{CF}=32.8$ Hz, C), 133.1 (CH), 135.0 (CH), 154.4 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.83 (s, 3F), -63.11 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₁₇H₁₁NO₂F₆ [(M-*t*Bu)+H⁺]: 388.0767. Experimental: 388.0761.

HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) t_R (mayoritario) = 9.46 min, t_R (minoritario) = 7.82.

(S)-tert-butil 1-(2-((3,5-dimetoxifenil)etnil)fenil)-2,2,2-trifluoroetilcarbamato (**29g**).



El compuesto **29g** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 97 mg de **29g** como un sólido blanco (60% de rendimiento). M.p. 80-82 °C. $[\alpha]_D^{25} = -79.4$ (c 0.72, CHCl₃).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 3.82 (s, 6H), 5.52 (d, $J=7.99$ Hz, 1H), 5.90-6.12 (m, 1H), 6.49 (t, $J=2.30$ Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 1H).

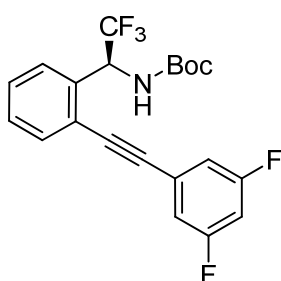
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (CH_3), 54.3 (q, $^2J_{\text{CF}}=29.3$ Hz, CH), 55.4 (CH_3), 80.7 (C), 85.8 (C), 94.9 (C), 95.0 (CH), 102.3 (CH), 124.8 (q, $^1J_{\text{CF}}=284.6$ Hz, CF_3), 123.7 (C), 123.9 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 132.8 (CH), 134.8 (C), 154.3 (C), 160.56 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.80 (s).

EMAR (EI) calculada para $\text{NaC}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{F}_3$ [$M^+ + \text{Na}$]: 458.1550. Experimental: 458.1533.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 250 nm) t_{R} (mayoritario) = 7.96 min, t_{R} (minoritario) = 6.88.

(*S*)-*tert*-butil 1-(2-((3,5-difluorofenil)etnil)fenil)-2,2,2-trifluoroetilcarbamato (**29h**).



El compuesto **29h** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 134 mg de **29h** como un sólido blanco (88% de rendimiento). P.f. 110-112°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -69.5$ (c 0.61, CHCl_3).

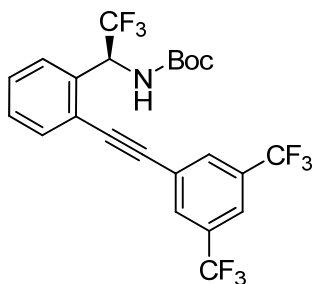
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 5.51 (br s, 1H), 5.87-6.06 (m, 1H), 6.83 (tt, $J=2.3$ Hz, 8.9 Hz 1H), 7.14 (d, $J=4.70$ Hz, 2H), 7.34-7.49 (m, 3H), 7.55-7.67 (m, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (CH_3), 54.3 (q, $^2J_{\text{CF}}=31.0$ Hz, CH), 81.0 (C), 88.1 (C), 92.5 (C), 104.9 (t, $^2J_{\text{CF}}=26.2$ Hz, CH), 114.6 (d, $^2J_{\text{CF}}=17.8$ Hz, CH), 114.7 (d, $^2J_{\text{CF}}=18.4$ Hz, CH), 124.7 (q, $^1J_{\text{CF}}=281.6$ Hz, CF_3), 122.9 (C), 125.3 (dd, $^3J_{\text{CF}}=11.8$ Hz, C), 127.3 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 133.1 (CH), 135.1 (C), 154.3 (C), 162.7 (d, $^1J_{\text{CF}}=248.7$ Hz, CF), 162.8 (d, $^1J_{\text{CF}}=248.9$ Hz, CF).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -109.52 (s, 2F), -73.71 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{NaC}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{F}_3$ [$M^+ + \text{Na}$]: 434.1150. Experimental: 434.1143.

HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 250 nm) t_{R} (mayoritario) = 9.39 min, t_{R} (minoritario) = 7.73.

(*S*)-*tert*-butil 1-(2-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)-2,2,2-trifluoroetilcarbamato (**29i**).



El compuesto **29i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 85 mg de **29i** como un sólido blanco (45% de rendimiento). P.f. 125-127 °C. $[\alpha]_{D}^{25} = -45.7$ (c 0.5, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 5.34 (d, *J*=9.3Hz,

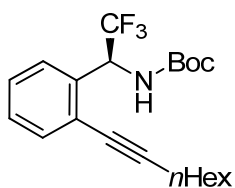
1H), 5.91-6.15 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 54.0 (q, ²*J*_{CF}=30.9 Hz, CH), 81.1 (C), 89.4 (C), 91.6 (C), 122.02 (CH), 122.7 (C), 122.9 (q, ¹*J*_{CF}=272.3 Hz, CF₃), 124.8 (q, ¹*J*_{CF}=283.8 Hz, CF₃), 125.0 (C), 127.1 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 131.7 (CH), 132.0 (q, ²*J*_{CF}=35.5 Hz, C), 133.17 (CH), 135.4 (C), 154.3 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.36 (s, 3F), -63.13 (s, 6F).

EMAR (EI) calculada para C₂₃H₁₉NO₂F₉ [*M*+H⁺]: 512.1267, found 512.1246. HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) *t*_R(mayoritario) = 11.16 min, *t*_R(minoritario) = 10.33.

(*S*)-*tert*-butil 2,2,2-trifluoro-1-(2-(*oct*-1-*inil*)fenil)etilcarbamato (**29j**).



El compuesto **29j** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 133 mg de **29j** como un aceite incoloro (94% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = -21.5$ (c 0.92, CHCl₃).

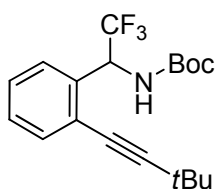
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.25-1.37 (m, 4H), 1.41-1.53 (m, 11H), 1.59-1.70 (m, 2H), 2.47 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.72 (br s, 1H), 5.80-5.96 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.42-7.52 (m, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (CH₃), 19.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 28.2 (CH₃), 28.52 (CH₂), 28.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 54.5 (q, ²*J*_{CF}=32.3 Hz, CH), 77.8 (C), 80.6 (C), 96.6 (C), 124.5 (C), 124.8 (q, ¹*J*_{CF}=283.3 Hz, CF₃), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 132.9 (CH), 134.4 (C), 154.4 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.16 (s).

EMAR (EI) calculada para $\text{NaC}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{F}_3$ [$M^+ + \text{Na}$]: 406.1964. Experimental: 406.1954. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) t_R (mayoritario) = 5.89 min, t_R (minoritario) = 5.16.

(±)-*tert*-Butil 1-(2-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-2,2,2-trifluoroetilcarbamato (**29k**).



El compuesto **29k** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (150 mg, 0.37 mmol) generando 89 mg de **29k** como un aceite incoloro (68% de rendimiento).

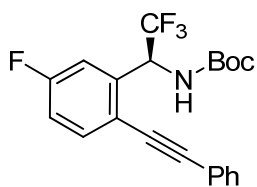
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 5.68-5.84 (m, 1H), 6.03 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.2 (CH₃), 30.62 (C), 55.1 (q, $^2J_{\text{CF}}=31.7$ Hz, CH), 77.2 (C), 80.4 (C), 104.2 (C), 123.8 (C), 124.9 (q, $^1J_{\text{CF}}=284.5$ Hz, CF₃), 127.9 (CH), 128.6 (CH), 133.0 (CH), 134.1 (C), 154.1 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.13 (s).

EMAR (EI) calculada para $\text{NaC}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{F}_3$ [$M^+ + \text{Na}$]: 378.1651. Experimental: 378.1641.

(*S*)-*tert*-butil 2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-(feniletinil)fenil)etilcarbamato (**29l**).



El compuesto **29l** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34b** (100 mg, 0.24 mmol) generando 82 mg de **29l** como un sólido blanco (88% de rendimiento). P.f. 113-115 °C. $[\alpha]_D^{25} = -91.9$ (c 1.0, CHCl₃).

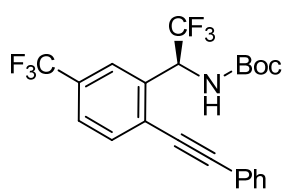
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 5.59 (br s, 1H), 5.92-6.08 (m, 1H), 7.03-7.23 (m, 2H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.55-7.64 (m, 3H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 54.3 (q, $^2J_{\text{CF}}=30.7$ Hz, CH), 81.1 (C), 85.3 (C), 94.6 (C), 115.0 (d, $^2J=23.5$ Hz, CH), 116.3 (d, $^2J=22.0$ Hz, CH), 119.9 (C), 122.4 (C), 124.5 (q, $^1J_{\text{CF}}=283.2$ Hz, CF₃), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 131.6 (CH), 134.7 (CH), 137.1 (C), 154.3 (C), 162.3 (d, $^1J_{\text{CF}}=250.7$ Hz, CF).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -109.34 (s, 1F), -73.82 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2\text{F}_4$ [$M^+ + \text{Na}$]: 416.1244. Experimental: 416.1258. HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) t_R (mayoritario) = 17.07 min, t_R (minoritario) = 16.07.

(*S*)-*tert*-butil 2,2,2-trifluoro-1-(2-(*feniletinil*)-5-(trifluorometil)fenil)etilcarbamato (**29m**).



El compuesto **29m** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34c** (100 mg, 0.21 mmol) generando 80 mg de **29m** como un sólido blanco (86% de rendimiento). P.f. 93-95 °C. $[\alpha]_D^{25} = -74.8$ (c 0.93, CHCl₃).

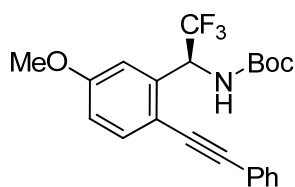
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s 9H), 5.60 (br s, 1H), 5.97-6.14 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.57-7.77 (m, 5H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 54.4 (q, ²J_{CF}=31.3 Hz, CH), 81.3 (C), 85.1 (C), 97.4 (C), 121.9 (C), 123.5 (q, ¹J_{CF}=272.1 Hz, CF₃), 123.9 (q, ¹J_{CF}=283.0 Hz, CF₃), 124.3 (CH), 125.8 (CH), 127.7 (C), 128.5 (CH), 129.3 (CF), 130.5 (q, ²J_{CF}=31.8 Hz, C), 131.9 (CH), 133.2 (CH), 135.7 (C), 154.2 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.81 (s, 3F), -62.83 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₁₉NNaO₂F₆ [M⁺+Na]: 466.1212. Experimental: 466.1229. Mezcla de enantiómeros que no se separa en HPLC.

(*S*)-*tert*-butil 2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxi-2-(*feniletinil*)fenil)etilcarbamato (**29n**).



El compuesto **29n** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34d** (100 mg, 0.23 mmol) generando 78 mg de **29n** como un sólido blanco (83% de rendimiento). P.f. 98-100 °C. $[\alpha]_D^{25} = -30.6$ (c 1.0, CHCl₃).

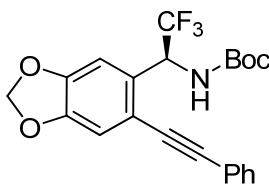
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s 9H), 3.83 (s, 3H), 5.76 (br s, 1H), 5.89-6.02 (m, 1H), 6.84-7.01 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.51-7.65 (m, 3H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 54.6 (q, ²J_{CF}=31.3 Hz, CH), 55.4 (CH₃), 80.8 (C), 86.3 (C), 93.4 (C), 114.1 (CH), 115.7 (C), 122.9 (C), 124.8 (q, ¹J_{CF}=280.6 Hz, CF₃), 128.3 (CH), 131.5 (CH), 134.3 (CH), 136.1 (C), 154.4 (C), 159.7 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.76 (s).

EMAR (EI) calculada para NaC₂₂H₂₂NO₃F₃ [M⁺+Na]: 428.1444. Experimental: 428.1428. HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm).

(*S*)-*tert*-butil 2,2,2-trifluoro-1-(6-(feniletinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamato (**29o**).



El compuesto **29o** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34e** (100 mg, 0.22 mmol) generando 81 mg de **29o** como un sólido blanco (86% de rendimiento). P.f. 115-117 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56.2$ (c 0.85, CHCl₃).

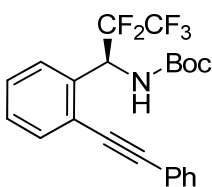
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 5.51 (br s, 1H), 5.89-5.99 (m, 1H), 6.01 (d, *J*=1.1 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.52-7.62 (m, 2H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.2 (CH₃), 54.3 (q, ²*J*_{CF}=29.8 Hz, CH), 80.9 (C), 86.3 (C), 93.4 (C), 101.9 (CH₂), 107.5 (CH), 112.0 (CH), 117.5 (C), 122.7 (C), 124.7 (q, ¹*J*_{CF}=279.2 Hz, CF₃), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 129.45 (C), 131.6 (CH), 147.9 (C), 148.4 (C), 154.3 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.04 (s).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₂₁NO₄F₃ [*M*+*H*⁺]: 420.1417. Experimental: 420.1416. HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) *t*_R(mayoritario) = 6.69 min, *t*_R(minoritario) = 13.33min.

(*S*)-*tert*-butil 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(2-(feniletinil)fenil)propilcarbamato (**29p**).



El compuesto **29p** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34f** (100 mg, 0.25 mmol) generando 91 mg de **29p** como un sólido blanco (80% de rendimiento). P.f. 100-102 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -89.2$ (c 1.0, CHCl₃).

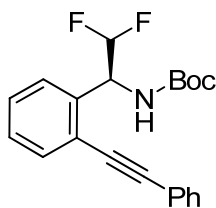
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 5.61 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.10-6.29 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 6H), 7.50-7.66 (m, 3H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 54.4 (dd, ²*J*_{CF}=21.3 Hz, 24.9 Hz, CH), 80.8 (C), 86.2 (C), 94.9 (C) 113.5 (qt, ¹*J*_{CF}=36.0 Hz, 258.0 Hz, CF₂), 122.6 (C), 123.9 (C), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 131.4 (C), 131.6 (CH), 132.0 (C), 134.5 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -125.52 (dd, *J*_{FH}=20.5 Hz, *J*_{FF}=274.7 Hz, 1F), -118.03 (d, *J*_{FF}=274.9, 1F), -82.19 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₂₁NO₂F₅ [*M*+*H*⁺]: 458.1550. Experimental: 458.1533. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) *t*_R(mayoritario) = 7.95 min, *t*_R(minoritario) = 6.04 min.

(S)-tert-butyl 2,2-difluoro-1-(2-(feniletinil)fenil)etilcarbamato (**29q**).



El compuesto **29q** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34g** (200 mg, 0.38 mmol) seguida del paso de desulfonación mediante tratamiento con Na(Hg),^{303b} generando 75 mg de **29q** como un aceite incoloro (58% de rendimiento global). $[\alpha]_D^{25} = -44.0$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 9H), 5.44-5.70 (m, 1H), 6.12 (t, *J*=55.4 Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 6H), 7.44-7.56 (m, 3H).

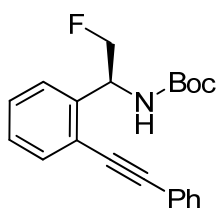
¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.5 (CH₃), 55.4 (t, ²*J*_{CF}=20.0 Hz, CH), 80.6 (C), 86.5 (C), 95.4 (C), 114.7 (t, ¹*J*_{CF}=243.9 Hz, CHF₂), 118.6 (CH), 119.5 (CH), 122.5 (C), 122.6 (C), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 131.7 (CH), 132.8 (CH), 155.0 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -130.67 (ddd, *J*_{FH}=16.8 Hz, 55.5 Hz, *J*_{FF}=276.4 Hz, 1F), -23.18 (ddd, *J*_{FH}=10.2 Hz, 55.3 Hz, *J*_{FF}=276.5 Hz, 1F).

EMAR (EI) calculada para NaC₂₁H₂₁NO₂F₂ [*M*⁺+Na]: 360.1433. Experimental: 360.1445.

Mezcla de enantiómeros que no se separa en HPLC.

(S)-tert-Butyl 2-fluoro-1-(2-(feniletinil)fenil)etilcarbamato (**29r**).



El compuesto **29r** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34h** (200 mg, 0.4 mmol) seguida del paso de desulfonación mediante tratamiento con Na(Hg),^{303b} generando 66 mg de **29r** como un aceite incoloro (49% de rendimiento global). $[\alpha]_D^{25} = -35.6$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 4.49-4.93 (m, 2H), 5.33-5.63 (m, 2H), 7.23-7.44 (m, 6H), 7.51-7.60 (m, 3H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.6 (CH₃), 53.9 (d, ²*J*_{CF}=25.7 Hz, CH), 80.3 (C), 84.7 (d, ¹*J*_{CF}=176.1 Hz, CH₂F), 87.0 (C), 95.3 (C), 122.1 (C), 123.3 (C), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 131.9 (CH), 133.2 (CH), 140.3 (d, ³*J*_{CF}=3.4 Hz, C), 155.3 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -76.10 (dt, *J*_{FH}=17.6 Hz, 45.4 Hz).

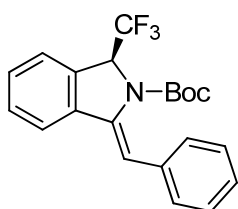
EMAR (EI) calculada para C₂₁H₂₂NNaO₂F [*M*⁺+Na]: 362.1532. Experimental: 362.1540.

Mezcla de enantiómeros que no se separa en HPLC.

Procedimiento general para la reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por Au(I).

A una disolución del correspondiente alquínil carbamato **29** (1 equiv.) y etanol (5 equiv.) en DCE (0.1 M) a 40 °C se adicionó lentamente el catalizador AuSPhosNTf₂ (0.025 equiv.) disuelto en DCE. La disolución resultante se agitó a 40 °C hasta que por CCF se apreció que el sustrato de partida se había consumido completamente. Por último, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt.

(S,Z)-tert-Butil 1-bencilideno-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30a**).



El compuesto **30a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29a** (100 mg, 0.26 mmol) generando 80 mg de **5a** como un sólido blanco (80% de rendimiento). P.f. 109-111 °C. $[\alpha]_{D}^{25} = -175.4$ (c 1.0, CHCl₃).

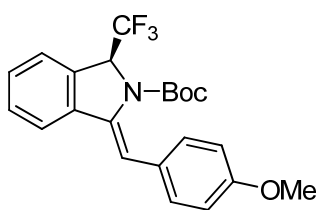
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9H), 5.79 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.38 (dd, *J*=1.0 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.63 (d, *J*=7.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.6 (CH₃), 64.3 (q, ²*J*_{CF}=33.0 Hz, CH), 82.7 (C), 112.1 (CH), 119.8 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (q, ¹*J*_{CF}=282.2 Hz, CF₃), 126.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 131.5 (C), 136.2 (C), 136.9 (C), 138.8 (C), 152.3 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.38 (d, *J*_{FH}=6.4 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₂₁H₂₁NO₂F₃ [*M*+H⁺]: 376.1519. Experimental: 376.1517. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) *t*_R(mayoritario) = 5.12 min, *t*_R(minoritario) = 9.41 min.

(S,Z)-tert-Butil 1-(4-metoxibencilideno)-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30b**).



$[\alpha]_{D}^{25} = -166.5$ (c 1.0, CHCl₃).

El compuesto **30b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29b** (153 mg, 0.38 mmol) generando 40 mg de **30b** como un sólido blanco (26% de rendimiento). P.f. 140-142 °C. $[\alpha]_{D}^{25} =$

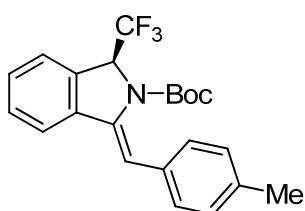
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 5.77 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.34 (dt, $J=1.0$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.7$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.7 (CH_3), 55.3 (CH_3), 64.2 (q, $^2J_{\text{CF}}=33.1$ Hz, CH), 82.5 (C), 112.1 (CH), 113.5 (CH), 119.5 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}}=282.5$ Hz, CF_3), 128.1 (CH), 129.5 (CH), 130.0 (CH), 131.3 (C), 134.8 (C), 139.1 (C), 152.4 (C), 158.5 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -75.51 (d, $J_{\text{FH}}=6.5$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NNaO}_3\text{F}_3$ [M^+ +Na]: 428.1444. Experimental: 428.1434. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_{R} (mayoritario) = 6.89 min, t_{R} (minoritario) = 14.48 min.

(S,Z)-tert-Butil 1-(4-metilbencilideno)-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30c**).



El compuesto **30c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29c** (124 mg, 0.31 mmol) generando 65 mg de **30c** como un aceite incoloro (54% de rendimiento). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -156.3$ (c 1.0, CHCl_3).

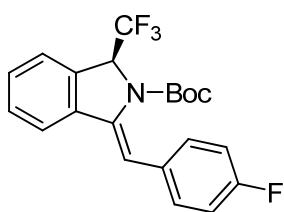
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 5.77 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.61 (d, $J=7.7$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 21.3 (CH_3), 27.6 (CH_3), 64.3 (q, $^2J_{\text{CF}}=33.0$ Hz, CH), 82.6 (C), 112.3 (CH), 119.7 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}}=282.6$ Hz, CF_3), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.5 (CH), 131.4 (C), 133.9 (C), 135.5 (C), 136.7 (C), 139.0 (C), 152.3 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -75.45 (d, $J_{\text{FH}}=6.48$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NNaO}_2\text{F}_3$ [M^+ +Na]: 412.1495. Experimental: 412.1487. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 260 nm) t_{R} (mayoritario) = 4.77 min, t_{R} (minoritario) = 6.46 min.

(S,Z)-tert-Butil 1-(4-fluorobencilideno)-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30d**).



El compuesto **30d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29d** (119 mg, 0.30 mmol) generando 69 mg de **30d** como un sólido blanco (60% de rendimiento). P.f. 70-72 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -119.0$ (c 1.2, CHCl_3).

1.2, CHCl_3).

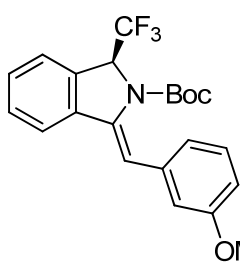
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 5.79 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 5H), 7.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.6 (CH_3), 64.3 (q, $^2J_{\text{CF}}=33.0$ Hz, CH), 82.8 (C), 111.0 (CH), 115.0 (d, $^2J_{\text{CF}}=22.0$ Hz, CH), 119.7 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}}=282.4$ Hz, CF_3), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (d, $^3J_{\text{CF}}=7.8$ Hz, CH), 131.4 (C), 133.0 (d, $^4J_{\text{CF}}=3.1$ Hz, C), 136.1 (C), 138.7 (C), 152.0 (C), 161.5 (d, $^1J_{\text{CF}}=247.0$ Hz, CF).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -114.36 (br s, 1F), -75.40 (d, $J_{\text{FH}}=6.5$ Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2\text{F}_4$ [$M^+ + \text{Na}$]: 416.1250, found 416.1244. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 250 nm) t_{R} (mayoritario) = 5.53 min, t_{R} (minoritario) = 10.66 min.

(*S,Z*)-*tert*-Butil 1-(3-metoxibencilideno)-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30e**).



El compuesto **30e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29e** (70 mg, 0.17 mmol) generando 49 mg de **30e** como un aceite incoloro (70% de rendimiento). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -151.8$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 5.78 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

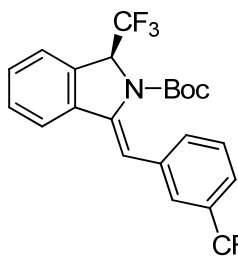
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.6 (CH_3), 54.9 (CH_3), 64.2 (q, $^2J_{\text{CF}}=33.0$ Hz, CH), 82.7 (C), 112.2 (CH), 113.0 (CH), 113.3 (CH), 119.8 (CH), 121.3 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}}=282.6$ Hz, CF_3), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 131.6 (C), 136.5 (C), 138.2 (C), 138.7 (C), 152.2 (C), 159.3 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -75.40 (d, $J_{\text{FH}}=6.4$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{123}\text{NO}_3\text{F}_3$ [$M + \text{H}^+$]: 406.1625. Experimental: 406.1633. HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 270 nm) t_{R} (mayoritario) = 9.02 min, t_{R} (minoritario) = 15.52 min.

(*S,Z*)-*tert*-Butil
carboxilato (**30f**).

1-(trifluorometil)-3-[3-(trifluorometil)bencilideno]isoindolin-2-



El compuesto **30f** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29f** (80 mg, 0.18 mmol) generando 64 mg de **30f** como un aceite incoloro (80% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -87.7$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 5.79 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.38-7.53 (m, 5H), 7.60-7.69 (m, 3H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.6 (CH₃), 64.4 (q, $^2J_{CF}=33.3$ Hz, CH), 83.1 (C), 110.3 (CH), 119.9 (CH), 123.3 (q, $^3J_{CF}=3.7$ Hz, CH), 124.1 (q, $^1J_{CF}=272.0$ Hz, CF₃), 124.2 (CH), 124.3 (q, $^1J_{CF}=282.5$ Hz, CF₃), 125.0 (q, $^3J_{CF}=3.8$ Hz, CH), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 129.7 (CH), 130.5 (q, $^2J_{CF}=32.0$ Hz, C), 131.5 (C), 131.7 (C), 137.7 (C), 137.8 (C), 138.4 (C), 151.6 (C).

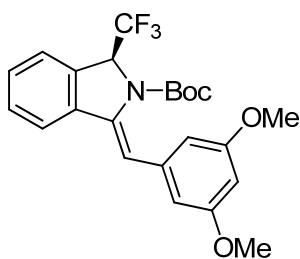
¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.43 (d, $J_{FH}=6.4$ Hz, 3F), -62.87 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₁₉NNaO₂F₆ [M^+ +Na]: 466.1218. Experimental: 466.1223.

HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) t_R (mayoritario) = 6.36 min, t_R (minoritario) = 11.38 min.

(*S,Z*)-*tert*-Butil
(**30g**).

1-(3,5-dimetoxibencilideno)-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato



El compuesto **30g** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29g** (79 mg, 0.18 mmol) generando 60 mg de **30g** como una espuma blanca (80% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -49.8$ (c 1.0, CHCl₃).

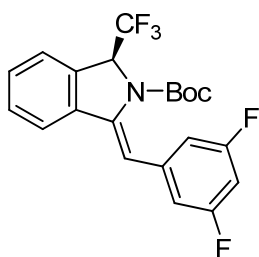
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 3.78 (s, 6H), 5.75 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.70 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 7.37 (dt, $J=1.0$ Hz, 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.6 (CH₃), 55.1 (CH₃), 64.2 (q, $^2J_{CF}=33.0$ Hz, CH), 82.7 (C), 99.8 (CH), 106.2 (CH), 112.3 (CH), 119.8 (CH), 124.0 (CH), 124.8 (q, $^1J_{CF}=282.6$ Hz, CF₃), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 131.6 (C), 138.6 (C), 138.7 (C), 152.2 (C), 160.4 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.41 (d, $J_{FH}=6.5$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $C_{23}H_{24}NNaO_4F_3$ [M^+Na]: 458.1550. Experimental: 458.1529.
 HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) t_R (mayoritario) = 8.52 min, t_R (minoritario) = 15.10 min.

(*S,Z*)-*tert*-Butil 1-(3,5-difluorobencilideno)-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30h**).



El compuesto **30h** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29h** (124 mg, 0.30 mmol) generando 105 mg de **30h** como una espuma blanca (85% de rendimiento). P.f. 109-111 °C. $[\alpha]_D^{26} = -115.4$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 9H), 5.78 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.67 (tt, *J*=2.3 Hz, 8.9 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.38-7.53 (m, 3H), 7.63 (d, *J*=7.6 Hz, 1H).

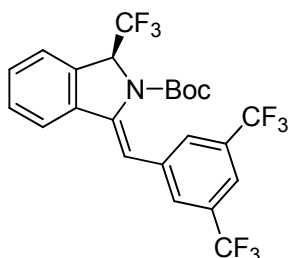
¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.7 (CH₃), 64.6 (q, ²*J*_{CF}=33.1 Hz, CH), 83.3 (C), 102.0 (t, ²*J*_{CF}=25.6 Hz, CH), 109.7 (CH), 111.0 (d, ²*J*_{CF}=25.6 Hz, CH), 120.0 (CH), 124.1 (CH), 124.2 (q, ¹*J*_{CF}=282.5 Hz, CF₃), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 131.8 (C), 138.1 (C), 138.3 (C), 140.1 (t, ³*J*_{CF}=10.2 Hz, C), 151.5 (C), 162.6 (d, ¹*J*_{CF}=246.6 Hz, CF), 162.8 (d, ¹*J*_{CF}=246.7 Hz, CF).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -111.36 (s, 2F), -75.33 (d, *J*_{FH}=6.4 Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para $C_{21}H_{18}NNaO_2F_5$ [M^+Na]: 434.1150, found 434.1134.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 260 nm) t_R (mayoritario) = 5.60 min, t_R (minoritario) = 9.56 min.

(*S,Z*)-*tert*-Butil 1-(3,5-bis(trifluorometil)bencilideno)-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30i**).



El compuesto **30i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29i** (85 mg, 0.17 mmol) generando 87 mg de **30i** como un aceite incoloro (>99% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -101.1$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 9H), 5.81 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.84 (s, 2H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.7 (CH₃), 64.6 (q, ²*J*_{CF}=33.2 Hz, CH), 83.6 (C), 108.5 (CH), 119.9 (td, ³*J*_{CF}=3.2 Hz, 7.5 Hz, CH), 120.1 (CH), 123.4 (q, ¹*J*_{CF}=272.6 Hz, CF₃), 124.1 (q,

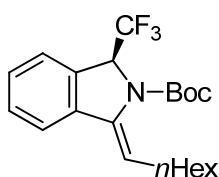
$^1J_{CF}=282.4$ Hz, CF₃), 124.2 (CH), 128.0 (CH), 129.5 (CH), 129.9 (CH), 131.2 (q, $^2J_{CF}=33.0$ Hz, C), 131.7 (C), 137.9 (C), 139.1 (C), 139.2 (C), 150.9 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.50 (d, $J_{FH}=6.5$ Hz, 3F), -63.09 (s, 6F).

EMAR (EI) calculada para C₂₃H₁₉NO₂F₉ [$M+H^+$]: 512.1267. Experimental: 512.1258.

HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 0.5 mL min⁻¹, 250 nm) t_R (mayoritario) = 11.34 min, t_R (minoritario) = 14.81 min.

(S,Z)-tert-Butil 1-heptilideno-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30j**).



El compuesto (*Z*)-**30j** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29j** (73 mg, 0.19 mmol) generando 35.5 mg de **30j** como un aceite incoloro (50% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = +2.8$ (c 1.0, CHCl₃).

1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.26-1.31 (m, 6H), 1.43-1.53 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.17-2.41 (m, 2H), 5.60 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J=5.0$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=1.1$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 28.2 (CH₃), 28.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.6 (CH₂), 64.0 (q, $^2J_{CF}=32.8$ Hz, CH), 82.9 (C), 115.7 (CH), 119.5 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (q, $^1J_{CF}=282.9$ Hz, CF₃), 127.7 (CH), 129.3 (CH), 131.0 (C), 136.4 (C), 138.6 (C), 152.6 (C).

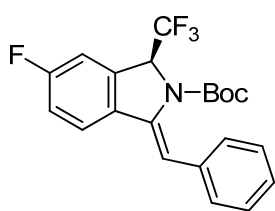
^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.63 (d, $J_{FH}=6.5$ Hz).

EMAR (EI) calculada para C₂₁H₂₈NNaO₂F₃ [M^+Na]: 406.1964. Experimental: 406.1944.

HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) t_R (mayoritario) = 7.30 min, t_R (minoritario) = 6.40 min.

(50:50 *E/Z* ratio) isómero (*E*)-**30j**: 1H RMN(300 MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.92 (m, 3H), 1.26-1.31 (m, 6H), 1.43-1.53 (m, 3H), 1.55 (s, 9H), 2.45-2.64 (m, 2H), 5.64 (q, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.33 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 3H), 7.71 (d, $J=7.7$ Hz, 1H).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.88 (d, $J_{FH}=6.0$ Hz).

(S,Z)-tert-Butil 1-bencilideno-5-fluoro-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (30l).

El compuesto **30l** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29l** (66.5 mg, 0.17 mmol) generando 41 mg de **30l** como un sólido blanco (62% de rendimiento). P.f. 136-138 °C. $[\alpha]_{D}^{25} = -196.7$ (c 1.0, CHCl₃).

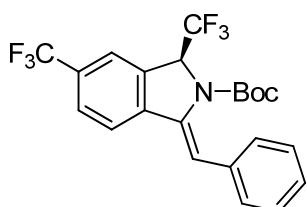
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9H), 5.77 (q, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J*=4.8 Hz, 8.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.5 (CH₃), 64.0 (q, ²*J*_{CF}=33.1 Hz, CH), 82.9 (C), 111.4 (d, ²*J*_{CF}=24.5 Hz, CH), 111.9 (CH), 117.2 (d, ²*J*_{CF}=23.5 Hz, CH), 121.3 (d, ³*J*_{CF}=8.8 Hz, CH), 124.1 (q, ¹*J*_{CF}=282.7 Hz, CF₃), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 133.3 (d, ³*J*_{CF}=8.8 Hz, C), 134.9 (C), 135.3 (C), 136.7 (C), 152.1 (C), 162.8 (d, ¹*J*_{CF}=249.0 Hz, CF).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ (-111.96)-(-111.88) (m, 1F), -75.35 (d, *J*_{FH}=6.4 Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₂₁H₁₉NNaO₂F₄ [*M*⁺+Na]: 416.1244. Experimental: 416.1224.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 260 nm) *t*_R(mayoritaria) = 5.62 min, *t*_R(minoritaria) = 8.92 min.

(S,Z)-tert-Butil 1-bencilideno-3,5-bis(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (30m).

El compuesto **30m** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29m** (66.5 mg, 0.17 mmol) generando 52 mg de **30m** como un sólido blanco (47% de rendimiento). P.f. 139-141 °C. $[\alpha]_{D}^{25} =$

-143.0 (c 1.2, CHCl₃).

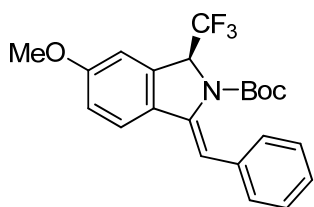
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9H), 5.85 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.25 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=7.5 Hz, 3H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.5 (CH₃), 64.1 (q, ²*J*_{CF}=33.4 Hz, CH), 83.2 (C), 114.5 (CH), 120.2 (CH), 121.5 (q, ³*J*_{CF}=2.9 Hz, CH), 123.8 (q, ¹*J*_{CF}=272.2 Hz, CF₃), 124.0 (q, ¹*J*_{CF}=283.0 Hz, CF₃), 126.8 (q, ³*J*_{CF}=3.7 Hz, CH), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 130.6 (q, ²*J*_{CF}=32.8 Hz, C), 132.0 (C), 135.0 (C), 136.2 (C), 142.3 (C), 152.0 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -62.26 (s, 3F), -75.43 (d, *J*_{FH}=6.4 Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para $C_{22}H_{19}NNaO_2F_6$ [M^+Na]: 466.1218. Experimental: 466.1212.
HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 270 nm) t_R (mayoritario) = 4.24 min, t_R (minoritario) = 5.18 min.

(*S,Z*)-*tert*-Butil 1-bencilideno-5-metoxi-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30n**).



El compuesto (*Z*)-**30n** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29n** (150 mg, 0.37 mmol) generando 99 mg de **30n** como un sólido blanco (70% de rendimiento). P.f. 107-109 °C. $[\alpha]_D^{26} =$

-202.5 (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 5.75 (q, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.19 (dd, *J*=7.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=9.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.5 (CH₃), 55.6 (CH₃), 64.2 (q, ²*J*_{CF}=33.0 Hz, CH), 82.6 (C), 108.6 (CH), 110.3 (CH), 116.5 (CH), 120.9 (CH), 124.4 (q, ¹*J*_{CF}=282.7 Hz, CF₃), 126.5 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 131.4 (C), 133.0 (C), 136.0 (C), 137.2 (C), 152.4 (C), 160.3 (C).

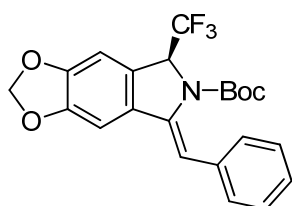
¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.25 (d, *J*_{FH}=6.4 Hz).

EMAR (EI) calculada para $C_{22}H_{22}NNaO_3F_3$ [M^+Na]: 428.1449. Experimental: 428.1444.
HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 270 nm) t_R (mayoritario) = 7.40 min, t_R (minoritario) = 13.73 min.

(10:90 *E/Z* ratio) isómero (*E*)-30n: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 5.65 (q, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.37 (s, 3H).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.40 (d, *J*_{FH}=6.0 Hz).

(*S,Z*)-*tert*-Butil 5-bencilideno-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6(7H)-carboxilato (**30o**).



El compuesto **30o** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29o** (124 mg, 0.30 mmol) generando 93 mg de **20o** como un sólido

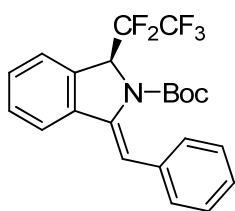
blanco (75% de rendimiento). P.f. 118-120 °C. $[\alpha]_{D}^{26} = -262.3$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9H), 5.67 (q, *J*=6.3 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*=1.2 Hz, 8.3 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 (dd, *J*=7.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=7.4 Hz, 2H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.5 (CH₃), 64.1 (q, ²*J*_{CF}=33.0 Hz, CH), 82.7 (C), 100.0 (CH), 101.9 (CH₂), 104.1 (CH), 110.5 (CH), 124.4 (q, ¹*J*_{CF}=282.9 Hz, CF₃), 125.2 (C), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 133.1 (C), 136.3 (C), 137.0 (C), 148.8 (C), 149.6 (C), 152.2 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.52 (d, *J*_{FH}=6.3 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₂₀NNaO₄F₃ [*M*⁺+Na]: 442.1242. Experimental: 442.1237. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 270 nm) *t*_R(mayoritario) = 8.30 min, *t*_R(minoritario) = 13.77 min.

(*S,Z*)-*tert*-Butil 1-benzilideno-3-(perfluoroetil)isoindolin-2-carboxilato (**30p**).



El compuesto **30p** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29p** (89 mg, 0.20 mmol) generando 72 mg de **30p** como un aceite incoloro (81% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{26} = -162.4$ (*c* 3.0, CHCl₃).

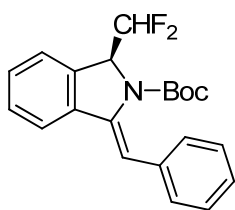
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9H), 5.94 (dd, *J*=3.5 Hz, 19.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.22 (dd, *J*=7.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.67 (d, *J*=7.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.4 (CH₃), 62.6 (dd, ²*J*_{CF}=23.1 Hz, 29.8 Hz, CH), 82.9 (C), 112.8 (CH), 119.7 (CH), 124.9 (d, ⁴*J*_{CF}=3.4 Hz, CH), 126.9 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.5 (CH), 131.3 (C), 136.4 (C), 136.6 (C), 139.3 (C), 152.2 (C). Las señales del CF₂CF₃ no se aprecian debido a su baja intensidad.

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -128.24 (dd, *J*_{FH}=19.4 Hz, *J*_{FF}=278.1 Hz, 1F), -119.19 (d, *J*_{FF}=278.1 Hz, 1F), -82.06 (s).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₂₀NNaO₂F₅ [*M*⁺+Na]: 448.1312. Experimental: 448.1306. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 260 nm) *t*_R(mayoritario) = 4.40 min, *t*_R(minoritario) = 6.04 min.

(S,Z)-tert-Butil 1-bencilideno-3-(difluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30q**).



El compuesto **30q** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29q** (75 mg, 0.22 mmol) generando 40.5 mg de **30q** como un aceite incoloro (51% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -57.0$ (c 1.0, CHCl₃).

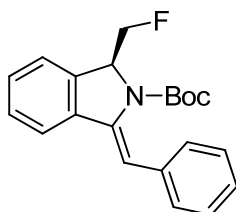
¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 1.19 (s, 9H), 5.62 (ddd, *J*=2.4 Hz, 7.0 Hz, 18.7 Hz, 1H), 6.35 (ddd, *J*=2.4 Hz, 55.0 Hz, 57.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.55 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, (CD₃)₂CO) δ 28.8 (CH₃), 67.1 (dd, ²*J*_{CF}=23.7 Hz, 27.0 Hz, CH), 83.5 (C), 111.9 (CH), 116.8 (t, ¹*J*_{CF}=245.1 Hz, CHF₂), 121.6 (CH), 126.1 (CH), 128.1 (CH), 129.7 (CH), 130.2 (CH), 130.4 (CH), 130.9 (CH), 134.8 (C), 138.5 (C), 139.6 (C), 140.8 (C), 154.0 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, (CD₃)₂CO) δ -131.50 (ddd, *J*_{FH}=18.7 Hz, 56.9 Hz, *J*_{FF}=283.3 Hz, 1F), -125.97 (ddd, *J*_{FH}=6.8 Hz, 56.9 Hz, *J*_{FF}=283.3 Hz, 1F).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₂₂NO₂F₂ [*M*+H⁺]: 358.1613. Experimental: 358.1628.

(S,Z)-tert-Butil 1-bencilideno-3-(fluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**30r**).



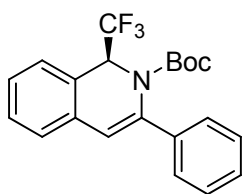
El compuesto **30r** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29r** (66 mg, 0.20 mmol) generando 24 mg de **30r** como un aceite incoloro (36% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -66.1$ (c 0.7, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 1.19 (s, 9H), 4.76 (dq, *J*=3.7 Hz, 9.2 Hz, 1H), 4.91 (dq, *J*=3.7 Hz, 9.2 Hz, 1H), 5.50 (td, *J*=3.4 Hz, 22.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.17 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.54 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=7.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (75.5 MHz, (CD₃)₂CO) δ 28.9 (CH₃), 66.7 (d, ²*J*_{CF}=20.8 Hz, CH), 82.9 (C), 86.0 (d, ¹*J*_{CF}=174.3 Hz, CH₂F), 110.8 (CH), 121.5 (CH), 124.9 (CH), 127.8 (CH), 129.5 (CH), 130.2 (d, ³*J*_{CF}=3.7 Hz, CH), 130.4 (CH), 138.7 (C), 140.0 (d, ³*J*_{CF}=5.7 Hz, C), 154.0 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, (CD₃)₂CO) δ -100.86 (dt, *J*_{FH}=22.5 Hz, 47.3 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₂₁H₂₂NNaO₂F [*M*⁺+Na]: 362.1532. Experimental: 362.1527.

(S)-tert-Butil 3-fenil-1-(trifluorometil)isoquinolin-2(1H)-carboxilato (31a).

El compuesto **31a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29a** (100 mg, 0.26 mmol) generando 20 mg de **31a** como un sólido blanco (20% de rendimiento). P.f. 92-94 °C. $[\alpha]_{D}^{25} = -126.4$ (c 1.0, CHCl₃).

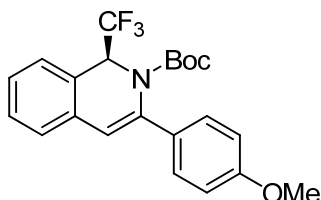
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (s, 9H), 6.07 (q, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.28-7.42 (m, 7H), 7.47-7.50 (m, 2H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.4 (CH₃), 56.5 (q, ²*J*_{CF}=32.0 Hz, CH), 82.5 (C), 114.5 (CH), 124.5 (q, ¹*J*_{CF}=285.4 Hz, CF₃), 125.4 (C), 125.8 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 129.4 (CH), 132.4 (C), 138.2 (C), 139.0 (C), 152.9 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -76.16 (d, *J*_{FH}=8.0 Hz).

EMAR (EI) calcd for C₂₁H₂₀NNaO₂F₃ [*M*⁺+Na]: 398.1338. Experimental: 398.1350.

HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) *t*_R(mayoritario) = 5.48 min, *t*_R(minoritario) = 12.93 min.

(S)-tert-Butil 3-(4-metoxifenil)-1-(trifluorometil)isoquinolin-2(1H)-carboxilato (31b).

El compuesto **31b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29b** (153 mg, 0.38 mmol) generando 113 mg de **31b** como un sólido blanco (74% de rendimiento). P.f. 140-142 °C. $[\alpha]_{D}^{25} =$

-141.2 (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.06 (q, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.26-7.39 (m, 4H), 7.40-7.43 (m, 2H).

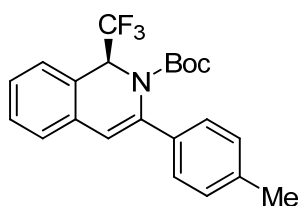
¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.5 (CH₃), 55.4 (CH₃), 56.6 (q, ²*J*_{CF}=32.0 Hz, CH), 82.3 (C), 113.3 (CH), 113.7 (CH), 124.6 (q, ¹*J*_{CF}=285.5 Hz, CF₃), 125.3 (C), 125.6 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 128.0 (CH), 129.4 (CH), 131.6 (C), 132.6 (C), 137.9 (C), 153.1 (C), 159.6 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -76.11 (d, *J*_{FH}=8.1 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₂₂NNaO₃F₃ [*M*⁺+Na]: 428.1444. Experimental: 428.1461.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) *t*_R(mayoritario) = 5.40 min, *t*_R(minoritario) = 9.08 min.

(S)-tert-Butil 3-(p-toluil)-1-(trifluorometil)isoquinolin-2(1H)-carboxilato (31c).



El compuesto **31c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29c** (124 mg, 0.31 mmol) generando 53 mg de **31c** como un sólido blanco (43% de rendimiento). P.f. 96-98 °C. $[\alpha]_D^{25} = -129.1$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 6.05 (q, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 6H).

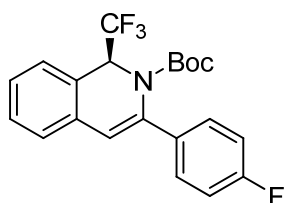
¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.2 (CH₃), 27.5 (CH₃), 56.5 (q, ²*J*_{CF}=31.6 Hz, CH), 82.4 (C), 113.9 (CH), 124.5 (q, ¹*J*_{CF}=285.7 Hz, CF₃), 125.4 (C), 125.6 (CH), 125.7 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 132.6 (C), 136.1 (C), 137.8 (C), 138.2 (C), 153.0 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -76.15 (d, *J*_{FH}=8.0 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₂₂NNaO₂F₃ [*M*⁺+Na]: 412.1500. Experimental: 412.1524.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) *t*_R(mayoritario) = 4.01 min, *t*_R(minoritario) = 5.17 min.

(S)-tert-Butil 3-(4-fluorofenil)-1-(trifluorometil)isoquinolin-2(1H)-carboxilato (**31d**).



El compuesto **31d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29d** (119 mg, 0.30 mmol) generando 24 mg de **31d** como un aceite incoloro (20% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -132.7$ (c 0.6, CHCl₃).

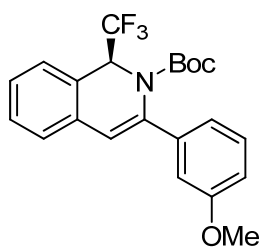
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (s, 9H), 6.06 (q, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.43-7.47 (m, 2H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.6 (CH₃), 56.5 (q, ²*J*_{CF}=32.2 Hz, CH), 82.7 (C), 114.6 (CH), 115.3 (d, ²*J*_{CF}=22.0 Hz, CH), 124.5 (q, ¹*J*_{CF}=285.4 Hz, CF₃), 125.4 (C), 125.8 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (d, ³*J*_{CF}=11.7 Hz, CH), 128.1 (CH), 129.5 (CH), 132.2 (C), 135.2 (C), 137.1 (C), 152.8 (C), 162.6 (d, ¹*J*_{CF}=247.4 Hz, CF).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -76.20 (d, *J*_{FH}=8.0 Hz, 3F), (-113.80)-(-113.89) (m, 1F).

EMAR (EI) calculada para C₂₁H₁₉NNaO₂F₄ [*M*⁺+Na]: 416.1250. Experimental: 416.1244.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 250 nm) *t*_R(mayoritario) = 4.49 min, *t*_R(minoritario) = 6.33 min.

(S)-tert-Butil 3-(3-metoxifenil)-1-(trifluorometil)isoquinolin-2(1H)-carboxilato (**31e**).

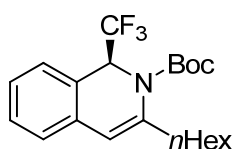
El compuesto **31e** (junto con el isomero (*E*)-**30e**) se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29e** (66 mg, 0.16 mmol) generando 12 mg como un aceite incoloro (18% de rendimiento de la mezcla).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 6.04 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.89 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26-7.40 (m, 6H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (CH_3), 55.2 (CH_3), 56.4 (q, $^2J_{\text{CF}}=31.5$ Hz, CH), 82.5 (C), 111.2 (CH), 113.7 (CH), 118.4 (CH), 125.9 (CH), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 132.3 (C), 136.0 (C), 138.0 (C), 140.4 (C), 152.9 (C), 159.7 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -76.18 (d, $J_{\text{FH}}=8.0$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{F}_3$ [$M+\text{H}^+$]: 406.1625. Experimental: 406.1633. HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_{R} (mayoritario) = 7.00 min, t_{R} (minoritario) = 12.28 min.

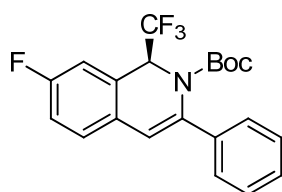
(S)-tert-Butil 3-hexil-1-(trifluorometil)isoquinolin-2(1H)-carboxilato (**31j**).

El compuesto **31j** (junto con el isomero (*E*)-**30j**) se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29j** (73 mg, 0.19 mmol) generando 27 mg como un aceite incoloro (37% de rendimiento de la mezcla).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88-0.92 (m, 3H), 1.29-1.38 (m, 8H), 1.52 (s, 9H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 5.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.11(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -75.65 (d, $J_{\text{FH}}=8.0$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{F}_3$ [$M+\text{H}^+$]: 384.2145. Experimental: 384.2156.

(S)-tert-Butil 7-fluoro-3-fenil-1-(trifluorometil)isoquinolin-2(1H)-carboxilato (**31l**).

El compuesto **31l** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29l** (66.5 mg, 0.17 mmol) generando 24 mg de **31l** como un aceite incoloro (36% de rendimiento). P.f. 133-135 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -116.8$

(c 1.0, CHCl_3).

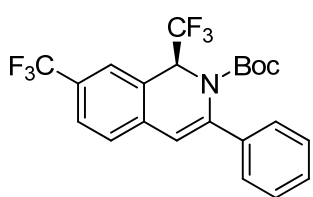
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (s, 9H), 6.05 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.26 (dd, $J=7.0$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 2H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (CH_3), 56.2 (q, $^2J_{\text{CF}}=32.8$ Hz, CH), 82.7 (C), 113.5 (CH), 115.3 (d, $^2J_{\text{CF}}=23.1$ Hz, CH), 116.6 (d, $^2J_{\text{CF}}=21.8$ Hz, CH), 124.3 (q, $^1J_{\text{CF}}=285.7$ Hz, CF_3), 125.7 (CH), 127.2 (C), 127.4 (d, $^3J_{\text{CF}}=8.3$ Hz, CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (d, $^4J_{\text{CF}}=2.8$ Hz, C), 137.7 (C), 138.8 (C), 152.9 (C), 161.8 (d, $^1J_{\text{CF}}=248.4$ Hz, CF).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -113.10 (dd, $J_{\text{FH}}=8.3$ Hz, 14.0 Hz, 1F), -75.99 (d, $J_{\text{FH}}=8.0$ Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2\text{F}_4$ [$M^++\text{Na}$]: 416.1244. Experimental: 416.1254. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 260 nm) t_{R} (mayoritario) = 4.55 min, t_{R} (minoritario) = 7.15 min.

(*S*)-*tert*-Butil 3-fenil-1,7-bis(trifluorometil)isoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (**31m**).



El compuesto **31m** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29m** (114 mg, 0.25 mmol) generando 47 mg de **31m** como un sólido amarillo (41% de rendimiento). P.f. 146-148 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} =$

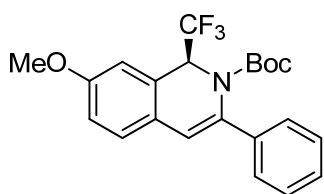
-123.8 (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (s, 9H), 6.15 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.38-7.51 (m, 4H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 2H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (CH_3), 56.3 (q, $^2J_{\text{CF}}=32.4$ Hz, CH), 83.1 (C), 113.2 (CH), 123.8 (q, $^1J_{\text{CF}}=272.0$ Hz, CF_3), 124.2 (q, $^1J_{\text{CF}}=285.4$ Hz, CF_3), 125.0 (q, $^3J_{\text{CF}}=2.7$ Hz, CH), 125.8 (q, $^3J_{\text{CF}}=9.0$ Hz, C), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 126.5 (q, $^3J_{\text{CF}}=3.5$ Hz, CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.4 (q, $^2J_{\text{CF}}=33.0$ Hz, C), 135.8 (C), 138.5 (C), 140.6 (C), 152.7 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -62.43 (s, 3F), -76.24 (d, $J_{\text{FH}}=8.0$ Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2\text{F}_6$ [$M^++\text{Na}$]: 466.1212. Experimental: 466.1233. HPLC (Chiralpak AD, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 270 nm) t_{R} (mayoritario) = 4.12 min, t_{R} (minoritario) = 5.58 min.

(S)-tert-Butil 7-metoxi-3-fenil-1-(trifluorometil)isoquinolin-2(1H)-carboxilato (**31n**).

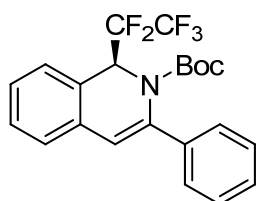
El compuesto **31n** (junto con el isómero (*E*)-**31n**) se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29n** (150 mg, 0.37 mmol) generando 35 mg como un aceite incoloro (24% de rendimiento de la mezcla).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.02 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 2H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (CH_3), 55.5 (CH_3), 56.6 (q, $^2J_{\text{CF}}=31.5$ Hz, CH), 82.4 (C), 113.6 (CH), 114.2 (CH), 115.2 (CH), 125.5 (C), 125.6 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 134.0 (C), 136.0 (C), 136.8 (C), 137.5 (C), 139.1 (C), 153.2 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -75.78 (d, $J_{\text{FH}}=8.0$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NNaO}_3\text{F}_3$ [M^+ +Na]: 428.1444. Experimental: 428.1464. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 270 nm) t_{R} (mayoritario) = 5.29 min, t_{R} (minoritario) = 10.93 min.

(S)-tert-Butil 1-(perfluoroetil)-3-fenilisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**31p**).

El compuesto **31p** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29p** (89 mg, 0.20 mmol) generando 16 mg de **31p** como un aceite incoloro (19% de rendimiento). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -93.4$ (c 1.0, CHCl_3).

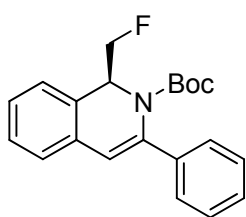
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (s, 9H), 6.25 (dd, $J=9.8$ Hz, 17.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 7H), 7.48-7.51 (m, 2H).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (CH_3), 55.0 (dd, $^2J_{\text{CF}}=21.6$ Hz, 26.0 Hz, CH), 82.7 (C), 114.7 (CH), 124.1 (C), 125.6 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (CH), 132.6 (CH), 138.8 (C), 138.9 (C), 152.9 (C). Las señales del CF_2CF_3 no se aprecian debido a su baja intensidad.

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -125.70 (d, $J_{\text{FF}}=274.0$ Hz, 1F), -120.60 (d, $J_{\text{FF}}=274.5$ Hz, 1F), -81.67 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NNaO}_2\text{F}_5$ [M^+ +Na]: 448.1306. Experimental: 448.1320. HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 250 nm) t_{R} (mayoritario) = 4.12 min, t_{R} (minoritario) = 5.21 min.

(S)-tert-Butil 1-(fluorometil)-3-fenylisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**31r**).



El compuesto **31r** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **29r** (80 mg, 0.22 mmol) generando 40 mg de **31r** como un aceite incoloro (54% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -137.2$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (s, 9H), 4.19-4.80 (m, 2H), 5.84 (dt, $J=5.0$ Hz, 9.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 3H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.42-7.45 (m, 2H).

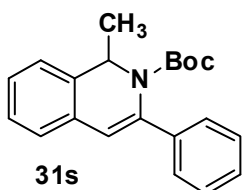
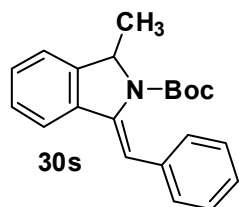
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.6 (CH_3), 55.6 (d, $^2J_{\text{CF}}=20.5$ Hz, CH), 81.0 (d, $^1J_{\text{CF}}=179.5$ Hz, CH_2F), 81.4 (C), 114.2 (CH), 125.6 (CH), 126.0 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 129.8 (d, $^3J_{\text{CF}}=7.1$ Hz, C), 132.0 (C), 137.8 (C), 139.6 (C), 153.0 (C).

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -92.32 (dt, $J_{\text{FH}}=8.4$ Hz, 47.4 Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NNaO}_2\text{F}$ [M^+ +Na]: 362.1532. Experimental: 362.1527. HPLC (Chiralpak IC, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 260 nm) t_{R} (mayoritario) = 10.58 min, t_{R} (minoritario) = 12.90 min.

(Z)-tert-Butil 1-bencilideno-3-metilisoindolin-2-carboxilato (**30s**).

tert-Butil 1-metil-3-fenylisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**31s**).



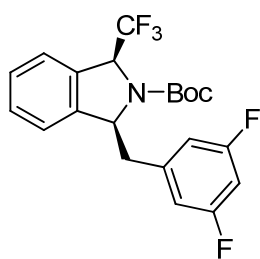
Los compuestos **30s** y **31s** fueron sintetizados siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo de *tert*-butil 1-[2-(feniletinil)fenil]etil carbamato (100 mg, 0.30 mmol) generando 60 mg como una mezcla inseparable de ambos regioisómeros (*5-exo:6-endo*) en un ratio 40:60 como un aceite incoloro (60% de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (s, 9H, **31s**), 1.21 (s, 9H, **30s**), 1.38 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, **31s**), 1.61 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, **30s**), 5.33 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, **30s**), 5.66 (q, $J=6.9$ Hz, 1H, **31s**), 6.40 (s, 1H, **31s**), 6.50 (s, 1H, **31s**), 7.13-7.60 (m, 18H, **30s+31s**).

EMAR (EI) calculada para $\text{NaC}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ [M^+ +Na]: 344.1621. Experimental: 344.1633.

Preparación de la isoindolinas **35** y **36**.

Sobre una disolución de la isoquinolina *N*-protegida **30h** (62 mg, 0.15 mmol) en MeOH anhidro (0.07 M) se adicionó Pd/C al 10% (0.1 equiv.). La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 1 atm. A continuación, la suspensión se filtró a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. La eliminación del disolvente a presión reducida generó el compuesto **35** como un sólido blanco que no requirió posterior purificación. Seguidamente, el sólido obtenido se disolvió en una mezcla TFA:CH₂Cl₂ (1:1) (0.3 M) y la disolución fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo obtenido se diluyó en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida para generar la isoindolina **36** como un sólido blanco (90% de rendimiento) que no requiso posterior purificación.

*(1S,3S)-tert-butil 1-(3,5-difluorobencil)-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**35**).*

Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = +3.61$ (c 1.0, CHCl₃).

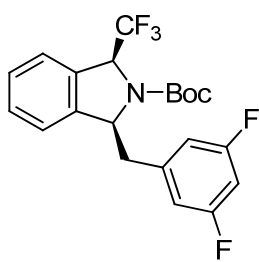
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 2.82 (br s, 1H), 3.36 (br d, *J*=47.7 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 5.54 (br d, *J*=37.3 Hz, 1H), 6.73-6.78 (m, 4H), 7.26-7.41 (m, 3H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (CH₃), 42.1 (CH₂), 63.3 (q, ²*J*_{CF}=33.3 Hz, CH), 65.2 (CH), 81.6 (C), 102.1 (dd, ²*J*_{CF}=25.4, 25.4 Hz, CH), 112.6 (dd, ²*J*_{CF}=9.5, 24.1 Hz, CH), 123.1 (CH), 124.2 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (CH), 131.9 (C), 141.6 (dd, ³*J*_{CF}=8.8, 16.9 Hz, C), 162.9 (d, ¹*J*_{CF}=248.4 Hz, CF), 163.0 (d, ¹*J*_{CF}=248.4 Hz, CF). La señal de CF₃ no se aprecia debido a su baja intensidad.

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -110.39 (s, 2F), -74.11 (d, *J*_{FH}=5.7 Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₁₇H₁₃NO₂F₅ [(*M*-*t*Bu)+H⁺]: 358.0861. Experimental: 358.0870.

(1*S*,3*S*)-*tert*-butil 1-(3,5-difluorobencil)-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**36**).



Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -29.3$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (br s, 1H), 2.80 (dd, *J*=9.7, 13.0 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=3.7, 13.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J*=3.0, 9.0 Hz, 2H), 4.92 (q, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.70 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 3H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 44.5 (CH₂), 63.6 (q, ²*J*_{CF}=31.5 Hz, CH), 63.9 (CH), 101.8 (dd, ²*J*_{CF}=25.3, 25.3 Hz, CH), 112.3 (dd, ²*J*_{CF}=9.3, 24.1 Hz, CH), 122.7 (CH), 124.1 (CH), 125.2 (q, ¹*J*_{CF}=280.0 Hz, CF₃), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 134.4 (C), 143.1 (dd, ³*J*_{CF}=9.1, 16.9 Hz, C), 143.9 (C), 162.8 (d, ¹*J*_{CF}=247.8 Hz, CF), 163.0 (d, ¹*J*_{CF}=247.8 Hz, CF).

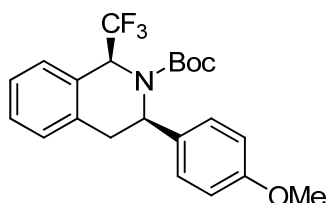
¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -110.58 (dd, *J*_{FH}=7.9, 7.9 Hz, 2F), -76.4 (d, *J*_{FH}=7.0 Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₁₆H₁₃NOF₅ [*M*+H⁺]: 314.0963. Experimental: 314.0970.

Preparación de la tetrahidroisoquinolina **38**.

Una disolución de la isoquinolina *N*-protegida **31b** (62 mg, 0.15 mmol) en MeOH anhidro (0.07 M) se introdujo en un reactor y se añadió Pd/C al 10% (0.1 equiv). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una presión de hidrógeno de 5 atm. A continuación, se liberó la presión del reactor, la suspensión se filtró a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. La eliminación del disolvente a presión reducida generó el compuesto **37** como un aceite blanco que no requirió posterior purificación. Seguidamente, el aceite obtenido se disolvió en una mezcla TFA:CH₂Cl₂ (1:1) (0.3 M) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo obtenido se diluyó en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. La tetrahidroisoquinolina **38** se obtuvo como un sólido blanco (60% de rendimiento) tras purificación mediante columna cromatográfica (3:1) *n*hexano:AcOEt).

(1*S*,3*R*)-*tert*-Butil 3-(4-metoxifenil)-1-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (**37**).



Aceite incoloro. $[\alpha]_{D}^{25} = +96.0$ (c 1.0, CHCl₃).

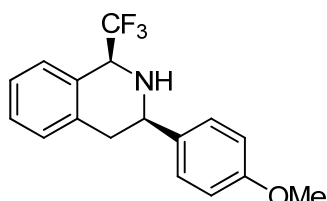
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (s, 9H), 2.90 (dd, *J*=5.8, 15.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J*=12.2, 15.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.64 (dd, *J*=5.8, 12.2 Hz, 1H), 5.83 (q, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 7.16-7.33 (m, 6H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.8 (CH₃), 37.9 (CH₂), 55.2 (CH₃), 58.0 (q, ²*J*_{CF}=32.5 Hz, CH), 57.9 (CH), 81.3 (C), 113.8 (CH), 125.2 (q, ¹*J*_{CF}=284.0 Hz, CF₃), 126.3 (CH), 126.8 (CH), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 135.9 (C), 137.7 (C), 156.0 (C), 158.3 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -110.58 (dd, *J*_{FH}=7.9, 7.9 Hz, 2F), -76.4 (d, *J*_{FH}=7.0 Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₂₂H₂₄NNaO₃F₃ [*M*⁺+Na]: 430.1600. Experimental: 430.1610.

(1*S*,3*R*)-3-(4-Metoxifenil)-1-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**38**).



Sólido blanco. $[\alpha]_{D}^{25} = +31.9$ (c 0.8, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.68 (br s, 1H), 2.79 (dd, *J*=2.7, 15.3 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J*=11.4, 15.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.02 (dd, *J*=2.7, 11.4 Hz, 1H), 4.86 (q, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 3H).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 39.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 56.2 (CH), 58.8 (q, ²*J*_{CF}=28.5 Hz, CH), 113.9 (CH), 126.3 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (C), 128.8 (CH), 135.9 (C), 137.9 (C), 159.2 (C).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.39 (d, *J*_{FH}=7.2 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₁₇H₁₆NNaOF₃ [*M*⁺+Na]: 330.1082. Experimental: 330.1090.

Capítulo 2

sección 2

***Preparación asimétrica de nuevas isoindolinonas
fluoradas.***

2.2.0. Introducción y Objetivos

Sin abandonar el ámbito de los compuestos nitrogenados fluorados, en esta segunda sección del capítulo 2 se introduce una nueva familia de compuestos heterocíclicos, las isoindolinonas (Figura 2.26).

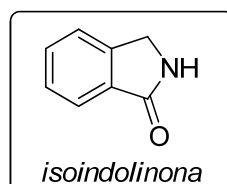


Figura 2.26.

2.2.0.0. Importancia biológica de las isoindolinonas.

Las isoindolinonas constituyen un motivo estructural frecuente en numerosas moléculas de interés biológico, en compuestos farmacéuticos y en productos naturales, mostrando un amplio abanico de actividades terapéuticas de potencial interés en química médica tales como antiinflamatorios, antihipertensivos, antipsicóticos, vasodilatadores o antineoplásicos.⁵⁸¹ Además, son consideradas *estructuras privilegiadas*, debido a su uso extendido como *building blocks* en la síntesis total de productos naturales, así como un motivo estructural habitual en el descubrimiento de fármacos.

Particularmente atractivas resultan las isoindolinonas quirales sustituidas en el C3, que han emergido como prometedores cabeza de serie en química médica. Estos derivados han sido considerados habitualmente como bioisómeros de alcoholes bencílicos, aunque presentan una mayor estabilidad frente a la oxidación metabólica

⁵⁸¹ a) Bishop, A. C.; Ubersax, J. A.; Petsch, D. T.; Matheos, D. P.; Gray, N. S.; Blethrow, J.; Shimizu, E.; Tsien, J. Z.; Schultz, P. G.; Rose, M. D.; Wood, J. L.; David, O.; Morgan, D. O.; Shokat, K. M. *Nature* **2000**, *407*, 395. b) Lawson, E. C.; Luci, D. K.; Ghosh, S.; Kinney, W. A.; Reynolds, C. H.; Qi, J.; Smith, C. E.; Wang, Y.; Minor, L. K.; Haertlein, B. J.; Parry, T. J.; Damiano, B. P.; Maryanoff, B. E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7432. c) Berthel, S. J.; Kester, R. F.; Orzechowski, L. Preparation of isoindolinone derivatives as glucokinase activators for treating metabolic diseases. PCT Int. Appl. WO 2012150202 A1 20121108, **2012**. d) Huang, T.; Feng, H.; Kong, L.; Wang, A.; Ye, H. F.; Xue, C.-B. Preparation of isoindolinone and pyrrolopyridinone derivatives as AKT inhibitors useful in the treatment of cancer, PCT Int. Appl. WO 2013056015 A1 20130418, **2013**.

manteniendo su funcionalidad.⁵⁸² En consecuencia, este sistema benzolactámico ha emergido como un potente farmacóforo capaz de exhibir una extensa gama de actividades terapéuticas. Destacan el agente ansiolítico pazinaclon, el antagonista del receptor D4 de la dopamina PD172938 o la tiazoloisoindolinona BM1 como inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH (Figura 2.27).

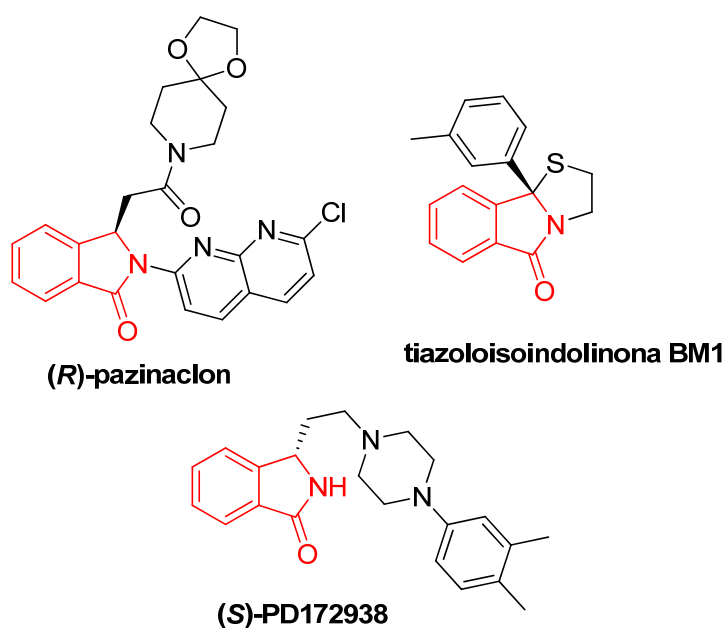


Figura 2.27.

Por otra parte, el esqueleto de isoindolinona es una parte integral de numerosos compuestos naturales; algunos ejemplos los encontramos en los alcaloides de origen natural lenoxamina y nuevamina (Figura 2.28).

Así mismo, las (*R*)- y (*S*)-3-alkil-1*H*-isoindolinonas han demostrado ser valiosos auxiliares quirales.⁵⁸³

⁵⁸² a) Belliotti, T. R.; Brink, W. A.; Kersten, S. R.; Rubin, J. R.; Wustrow, D. J.; Zoski, K. T.; Whetzel, S. Z.; Corbin, A. E.; Pugsley, T. A.; Heffner, T. G.; Wise, L. D. *Bioorg. Chem. Med. Lett.* **1998**, *8*, 1499. b) Luzzio, F. A.; Mayorov, A. V.; Ng, S. S. W.; Kruger, E. A.; Figg, W. D. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3793.

⁵⁸³ a) Mc Alonan, H.; Murphy, J. P.; Nieuwenhuyzen, M.; Reynolds, K.; Sarma, P. K. S.; Stevenson, P. J.; Thompson, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *69*. b) Oppolzer, W.; Wills, M.; Kelly, M. J.; Signer, M.; Blagg, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5015.

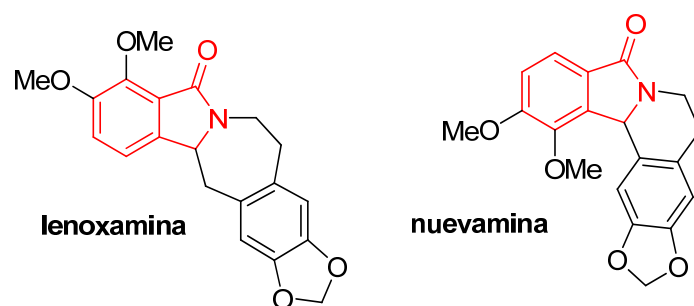


Figura 2.28.

Como se ha comentado al inicio de este capítulo, la incorporación de átomos de flúor ha demostrado ser un método eficaz para alterar las propiedades biológicas de las moléculas, incrementando la estabilidad del compuesto sin alterar su actividad biológica o, incluso, potenciándola. De este modo, la introducción estereoselectiva de agrupaciones fluoradas en moléculas orgánicas ha ganado gran interés en el descubrimiento de nuevos fármacos, siendo el grupo trifluorometilo (CF_3) uno de los sustituyentes más empleados.⁵⁸⁴

2.2.0.1. Objetivos.

El objetivo de la presente sección consiste en la preparación de una familia de isoindolinonas fluoradas sustituidas en el C3 enantioméricamente enriquecidas (Figura 2.29).

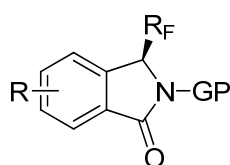


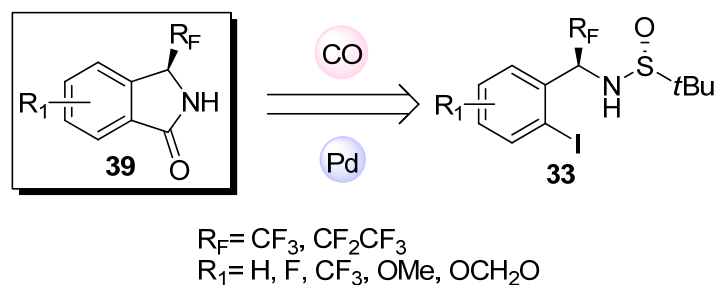
Figura 2.29.

Se han descrito múltiples protocolos para la obtención de este sistema heterocíclico; sin embargo, estos métodos generalmente requieren múltiples pasos de reacción y habitualmente ofrecen pobres rendimientos. De este modo, se puede considerar los procesos de ciclación carbonilativa catalizados por paladio, como la

⁵⁸⁴ a) Chambers, R. D. *Fluorine in Organic Chemistry*; Blackwell: Oxford, **2004**. b) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*; Willey-VCH: Weinheim, **2004**. c) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.

metodología más versátil y potente en la síntesis de la agrupación isoindolinona. Además, el uso de un reactivo accesible y de bajo coste como el monóxido de carbono (CO) supone otra ventaja en este tipo de reacciones. Por otra parte, hasta la fecha no han sido descritos métodos para la preparación enantioselectiva de isoindolinonas fluoradas.

Así pues, en esta sección, se describe la síntesis asimétrica de isoindolin-1-onas fluoradas **39** a través de una aminocarbonilación intramolecular catalizada por paladio empleando como sustrato las α -fluoroalquil *o*-yodo sulfinilaminas sustituidas **33** generadas en la sección anterior (Esquema 2.30).



Esquema 2.30.

2.2.1. Antecedentes

Como ya se ha expuesto previamente en la introducción, el sistema cíclico de la isoindolinona constituye un importante motivo estructural presente en numerosas moléculas de interés biológico, productos farmacéuticos y naturales, con propiedades terapéuticas de interés.

Se han desarrollado múltiples protocolos para la obtención del sistema cíclico de isoindolinonas, algunos de los métodos tradicionales más empleados incluyen el uso de reactivos de Grignard,⁵⁸⁵ reacciones de Diels-Alder para generar hexahidroisoindolonas,⁵⁸⁶ reactivos de Wittig para *aza*-isoindolo[2,1-*a*]quinolinas,⁵⁸⁷ procesos de reducción parcial de ftalimidas,⁵⁸⁸ procesos de reordenamiento⁵⁸⁹ y reacciones fotoquímicas.⁵⁹⁰ Sin embargo, estos métodos generalmente requieren de múltiples pasos de reacción y habitualmente ofrecen pobres rendimientos.

Recientemente se han desarrollado nuevos procesos para acceder a isoindolinonas sustituidas, entre los que cabría destacar los métodos que emplean reacciones de litiación⁵⁹¹ y los catalizados por paladio.⁵⁹²

En particular, entre los diversos métodos de litiación existentes en la bibliografía cabe destacar dos aproximaciones. Una primera estrategia consiste en la litiación en la posición 3 de un anillo de isoindolin-1-ona previamente formado, seguida de un tratamiento con un electrófilo (Esquema 2.31).^{591a} Pese a tratarse de un método directo y sencillo, su aplicabilidad depende en gran medida de la disponibilidad de precursores de isoindolinona

⁵⁸⁵ Ang, W. S.; Halton, B. *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 851.

⁵⁸⁶ Gutierrez, A. J.; Shea, K. J.; Svoboda, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4335.

⁵⁸⁷ Epszajn, J.; Grzelak, R.; Jozwiak, A. *Synthesis* **1996**, 1212.

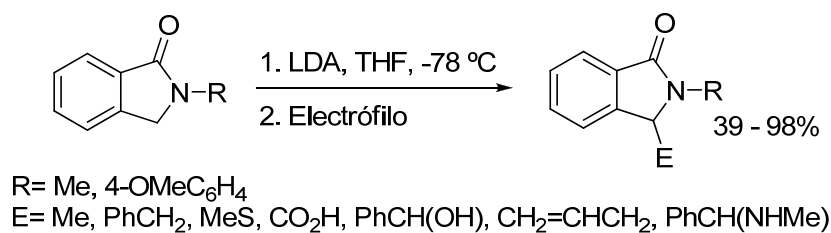
⁵⁸⁸ Luzzio, F. A.; Zacherl, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2285.

⁵⁸⁹ Guillaumel, J.; Boccara, N.; Demerseman, P.; Royer, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1604.

⁵⁹⁰ Griesbeck, A. G.; Hirt, J.; Kramer, W.; Dallakian, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3169.

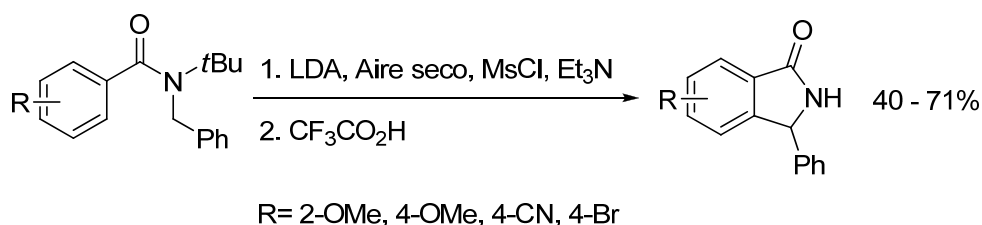
⁵⁹¹ a) Couture, A.; Deniau, E.; Ionescu, D.; Grandclaude, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2319. b) Clayden, J.; Menet, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3059. c) Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 111. d) Smith, K.; El-Hiti, G. A.; Hegazy, A. S.; Kariuki, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1219.

⁵⁹² a) Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5281. b) Sun, C.; Xu, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7361. c) Cho, C. S.; Ren, W. X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2097.



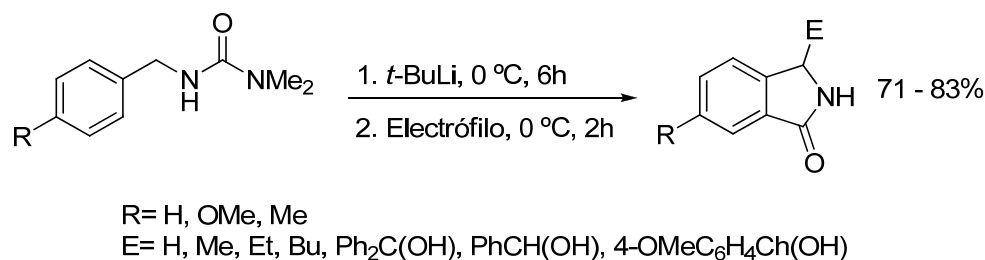
Esquema 2.31.

La otra aproximación consiste en la formación del anillo heterocíclico durante la etapa de litiación. Por ejemplo, la litiación de *N-tert*-butil-*N*-bencilbenzamidias genera intermedios que ciclan conduciendo a especies de-aromatizadas. Posterior oxidación para llevar a cabo la re-aromatización del anillo aromático seguida de un tratamiento ácido para retirar el grupo *tert*-butilo conduce a las correspondientes isoindolin-1-onas (Esquema 2.32).^{591b} Sin embargo, esta estrategia genera rendimientos modestos, requiere de una etapa adicional para retirar el grupo protector presente sobre la amina, y además, es necesario que el sustituyente en posición 3 sea introducido previamente en el sustrato de partida.



Esquema 2.32.

Más recientemente, Smith y colaboradores, han desarrollado una metodología para obtener isoindolin-1-onas sustituidas en posición 3 con excelentes rendimientos. El proceso consta de una reacción de litiación de *N'*-Bencil-*N,N*-dimetilureas empleando *t*-BuLi seguida de un tratamiento con distintos electrófilos en un proceso *one-pot* (Esquema 2.33).^{591d}



Esquema 2.33.

Especial relevancia poseen los métodos catalizados por paladio, en concreto los procesos de *ciclación carbonilativa*, en los que una reacción de carbonilación mediante monóxido de carbono gaseoso (CO) es seguida del ataque nucleofílico sobre el intermedio acil-paladio en una ciclación intramolecular (Figura 2.30). Esta secuencia sintética ha demostrado ser un método sencillo y eficaz en la obtención de heterociclos que presentan la función carbonilo, tales como lactamas y lactonas.⁵⁹³

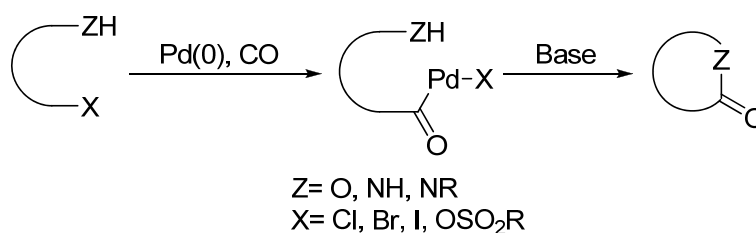


Figura 2.30.

2.2.1.0. Ciclación carbonilativa catalizada por paladio.

Como ya se remarcó en el primer capítulo de este trabajo, las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio se han convertido en una herramienta muy potente en síntesis orgánica y dentro de estas, las reacciones de carbonilación han experimentado una notable evolución desde el primer trabajo de Heck y colaboradores en 1974.⁵⁹⁴

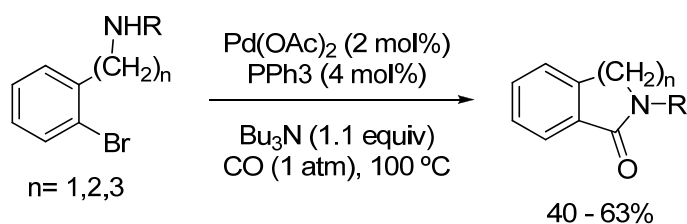
Se puede considerar a las reacciones de carbonilación como la metodología más versátil y potente en la síntesis de compuestos que contengan grupos carbonilo.

⁵⁹³ a) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1. b) Colquhoun, H. M.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*; Plenum Press: New York, 1991, pp 173.

⁵⁹⁴ a) Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318. b) Schoenberg, A.; Heck, R. F.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327. c) Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7761.

La elevada toxicidad que presenta el monóxido de carbono (CO) queda compensada con el hecho de que se trata de un reactivo muy accesible, además, su bajo coste supone otra ventaja de este tipo de reacciones. Por este motivo, no es de extrañar que se trate de una metodología muy extendida, cuyo progreso no solo se ha centrado en los laboratorios académicos, sino también en la industria.

En relación al presente trabajo, se han descrito en la bibliografía numerosos ejemplos de la aplicación de esta metodología en la obtención de benzolactamas o isoindolin-1-onas. Así encontramos la aminocarbonilación de *o*-bromoaminoalquilbencenos llevada a cabo por Ban y colaboradores en 1978.⁵⁹⁵ Así, en presencia de Pd(OAc)₂ y PPh₃ bajo presión atmosférica de CO los autores obtuvieron benzolactamas con anillos de 5, 6 y 7 eslabones con rendimientos moderados (Esquema 2.34).

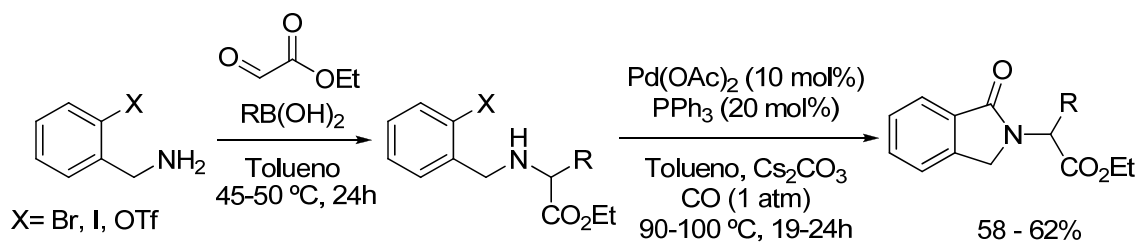


Esquema 2.34.

Una secuencia similar fue desarrollada posteriormente por Grigg y colaboradores, en la que llevaron a cabo una ruta secuencial en la que interviene en primer lugar una reacción multicomponente de Petasis partiendo de 2-halobencilaminas, glioxilato de etilo y varios ácidos arilborónicos. De esta forma fueron capaces de generar diversos derivados de α -aminoácidos, sobre los que seguidamente tiene lugar la ciclación carbonilativa catalizada por paladio que conduce a las isoindolinonas finales con rendimientos moderados (Esquema 2.35).⁵⁹⁶

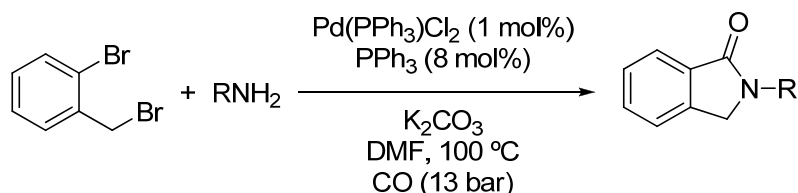
⁵⁹⁵ Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1684.

⁵⁹⁶ Grigg, R.; Sridharan, V.; Thayaparan, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9017.



Esquema 2.35.

Poco después, siguiendo con este concepto, Shim y colaboradores desarrollaron una metodología basada en el acoplamiento de *o*-bromobencil bromuros con aminas primarias, donde las *o*-bromobencil aminas generadas dieron lugar a los productos finales mediante una aminocarbonilación catalizada por paladio en presencia de CO a 13 bares de presión y DMF como disolvente (Esquema 2.36).⁵⁹⁷

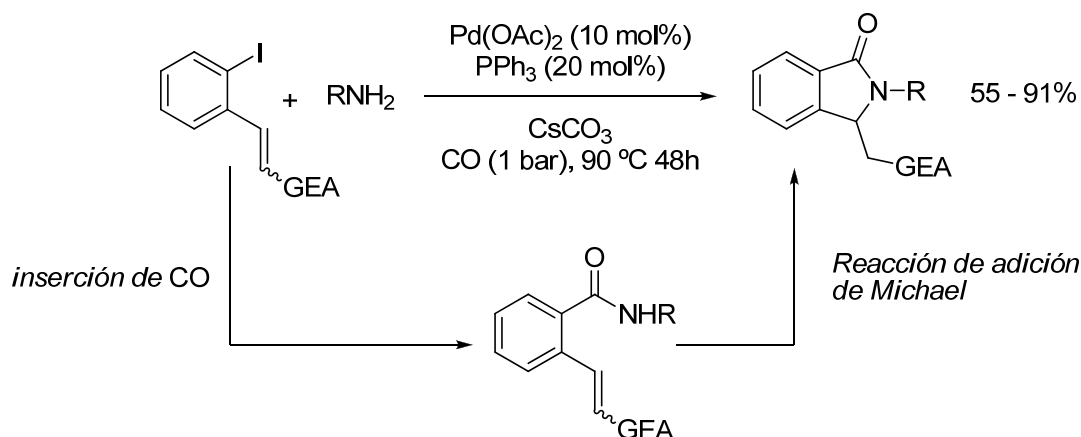


Esquema 2.36.

Posteriormente, el grupo de Griggs ha descrito una novedosa síntesis que permite acceder a isoindolin-1-onas sustituidas en posición 3 mediante un proceso en cascada que transcurre a través de 3 etapas. En primer lugar, la carbonilación catalizada por paladio (0) a presión atmosférica sobre distintos aril yoduros conduce a las respectivas especies acil-paladio, las cuales reaccionan con aminas primarias alifáticas y aromáticas, amidas o sulfonamidas, para finalmente llevar a cabo una adición conjugada de Michael intramolecular que genera las isoindolinonas deseadas con rendimientos elevados (Esquema 2.37).⁵⁹⁸

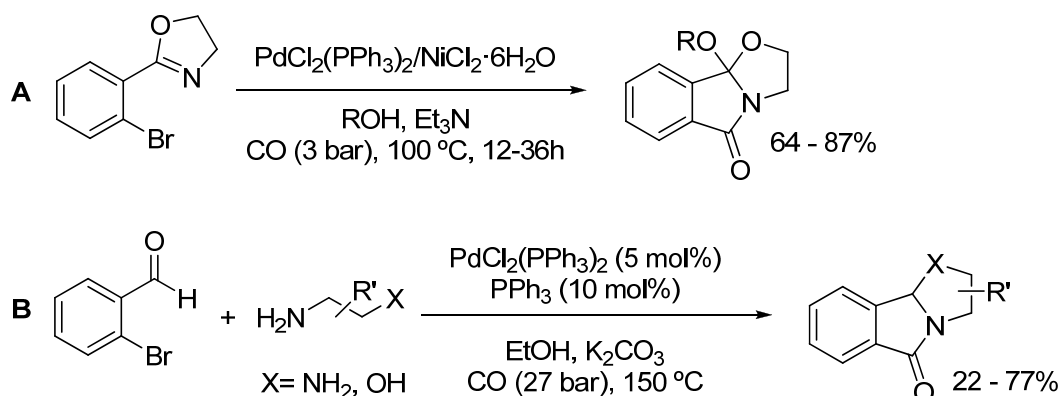
⁵⁹⁷ Shim, S. C.; Jiang, L. H.; Lee, D. Y.; Cho, C. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16*, 1064.

⁵⁹⁸ Gai, X.; Grigg, R.; Khamnaen, T.; Rajviroongit, S.; Sridharan, V.; Zhang, L.; Collard, S.; Keep, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7441.



Esquema 2.37.

Además, en la literatura científica se han descrito síntesis de estructuras de isoindolinonas de mayor complejidad, por ejemplo la que llevaron a cabo Shim y colaboradores en la formación de isoindolinonas tricíclicas mediante la ciclación carbonilativa de 2-(2-bromofenil)-2-oxazolinas en presencia de alcoholes alifáticos empleando un sistema catalítico paladio-níquel.⁵⁹⁹ Bajo una presión de CO de 3 bares y en presencia de un catalizador bimetalico de paladio y níquel fueron capaces de obtener las correspondientes isoindolinonas con un elevado rendimiento (**A**, Esquema 2.38). Poco después, este mismo grupo desarrolló la síntesis de estructuras similares mediante el acoplamiento carbonilativo entre 2-bromobenzaldehídos con aminoalcoholes y diaminas como nucleófilos. La reacción empleando diaminas requirió temperaturas menores así como una carga de catalizador menor (**B**, Esquema 2.38).⁶⁰⁰

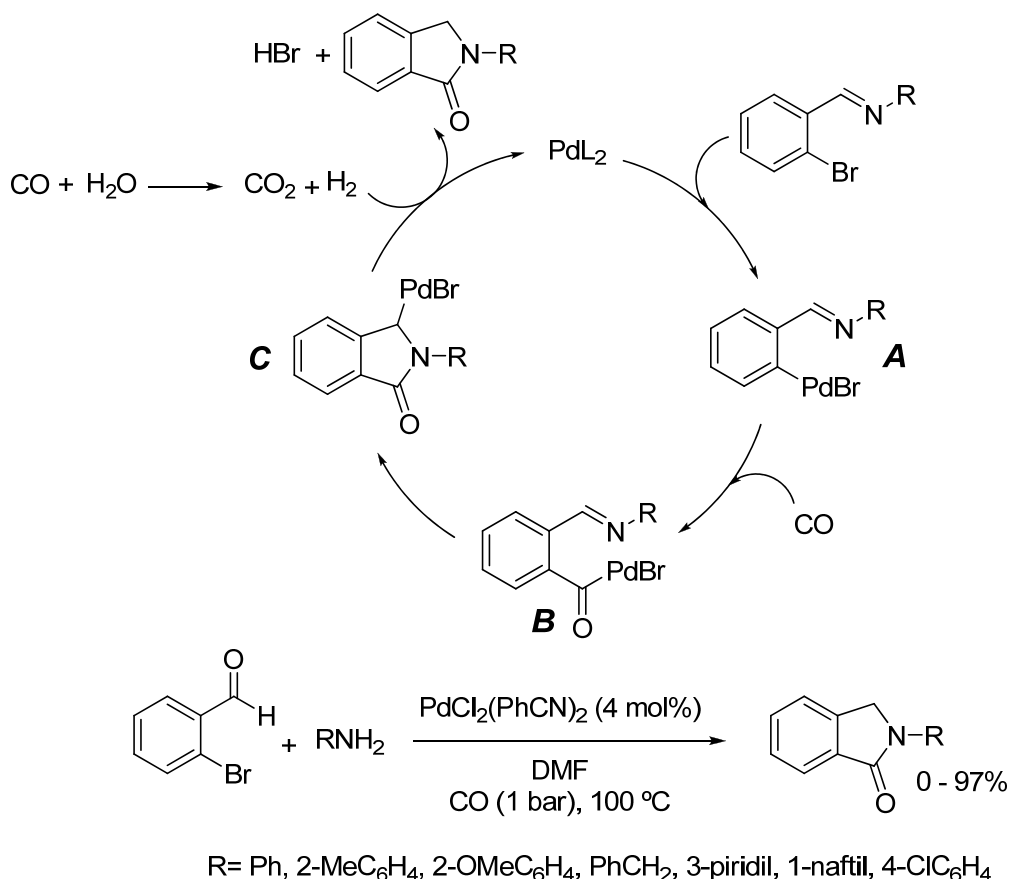


Esquema 2.38.

⁵⁹⁹ Cho, C. S.; Lee, J. W.; Lee, D. Y.; Shim, S. C.; Kim, T.-J. *Chem. Commun.* **1996**, 2115.

⁶⁰⁰ a) Cho, C. S.; Chu, D. Y.; Lee, D. Y.; Shim, S. C.; Kim, T. J.; Lim, W. T.; Heo, N. H. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 4141. b) Cho, C. S.; Jiang, L. H.; Shim, S. C. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 849.

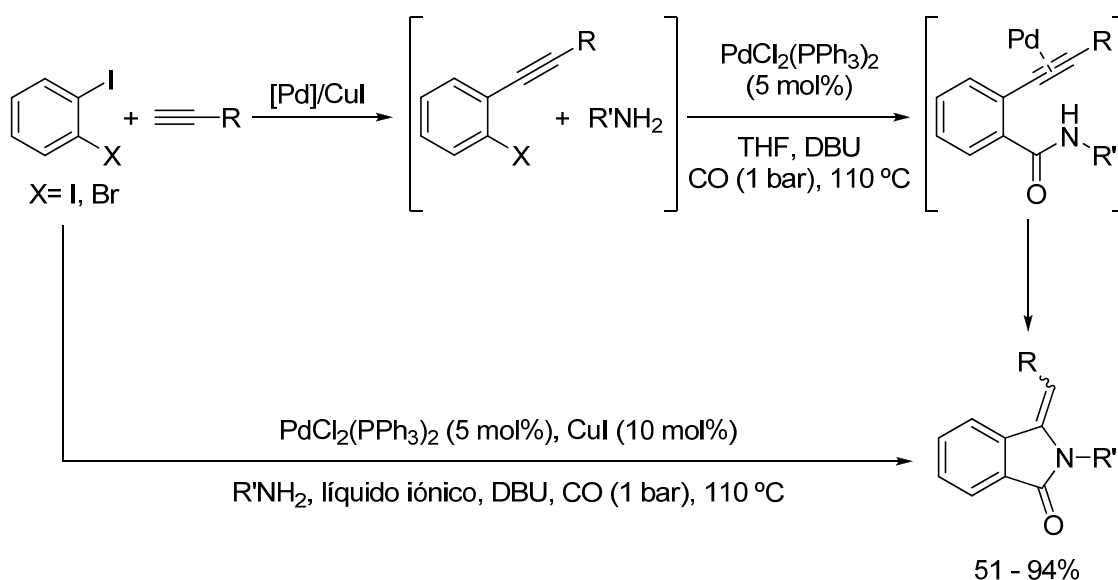
Por otra parte, en 2009 se describió la reacción de acoplamiento catalizada por paladio de 2-bromobenzaldehídos con aminas primarias en DMF.⁶⁰¹ Curiosamente, no fue necesaria la presencia de una base para llevar a cabo la reacción. Con respecto al mecanismo, el proceso comienza con la formación de una imina a través de una reacción de condensación entre el aldehído y una amina primaria. La adición oxidante del enlace C–Br de la imina a la especie activa de paladio (0) produce el complejo aril-paladio (II) (**A**). Tras la coordinación del CO al centro metálico, y posterior inserción en el enlace C–Pd, se forma el intermedio aroil-paladio (II) (**B**). Entonces, una acil-paladación intramolecular sobre la imina genera el intermedio alquil-paladio (II) (**C**). Subsiguiente hidrogenólisis mediante hidrógeno molecular (H_2) conduce a la isoindolin-1-ona. Se asume que el H_2 se produce por la reacción del CO con el H_2O generada en la reacción de condensación inicial (Esquema 2.39).



Esquema 2.39.

⁶⁰¹ a) Cho, C. S.; Ren, W. X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2097. b) Cho, C. S.; Kim, H. B.; Lee, S. Y. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1744.

También cabría destacar otro método de preparación de isoindolinonas como la carbonilación de yodoanilinas empleando fenilacetilenos. Un ejemplo de este tipo de proceso los encontramos en el trabajo descrito por Alper y colaboradores, donde describen la síntesis de 3-metilenisoindolin-1-onas en un líquido iónico como disolvente, a través de un proceso *one-pot* en el que tiene lugar una reacción de acoplamiento de Sonogashira, una posterior reacción de carbonilación y finalmente una hidroaminación. La reacción transcurre en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalizador, DBU como base y CO a una presión de 1 bar, obteniendo las respectivas isoindolinonas con rendimientos moderados (Esquema 2.40).⁶⁰²

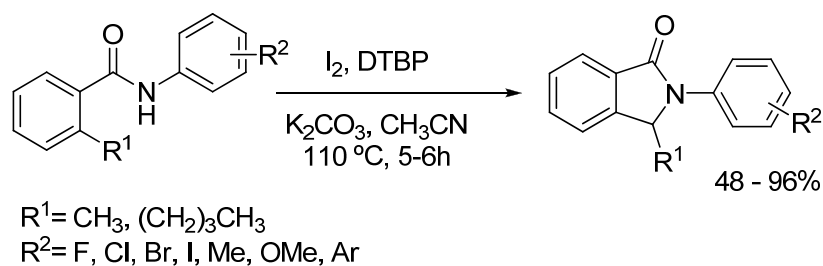


Esquema 2.40.

Más recientemente, Kumar y colaboradores han desarrollado un procedimiento para la síntesis de *N*-aril-isoindolinonas partiendo de 2-alkilbenzamidias empleando yodo, di-*tert*-butil peróxido (DTBP) y K_2CO_3 . La principal característica del proceso es la ausencia de metales de transición para llevar a cabo el acoplamiento oxidativo de los enlaces $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ y N-H de la 2-alkil-*N*-fenilbenzamida (Esquema 2.41).⁶⁰³

⁶⁰² Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5281.

⁶⁰³ Verma, A.; Patel, S.; Meenakshi, Kumar, A.; Yadav, A.; Kumar, S.; Jana, S.; Sharma, S.; Prasas, C. D.; Kumar, S. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 1371.



Esquema 2.41.

2.2.1.1. Obtención enantioselectiva de isoindolinonas sustituidas.

A pesar que la síntesis racémica de isoindolinonas sustituidas se ha explorado ampliamente, hasta la fecha existen muy pocos ejemplos que describan la obtención de estas estructuras de forma enantioselectiva.

Los métodos desarrollados se pueden dividir en dos aproximaciones diferenciadas. Una primera incluiría los procedimientos cuya estrategia principal es la introducción directa del sustituyente en posición 3 en un esqueleto preformado de isoindolinona equipado con un auxiliar quiral. Una segunda aproximación incluiría los métodos que hacen uso de catálisis asimétrica en la preparación de isoindolinonas sustituidas.

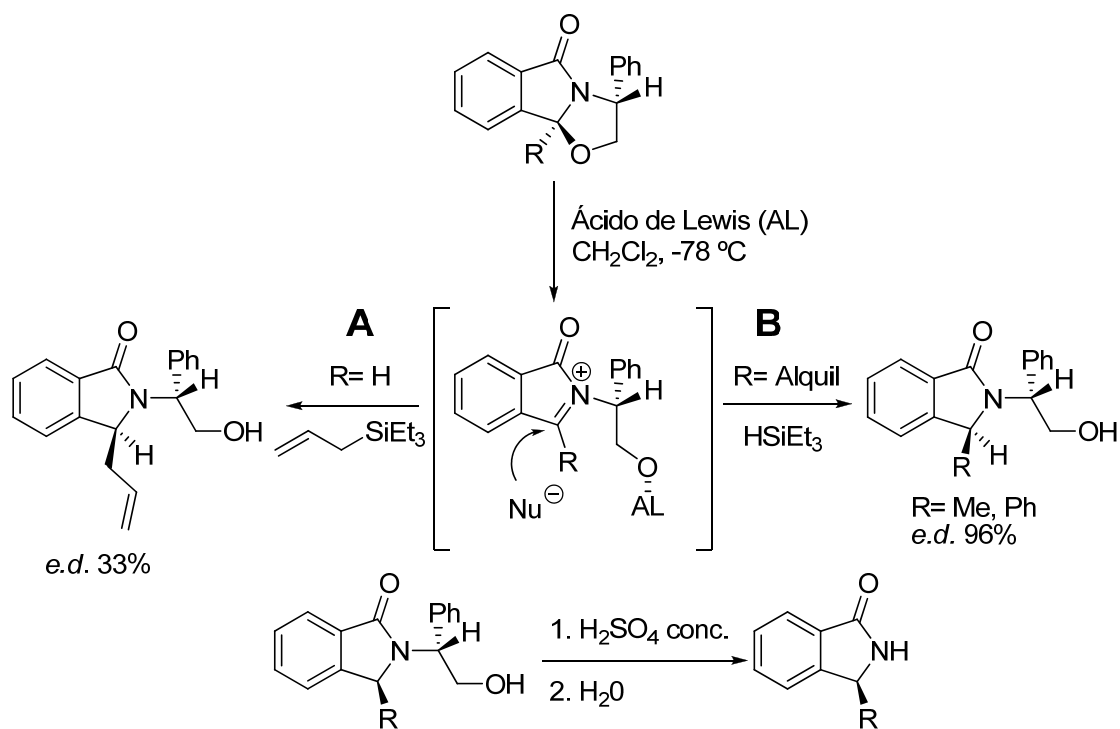
A continuación se describirán los ejemplos más ilustrativos en la preparación enantioselectiva de isoindolinonas sustituidas divididos en estas dos aproximaciones.

(i) *Uso de auxiliares quirales en la obtención de isoindolinonas 3-sustituidas.*

La que se puede considerar como la primera síntesis asimétrica de 3-alquilisoindolinonas fue descrita por Allin y colaboradores en 1997. El proceso consiste en el empleo de γ -lactamas tricíclicas derivadas del (*R*)-fenilglicinol, el tratamiento de estos precursores con un ácido de Lewis (TiCl_4 , TMSOTf) induce una apertura de anillo en presencia de alil trimetilsilano como nucleófilo a través de un intermedio *N*-acilimínico, generando las respectivas 3-alil isoindolinonas con una diastereoselectividad limitada (**A**, Esquema 2.42).⁶⁰⁴ El paso final consiste en eliminar el auxiliar quiral mediante tratamiento ácido con total ausencia de racemización. Poco después, el mismo grupo mejoró este procedimiento, empleando una estrategia

⁶⁰⁴ Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3627.

carbocatiónica similar pero partiendo de un precursor que ya contiene un sustituyente en posición 3. La novedad radicaba en el empleo de trietilsilano como fuente de hidruro, generando las correspondientes isoindolinonas sustituidas con una elevada diastereoselectividad (**B**, Esquema 2.42).⁶⁰⁵



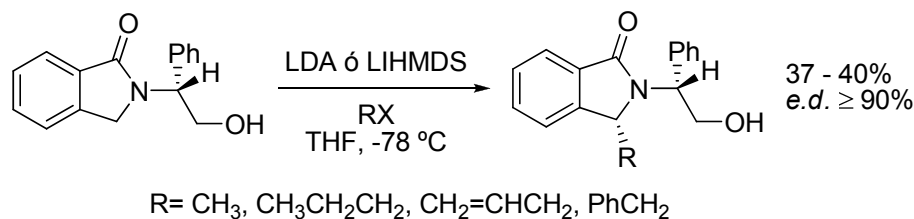
Esquema 2.42.

De forma análoga, podemos encontrar descritos en la bibliografía métodos de obtención de isoindolinonas sustituidas mediante una estrategia carbaniónica. En 1998, Couture y colaboradores fueron los primeros en proponer la sustitución de isoindolinonas a través de un carbanión desestabilizado,⁶⁰⁶ pero no fue hasta 2002 cuando Royer y colaboradores llevaron a cabo la preparación asimétrica de isoindolinonas sustituidas empleando esta metodología. Para ello usaron como sustrato de partida un esqueleto de isoindolinona derivado del (*R*)-fenilglicinol y empleando bases como diisopropilamido de litio (LDA) o hexametildisilazuro de litio (LiHMDS) en THF a -78 °C. El carbanión así formado es atrapado posteriormente por distintos haluros de alquilo generando las correspondientes isoindolinonas con una

⁶⁰⁵ Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1715.

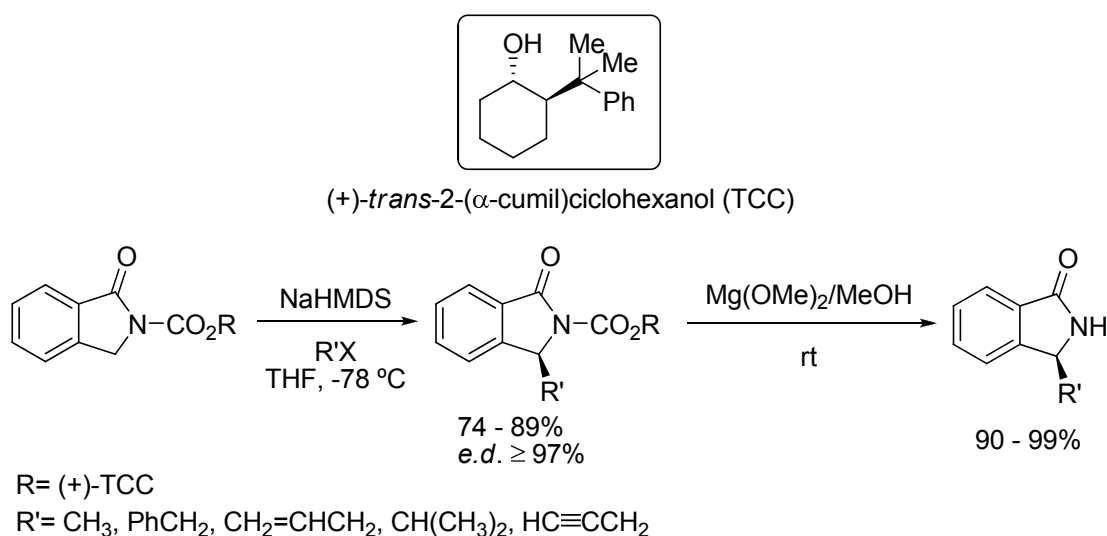
⁶⁰⁶ Couture, A.; Denieu, E.; Ionescu, D.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2319.

elevada diastereoselectividad pero con rendimientos modestos (Esquema 2.43).⁶⁰⁷



Esquema 2.43.

Como alternativa a este auxiliar, Comins y colaboradores describieron la síntesis quiral de isoindolinas sustituidas mediante un método carbaniónico empleando (+)-*trans*-2-(α -cumil)ciclohexanol (TCC) como auxiliar quiral. La formación del anión empleando hexametildisilazuro de sodio (NaHMDS) en THF a -78°C, y la adición de distintos electrófilos generó las isoindolinonas deseadas con elevado rendimiento y con excelente diastereoselectividad. A continuación llevaron a cabo la ruptura del grupo *N*-acilo para eliminar el auxiliar quiral usando metóxido de magnesio [Mg(OMe)₂] y metanol a temperatura ambiente, manteniendo inalterada la pureza óptica de los compuestos finales (Esquema 2.44). Finalmente aplicaron esta metodología en la primera preparación enantioselectiva del producto natural lenoxamina (Figura 2.28).⁶⁰⁸

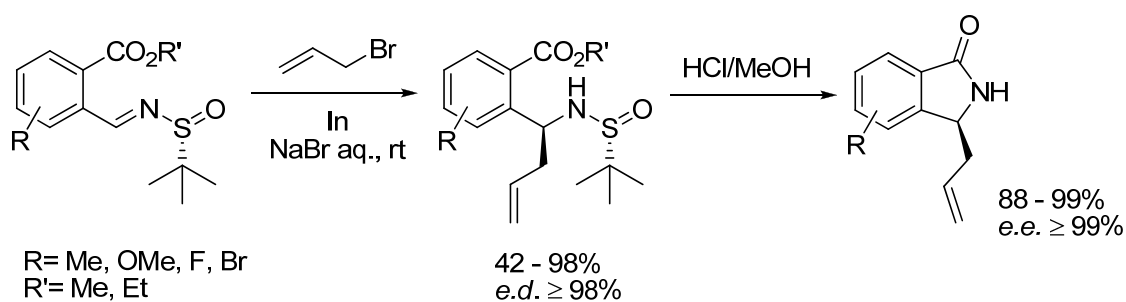


Esquema 2.44.

⁶⁰⁷ Pérard-Viret, J.; Prangé, T.; Tomas, A.; Royer, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5103.

⁶⁰⁸ Comins, D. L.; Schilling, S.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 95.

En 2008, Lin y colaboradores describen una ruta alternativa para la obtención de 3-alilisoindolinonas de forma enantiopura en medio acuoso, ofreciendo la función alílica una potencial posición reactiva para posteriores elaboraciones. Su estrategia consistía en la adición diastereoselectiva de bromuro de alilo a (*R*)-*N*-butanosulfinil iminas mediada por indio. Empleando un medio acuoso saturado en NaBr a temperatura ambiente lograron tanto rendimientos como diastereoselectividades elevados. Finalmente, el tratamiento ácido en MeOH condujo a la escisión del *N*-sulfinilo del aducto alílico resultando, tras la posterior lactamización, en una serie de 3-alilisoindolinonas enantioméricamente enriquecidas con excelente rendimiento (Esquema 2.45).⁶⁰⁹

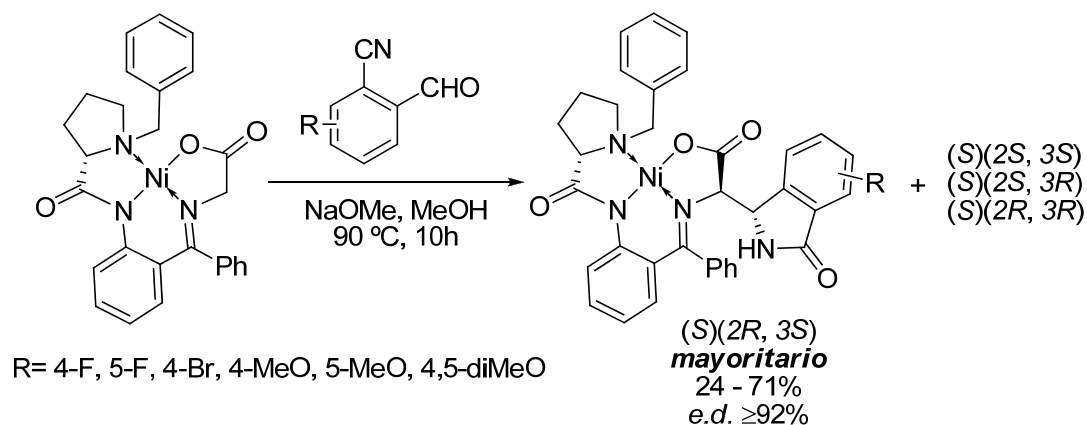


Esquema 2.45.

Recientemente, en un trabajo realizado por Soloshonok y colaboradores, se ha descrito la preparación asimétrica catalizada por NaOMe de un derivado del aminoácido α -(1-oxoisoindolin-3-il)glicina. Usando un complejo quiral de níquel (II) y 2-cianobenzaldehídos como sustrato de partida generaron el correspondiente equivalente del aminoácido con buenos rendimientos. El ajuste de la temperatura les permitió controlar la estereoquímica de la reacción, generando el diastereoisómero (2*R*, 3*S*) como mayoritario. Cabe mencionar que el intento de llevar a cabo la reacción empleando distintos análogos nucleofílicos de glicina no condujo a resultados favorables en el incremento de la diastereoselectividad (Esquema 2.46).⁶¹⁰

⁶⁰⁹ Sun, X.-W.; Liu, M.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2008**, 6, 1259.

⁶¹⁰ Li, T.; Zhou, S.; Wang, J.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Commun.* **2015**, DOI: 0.1039/C4CC05659K



Esquema 2.46.

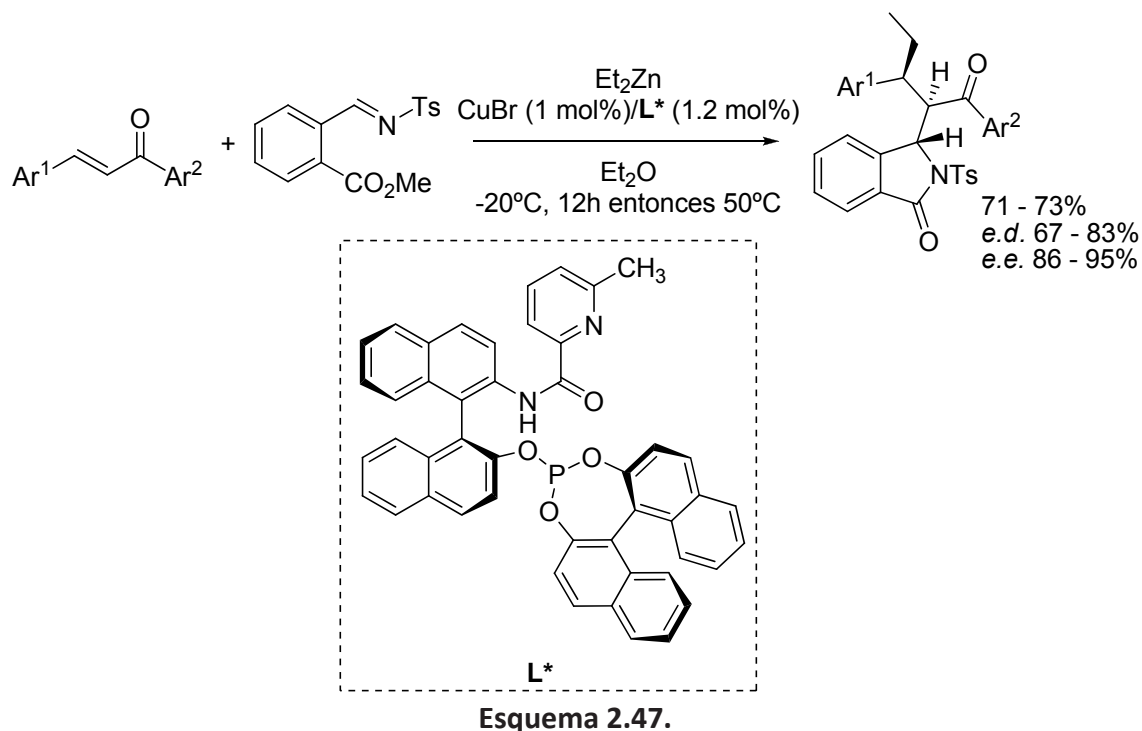
(ii) Uso de catálisis asimétrica en la obtención de isoindolinonas 3-sustituídas.

A pesar de que los métodos basados en la resolución de mezclas racémicas con ácidos y bases quirales⁶¹¹ o el uso de auxiliares quirales han sido extensamente explotados en la síntesis de isoindolinonas enantioméricamente enriquecidas, los ejemplos desarrollados de catálisis asimétrica en la obtención de isoindolinonas sustituidas han sido escasos.

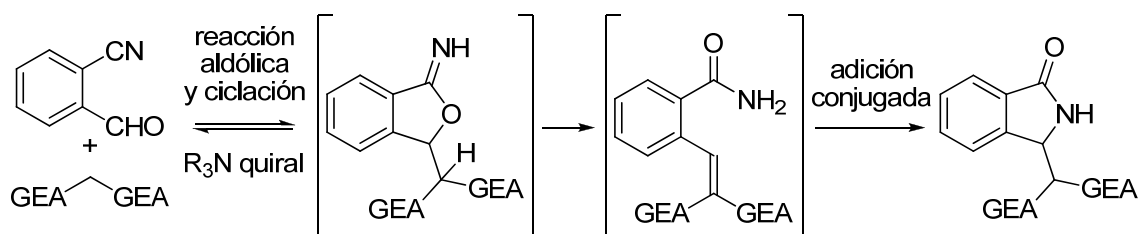
Se puede considerar el trabajo publicado en 2010 por Huang y colaboradores como el primer método de catálisis asimétrica de este tipo de estructuras. En este trabajo se describe la construcción diastereoselectiva de tres centros estereogénicos acíclicos consecutivos mediante un proceso *tándem one-pot* adición conjugada de Michael/reacción de Mannich empleando catalizadores quirales de cobre. Partiendo de organozincatos y cetonas acíclicas α,β -insaturadas en presencia de *N*-tosil iminas como electrófilo generaron los correspondientes aductos que tras lactamización a 50 °C condujeron a las distintas isoindolinonas 3-sustituídas con buenos rendimientos y elevada enantioselectividad (Esquema 2.47).⁶¹²

⁶¹¹ a) Bellioti, T. R.; Brink, W. A.; Kestern, S. R.; Rubin, J. R.; Wistrow, D. J.; Zoski, K. T.; Whetzel, S. Z.; Corbin, A. E.; Pugsley, T. A.; Heffner, T. G.; Wise, L. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1499. b) Kanamitsu, N.; Osaki, T.; Itsuji, Y.; Yoshimura, M.; Tsujimoto, H.; Soga, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1682.

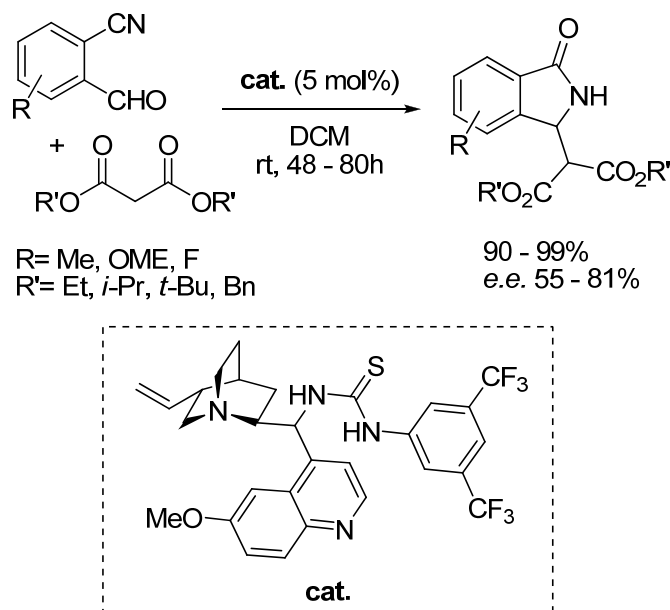
⁶¹² Guo, S.; Xie, Y.; Hu, X.; Xia, C.; Huang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2728.



En 2012, Massa y colaboradores desarrollaron una metodología para la obtención asimétrica de isoindolinonas sustituidas que se basaba en un proceso tándem reacción aldólica-ciclación-reordenamiento empleando como sustratos de partida malonatos y 2-cianobenzaldehídos. Un cribado sobre distintos catalizadores permitió establecer los derivados bifuncionales de tiourea-cinchona como las especies catalíticas más eficaces, generando las isoindolinonas finales con elevado rendimiento pero con un exceso enantiomérico moderado. Éste se puede incrementar llevando a cabo un proceso de cristalización, obteniendo finalmente una pureza óptica enriquecida de hasta un >99% (Esquema 2.48).⁶¹³



⁶¹³ More, V.; Rohlmann, R.; Mancheño, O. G.; Petronzi, C.; Palombi, L.; De Rosa, A.; Di Mola, A.; Massa, A. *RSC Adv.* **2012**, 2, 3592.

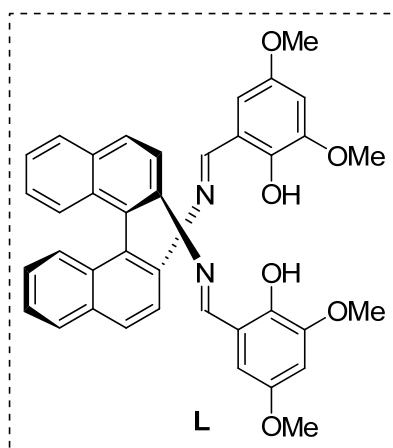
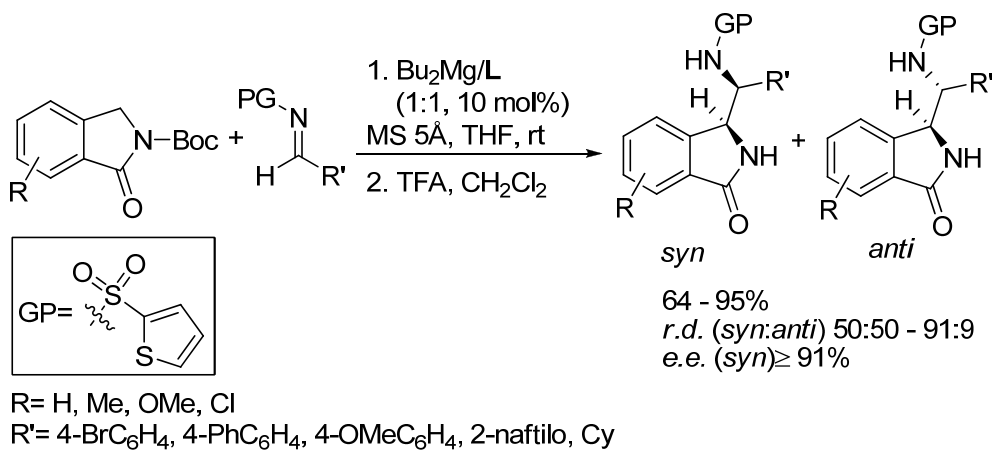


Esquema 2.48.

En contraste con los bien establecidos métodos asimétricos que emplean oxindoles como nucleófilos,⁶¹⁴ son pocos los trabajos en los que se lleve a cabo catálisis asimétrica empleando como nucleófilo la propia isoindolinona, posiblemente debido a la baja basicidad del protón bencílico en comparación con los que presentan los oxindoles. En este sentido, Matsunaga y colaboradores desarrollaron la primera funcionalización del enlace C–H de isoindolinonas mediante catálisis asimétrica, en la que una especie catalítica constituida por Bu_2Mg y una base de Schiff en una proporción 1:1, es capaz de promover la adición enantioselectiva de *N*-Boc-isoindolinonas a aril, heteroaril, alqueniil y alquil iminas enolizables, generando isoindolinonas funcionalizadas en el carbono 3 con excelentes excesos enantioméricos (Esquema 2.49).⁶¹⁵

⁶¹⁴ Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1381.

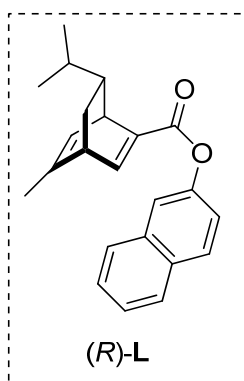
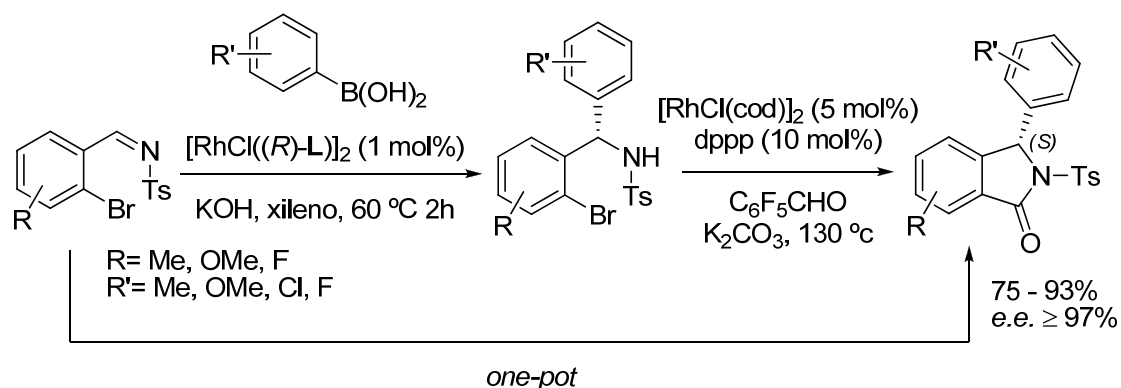
⁶¹⁵ Suzuki, Y.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7654.



Esquema 2.49.

Cabría destacar el trabajo realizado por Morimoto y colaboradores en 2012, en el que desarrollaron un método eficaz y accesible, comparado con los métodos convencionales, para la síntesis quiral de isoindolinonas. En su publicación describen un nuevo protocolo que se basa en una reacción de aminocarbonilación catalizada por rodio (I) que emplea pentafluorobenzaldehído ($\text{C}_6\text{F}_5\text{CHO}$) como fuente del grupo carbonilo. Esta reacción se llevó a cabo en conjunto con la adición asimétrica de ácidos arilborónicos a 2-haloarilaldiminas, jugando el complejo de rodio un triple rol catalítico secuencial, arilación asimétrica/descarbonilación/aminocarbonilación. De esta forma, partiendo de sustratos fácilmente accesibles, fueron capaces de obtener isoindolinonas sustituidas altamente enantioenriquecidas y con un rendimiento elevado. Además, estos procesos catalizados por rodio pudieron ser implementados en una eficiente ruta

one-pot sin pérdida apreciable en la enantioselectividad (Esquema 2.50).⁶¹⁶



Esquema 2.50.

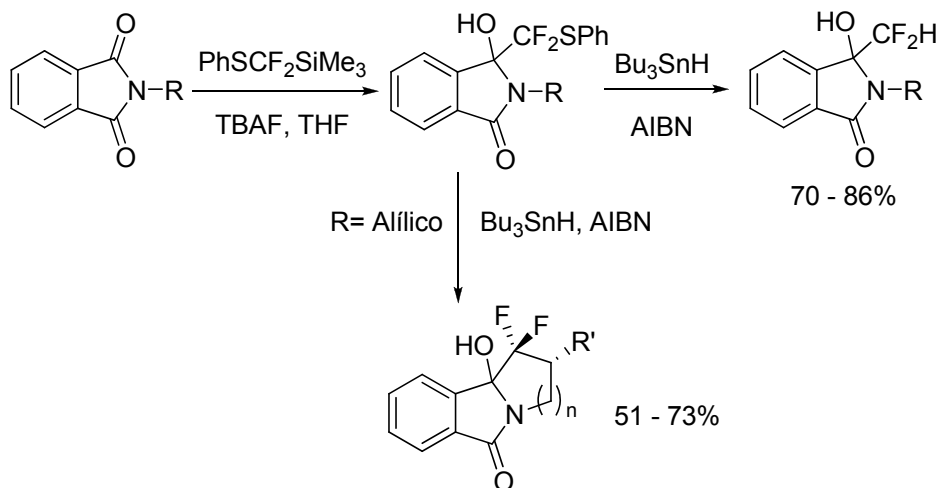
2.2.1.2. Preparación de 3-fluoroalquil isoindolinonas.

La introducción de agrupaciones fluoradas, como el grupo trifluorometilo, en moléculas orgánicas ha contribuido de forma significativa al desarrollo de nuevas entidades moleculares biológicamente activas. Sorprendentemente, hasta la fecha solo han sido descritos un reducido número de ejemplos de obtención de isoindolinonas fluoradas.

Así encontramos en 2008 como Pohmakotr y colaboradores desarrollaron una ruta sintética para incorporar el motivo *gem*-difluorometil en el anillo de isoindolinona. El procedimiento consiste en el empleo de difluorometil(fenilsulfanil)trimetilsilano ($\text{PhSCF}_2\text{SiMe}_3$) para llevar a cabo una reacción de difluoro(fenilsulfanil)metilación nucleofílica sobre imidas, como la ftalimida, que

⁶¹⁶ Fujioka, M.; Morimoto, T.; Tsumagari, T.; Tanimoto, H.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2911.

genera los correspondientes aductos. Finalmente, la desulfenilación reductiva de los aductos se realiza mediante tratamiento con Bu_3SnH y AIBN, dando lugar a las isoindolinonas fluoradas con rendimientos moderados. Además, cuando los aductos intermedios poseen un grupo **R** alílico u homoalílico, es posible llevar a cabo una ciclación intramolecular radicalaria durante el paso de desulfenilación, generando isoindolinonas de estructura tricíclica más compleja (Esquema 2.51).⁶¹⁷

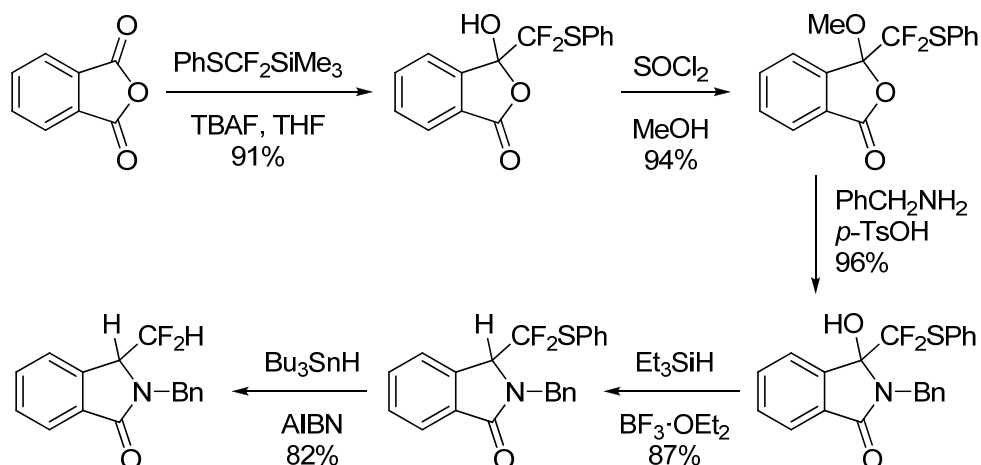


Esquema 2.51.

En 2013, el mismo grupo amplió el estudio de la fluoración nucleofílica utilizando el reactivo $\text{PhSF}_2\text{SiMe}_3$ sobre anhídridos succínicos. Desarrollaron una ruta laboriosa y poco práctica donde los correspondientes intermedios, obtenidos tras la adición nucleofílica, se utilizaron como sustrato de partida en la síntesis de distintas γ -lactamas difluorometiladas, entre las que podemos encontrar varios ejemplos de isoindolinonas (Esquema 2.52).⁶¹⁸

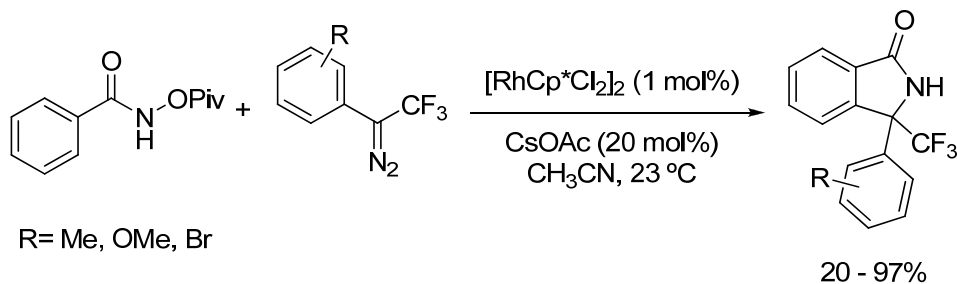
⁶¹⁷ Bootwicha, T.; Panichakul, D.; Kuhakarn, Ch.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3798.

⁶¹⁸ Pharikronburee, V.; Punirum, T.; Soorukran, D.; Kuhakarn, Ch.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2022.



Esquema 2.52.

Finalmente, cabría destacar un trabajo reciente de Rovis y colaboradores en el que efectúan el acoplamiento entre benzamidas y diazo compuestos para generar γ -lactamas mediante activación C–H catalizada por rodio (III), proceso que permite el acceso a isoindolinonas que presentan un centro cuaternario. Además, esta estrategia, que es compatible con un amplio abanico de sustratos, permite el empleo de 1-aryl-2,2,2-trifluoroetil diazo compuestos, generando las correspondientes isoindolinonas trifluorometiladas racémicas con elevados rendimientos (Esquema 2.53).⁶¹⁹



Esquema 2.53.

Hasta la fecha no se han descrito estrategias sintéticas que aborden la preparación de isoindolinonas fluoradas enantioméricamente puras. Este es uno de los objetivos del presente estudio.

⁶¹⁹ Hyster, T. K.; Ruhl, K. E.; Rovis, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5364.

2.2.2. Resultados y discusión

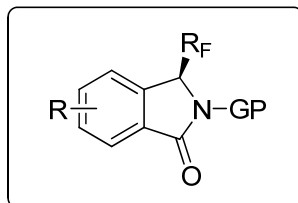


Figura 2.31. Isoindolinona fluorada.

Dentro del marco de síntesis orientada a la diversidad (*DOS*) introducido al inicio del presente capítulo, la estrategia sintética planteada en la síntesis de las isoindolinonas fluoradas mostradas en la Figura 2.31 empleará como sustrato de partida común las (*S,R_s*)-2-yodobencilaminas fluoradas quirales **33** descritas en la sección anterior (Figura 2.32).

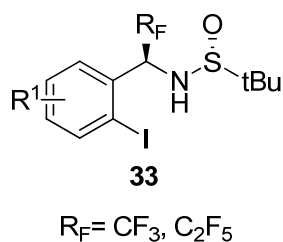


Figura 2.32. (*S,R_s*)-2-yodobencilaminas fluoradas **33**.

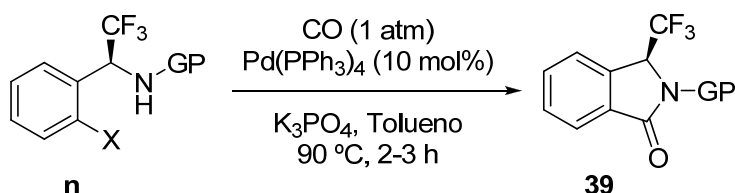
2.2.2.0. Estudio preliminar de la reacción de aminocarbonilación intramolecular.

Partiendo de diferentes yodosulfonilaminas, se llevó a cabo una primera aproximación de la reacción de aminocarbonilación siguiendo las condiciones descritas por Orellana y colaboradores (Tabla 2.7).⁶²⁰ Sin embargo, bajo estas condiciones nuestro sustrato resultó inerte (Entrada 1, Tabla 2.7). Por este motivo, se decidió cambiar el átomo de halógeno presente en el sustrato de partida por un átomo de bromo (**33'a**) pero de nuevo la reacción no evolucionó al producto deseado (Entrada 2, Tabla 2.7). Sorprendentemente, al emplear el derivado 2-bromobencilamina con NH_2 libre (**40'a**) se obtuvieron resultados similares (Entrada 3, Tabla 2.7). Por el contrario,

⁶²⁰ Ho, S.; Bondarenko, G.; Rosa, D.; Dragisic, B.; Orellana, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2008.

cuando se repitió el protocolo de carbonilación sobre el sustrato *orto*-yodado (**40a**) se generó la isoindolinona deseada **39a** con un rendimiento moderado pero con una erosión inesperada de la pureza óptica (Entrada 4, Tabla 2.7).

Tabla 2.7. Estudio preliminar de la reacción de aminocarbonilación intramolecular.



Entrada	n (<i>r.e.</i>) ^b	X	GP	39 (%) ^a	<i>r.e.</i> ^b
1	33a	I	S _R OtBu	n.r.	--
2	33'a	Br	S _R OtBu	n.r.	--
3	40'a	Br	H	n.r.	--
4	40a (98:2)	I	H	39a (67)	83:17

^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna.
^bDeterminado mediante HPLC quiral. n.r. = no hay reacción.

A la vista de los resultados obtenidos, se pudo determinar que los sustratos de partida a emplear para llevar a cabo la reacción de aminación carbonilativa debían poseer como átomo de halógeno específicamente yodo, así como carecer del auxiliar quiral y/o grupo protector *t*-BuSO.

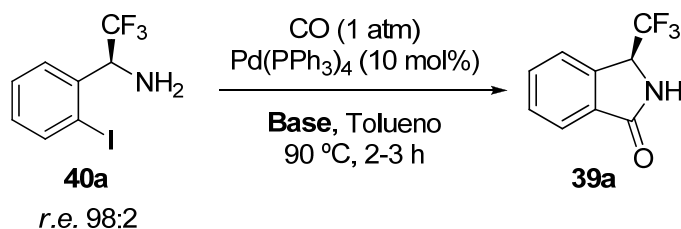
2.2.2.1. Optimización de la reacción de aminocarbonilación catalizada por paladio (0).

A continuación se llevó a cabo la búsqueda de las condiciones experimentales óptimas para realizar la reacción de aminocarbonilación catalizada por paladio.

En primer lugar se evaluó la influencia de la base. La presencia de una base resulta indispensable en el transcurso de la reacción, neutralizando el ácido yodhídrico (HI) generado en la eliminación reductora, siendo esencial en la regeneración del catalizador. Por este motivo se llevó a cabo un pequeño estudio sobre la influencia de distintas bases de la reacción de aminocarbonilación sobre el sustrato modelo **40a**. En la Tabla 2.8 se recogen los datos obtenidos, donde se puede apreciar que la naturaleza de las bases repercute considerablemente sobre el rendimiento y la

enantioselectividad del proceso. Las bases más fuertes como DBU (Entrada 5, Tabla 2.8) o KOtBu (Entrada 4, Tabla 2.8) generaron mezclas complejas y la descomposición del material de partida. El empleo de bases más suaves, tales como K₂CO₃ (Entrada 2, Tabla 2.8) y Li₂CO₃ (Entrada 7, Tabla 2.8) condujeron a elevadas enantioselectividades en detrimento del rendimiento de la reacción. A la vista de los resultados se eligió la Et₃N (Entrada 8, Tabla 2.8) como la base de nuestra elección, preservando la enantioselectividad así como un rendimiento elevado.

Tabla 2.8. Influencia de la base en la reacción de aminocarbonilación.



Entrada	Base (equiv.)	39a % ^a (Conv.)	39a <i>r.e.</i> ^b
1	K ₃ PO ₄ (4)	67	83:17
2	K ₂ CO ₃ (4)	42 (82)	94:6
3	Cs ₂ CO ₃ (4)	30	75:25
4	KOtBu (4)	n.r.	--
5	DBU (4)	n.r.	--
6	KOAc (4)	60 (70)	93:7
7	Li ₂ CO ₃ (4)	21 (30)	83:17
8	Et ₃ N (4)	85	92:8 (>99:1) ^d
9	Et ₃ N (1.2)	33	--

^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral. ^d*e.r.* tras cristalización. n.r. = no hay reacción.

A continuación se exploraron distintos pre-catalizadores de paladio. Una búsqueda bibliográfica previa nos indicó que los ligandos empleados habitualmente en la química de carbonilación deben poseer un elevado carácter electrón dador para promover la adición oxidante y prevenir de la precipitación de clústeres de Pd–CO.⁶²¹ Además, la presencia de ligandos bidentados en estos procesos resulta habitualmente más efectiva que la de ligandos monodentados, debido a su mayor habilidad para

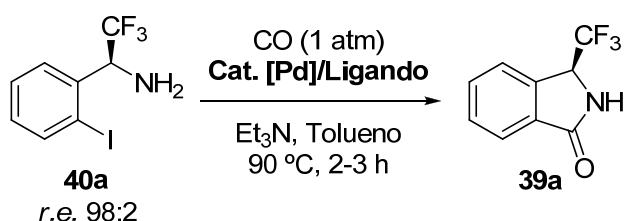
⁶²¹ a) Hidai, M.; Kokura, K.; Uchida, Y. *J. Organomet. Chem* **1973**, 52, 431. b) Stromnova, T.; Moiseev, I. *Russ. Chem. Rev* **1998**, 67, 485.

evitar el envenenamiento del catalizador a través de la unión de varios ligandos de CO.⁶²²

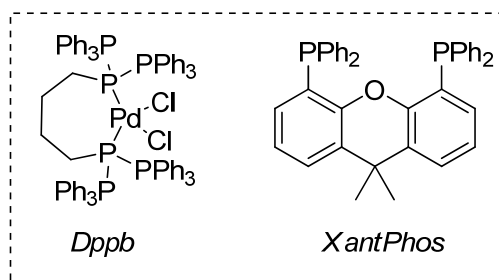
Con estas premisas presentes se decidió evaluar distintas fuentes de paladio así como los ligandos XantPhos, extensivamente usado en procesos de formación de enlaces C–N mediante catálisis de paladio, el ligando bidentado Dppb y finalmente PPh₃ (Tabla 2.9).

Como se puede apreciar en la Tabla 2.9, la conversión *in situ* de Pd(OAc)₂ a la especie activa de paladio (0) empleando XantPhos (Entrada 1, Tabla 2.9) o PPh₃ (Entrada 3, Tabla 2.9) generó las correspondientes isoindolinonas con un rendimiento moderado pero con una considerable pérdida de pureza óptica. Peores resultados produjo el uso de Dppb como ligando, ocasionando un importante descenso en el rendimiento (Entrada 2, Tabla 2.9). Los mejores resultados en cuanto a rendimiento y relación enantiomérica fueron los obtenidos empleando Pd(PPh₃)₄ (Entrada 6, Tabla 2.9); cabría destacar que este catalizador es el único, de los ensayados, que presenta el paladio con estado de oxidación 0. Como era de esperar, el uso de Pd(OAc)₂ en ausencia de ligando resultó ser ineficaz promoviendo dicha reacción presumiblemente debido a la formación de clústeres Pd-CO (Entrada 4, Tabla 2.9). Finalmente, la reacción de aminocarbonilación no tuvo lugar empleando el catalizador PdCl₂(PPh₃) y PPh₃ como ligando (Entrada 5, Tabla 2.9).

Tabla 2.9. Influencia del sistema catalítico en la reacción de aminocarbonilación.



⁶²² a) Martinelli, J. R.; Clark T. P.; Watson D. A.; Munday R. H.; Buchwald S. L. *Angew. Chem. Int. Ed* **2007**, 46, 8460. b) Albaneze-Walker, J.; Bazaral, C.; Leavey, T.; Dormer, P. G.; Murry, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2097. c) Munday, R. H.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc* **2008**, 130, 2754. d) Martinelli, J. R.; Freckmann, D. M. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4843.

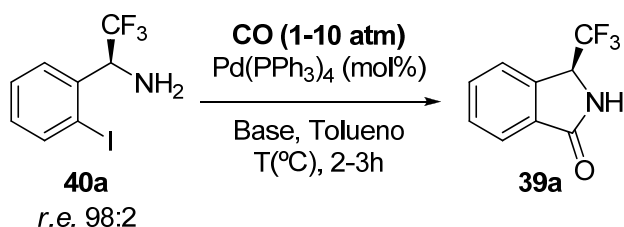


Entrada	[Pd] (mol%)	Ligando (mol%)	39a % ^a (Conv.)	39a r.e. ^b
1	Pd(OAc) ₂ (10)	XantPhos (10)	74	75:25
2	Pd(OAc) ₂ (10)	Dppb (20)	37	80:20
3	Pd(OAc) ₂ (10)	PPh ₃ (20)	63	60:40
4	Pd(OAc) ₂ (5)	--	26 (35)	88:12
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10)	PPh ₃ (20)	n.r.	--
6	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	--	85	92:8

^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral. n.r. = no hay reacción.

Seguidamente, con la intención de poder llevar a cabo la reacción de aminocarbonilación a temperaturas más suaves, se propuso un aumento de la presión de CO gas. Para ello se hizo uso de un reactor con el que fue posible aumentar la presión hasta 10 atm. Como se puede observar en los datos recogidos en la Tabla 2.10, pese al aumento sustancial de la presión, la temperatura permanece como un factor fundamental. Una posible explicación a este fenómeno se puede deber a una mayor coordinación de moléculas de CO al centro metálico, inhibiendo su actividad como catalizador.

Tabla 2.10. Influencia de la presión de CO en la reacción de aminocarbonilación.

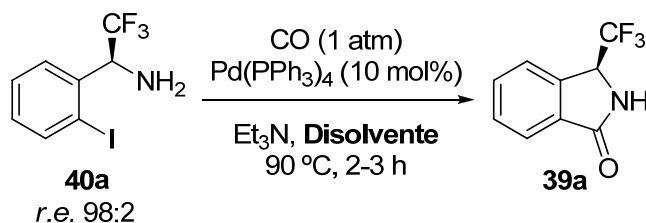


Entrada	CO (atm)	Pd(PPh ₃) ₄	Base (equiv.)	T (°C)	39a % ^a	39a r.e. ^b
1	1	10 mol%	Et ₃ N (4)	90	85	92:8
2	1	10 mol%	Et ₃ N (4)	50	28	n.d.
3	10	10 mol%	Et ₃ N (4)	50	67	88:12
4	10	10 mol%	K ₂ CO ₃ (10)	50	-- (52) ^c	88:12
5	10	5 mol%	Et ₃ N (4)	50	55	90:10
6	10	10 mol%	Et ₃ N (4)	rt	15	n.d.

^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral. ^c Conversión. n.d.= no determinado. n.r.= no hay reacción.

Finalmente, para concluir la optimización de las condiciones experimentales, se realizó un cribado sobre distintos disolventes. En la Tabla 2.11 se muestran los resultados para distintos disolventes, así encontramos que el uso de DMF (Entrada 2, Tabla 2.11) resultó en un aumento del rendimiento pero en una pérdida considerable de la relación enantiomérica del producto. Del mismo modo, el uso de acetonitrilo (CH₃CN) (Entrada 3, Tabla 2.11) o dioxano (Entrada 4, Tabla 2.11) generó rendimientos inferiores a los obtenidos cuando se empleó tolueno (Entrada 1, Tabla 2.11), resultando este último el disolvente de nuestra elección.

Tabla 2.11. Influencia del disolvente en la reacción de aminocarbonilación.

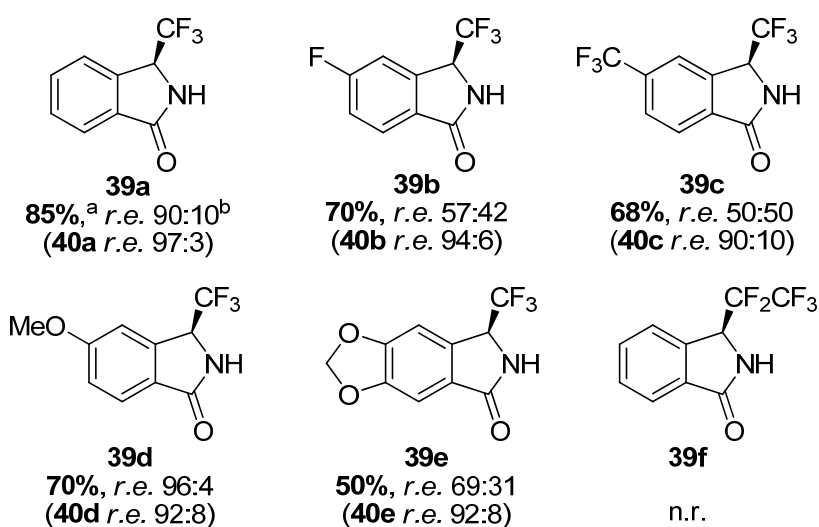
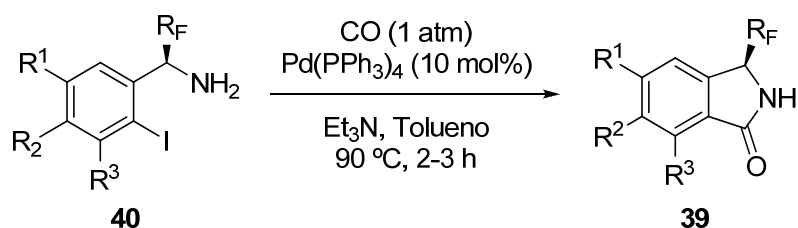


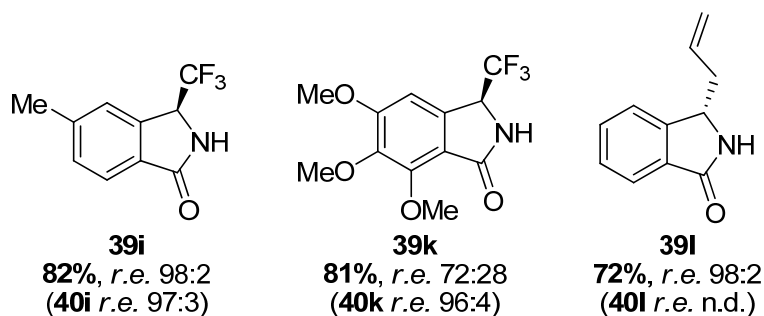
Entrada	Disolvente	39a % ^a	39a r.e. ^b
1	Tolueno	85	83:17
2	DMF	90	65:35
3	CH ₃ CN	50	80:20
4	Dioxano	73	78:21

^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral.

Una vez encontradas las condiciones óptimas se procedió a llevar a cabo el estudio del alcance de la reacción de aminocarbonilación empleando como sustrato de partida las 2-yodobencilaminas **40** generadas previamente (Esquema 2.54). Se

obtuvieron las respectivas isoindolinonas con elevado rendimiento, a excepción del sustrato perfluorado **33f**, con el que no tuvo lugar la reacción. Desafortunadamente, se observó una notable pérdida de pureza óptica en todos los casos durante la carbonilación, con un carácter especialmente pronunciado en los sustratos que presentaban grupos electrón aceptores en el anillo aromático, tales como F (**39b**) o CF₃ (**39c**), este último con completa racemización. Este hecho parece indicar que la racemización observada es consecuencia de la acidez bien del protón bencílico, de la amina o del NH del producto final *vide infra*. Para validar esta hipótesis se sintetizó un derivado no fluorado **33i** siguiendo un procedimiento utilizado recientemente por nuestro grupo de investigación.¹⁹⁹ Este compuesto, además de introducir un grupo susceptible de ser modificado *a posteriori*, permitió contrastar el efecto de un grupo no fluorado contiguo al grupo amino. Al someter este derivado no fluorado a la reacción de aminocarbonilación se obtuvo la correspondiente isoindolinona observándose completa conservación de la información quiral (**39i**).

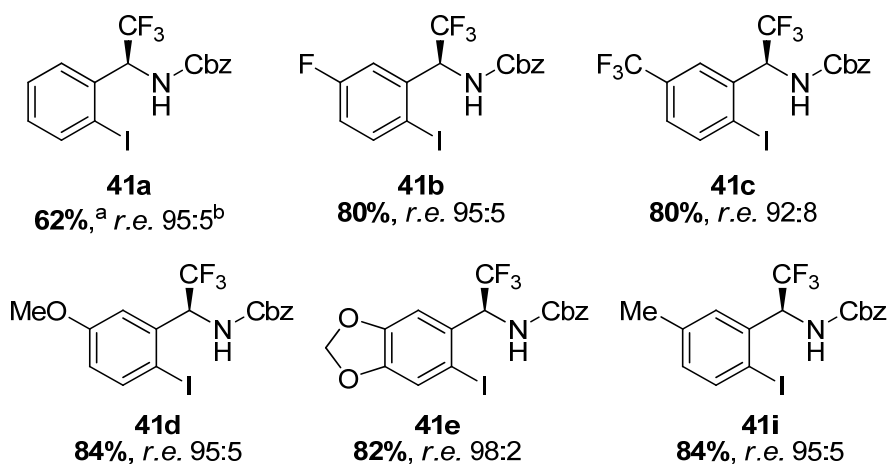
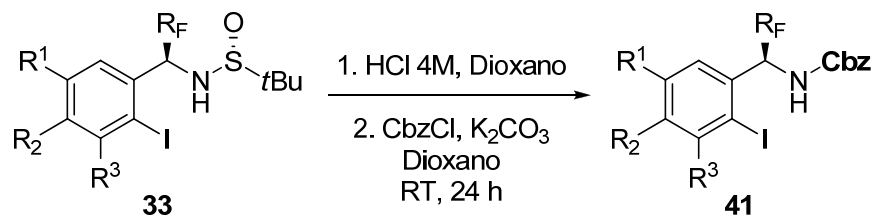


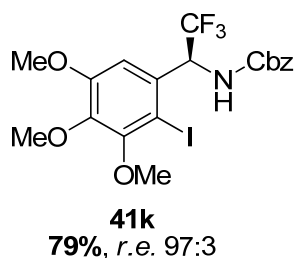


^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral. n.d.= no determinado. n.r.= no hay reacción.

Esquema 2.54. Reacción de aminocarbonilación de 2-yodobencilaminas **33**.

A la vista de los resultados obtenidos, en un intento de mejorar la estereoselectividad de la reacción, se consideró la protección de los grupos amino. De este modo, se decidió llevar a cabo la reacción de aminocarbonilación empleando las bencilaminas *N*-Boc protegidas **34** generadas en la sección anterior. Adicionalmente, se procedió a la protección de las 2-yodobencilaminas **33** en forma de bencil carbamato (Cbz). Empleando las condiciones estándar se obtuvieron las respectivas aminas protegidas con buenos rendimientos (Esquema 2.55).

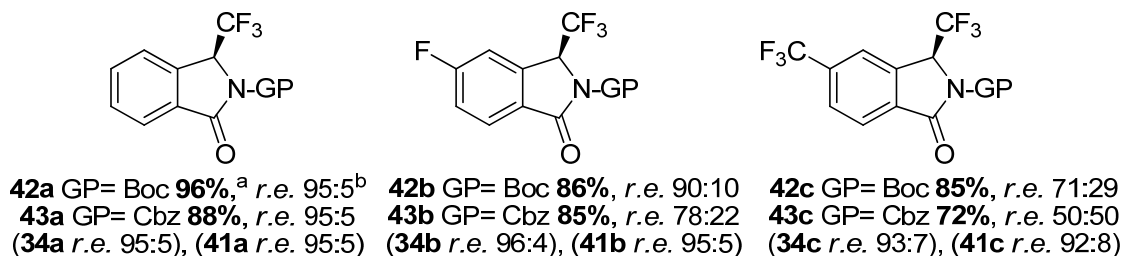
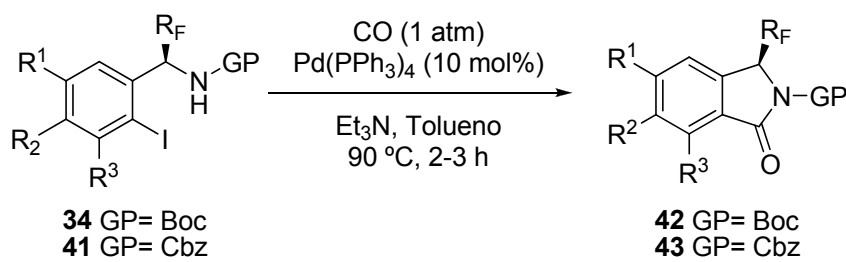


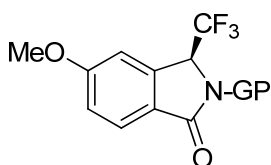


^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral.

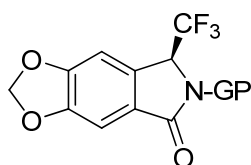
Esquema 2.55. Protección de las 2-yodobencilaminas **33**.

Una vez protegidos los grupos amino, se llevó a cabo la reacción de aminocarbonilación empleando las condiciones optimizadas previamente. La mayoría de los sustratos *N*-protegidos ciclaron con éxito bajo las condiciones establecidas sin mostrar racemización (Esquema 2.65). Lamentablemente, de nuevo la presencia de grupos electrón aceptores en posición *meta* (**42b-c** y **43b-c**, Esquema 2.56), se manifestó en un descenso en la relación enantiomérica de los productos, aunque en menor medida que cuando se utilizó la amina libre. Cabría destacar que la protección del grupo amino con Boc es capaz de mitigar la racemización de los productos de una forma más eficaz que su homólogo con Cbz.

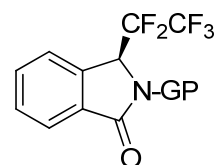




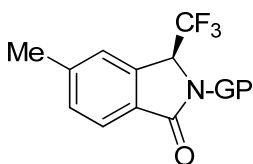
42d GP= Boc **98%**, *r.e.* 96:4
43d GP= Cbz **70%**, *r.e.* 92:8
(34d *r.e.* 96:4), **(41d** *r.e.* 95:5)



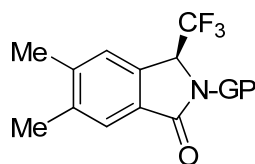
42e GP= Boc **78%**, *r.e.* 97:3
43e GP= Cbz **85%**, *r.e.* 97:3
(34e *r.e.* 97:3), **(41e** *r.e.* 98:2)



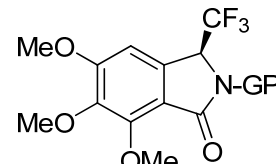
42i GP= Boc **78%**, *r.e.* 97:3
 --
(34i *r.e.* 98:2)



42i GP= Boc **95%**, *r.e.* 97:3
43i GP= Cbz **91%**, *r.e.* 95:5
(34i *r.e.* 97:3), **(41i** *r.e.* 95:5)



42j GP= Boc **86%**, *r.e.* 92:8
 --
(34j *r.e.* 94:6)

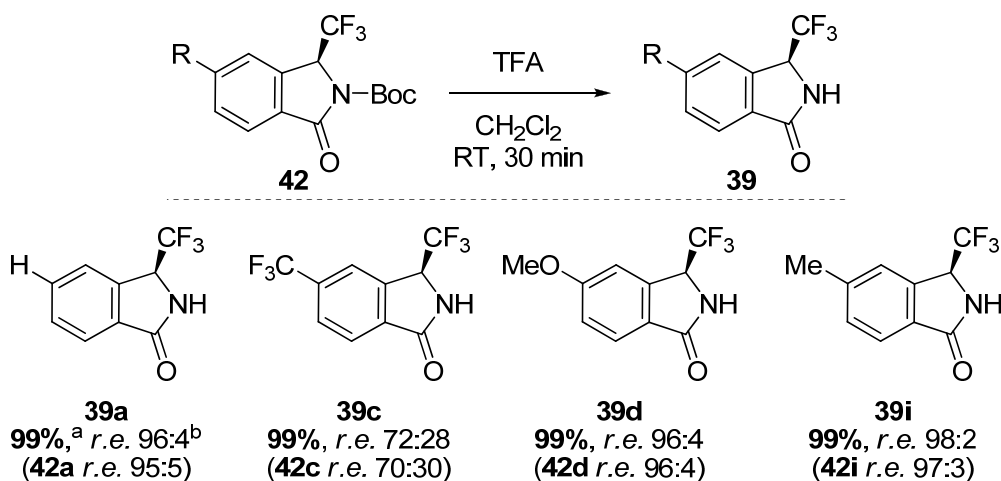


42k GP= Boc **80%**, *r.e.* 99:1
43k GP= Cbz **78%**, *r.e.* 97:3
(34k *r.e.* 96:4), **(41k** *r.e.* 97:3)

^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral.

Esquema 2.56. Reacción de aminocarbonilación de los carbamatos **34** y **41**.

Por último, con el fin de comprobar la generalidad de estos resultados se llevó a cabo la desprotección de una serie de sustratos representativos. Para ello se usaron condiciones estándar de desprotección empleando ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (CH_2Cl_2) a temperatura ambiente. De este modo se obtuvieron las correspondientes isoindolinonas *N*-desprotegidas **39** cuantitativamente, manteniendo en todos los casos la relación enantiomérica inalterada con respecto a los sustratos de partida (Esquema 2.57).



^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral.

Esquema 2.57. Desprotección de las isoindolinonas *N*-Boc protegidas **42**.

2.2.3.2. Obtención de derivados de 2-azafenalonas

Con el fin de incrementar el rango de estructuras moleculares accesibles con esta metodología se propuso la preparación del derivado naftalénico **45** (Figura 2.33).⁶²³ La estructura de 2-azafenalona resulta interesante debido a que ha sido poco estudiada en la bibliografía,⁶²⁴ además, actualmente no existen descritos métodos de obtención de derivados fluorados o de procedimientos asimétricos en su preparación.

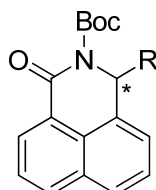
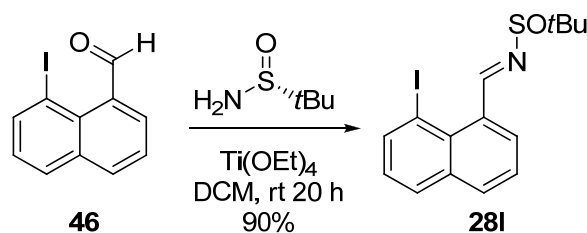


Figura 2.33. Derivado naftalénico **45**.

El compuesto **45** fue preparado partiendo del sustrato comercial 8-yodo-1-naftaldehído **46** siguiendo una ruta análoga a la empleada en la obtención de los derivados **28** (Capítulo 2, sección 1). En primer lugar, mediante una reacción de condensación con la (*R*)-*N*-(*tert*-butilsulfinil)amina de Ellmann en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ se preparó la respectiva sulfinilimina **28I** con excelente rendimiento (Esquema 2.58).⁶²⁵



Esquema 2.58.

Una vez obtenida la (*R*)-*N*-(*tert*-butilsulfinil)imina **28I** se procedió a la adición diastereoselectiva de distintos nucleófilos (Esquema 2.59). En primer lugar, se llevó a

⁶²³ Actualmente en nuestro grupo de investigación, se está llevando un estudio más en profundidad en la obtención de derivados de esta estructura.

⁶²⁴ a) R. R. Schmidt, E. Schlipf, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3783. b) A. Warshawsky, D. Ben-Ishai. *D. J. Heterocyclic Chem.* **1969**, *6*, 681. c) A. Warshawsky, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *5*, 541.

⁶²⁵ Bailey. R. J.; Card. P.; Shechter. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6096.

cabo la adición del resto fluorado CF_3 empleando el reactivo de Ruppert-Prakash usando las condiciones descritas previamente (Capítulo 2, sección 1) en la preparación de los análogos bencénicos **33**, generando la sulfinilamina naftalénica fluorada **47a** (Esquema 2.59). Un segundo derivado se preparó mediante la adición diastereoselectiva de bromuro de alilzinc sobre la sulfinilamina **28I** en THF a 0 °C, dando lugar al respectivo derivado alílico **47b** con un rendimiento moderado (Esquema 2.59). Finalmente, una tercera sulfinilamina sustituida **47c** se preparó mediante una reacción *aza*-Reformatsky sobre la sulfinilamina **28I** empleando bromoacetato, una suspensión de zinc metálico y Et_2O como disolvente (Esquema 2.59).⁶²⁶ En las reacciones de adición de los derivados organocínicos, se asume que un estado de transición quelado es el responsable del control de la diastereoselectividad, como se propone en estudios previos.^{627,628} La alilación con el correspondiente derivado de zinc tiene lugar mediante un estado de transición de seis miembros bien establecido.⁶²⁹ Un estado de transición muy similar está involucrado en la reacción *aza*-Reformatsky, donde se obtiene la misma configuración relativa con independencia del C– enolato ó O– enolato formado.⁶³⁰ En contraste, la reacción de adición de CF_3 tiene lugar a través de un estado de transición abierto que conduce a la configuración opuesta en el estereocentro en α .⁶³¹

A continuación, los intermedios quirales **47** se trataron con una disolución 4 M de HCl en dioxano, generando las correspondientes aminas libres tras tratamiento básico. Las aminas así preparadas se protegieron en forma de carbamatos bajo condiciones estándar, conduciendo a los compuestos **48** con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades (Esquema 2.59).

⁶²⁶ Greszler, S. N.; Johnson, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3689.

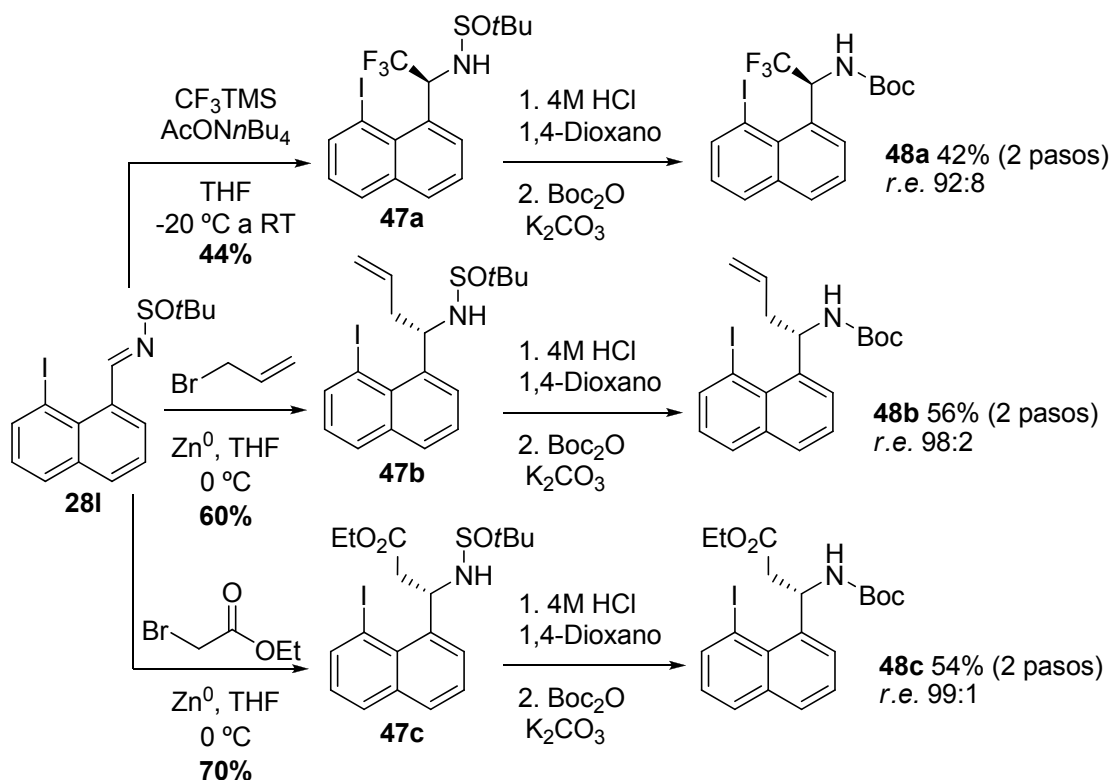
⁶²⁷ a) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3823. b) González-Gómez, J. C.; F. Foubelo, Yus, M. *Synlett* **2008**, 2777. c) Sun, X.-W.; Liu, M.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1259.

⁶²⁸ a) Staas, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. N.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8276; b) Brinner, K.; Doughan, B.; Poon, D. J. *Synlett* **2009**, 991.

⁶²⁹ Yang, J. E. *Six-Membered Transition States in Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, **2008**.

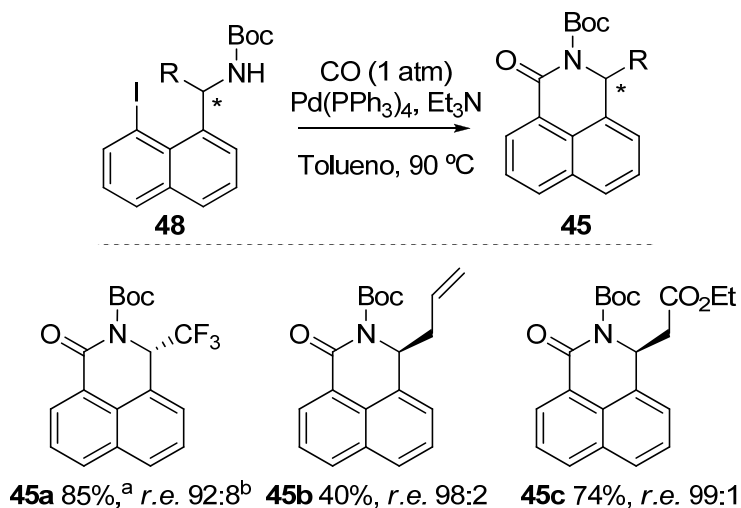
⁶³⁰ Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571.

⁶³¹ Li, Y.; Cao, Y.; Gu, J.; Wang, W.; Wang, H.; Zheng, T.; Sun, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 676.



Esquema 2.59.

Finalmente, los sustratos **48** fueron sometidos a la reacción de aminación carbonilativa bajo las condiciones establecidas, generando los respectivos derivados de 2-azafenalona **45** en los que no se apreció pérdida alguna en su pureza óptica (Esquema 2.60).



^aRendimiento de los productos aislados tras cromatografía en columna. ^bDeterminado mediante HPLC quiral.

Esquema 2.60.

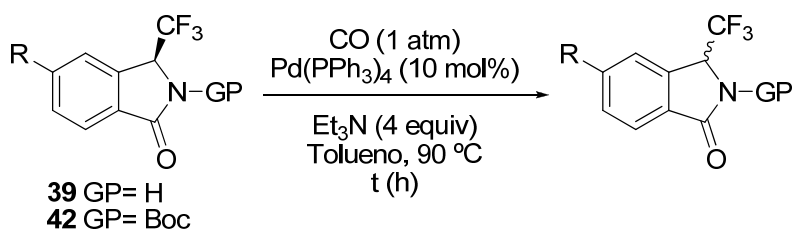
2.2.2.3. Estudio del origen de la parcial racemización observada durante la reacción de aminocarbonilación.

Establecida la extensión química de la reacción de aminocarbonilación, permanecía como incógnita la razón de la erosión parcial observada en la pureza óptica durante el proceso.

Parece evidente que la racemización ha de tener lugar mediante la formación de un intermedio con un doble enlace C=N plano. Con el fin de tratar de determinar en qué etapa de la reacción se producía dicho intermedio, se llevaron a cabo una serie de experimentos. En un primer conjunto de experimentos se evaluó la estabilidad configuracional de los productos finales, tanto con el *NH* libre como protegido en forma de *tert*-butil carbamato, bajo las condiciones de reacción.

Como se puede observar en la Tabla 2.12, cuando la isoindolinona *NH* **39** se trató con Pd(PPh₃)₄ y Et₃N bajo las condiciones de reacción se produjo una racemización parcial sobre el sustrato (Entradas 1-4, Tabla 2.12). Como se esperaba, la racemización tuvo lugar de forma drástica cuando el sustrato empleado presentaba un grupo electrón aceptor fuerte como el CF₃ (Entradas 5-6, Tabla 2.12), llegando a una completa racemización en 30 minutos. Por otro lado, cuando se trató a la isoindolinona *N*-Boc protegida **42** bajo las mismas condiciones, ésta mantuvo su pureza óptica inalterada incluso a tiempos de reacción prolongados (Entradas 7-10, Tabla 2.12).

Tabla 2.12. Estudio de racemización.



Entrada	n	GP	R	Tiempo (h)	e.r. ^a
1	39a	H	H	0	92:8
2	39a	H	H	3	87:13
3	39a	H	H	6	83:17
4	39a	H	H	16	72:28
5	39c	H	CF ₃	0	70:30
6	39c	H	CF ₃	0.5	50:50
7	39c	Boc	H	0	95:5
8	42a	Boc	H	3	95:5
9	42a	Boc	H	6	95:5
10	42a	Boc	H	16	95:5

^aDeterminado mediante HPLC quiral.

Los resultados reflejados en la Tabla 2.12 permiten una propuesta mecanística para explicar el fenómeno de la epimerización en el caso de las aminas libres. El proceso comenzaría con la metalación del *NH* libre presente en la isoindolinona para generar un complejo metálico (**II**, **II'**; Figura 2.34), seguido de un proceso reversible β -eliminación de *H*/hidropaladación que transcurre a través de un intermedio plano (**I**, Figura 2.34) lo que explicaría la racemización. Obviamente, éste camino de reacción está suprimido para las isoindolinonas *N*-protegidas con Boc o Cbz, lo que explica su estabilidad configuracional y el menor grado de epimerización observado.

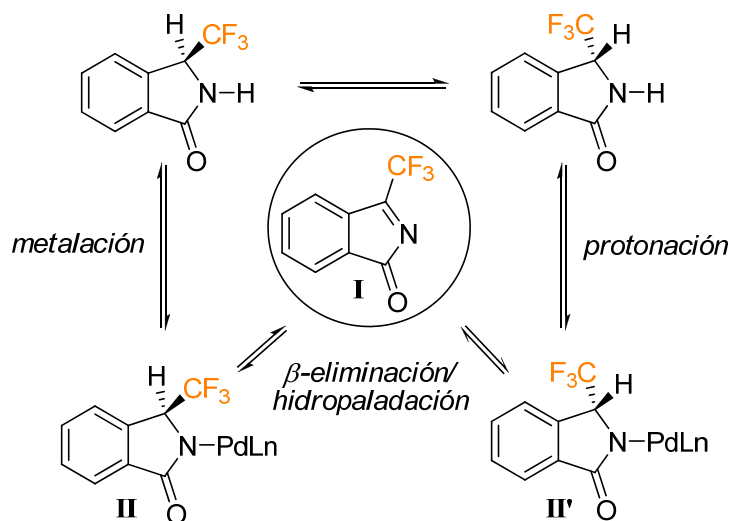
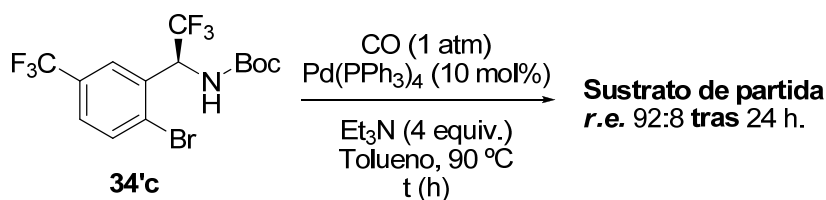


Figura 2.34. Propuesta mecanística para la epimerización de las *NH* isoindolinonas.

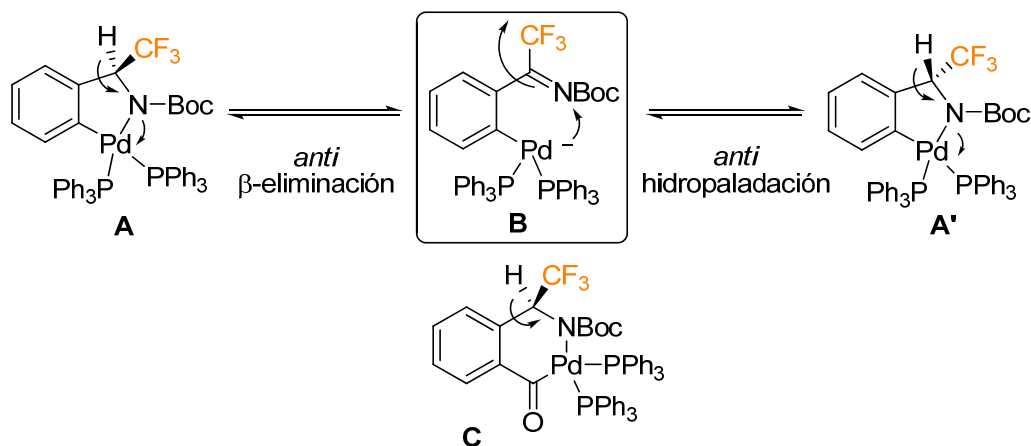
Sin embargo, como se ha indicado previamente, algunas isoindolinonas *N*-protegidas sí manifestaron una pérdida de pureza enantiomérica (**42b-c** y **43b-c**,

Esquema 2.56). Se decidió examinar la estabilidad configuracional de los carbamatos **34** de partida, siendo que contienen un grupo *NH* de pK_a similar al de las isoindolinonas desprotegidas **39**, y por ende, susceptibles a la metalación. Con este propósito se empleó como sustrato el 5-trifluorometil-2-bromobenzaldehído *N*-Boc protegido **34'c** que como ya ha sido descrito en esta sección, no da lugar a la carbonilación bajo las condiciones descritas. De este modo, la relación enantiomérica del sustrato se monitorizó a distintos periodos de tiempo bajo las condiciones establecidas para la reacción de aminación carbonilativa, resultando en una ausencia de total de erosión en la pureza óptica, incluso tras un periodo de 24 horas (Esquema 2.61).



Esquema 2.61.

La información recopilada sugiere que la racemización parcial observada en las aminas libres **39** podría ser explicada debido a la inestabilidad configuracional de los productos finales bajo dichas condiciones. En cambio, en el caso de los derivados *N*-Boc protegidos **42**, la epimerización no tuvo lugar en el producto final ni en el sustrato de partida. A la vista de estos resultados, se puede plantear que la epimerización observada podría tener lugar debido un proceso reversible de β -eliminación/hidropaladación sobre uno de los intermedios tras la etapa de adición oxidante (Esquema 2.62). De este modo la racemización tendría lugar mediante la formación un intermedio plano tipo **B**.



Esquema 2.62.

Actualmente están llevando a cabo estudios sobre este posible mecanismo de racemización.

2.2.2.4. Conclusiones.

- De acuerdo con los Objetivos planteados, en esta sección del capítulo 2 se ha descrito la síntesis de una nueva familia de isoindolinonas fluoradas ópticamente enriquecidas, obtenidas mediante un proceso cuya etapa clave es una reacción de *aminocarbonilación intramolecular* en presencia de CO gas catalizada por paladio (0).

- Se ha observado una erosión inesperada en la pureza óptica durante la reacción de *aminocarbonilación intramolecular* de las 2-yodobencilaminas NH libres de partida.

- Se ha mejorado de forma sustancial la estereoselectividad de la reacción mediante la protección en forma de *tert*-butil (Boc) y bencil carbamato (Cbz) de las 2-yodobencilaminas fluoradas de partida **33**. Lamentablemente, la presencia de grupos fuertemente electrón aceptores en posición *meta*, se manifestó en un descenso en la relación enantiomérica de los productos, aunque en menor medida que cuando se utilizó la amina libre.

- Se ha extendido la utilidad sintética del proceso en la síntesis de nuevos derivados de 2-azafenalona **49**, generando buenos rendimientos y excelente enantioselectividad.

- Se ha llevado a cabo un estudio preliminar del origen de la racemización parcial observada durante la reacción de aminocarbonilación que indica que ésta podría tener lugar debido a la inestabilidad configuracional de los productos finales en el caso de las aminas libres.

2.2.3. Parte experimental

2.2.3.0. Generalidades.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono 13 (^{13}C RMN) se obtuvieron con un espectrómetro BRUKER ADVANCE AC-300 (300 MHz) del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia.

Los disolventes empleados para la obtención de los espectros de ^1H y ^{13}C fueron: deuterocloroformo (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$).

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Cuando el espectro se realizó en metanol, los espectros de ^1H fueron referenciados con la señal del tetrametilsilano (TMS) (0.00 ppm), y con la señal intermedia del quintuplete (49.86 ppm) los espectros de ^{13}C . Los espectros de ^1H realizados en dimetilsulfóxido deuterado se referenciaron como en los anteriores casos, y en los ^{13}C se escogió el singulete (40.45 ppm) para tal fin. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). (Abreviaturas: (a) ancho, (c) cuadruplete, (d) doblete, (h) heptuplete, (Hz) hertzios, (m) multiplete, (q) quintuplete, (s), singulete, (t) triplete).

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (micromass). Los espectros de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI) fueron realizados 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 expresan en unidades de m/z . Los

espectros de masas de alta resolución fueron realizados por el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Valencia.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Büchi Melting point P-450".

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-1020.

Salvo que se indique lo contrario, la evolución de todas las reacciones aquí descritas se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasas de sílica gel activas al UV Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda.

En determinados casos el revelado de las placas se llevó a cabo empleando diferentes tipos de reactivos como Vainillina y KMnO₄.

En la purificación de productos por cromatografía en columna *flash* se empleó sílica gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*. La fase móvil empleada se ha especificado en cada caso.

2.2.3.1. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron y destilaron previamente a su uso.¹⁰⁷

El THF anhidro se obtuvo a partir de THF comercial, siendo sometido a un procedimiento de secado que consistió en calentarlo a reflujo sobre sodio en atmósfera de argón, hasta la ausencia total de agua, que se comprobó empleando benzofenona como indicador.

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

La dimetilformamida anhidra (DMF), 1,2-dioxano, metanol (MeOH), *tert*-butanol (*t*-BuOH), piridina anhidra, 1,2-dimetoxietano (DME), ácido trifluoroacético

(TFA) así como el acetonitrilo (MeCN) proceden de fuentes comerciales (*Aldrich* ó *Fluka*) y fueron utilizados tal y como fueron recibidos.

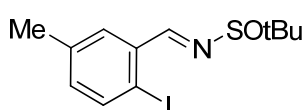
Los reactivos utilizados en las reacciones que proceden de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Alfa Aesar*) no se sometieron a una purificación previa.

2.2.3.2. Procedimientos generales de síntesis.

Síntesis de las iminas de partida **28**.

A una disolución del correspondiente aldehído (1.0 equiv.) en CH₂Cl₂ (0.1 M) se adicionaron 5 equivalentes de Ti(OEt)₄ y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añadió (*R*)-*N*-(*tert*-butanosulfinil)amina a la disolución resultante y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se lleva a cabo mediante CCF. Transcurridas 20 horas se adicionó lentamente una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta observar la precipitación de sales de titanio. Seguidamente se filtró el precipitado a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. El filtrado se extrajo tres veces con AcOEt, la fase orgánica reunida se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **28**. Las *tert*-Butanosulfinil aldiminas **28a-e** fueron descritas en la sección anterior.

(R)-*N*-(2-yodo-5-metilbenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**28i**).



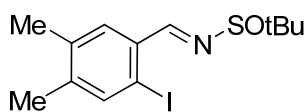
El compuesto **28i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato comercial 2-yodo-5-metilbenzaldehído **32i** (350 mg, 1.42

mmol) generando 422 mg de **28i** como un sólido blanco (85% de rendimiento). P.f. 77-79 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -178.0$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.01 (ddd, *J* = 0.8, 2.4, 8.2 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.75 (s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.1 (CH₃), 22.8 (3xCH₃), 58.1 (C), 97.6 (C), 130.3 (CH), 134.7 (CH), 135.1 (C), 138.8 (C), 140.2 (CH), 166.7 (CH).

EMAR (EI) calculada para C₁₂H₁₆NOSI [M+H⁺]: 350.0076. Experimental: 350.0086.

(R)-*N*-(2-yodo-4,5-dimetilbenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**28j**).

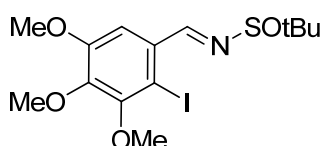
El compuesto **28j** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato comercial 2-yodo-4,5-dimetilbenzaldehído **32j** (350 mg, 1.34

mmol) generando 391 mg de **28j** como un sólido blanco (80% de rendimiento). P.f. 80-83 °C. $[\alpha]_D^{25} = -129.0$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 2.18 (s, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 19.4 (CH₃), 19.5 (CH₃), 22.6 (3xCH₃), 57.7 (C), 98.0 (C), 130.3 (CH), 132.8 (C), 137.4 (C), 140.8 (CH), 143.5 (C), 166.2 (C).

EMAR (EI) calculada para C₁₃H₁₈NOSI [M+H⁺]: 364.0208. Experimental: 364.0204.

(R)-*N*-(2-yodo-3,4,5-trimetoxibenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**28k**).

El compuesto **28k** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato comercial 2-yodo-3,4,5-trimetoxibenzaldehído **32k** (350 mg,

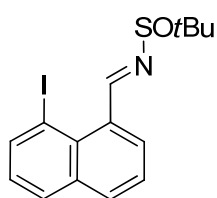
1.08 mmol) generando 356 mg de **28k** como un aceite incoloro (77% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} = -58.9$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.8 (3xCH₃), 56.3 (CH₃), 58.1(CH₃), 61.0 (CH₃), 61.2 (C), 91.6 (C), 108.4 (CH), 130.9 (C), 146.0 (C), 153.4 (C), 154.0 (C), 166.5 (C).

EMAR (EI) calculada para C₁₄H₂₀NO₄SI [M+H⁺]: 426.0231. Experimental: 426.0236.

(Rs)-*(E)*-*N*-((8-yodonaftalen-1-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**28l**)

El compuesto **28l** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato comercial 8-yodo-1-naftaldehído **32l** (500 mg, 1.77 mmol) generando 614 mg de **28l** como un aceite incoloro (90% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -240.5$ (c

1.0, CHCl₃).

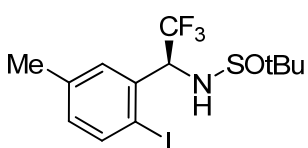
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.35 (s, 9H), 7.40 (dd, *J* = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 10.00 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 23.0 (3x CH_3), 58.6 (C), 90.1 (C), 125.7 (CH), 127.3 (CH), 129.7 (CH), 130.1 (CH), 133.0 (CH), 133.6 (2xC), 135.5 (2xC), 141.6 (CH), 164.1 (CH). EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{INOS}$ [$M+\text{H}^+$]: 386.0070. Experimental: 386.0072.

Procedimiento general para la obtención de las sulfinil aminas fluoradas **33**.

A una disolución de la imina correspondiente **28** (1.0 equiv.) y acetato de tetrabutilamonio (1.1 equiv.) en THF anhidro (0.1 M) a -20°C se adicionó lentamente el respectivo reactivo de fluoralquilación $\text{R}_\text{F}\text{TMS}$ ($\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$, C_2F_5 , 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -20°C hasta que mediante CCF se observó la desaparición del sustrato de partida. A continuación se adicionó una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , y se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo 3 veces con AcOEt . La fase orgánica reunida se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano: AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **33**. Las *tert*-butanosulfinamidas **33a-h** fueron descritas en la sección anterior.

(R)-2-Metil-*N*-[*(S)*-2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-5-metilfenil)etil]propano-2-sulfinamida (**33i**).



El compuesto **33i** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito previamente partiendo del sustrato **28i** (500 mg, 1.43 mmol) generando 480 mg de **33i** como un sólido blanco

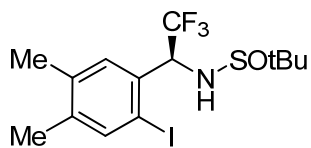
(80% de rendimiento). P.f. $130\text{-}132^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -98.1$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.62 (br s, 1H), 5.36 (q, $J = 7.55$ Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J = 0.7, 2.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.01$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 21.3 (CH_3), 22.5 (3x CH_3), 57.3 (C), 65.3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.7$ Hz, CH), 91.2 (C), 124.3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 282.8$ Hz, CF_3), 128.5 (CH), 132.6 (CH), 136.8 (C), 139.4 (C), 140.2 (CH).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.93 (d, $J_{\text{FH}} = 7.4$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NOF}_3\text{SI}$ [$M+\text{H}^+$]: 420.0106. Experimental: 420.0114.

(R)-2-Metil-N-[(*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-4,5-dimetilfenil)etil]propano-2-sulfonamida (**33j**).

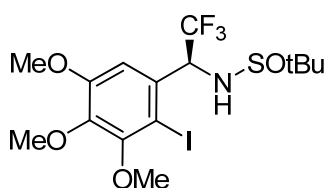
El compuesto **33j** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito previamente partiendo del sustrato **28j** (500 mg, 1.4 mmol) generando 525 mg de **33j** como un sólido blanco (88% de rendimiento). P.f. 112-115 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -83.4$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.66 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 19.1 (CH₃), 19.7 (CH₃), 22.3 (3xCH₃), 57.1 (C), 69.9 (q, ²*J*_{CF} = 30.1 Hz, CH), 97.3 (C), 124.8 (q, ¹*J*_{CF} = 280.8 Hz, CF₃), 128.6 (CH), 134.2 (C), 138.0 (C), 140.5 (CH), 140.8 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -78.49 (d, *J*_{FH} = 7.6 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₁₄H₂₀NOF₃SI [*M*+*H*⁺]: 434.0262. Experimental: 434.0265.

(R)-2-Metil-N-[(*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-3,4,5-trimetoxifenil)etil]propano-2-sulfonamida (**33k**).

El compuesto **33k** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito previamente partiendo del sustrato **28k** (1 g, 2.4 mmol) generando 932 mg de **33k** como un sólido blanco (80% de rendimiento). P.f. 115-117 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -111.7$ (c 1.0, CHCl₃).

CHCl₃).

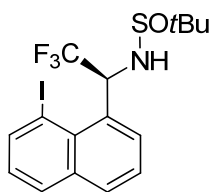
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 3.64 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.49 (dq, *J* = 6.8 Hz, 7.3 Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.3 (3xCH₃), 56.4 (CH₃), 57.2 (CH₃), 60.8 (CH₃), 61.0 (C), 65.1 (q, ²*J*_{CF} = 30.8 Hz, CH), 107.4 (CH), 126.7 (q, ¹*J*_{CF} = 281.8 Hz, CF₃), 132.1 (C), 143.4 (C), 152.6 (C), 154.3 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.31 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₅H₂₁NO₄F₃SI [*M*+*H*⁺]: 496.0261. Experimental: 496.0267.

(*R_S*)-2-metil-*N*-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(8-yodonaftalen-1-il)etil)propano-2-sulfinamida (**47a**).



El compuesto **47a** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito previamente partiendo del sustrato **28I** (500 mg, 1.3 mmol) generando 260 mg de **47a** como un aceite incoloro (44% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = -133.8$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.26 (s, 9H), 3.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 2.4, 3.5, 7.0 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 8.37 (dd, *J* = 1.3, 7.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 22.5 (3xCH₃), 53.9 (q, ²*J*_{CF} = 30.8 Hz, CH), 57.1 (C), 87.8 (C), 125.5 (CH), 126.7 (q, ¹*J*_{CF} = 281.4 Hz, CF₃), 127.0 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 131.0 (CH), 131.2 (C), 131.4 (C), 132.1 (CH), 136.1 (C), 144.7 (CH).

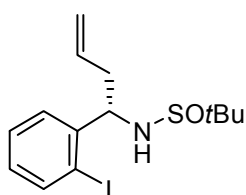
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -77.1 (d, *J* = 7.2 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₁₆H₁₇INOSF₃ [*M*+H⁺]: 456.0100. Experimental: 456.0115.

Procedimiento para la preparación de las *tert*-Butanosulfinamidas **33I** y **47b** mediante reacción del compuesto **28** con Bromuro de Alilzinc.

Se preparó una disolución 1 M de bromuro de alilzinc en THF agitando 0.4 mL de bromuro de alilo y 1.0 g de Zn activado en 2.5 mL de THF anhidro a 50 °C. Se adicionaron 1.1 equivalentes de la disolución recién preparada a una disolución del sustrato **28** (1 equiv.) en THF anhidro (0.1 M) a -66 °C. Tras 3 horas agitando a -66 °C, la mezcla de reacción se trató con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente.

N-((*S*)-1-(2-yodofenil)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**33I**).



El compuesto **33n** se sintetizó siguiendo el método descrito previamente partiendo del sustrato **28a** (500 mg, 1.3 mmol) generando 333 mg de **33n** como un aceite incoloro (85% de

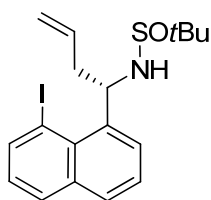
rendimiento). $[\alpha]^{25}_D = -100.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.20 (s, 9H), 2.30-2.46 (m, 1H), 2.66 (ddd, $J = 13.9, 6.2, 5.0, 1.4, 1.4, 1\text{H}$), 3.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.80 (ddd, $J = 5.80, 4.9, 2.8$ Hz, 1H), 5.16-5.20 (m, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 5.70-5.85 (m, 1H), 6.96 (ddd, $J = 7.9, 5.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 23.0 (CH_3), 42.3 (CH_2), 56.3 (C), 60.9 (CH), 99.9 (C), 120.1 (CH_2), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 134.2 (CH), 140.2 (CH), 144.0 (C).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{INOS}$ [$M+\text{H}^+$]: 378.0311. Experimental: 378.0313.

N-((*R*₃)-1-((*S*)-8-yodonaftalen-1-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**47b**).



El compuesto **47b** se sintetizó siguiendo el método descrito previamente partiendo del sustrato **28I** (500 mg, 1.3 mmol) generando 333 mg de **47b** como un aceite incoloro (60% de rendimiento). $[\alpha]^{25}_D = -57.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.21 (s, 9H), 2.48 (dt, $J = 14.1, 8.3$ Hz, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.20 (m, 2H), 5.83 (dddd, $J = 16.6, 10.3, 8.3, 5.9$ Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz), 7.82 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 22.7 (CH_3), 44.4 (CH_2), 50.4 (CH), 55.8 (C), 87.5 (C), 119.6 (CH_2), 125.4 (CH), 126.2 (CH), 127.9 (CH), 129.7 (CH), 130.8 (CH), 131.6 (C), 134.2 (CH), 136.1 (C), 138.4 (C), 143.5 (CH).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{INOS}$ [$M+\text{H}^+$]: 428.0540. Experimental: 428.0540.

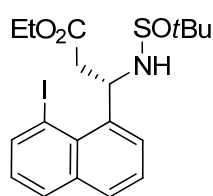
Procedimiento general para la reacción aza-Reformatsky en la preparación de compuestos **47c**.

El reactivo de Reformatsky se preparó añadiendo lentamente bromoacetato de etilo (0.30 mL) a una suspensión de Zn (200 mg, 1.3 equiv.) en Et_2O (5 mL) a reflujo. Tras 1 h agitando a reflujo se formó una disolución de color verde claro,⁶³² la valoración con yodo de la recién formada disolución indicó una concentración próxima a 0.4 M en todos los casos. El reactivo de Reformatsky recién generado (0.17 mmol, 1.7 equiv.) se

⁶³² Greszler, S. N.; Johnson, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3689.

adicionó lentamente a una disolución de **28I** (31 mg, 0.1 mmol) en THF anhidro (1 mL) a 0 °C. Tras agitar 15 min a 0 °C se dejó alcanzar temperatura ambiente a la mezcla de reacción, y se mantuvo la agitación durante una 1 h. A continuación la mezcla de reacción se trató con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt.

Etil (3S)-3-[(R_S)(tert-Butilsulfinil)amino]-3-(8-yodonaftalen-1-il)propanoato (47c).



El compuesto **47c** se sintetizó siguiendo el método descrito previamente partiendo del sustrato **28I** (500 mg, 1.3 mmol) generando 430 mg de **47c** como un aceite incoloro (70% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = +2.7$ ($c = 1.0$ in CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 2.91 (dd, $J = 5.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 15.9, 4.3$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.0, 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.8, 74.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 2H), 8.31 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H).
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 14.2 (CH₃), 22.8 (3xCH₃), 43.2 (CH₂), 49.7 (CH), 55.9 (C), 60.9 (CH₂), 87.6 (C), 125.5 (CH), 126.4 (CH), 127.9 (CH), 130.2 (CH), 130.8 (CH), 131.2 (C), 136.1 (C), 137.3 (C), 143.7 (CH), 171.5 (C).

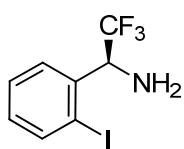
EMAR (EI) calculada para C₁₉H₂₄INO₃S [$M+H^+$]: 474.0591. Experimental: 474.0594.

Procedimiento general para la desprotección de las *tert*-Butanosulfinamidas **33**.

A una disolución de la correspondiente sulfinil amina **33** (1.0 equiv.) en MeOH (1 M) se adicionó a temperatura ambiente una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (4.0 equiv.). Tras 20 minutos agitando, la disolución se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se redisolvió en CH₂Cl₂ (0.1 M), se trató con una disolución acuosa de NaOH 2M y se agitó durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo la mezcla se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, la fase orgánica reunida se lavó con una disolución acuosa

saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida para generar las aminas **40**.

(S)-2,2,2-trifluoro-1-(2-yodofenil)etanamina (**40a**).



El compuesto **40a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33a** (380 mg, 0.93 mmol) generando 220 mg de **40a** como un aceite incoloro (78% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = +18.2$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (97:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.77 (br s, 2H), 4.89 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 1H).

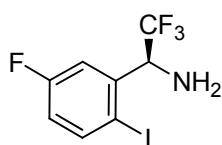
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 61.5 (q, ²*J*_{CF} = 31.3 Hz, CH), 101.1 (C), 125.9 (q, ¹*J*_{CF} = 283.3 Hz, CF₃), 128.1 (CH), 128.9 (CH), 130.7 (C), 138.9 (CH), 140.2 (CH).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.33 (d, *J* = 7.2 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₈H₇F₃I [M+H⁺]: 301.9654. Experimental: 301.9639.

HPLC (Chiralpak IC, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario)= 5.93 min, *t*_R(minoritario)= 6.21 min.

(S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-yodofenil)etanamina (**40b**).



El compuesto **40b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33b** (320 mg, 0.76 mmol) generando 210 mg de **40b** como un aceite incoloro (87% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = +6.8$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (94:6).

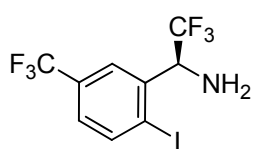
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79 (s, 2H), 4.84 (qd, *J* = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 3.0, 7.7, 8.7 Hz, 1H), 7.23–7.40 (m, 1H), 7.82 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 61.4 (q, ²*J*_{CF} = 30.5 Hz, CH), 93.5 (d, ³*J*_{CF} = 2.8 Hz, C), 115.9 (d, ²*J*_{CF} = 23.5 Hz, CH), 118.2 (d, ²*J*_{CF} = 21.1 Hz, CH), 125.6 (q, ¹*J*_{CF} = 281.6 Hz, CF₃), 140.9 (C), 141.0 (d, ³*J*_{CF} = 7.6 Hz, CH), 163.2 (d, ¹*J*_{CF} = 248.1 Hz, CF).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -112.05 (dd, *J* = 8.4, 14.5 Hz, 1F), -75.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₈H₇F₄I [M+H⁺]: 319.9559. Experimental: 319.9586.

HPLC (Chiralpak IC, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario)= 7.35 min, *t*_R(minoritario)= 8.31 min.

(S)-2,2,2-trifluoro-1-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]etanamina (**40c**).

El compuesto **40c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33c** (320 mg, 0.68 mmol) generando 207 mg de **40c** como un aceite incoloro (83%

de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = +9.8$ (c 1.0, CHCl₃) r.e. (90:10).

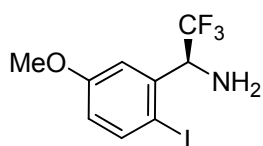
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (br s, 2H), 4.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.27–7.36 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 61.3 (q, ²*J*_{CF} = 30.2 Hz, CH), 105.2 (C), 123.7 (q, ¹*J*_{CF} = 271.5 Hz, CF₃), 125.1 (CH), 125.5 (q, ¹*J*_{CF} = 281.6 Hz, CF₃), 127.1 (d, ³*J*_{CF} = 3.4 Hz, CH), 131.6 (q, ³*J*_{CF} = 33.0 Hz, C), 140.0 (C), 140.7 (CH).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3F), -63.11 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₈H₇F₆IN [*M*+H⁺]: 369.9527. Experimental: 369.9525.

HPLC (Chiralpak IC, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario) = 5.79 min, *t*_R(minoritario) = 6.39 min.

(S)-2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-5-metoxifenil)etanamina (**40d**).

El compuesto **40d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33d** (750 mg, 1.72 mmol) generando 484 mg de **40d** como un aceite

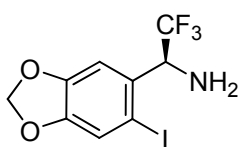
incoloro (85% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} =$ (c 1.0, CHCl₃) r.e. (92:8).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.81 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 3.0, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 0.8, 2.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 55.5 (CH₃), 61.3 (q, ²*J*_{CF} = 30.1 Hz, CH), 89.2 (C), 114.3 (CH), 116.7 (CH), 125.8 (q, ¹*J*_{CF} = 280.4 Hz, CF₃), 139.7 (C), 140.3 (CH), 160.3 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₉H₁₀F₃INO [*M*+H⁺]: 331.9759. Experimental: 331.9748. HPLC (Chiralpak IC, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario) = 11.99 min, *t*_R(minoritario) = 14.11 min.

(S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina (**40e**).

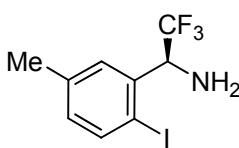
El compuesto **40e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33e** (350 mg, 0.78 mmol) generando 241 mg de **40e** como un aceite incoloro (90% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = +11.4$ (c 1.1, CHCl₃) *r.e.* (90:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.64 (br s, 2H), 4.73 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.18 (s, 1H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 61.3 (q, ²*J*_{CF} = 30.7 Hz, CH), 89.0 (C), 102.1 (CH₂), 108.0 (q, ³*J*_{CF} = 1.9 Hz, CH), 118.9 (CH), 125.8 (q, ¹*J*_{CF} = 282.1 Hz, CF₃), 131.9 (q, ³*J*_{CF} = 1.3 Hz, C), 148.9 (C), 148.9 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.55 (d, *J* = 7.2 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₉H₈F₃INO₂ [*M*+H⁺]: 345.9552. Experimental: 345.9949.

HPLC (Chiralpak IC, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(major) = 15.23 min, *t*_R(minor) = 20.23 min.

(S)-2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-5-metilfenil)etanamina (**40i**).

El compuesto **40i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33i** (338.6 mg, 0.81 mmol) generando 250 mg de **40i** como un aceite incoloro (98% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = +14.3$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (97:3).

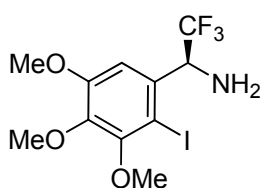
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 4.85 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 1.9, 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 20.8 (CH₃), 61.2 (q, ²*J*_{CF} = 29.5 Hz, CH), 97.1 (C), 124.0 (q, ¹*J*_{CF} = 282.1 Hz, CF₃), 129.2 (d, ³*J*_{CF} = 1.7 Hz, CH), 132.1 (CH), 138.9 (C), 139.5 (C), 140.2 (CH).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.79 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₉H₁₀F₃IN [*M*+H⁺]: 315.9810. Experimental: 315.9808.

HPLC (Chiralpak IC, 95.5:0.5 hexano/*i*PrOH, 0.5 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario) = 15.87 min, *t*_R(minoritario) = 17.25 min.

(S)-2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-3,4,5-trimetoxifenil)etanamina (**40k**).

El compuesto **40k** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33k** (338.6 mg, 0.81 mmol) generando 250 mg de **40k** como un sólido blanco (97% de rendimiento). P.f. 105-108 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.1$ (c

1.3, CHCl₃) *r.e.* (96:4).

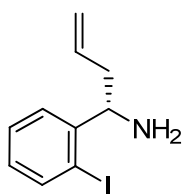
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.73 (s, 2H), 3.83 (s, 9H), 4.97 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 56.2 (CH₃), 60.7 (CH₃), 60.9 (CH₃), 61.1 (q, ²*J*_{CF} = 29.7 Hz, CH), 89.8 (C), 107.5 (CH), 125.8 (q, ¹*J*_{CF} = 282.3 Hz, CF₃), 134.1 (C), 142.8 (C), 153.0 (C), 154.1 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -75.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₁₁H₁₄F₃INO₃ [*M*+H⁺]: 391.9970. Experimental: 391.9965.

HPLC (Chiralpak IC, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario) = 13.81 min, *t*_R(minoritario) = 15.53 min.

(S)-1-(2-yodofenil)but-3-en-1-amina (**40**).

El compuesto **40i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33i** (350 mg, 0.93 mmol) generando 241 mg de **40i** como un aceite incoloro (95% de rendimiento). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54.3$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (s, 2H), 2.09–2.57 (m, 1H), 2.38–2.59 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 4.3, 8.6 Hz, 1H), 5.02–5.20 (m, 2H), 5.70–5.88 (m, 1H), 6.84–6.96 (m, 1H), 7.25–7.37 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 1H).

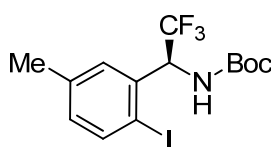
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 42.3 (CH₂), 58.3 (CH), 99.6 (C), 117.9 (CH₂), 127.0 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 135.0 (CH), 139.4 (CH), 147.1 (C).

EMAR (EI) calculada para C₁₀H₁₃IN [*M*+H⁺]: 274.0093. Experimental: 274.0078.

HPLC (Chiralpak IC, 99:1 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm): Picos no separables.

Procedimiento general para la preparación de las aminas N-Boc **34**.

A una disolución del correspondiente crudo obtenido de la desprotección de la *tert*-Butanosulfinamida **33** (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0.2 M) se le adicionó K₂CO₃ (1.1 equiv.) y di-*tert*-butil dicarbonato (Boc₂O) (1.1 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que por CCF se observó que se había consumido completamente la amina de partida. Seguidamente se filtró la suspensión a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los carbamatos **34**. Los compuestos **34a-h** fueron descritos en la sección anterior.

(S)-*tert*-Butil [2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-5-metilfenil)etil]carbamato (**34i**).

El compuesto **34i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33i** (238 mg, 0.718 mmol) generando 200 mg de **34i** como un sólido

blanco (67% de rendimiento tras dos pasos de reacción). P.f. 115-117 °C. $[\alpha]_D^{25} = +3.6$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (97:3).

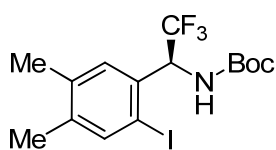
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 5.29 (br s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 6.90 (ddd, *J*=0.8, 2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.2 (CH₃), 28.4 (3xCH₃), 59.8 (CH), 96.9 (C), 125.9 (q, ¹*J*_{CF} = 278.5 Hz, CF₃), 128.7 (CH), 131.9 (CH), 136.9 (2xC), 139.0 (CH), 140.1 (C), 154.3 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.30 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₄H₁₈NO₂F₃I [*M*+H⁺]: 416.0334. Experimental: 416.0329.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 220 nm) *t*_R(mayoritario)= 5.63 min, *t*_R(minoritario)= 4.29 min.

(S)-tert-Butil [2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-4,5-dimetilfenil)etil]carbamato (**34j**).

El compuesto **34j** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33j** (100 mg, 0.28 mmol) generando 120 mg de **34j** como un sólido blanco (79% de rendimiento tras dos pasos de reacción). P.f. 132-137 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.6$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (94:6).

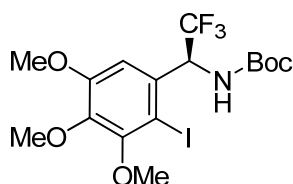
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 5.35 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.66 (s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 19.1 (CH₃), 19.7 (CH₃), 27.5 (CH₃), 28.3 (3xCH₃), 67.2 (CH), 85.3 (C), 97.1 (C), 128.4 (CH) 135.9 (q, ¹J_{CF} = 272.8 Hz, CF₃), 138.6 (C), 140.1 (CH), 140.7 (C), 146.9 (C), 154.4 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.94 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₅H₂₀NO₂F₃I [*M*+H⁺]: 430.0491. Experimental: 430.0487.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 220 nm) *t*_R(mayoritario)= 5.84 min, *t*_R(minoritario)= 5.24 min.

(S)-tert-Butil [2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-3,4,5-trimetoxifenil)etil]carbamato (**34k**).

El compuesto **34k** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33k** (100 mg, 0.24 mmol) generando 89 mg de **34k** como un sólido blanco (76% de rendimiento tras dos pasos de reacción). P.f. 125-127 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.1$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (96:4).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 3.83–3.89 (m, 9H), 5.42 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 6.76 (br s, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.3 (3xCH₃) 56.4 (CH₃), 60.3 (CH), 60.9 (CH₃), 61.0 (CH₃), 81.3 (C), 90.1 (C), 107.6 (CH), 124.8 (d, ¹J_{CF} = 282.7 Hz, CF₃), 132.3 (C), 143.0 (C), 153.4 (C), 154.2 (CO), 154.5 (C).

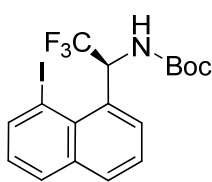
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.67 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₆H₂₂NO₅F₃I [*M*+H⁺]: 492.0496. Experimental: 492.0495.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 220 nm) *t*_R(mayoritario)= 8.37 min, *t*_R(minoritario)= 5.76 min.

Procedimiento general para la preparación de los carbamatos **48**.

A una disolución de la correspondiente sulfinil amina **33** (1.0 equiv.) en MeOH (1 M) se adicionó a temperatura ambiente una disolución 4M de HCl en 1,4-dioxano (4.0 equiv.). Tras 20 minutos agitando la disolución se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se redisolvió en CH₂Cl₂ (0.1 M), se trató con una disolución acuosa de NaOH 2M y se agitó durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo la mezcla se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, la fase orgánica reunida se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo generado se redisolvió en 1,4-dioxano (0.2 M) y se trató con K₂CO₃ (1.1 equiv.) y di-*tert*-butil dicarbonato (Boc₂O) (1.1 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que por CCF se observó que se había consumido completamente la amina de partida. Seguidamente se filtró la suspensión a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los carbamatos **46**.

(S)-*tert*-butyl 2,2,2-trifluoro-1-(8-yodonaftalen-1-il)etilcarbamato (**48a**)

El compuesto **48a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **47a** (300 mg, 0.66 mmol) generando 125 mg de **48a** como un aceite incoloro (42% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -46.3$ ($c = 1.0$ in CHCl₃) *r.e.* (92:8).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.46 (s, 9H), 5.58 (br s, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.38 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H).

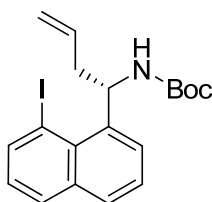
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 28.4 (3xCH₃), 49.6 (q, $^2J_{CF} = 31.3$ Hz, CH), 81.0 (C), 88.0 (C), 123.0 (C), 125.4 (CH), 126.7 (CH), 128.2 (CH), 130.8 (CH), 131.0 (C), 131.5 (C), 131.7 (CH), 136.0 (C), 144.5 (CH), 154.7 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) $\delta -72.6$ (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₇H₁₇INO₃ [$M+H^+$]: 452.0329. Experimental: 452.0344.

HPLC (Chiralpak AD, 90:10 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 5.44 min, *t*R(minoritario)= 6.64 min.

(S)-*tert*-butil 1-(8-yodonaftalen-1-il)but-3-enilcarbamato (**48b**).



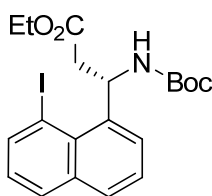
El compuesto **48b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **47b** (300 mg, 0.7 mmol) generando 166 mg de **48b** como un aceite incoloro (56% de rendimiento). $[\alpha]^{25}_D = +15.9$ ($c = 1.0$ in CHCl₃) *r.e.* (98:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.44 (s, 9H), 2.35 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.77 (br s, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.42, 0.75$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 2H), 8.32 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 21.7 (3xCH₃), 28.5 (CH), 42.9 (CH₂), 56.3 (C), 79.7 (C), 118.5 (CH₂), 125.3 (CH), 125.6 (2xC), 126.2 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 130.7 (CH), 131.5 (C), 133.9 (CH), 143.4 (CH), 155.3 (C).

EMAR (EI) calculada para C₁₉H₂₂INO₂ [$M+H^+$]: 424.0768. Experimental: 424.0763

(S)-etil 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(8-yodonaftalen-1-il)propanoato (**48c**).



El compuesto **48c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **47c** (300 mg, 0.64 mmol) generando 161 mg de **48c** como un aceite incoloro (54% de rendimiento). $[\alpha]^{25}_D = +18.6$ ($c = 1.0$ in CHCl₃) *r.e.* (99:1).

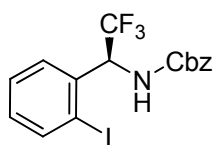
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.99 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8, 2H$), 7.81 (dd, $J = 8.1, 1.1$, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.4, 1.3$, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 14.1 (CH₃), 21.2 (3 x CH₃), 28.5 (CH), 42.0 (CH₂), 60.6 (CH₂), 79.7 (C), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 129.9 (C), 130.7 (CH), 131.3 (CH), 136.3 (C), 143.5 (CH), 155.0 (C), 171.0 (C).

EMAR (EI) calculada para C₂₀H₂₄INO₄ [$M+H^+$]: 470.0823. Experimental: 470.0813.

Procedimiento general para la preparación de las aminas N-Cbz **41**.

A una disolución del correspondiente crudo obtenido de la desprotección de la *tert*-Butanosulfinamida **33** (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0.1 M) se le adicionó K₂CO₃ (1.1 equiv.) y bencil cloroformiato (CbzCl) (1.1 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que por CCF se observó que se había consumido completamente la amina de partida. Seguidamente la mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo tres veces con AcOEt. La fase orgánica reunida se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **41a-g**.

(S)-Bencil 2,2,2-trifluoro-1-(2-yodofenil)etilcarbamato (**41a**).

El compuesto **41a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33a** (370 mg, 0.85 mmol) generando 228 mg de **41a** como un sólido blanco (62% de rendimiento tras dos pasos de reacción). P.f. 93-95 °C. $[\alpha]_D^{25} = -33.6$ (*c* 1.0, CHCl₃) *r.e.* (95:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.06–5.23 (m, 2H), 5.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.85–6.03 (m, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 1.9, 7.1, 8.0 Hz, 1H), 7.28–7.45 (m, 7H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 60.5 (q, ²*J*_{CF} = 31.1 Hz, CH), 68.0 (CH₂), 101.0 (C), 124.6 (q, ¹*J*_{CF} = 282.4 Hz, CF₃), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 131.0 (CH), 135.7 (C), 140.5 (CH), 155.2 (C).

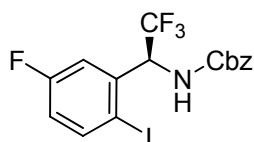
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.15 (d, *J* = 7.0 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₁₆H₁₄F₃INO₂ [*M*+H⁺]: 436.0021. Experimental: 436.0016.

HPLC (Chiralpak IC, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario) = 7.59 min, *t*_R(minoritario) = 8.12 min.

(S)-Bencil 2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-yodofenil)etilcarbamato (**41b**).

El compuesto **41b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33b** (245 mg, 0.77 mmol) generando 278 mg de



41b como un sólido blanco (80% de rendimiento tras dos pasos de reacción). P.f. 71-74 °C. $[\alpha]_D^{25} = -31.1$ (c 1.0, CHCl₃) r.e. (94:6).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.07–5.25 (m, 2H), 5.96 (br s, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 2.9, 7.9, 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 5H), 7.86 (dd, *J* = 5.9, 8.2 Hz, 1H).

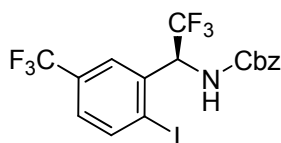
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 60.5 (q, ²*J*_{CF} = 31.7 Hz, CH), 68.0 (CH₂), 93.6 (C), 115.8 (d, ²*J*_{CF} = 24.5 Hz, CH), 118.5 (d, ²*J*_{CF} = 21.7 Hz, CH), 124.3 (q, ¹*J*_{CF} = 285.5 Hz, CF₃), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 135.5 (C), 138.4 (d, ³*J*_{CF} = 6.5 Hz, C), 141.5 (CH), 155.3 (C), 163.1 (d, ¹*J*_{CF} = 249.4 Hz, C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -111.74 (s, 1F), -73.49 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₁₆H₁₄F₄INO₂ [*M*+H⁺]: 453.9927. Experimental: 453.9922.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario)= 12.76 min, *t*_R(minoritario)= 21.33 min.

(S)-Bencil 2,2,2-trifluoro-1-[2-yodo-5-(trifluorometil)fenil]etilcarbamato (**41c**).



El compuesto **41c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33c** (272 mg, 0.74 mmol) generando 298 mg de **41c** como un sólido

blanco (80% de rendimiento tras dos pasos de reacción). P.f. 132-135 °C. $[\alpha]_D^{25} = -17.9$ (c 1.0, CHCl₃) r.e. (92:8).

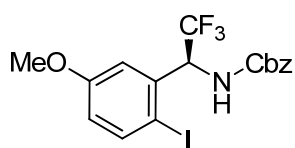
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.06–5.36 (m, *J* = 11.8 Hz, 2H), 6.01 (br s, 1H), 7.26–7.54 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 60.5 (q, ²*J*_{CF} = 22.0 Hz, CH), 68.2 (CH₂), 105.2 (C), 123.6 (q, ¹*J*_{CF} = 273.1 Hz, CF₃), 124.3 (q, ¹*J*_{CF} = 282.3 Hz, CF₃), 124.7 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 131.7 (q, ²*J*_{CF} = 33.0 Hz, C), 135.5 (C), 137.8 (C), 141.2 (CH), 155.3 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.55 (s, 3F), -63.01 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para C₁₇H₁₄F₆INO₂ [*M*+H⁺]: 503.9895. Experimental: 503.9890.

HPLC (Chiralpak AD, 90:10 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario)= 7.28 min, *t*_R(minoritario)= 9.35 min.

(S)-Bencil 2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-5-metoxifen)etilcarbamato (**41d**).

El compuesto **41d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33d** (146 mg, 0,441 mmol) generando 172 mg de **41d** como un sólido

blanco (84% de rendimiento tras dos pasos de reacción). P.f. 59-62 °C. $[\alpha]_D^{25} = +2.9$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (95:5).

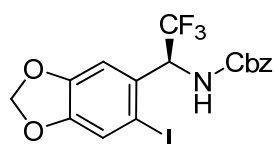
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 5.03–5.25 (m, 2H), 5.69–6.03 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.27–7.41 (m, 5H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 55.5 (CH₃), 60.4 (q, ²*J*_{CF} = 30.7 Hz, CH), 67.9 (CH₂), 89.1 (C), 114.7 (CH), 116.5 (CH), 124.6 (q, ¹*J*_{CF} = 284.1 Hz, CF₃), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 135.7 (C), 137.3 (C), 140.8 (CH), 155.3 (C), 160.3 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.55 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₇H₁₇F₃INO₃ [*M*+H⁺]: 466.0127. Experimental: 466.0122.

HPLC (Chiralpak AD, 80:20 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario)= 10.41 min, *t*_R(minoritario)= 15.48 min.

(S)-Bencil [2,2,2-trifluoro-1-(6-yodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil]carbamato (**41e**).

El compuesto **41e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33e** (150 mg, 0.43 mmol) generando 171 mg de **41e** como un aceite

inoloro (82% de rendimiento tras dos pasos de reacción). $[\alpha]_D^{25} = +2.3$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (98:2).

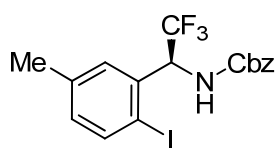
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.07–5.23 (m, 2H), 5.85 (br s, 2H), 5.97 (dd, *J* = 1.3, 2.4 Hz, 2H), 6.90 (br s, 1H), 7.25–7.41 (m, *J* = 13.7 Hz, 6H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 60.6 (q, ²*J*_{CF} = 32.7 Hz, CH), 67.8 (CH₂), 89.3 (C), 102.3 (CH₂), 107.7 (CH), 119.2 (CH), 124.6 (q, ¹*J*_{CF} = 281.0 Hz, CF₃), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (C), 135.7 (C), 149.0 (C), 149.2 (C), 155.3 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.74 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₇H₁₅F₃INO₄ [*M*+H⁺]: 479.9920. Experimental: 479.9914.

HPLC (Chiralpak AD, 80:20 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario)= 11.63 min, *t*_R(minoritario)= 20.28 min.

(S)-Bencil [2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-5-metilfenil)etil]carbamato (**41i**).

El compuesto **41i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33i** (226 mg, 0.718 mmol) generando 272 mg de **41i** como un aceite incoloro (85% de rendimiento tras dos pasos de reacción). $[\alpha]_D^{25} = -11.5$ (c 1.0, CHCl₃) *r.e.* (95:5).

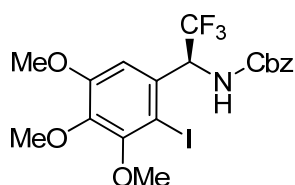
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H), 5.06–5.22 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.82–5.97 (m, 1H), 6.87–6.94 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.2 (CH₃), 60.4 (d, ²*J*_{CF} = 31.6 Hz, CH), 67.9 (CH₂), 96.9 (C), 124.7 (d, ¹*J*_{CF} = 283.4 Hz, CF₃), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 132.1 (CH), 135.7 (C), 136.2 (C), 139.2 (C), 140.2 (CH), 155.2 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.17 (d, *J* = 7.1 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₁₇H₁₆F₃INO₂ [*M*+H⁺]: 450.0178. Experimental: 450.0173.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 6.77 min, *t*R(minoritario)= 10.57 min.

(S)-Bencil 2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-3,4,5-trimetoxifenil)etilcarbamato (**41k**)

El compuesto **41k** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **33k** (142 mg, 0,36 mmol) generando 149 mg de **41k** como un aceite incoloro (78% de rendimiento tras dos pasos de reacción).

$[\alpha]_D^{25} = +1.8$ (c 1.1, CHCl₃) *r.e.* (97:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.73–3.93 (m, 9H), 5.13 (m, 2H), 5.84–6.16 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.19–7.43 (m, 5H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 56.3 (CH₃), 60.3 (CH), 60.8 (CH₃), 60.9 (CH₃), 67.7 (CH₂), 90.1 (C), 107.5 (CH), 124.6 (q, ¹*J*_{CF} = 287.7 Hz, CF₃), 67.9 (CH₂), 89.1 (C), 114.7 (CH), 116.5 (CH), 124.6 (q, ¹*J*_{CF} = 284.1 Hz, CF₃), 126.9 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 131.7 (C), 135.6 (C), 143.1 (C), 153.4 (C), 154.2 (C), 155.4 (CO).

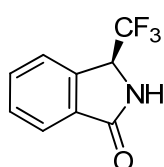
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.53 (s).

EMAR (EI) calculada para C₁₉H₂₁F₃INO₅ [*M*+H⁺]: 526.0338. Experimental: 526.0333.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 44.44 min, *t*R(minoritario)= 19.81 min.

Procedimiento general para la reacción de aminocarbonilación de las aminas libres **40**.

A una disolución de la correspondiente amina libre **40**, Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) y Et₃N (4 equiv.) en tolueno (0.1 M), se le hizo burbujear CO durante 10 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo presión de CO hasta que por CCF se observó que la amina de partida se había consumido completamente. A continuación, se filtró la suspensión a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **39**.

(S)-3-(Trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39a**)

El compuesto **39a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40a** (100 mg, 0.33 mmol) generando 45 mg de **3a** como un aceite incoloro (67% de rendimiento).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.8$ (*c* 1.1, CHCl₃) *r.e.* (92:8).

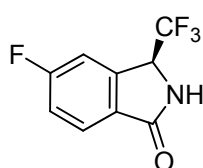
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.08 (dd, *J* = 1.3, 6.4 Hz, 1 H), 7.49 (br s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.92 (m, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 57.8 (q, ²*J*_{CF} = 32.1 Hz, CH), 124.0 (CH), 124.3 (q, ¹*J*_{CF} = 284.0 Hz, CF₃), 124.6 (CH), 130.4 (CH), 132.2 (C), 133.0 (CH), 138.0 (C), 171.1 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.8 (d, *J* = 6.2 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₉H₇F₃NO: 202.0480 [*M*+H⁺]: 202.0480. Experimental: 202.0466.

HPLC (Chiralpak IC, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 8.72 min, *t*R(minoritario)= 10.81 min.

(S)-5-Fluoro-3-(trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39b**)

El compuesto **39b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40b** (100 mg, 0.31 mmol) generando 48 mg de **39b** como un aceite incoloro (70% de

rendimiento). *r.e.* (57:43).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.01 (q, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.23 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H).

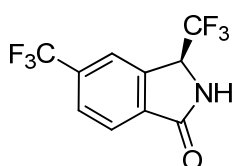
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 57.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.8$, $^5J_{\text{CF}} = 4.1$ Hz, CH), 111.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.1$ Hz, CH), 118.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.9$ Hz, CH), 123.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 280.5$ Hz, CF_3), 126.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.7$ Hz, CH), 128.4 (C), 140.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10.4$ Hz, C), 165.7 ($J_{\text{CF}} = 256.1$ Hz, CF), 170.5 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -74.8 (d, $J = 6.1$ Hz, 3F), -104.6 (dd, $J = 8.0, 13.3$ Hz, 1F).

HRMS (EI) calculada para $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_4\text{NO}$ [$M+\text{H}^+$]: 220.0386. Experimental: 220.0380.

HPLC (Chiralpak IC, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario) = 14.64 min, t_R (minoritario) = 17.75 min.

(S)-3,5-bis(trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39c**).



El compuesto **39c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40c** (100 mg, 0.27 mmol) generando 49 mg de **39c** como un sólido blanco (68% de rendimiento). *r.e.* (50:50). P.f. 150-153 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.16 (q, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.90 (m, 3H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

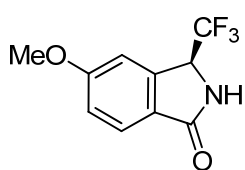
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 57.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.6$ Hz, CH), 121.3 (d, $^3J_{\text{CH}} = 4.2$ Hz, CH), 121.5 (C), 125.3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 275.2$ Hz, CF_3), 125.3 (q, $^3J_{\text{CH}} = 5.0$ Hz, CH), 125.4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 281.1$ Hz, CF_3), 127.8 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz, CH), 135.3 (C), 138.2 (C), 169.7 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -62,6 (s, 3F), -74.6 (d, $J = 6.1$ Hz, 3F).

HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_6\text{NO}$ [$M+\text{H}^+$]: 270.0354. Experimental: 270.0348.

HPLC (Chiralpak IC, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario) = 5.35 min, t_R (minoritario) = 6.56 min.

(S)-5-metoxi-3-(trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39d**).



El compuesto **39d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40d** (92 mg, 0.28 mmol) generando 45 mg de **39d** como un sólido blanco (70% de rendimiento). P.f. 149-152 °C. $[\alpha]_D^{25} = -10.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) *r.e.*

(96:4).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.90 (s, 3H), 5.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.09 (m, 2H), 7.72 (s ancho, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

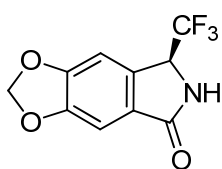
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 55.9 (CH_3), 57.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35.1$ Hz, CH), 109.0 (CH), 116.7 (CH), 120.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 278.7$ Hz, CF_3), 124.7 (C), 125.9 (CH), 140.4 (2xC), 163.8 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) $\delta -74.9$ (d, $J = 6.8$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$: 216.0636 [$M+\text{H}^+$]. Experimental: 216.0631.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 15.86 min, t_R (minoritario)= 11.83 min.

(S)-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-5-ona (**39e**).



El compuesto **39e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40e** (100 mg, 0.29 mmol) generando 35 mg de **39e** como un sólido blanco (50% de rendimiento). P.f. 240-252 °C. $[\alpha]_D^{25} = +7.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) *r.e.*

(69:31).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 6.14 (s, 2H), 7.05 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 8.07 (br s, 1H).

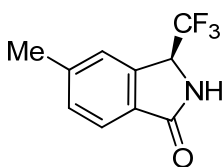
^{13}C NMR (75.5 MHz, acetona- d_6): 57.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.1$ Hz, CH), 103.9 (2xCH), 105.1 (CH_2), 126.1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 280.8$ Hz, CF_3), 131.2 (C), 134.7 (C), 151.0 (C), 153.2 (C), 170.3 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) $\delta -75.9$ (d, $J = 7.0$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}_3$: 246.0378 [$M+\text{H}^+$]. Experimental: 246.0365.

HPLC (Chiralpak IC, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 14.23 min, t_R (minoritario)= 17.92 min.

(S)-5-metil-3-(trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39f**).



El compuesto **39f** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40f** (50 mg, 0.14 mmol) generando 30 mg de **39f** como un sólido blanco (97% de rendimiento). *r.e.* (2:98). P.f. 176-179 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.50 (s, 3H), 5.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

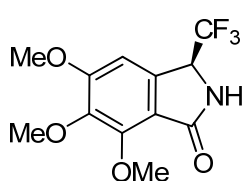
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 22.1 (CH_3), 57.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$ Hz, CH), 124.3 (CH), 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 277.6$ Hz, CF_3), 124.5 (CH), 129.6 (C), 131.3 (CH), 138.4 (C), 144.0 (C). 171.2 (C).

^9F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -74.9 (d, $J = 6.6$ Hz).

HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ [$M+\text{H}^+$]: 216.0636. Experimental: 216.0631.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 11.24 min, t_R (minoritario)= 8.03 min.

(S)-5,6,7-trimetoxi-3-(trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39g**).



El compuesto **39g** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40g** (100 mg, 0.22 mmol) generando 60 mg de **39g** como un sólido blanco (81% de rendimiento). *r.e.* (72:28). P.f. 162-165 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.91 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

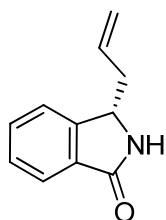
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 56.5 (CH_3), 57.0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.9$ Hz, CH), 61.5 (CH_3), 62.6 (CH_3), 102.3 (CH), 116.9 (C), 123.9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 280.8$ Hz, CF_3), 135.3 (C), 143.2 (C), 152.0 (C), 158.1 (C), 170.0 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -75.02 (d, $J = 6.4$ Hz).

HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4$: 426.1164 [$M+\text{H}^+$]. Experimental: 426.1159.

HPLC (Chiralpak IC, 60:40 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 9.93 min, t_R (minoritario)= 12.18 min.

(S)-3-aililisoindolin-1-ona (**39h**).



El compuesto **39h** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40h** (100 mg, 0.37 mmol) generando 46 mg de **39h** como un aceite incoloro (72% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -56.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) *r.e.* (98:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.38 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 4.65 (dd, $J = 4.9, 7.8$ Hz, 1H), 5.14 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.83 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 39.1 (CH_2), 56.3 (CH), 119.2 (CH_2), 122.6 (CH), 123.8 (CH), 128.3 (CH), 131.8 (CH), 132.2 (C), 133.1 (CH), 147.1 (C), 171.1 (C).

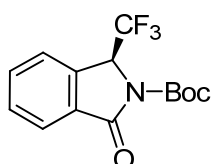
EMAR (EI) calculada para $C_{10}H_7F_3NO_3$ [$M+H^+$]: 174.0919. Experimental: 174.0904.

HPLC (Chiralpak IC, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) t_R (mayoritario)= 20.84 min, t_R (minoritario)= 22.44 min.

Procedimiento general para la reacción de aminocarbonilación de los *tert*-butil carbamatos **42**.

A una disolución del correspondiente carbamato **34**, Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) y Et₃N (4 equiv) en tolueno (0.1 M), se le hizo burbujear CO durante 10 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo presión de CO hasta que por CCF se observó que se había consumido completamente la amina de partida. A continuación, se filtró la suspensión a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **42**.

(S)-*tert*-butil 1-oxo-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**42a**).



El compuesto **42a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34a** (100 mg, 0.25 mmol) generando 72 mg de **42a** como un aceite incoloro (96% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -8.7$ ($c = 1.0$ in CHCl₃) *r.e.* (95:5).

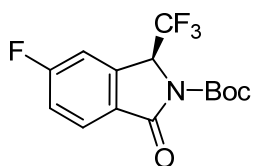
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.58 (s, 9H), 5.64 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.92 (m, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 28.0 (CH₃), 59.8 (q, $^2J_{CH} = 34.9$ Hz, CH), 84.6 (C), 124.4 (CH), 124.9 (q, $^1J_{CF} = 281.1$ Hz, CF₃), 125.5 (CH), 127.7 (CH), 130.3 (C), 130.6 (CH), 131.2 (C), 134.3 (CH), 135.3 (CH), 136.4 (C), 149.2 (C), 165.9 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) $\delta -72.9$ (d, $J = 5.6$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $C_{10}H_7F_3NO_3$ [$M-tBu+H^+$]: 246.0378. Experimental: 246.0373.

HPLC (Chiralpak IC, 90:10 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) t_R (mayoritario)= 13.4 min, t_R (minoritario)= 11.27 min.

(S)-tert-butyl 5-fluoro-1-oxo-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (42b).

El compuesto **42b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34b** (100 mg, 0.238) generando 65 mg de **3a** como un sólido blanco (86% de rendimiento). P.f. 97-100 °C $[\alpha]_D^{25} = -31.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) *r.e.* (90:10).

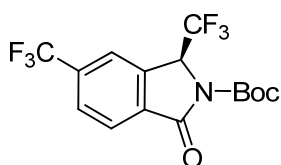
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.58 (s, 9H), 5.63 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.93 (dd, $J = 4.9, 9.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 28.0 (3x CH_3), 59.6 (dq, $^4J_{\text{CH}} = 2.5$ Hz, $^2J_{\text{CH}} = 33.8$ Hz, CH), 84.9 (C), 102.0 (d, $^2J_{\text{CH}} = 24.1$ Hz, CH), 118.8 (d, $^2J_{\text{CH}} = 20.8$ Hz, CH), 126.1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285.7$ Hz, CF_3), 127.3 (d, $^4J_{\text{CH}} = 3.4$ Hz, CH), 127.95 (d, $^2J_{\text{CH}} = 10.1$ Hz, CH), 130.3 (C), 135.3 (C), 138.9 (d, $^3J_{\text{CH}} = 10.6$ Hz, CH), 148.9 (C), 164.8 (C), 168.2 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) $\delta -72.9$ (d, $J = 5.2$ Hz, 3F), $\delta -101.8$ (q, $J = 8.5$ Hz, 1F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_4\text{NO}_3$ [$M-t\text{Bu}+\text{H}^+$]: 264.0284. Experimental: 264.0278.

HPLC (Chiralpak AD, 90:10 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 11.09 min, t_R (minoritario)= 7.25min.

(S)-tert-butyl 1-oxo-3,5-bis(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (42c).

El compuesto **42c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34c** (100 mg, 0.213 mmol) generando 65 mg de **42c** como un sólido blanco (82% de rendimiento). P.f. 68-70 °C. $[\alpha]_D^{25} = -31.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) *r.e.* (71:29).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.59 (s, 9H), 5.73 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

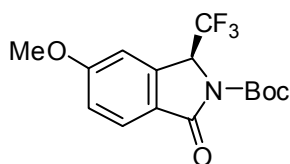
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 28.0 (3x CH_3), 59.8 (q, $^2J_{\text{CH}} = 33.4$ Hz, CH), 85.3 (C), 121.5 (d, $^3J_{\text{CH}} = 28.2$ Hz, CH), 125.1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.7$ Hz, CF_3), 125.1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 282.7$ Hz, CF_3), 126.3 (CH), 128.0 (d, $^3J_{\text{CH}} = 3.6$ Hz, CH), 128.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 21.5$ Hz, C), 134.5 (C), 136.4 (q, $^2J_{\text{CH}} = 32.6$ Hz, C), 136.9 (C), 148.7 (C), 164.5 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) $\delta -62.9$ (s, 3F), $\delta -72.8$ (d, $J = 5.1$ Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NO}_3$ [$M+\text{H}^+$]: 370.0878. Experimental: 370.0872.

HPLC (Chiralpak AD, 90:10 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 9.51 min, *t*R(minoritario)= 5.44 min.

(*S*)-*tert*-butil 5-metoxi-1-oxo-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**42d**).



El compuesto **42d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34d** (96 mg, 0.22 mmol) generando 73 mg de **42d** como un sólido naranja (98% de rendimiento). P.f. 122-123 °C. $[\alpha]_D^{25} = -28.7$ (*c* = 1.0 in CHCl₃) *r.e.* (96:4).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.58 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 5.57 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

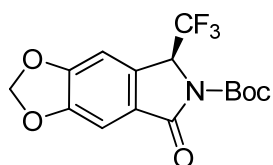
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 28.1 (3xCH₃), 56.1 (CH₃), 59.5 (q, ²*J*_{CH} = 33.5 Hz, CH), 84.3 (C), 108.9 (CH), 117.5 (CH), 123.5 (C), 125.3 (q, ¹*J*_{CF} = 283.6 Hz, CF₃), 127.4 (CH), 138.9 (C), 149.3 (C), 164.3 (C), 165.7 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.0 (d, *J* = 5.4 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₁₁H₉F₃NO₄ [*M*-*t*Bu+H⁺]: 276.0484. Experimental: 276.0478.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 17.81 min, *t*R(minoritario)= 7.93 min.

(*S*)-*tert*-butil 5-oxo-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6(7H)-carboxilato (**42e**).



El compuesto **42e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34e** (118 mg, 0.265 mmol) generando 71 mg de **3a** como un sólido marrón (78% de rendimiento). P.f. 139-142 °C. $[\alpha]_D^{25} = -26.3$ (*c* = 1.0 in CHCl₃) *r.e.* (97:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.58 (s, 9H), 5.51 (dq, *J* = 0.7, 5.4 Hz, 1H), 6.13 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.37 (m, 1H).

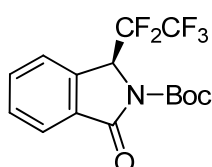
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 28.0 (3xCH₃), 59.4 (q, ²*J*_{CH} = 33.8 Hz, CH), 84.5 (C), 102.9 (CH₂), 104.3 (CH), 104.6 (CH), 127.8 (CH), 130.2 (C), 132.4 (C), 135.3 (CH), 149.1 (C), 150.4 (C), 153.7 (C), 165.5 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.1 (d, J = 5.2 Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_5$ [$M+\text{H}^+$]: 346.0902. Experimental: 346.0897.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 18.83 min, t_R (minoritario)= 10.33 min.

(S)-tert-butyl 1-oxo-3-(perfluoroetil)isoindolin-2-carboxilato (**42f**).



El compuesto **42f** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34f** (100 mg, 0.22 mmol) generando 61 mg de **3a** como un sólido blanco (78% de rendimiento). P.f. 70-72 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41.1$ (c 1.0, CHCl_3) *r.e.* (97:3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.57 (s, 9H; 3 CH_3), 5.77 (dd, $^1J = 11.4$ Hz, $^2J = 6.6$ Hz, 1H; CH), 7.58-7.72 (m, 3H), 7.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H; CH).

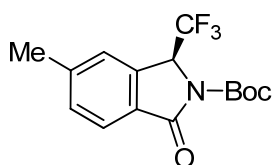
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.7 (3 CH_3), 58.6 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 28.5$ Hz, 25.8 Hz, CH), 84.7 (C), 112.4-121.8 (CF_2CF_3), 125.1 (CH), 125.4 (CH), 130.5 (CH), 131.2 (C), 134.0 (CH), 136.4 (C), 149.2 (C), 165.8 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -121.6 (dd, $^1J_{\text{FF}} = 279.8$ Hz, $^2J_{\text{HF}} = 11.5$ Hz, 1F; CFF), -116.2 (dd, $^1J_{\text{FF}} = 279.8$ Hz, $^2J_{\text{FH}} = 11.5$ Hz, 1F), -81.8 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_3$ [$M + \text{H}^+$]: 352.0967. Experimental: 352.0977.

HPLC (ChiralCel OD-H, 98:2 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 230 nm) t_R (mayoritario)= 6.87 min, t_R (minoritario)= 6.51 min.

(S)-tert-butyl 5-metil-1-oxo-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**42i**)



El compuesto **42i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34i** (100 mg, 0.24 mmol) generando 72 mg de **42i** como un sólido naranja (95% de rendimiento). P.f. 149-154 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28.5$ (c = 1.0 in CHCl_3) *e.r.* (97:3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.56 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 5.57 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

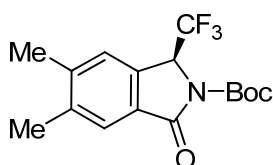
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 22.1 (CH_3), 28.0 ($3\times\text{CH}_3$), 59.6 (q, $^2J_{\text{CH}} = 33.2$ Hz, CH), 84.4 (C), 124.7 (CH), 125.3 (CH), 126.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 282.3$ Hz, CF_3), 128.6 (C), 131.7 (CH), 136.8 (C), 145.7 (C), 149.2 (C), 166.0 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -72.9 (d, $J = 5.6$ Hz).

EMAR (EI): m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ [$M+\text{NH}_4^+$]: 333.1426. Experimental: 333.1421.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 14.67 min, t_R (minoritario)= 6.45 min.

(S)-tert-butyl 5,6-dimetil-1-oxo-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**42j**).



El compuesto **42j** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34j** (100 mg, 0.23 mmol) generando 66 mg de **42j** como un sólido naranja (86% de rendimiento). P.f. 126-130 °C. $[\alpha]_D^{25} = -28.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) *r.e.* (92:8).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.57 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.55 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.66 (s, 1H).

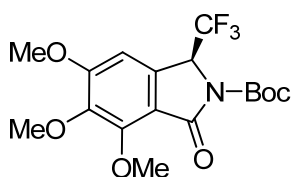
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 20.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 28.0 ($3\times\text{CH}_3$), 59.5 (q, $^2J_{\text{CH}} = 33.8$ Hz, CH), 84.3 (C), 125.0 (CH), 125.9 (CH), 126.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 281.3$ Hz, CF_3), 128.9 (C), 134.4 (C), 140.0 (C), 144.5 (C), 149.3 (C), 166.3 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.1 (d, $J = 5.8$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$ [$M-t\text{Bu}-\text{H}^+$]: 274.0691. Experimental: 274.0686.

HPLC (Chiralpak AD, 90:10 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 15.77 min, t_R (minoritario)= 9.08 min.

(S)-tert-butyl 4,5,6-trimetoxi-3-oxo-1-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**42k**)



El compuesto **42k** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **34k** (100 mg, 0.20 mmol) generando 64 mg de **42k** como un sólido marrón (80% de rendimiento). P.f. 130-135 °C. $[\alpha]_D^{25} = -23.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) *r.e.* (99:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.56 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.49 (dq, $J = 0.9, 5.6$ Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 28.0 (3x CH_3), 56.7 (CH_3), 58.9 (q, $^2J_{\text{CH}} = 33.5$ Hz, CH), 61.5 (CH_3), 62.6 (CH_3), 84.2 (C), 102.4 (CH), 115.8 (C), 123.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284.1$ Hz, CF_3), 133.7 (C), 143.5 (C), 149.5 (C), 152.9 (C), 159.3 (C), 163.7 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) $\delta -73.2$ (d, $J = 5.4$ Hz).

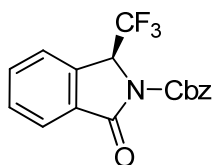
EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_6$ [$M-t\text{Bu}+\text{H}^+$]: 336.0695. Experimental: 336.0678.

HPLC (Chiralpak AD, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 19.67 min, t_R (minoritario)= 22.09 min.

Procedimiento general para la reacción de aminocarbonilación de los bencil carbamatos **41**.

A una disolución de la correspondiente amina *N*-Cbz protegida **41**, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol%) y Et_3N (4 equiv) en tolueno (0.1 M), se le hizo burbujear CO durante 10 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo presión de CO hasta que por CCF se observó que el sustrato de partida se había consumido completamente. A continuación, se filtró la suspensión a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **43**.

(S)-bencil 1-oxo-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**43a**).



El compuesto **43a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **41a** (100 mg, 0.23 mmol) generando 68 mg de **43a** como un aceite incoloro (81% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -6.3$ (c 1.1, CHCl_3) *r.e.* (95:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.33–5.48 (m, 2H), 5.72 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.30–7.44 (m, 3H), 7.44–7.52 (m, 2H), 7.58–7.66 (m, 2H), 7.67–7.76 (m, 1H), 7.92–7.98 (m, 1H).

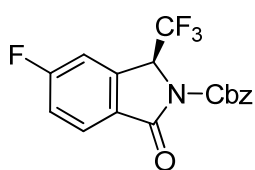
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 59.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.8$ Hz, CH), 69.2 (CH_2), 123.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 282.7$ Hz, CF_3), 124.5 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (C), 134.6 (CH), 134.8 (C), 136.6 (C), 151.1 (CO), 165.5 (CO).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -72.94 (d, $J = 5.3$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$ [$M+\text{H}^+$]: 336.0848. Experimental: 336.0842.

HPLC (Chiralpak IC, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 26.99 min, t_R (minoritario)= 24.0 min.

(S)-bencil 5-fluoro-1-oxo-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**43b**).



El compuesto **43b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **41b** (125 mg, 0.28 mmol) generando 61 mg de **3a** como un sólido marrón (81% de rendimiento). P.f. 105-107 °C. *r.e.* (78:22).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.33–5.44 (m, 2H), 5.70 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.27–7.42 (m, 5H), 7.43–7.50 (m, 2H), 7.94 (dd, $J = 4.9, 9.1$ Hz, 1H).

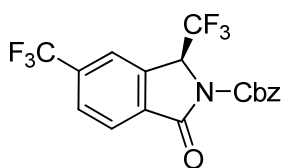
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 59.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.1$ Hz, CH), 69.3 (CH_2), 112.11 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.2$ Hz, CH), 118.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.6$ Hz, CH), 123.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 281.8$ Hz, CF_3), 126.8 (C), 128.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10.2$ Hz, CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 134.7 (C), 139.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10.5$ Hz, C), 150.9 (C), 164.3 (C), 166.54 (d, $^1J_{\text{CF}} = 257.2$ Hz, CF).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -101.09 (dd, $J = 8.1, 13.1$ Hz, 1F), -72.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{NO}_3$ [$M+\text{H}^+$]: 354.0753. Experimental: 354.0748.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 12.04 min, t_R (minoritario)= 14.65 min.

(S)-bencil 1-oxo-3,5-bis(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**43c**).



El compuesto **43c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **41c** (200 mg, 0.39 mmol) generando 115 mg de **43c** como un sólido marrón (72% de rendimiento). P.f. 108-110 °C. *r.e.* (50:50).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.36–5.46 (m, 2H), 5.79 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.31–7.43 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz, 2H), 7.87–7.94 (m, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

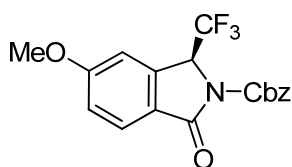
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 59.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.2$ Hz, CH), 69.6 (CH_2), 121.9 (CH), 123.1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 274.8$ Hz, CF_3), 123.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 281.0$ Hz, CF_3), 126.5 (CH), 128.2 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz, CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 134.0 (C), 134.6 (C), 136.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.1$ Hz, C), 137.0 (C), 150.7 (C), 164.1 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -72.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 3F), -62.86 (s, 3F).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}_3$ [$M+\text{H}^+$]: 404.0721. Experimental: 404.0716.

HPLC (Chiralpak AD, 80:20 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 7.88 min, t_R (minoritario)= 9.04 min.

(S)-bencil 5-metoxi-1-oxo-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**43d**).



El compuesto **43d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **41d** (er 96:4; 115 mg, 0.25 mmol) generando 80 mg de **43d** como un sólido marrón (88% de rendimiento). P.f. 72-74 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.2$ (c 1.0, CHCl_3) r.e. (92:8).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (s, 3H), 5.33–5.44 (m, 2H), 5.65 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.29–7.43 (m, 3H), 7.44–7.51 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

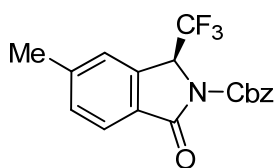
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 56.1 (CH_3), 59.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.7$ Hz, CH), 69.1 (CH_2), 109.0 (CH), 117.7 (CH), 123.0 (C), 123.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 282.6$ Hz, CF_3), 127.4 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 135.0 (C), 139.0 (C), 151.3 (C), 165.0 (C), 165.2 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.06 (d, $J = 5.4$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_4$ [$M+\text{H}^+$]: 366.0953. Experimental: 366.0948.

HPLC (Chiralpak AD, 80:20 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 18.53 min, t_R (minoritario)= 22.05 min.

(S)-bencil 5-metil-1-oxo-3-(trifluorometil)isoindolin-2-carboxilato (**43i**).



El compuesto **43i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **41i** (100 mg, 0.21 mmol) generando 80 mg de **43e** como un sólido marrón (84% de rendimiento). P.f. 182-186 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.9$ (c 1.0, CHCl_3) r.e. (95:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32–5.43 (m, 2H), 5.57 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 3.5$, 1.1 Hz, 2H), 6.96 (br s, 1H), 7.30–7.42 (m, 4H), 7.43–7.51 (m, 2H), 7.67–7.73 (m, 1H).

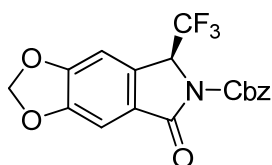
^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 59.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.8$ Hz, CH), 69.1 (CH_2), 103.0 (CH_2), 104.3 (CH), 104.6 (CH), 123.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 282.9$ Hz, CF_3), 125.0 (C), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (C), 130.3 (CH), 132.6 (C), 134.9 (C), 150.5 (C), 151.0 (C), 153.9 (C), 165.0 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.17 (d, $J = 5.2$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_5$ [$M+\text{H}^+$]: 380.0746. Experimental: 380.0740.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 15.08 min, t_R (minoritario)= 19.36 min.

(*S*)-bencil 5-oxo-7-(trifluorometil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6(7H)-carboxilato (**43e**).



El compuesto **43e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **41e** (100 mg, 0.21 mmol) generando 80 mg de **43e** como un sólido marrón (84% de rendimiento). P.f. 182-186 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.9$ (c 1.0, CHCl_3) *r.e.* (97:3).

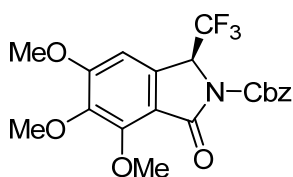
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32–5.43 (m, 2H), 5.57 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 3.5$, 1.1 Hz, 2H), 6.96 (br s, 1H), 7.30–7.42 (m, 4H), 7.43–7.51 (m, 2H), 7.67–7.73 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 59.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.8$ Hz, CH), 69.1 (CH_2), 103.0 (CH_2), 104.3 (CH), 104.6 (CH), 123.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 282.9$ Hz, CF_3), 125.0 (C), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (C), 130.3 (CH), 132.6 (C), 134.9 (C), 150.5 (C), 151.0 (C), 153.9 (C), 165.0 (C).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.17 (d, $J = 5.2$ Hz).

EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_5$ [$M+\text{H}^+$]: 380.0746. Experimental: 380.0740.

HPLC (Chiralpak AD, 80:20 hexano/*i*PrOH, 1 mL min^{-1} , 240 nm) t_R (mayoritario)= 20.73 min, t_R (minoritario)= 25.40 min.

(S)-bencil 5-metoxi-1-oxo-3-(trifluorometil)isoindoline-2-carboxilato (**43K**).

El compuesto **43k** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **41k** (100 mg, 0.21 mmol) generando 70 mg de **43k** como un sólido marrón (78% de rendimiento). P.f. 87-92 °C. $[\alpha]_D^{25} = -16.6$ (c

1.0, CHCl₃) *r.e.* (97:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.32–5.43 (m, 2H), 5.56 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.29–7.42 (m, 3H), 7.44–7.51 (m, 2H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 56.7 (CH₃), 58.9 (q, ²*J*_{CF} = 33.6 Hz, CH), 69.5 (CH₃), 62.6 (CH₃), 69.1 (CH₂), 102.4 (CH), 115.4 (C), 123.8 (q, ¹*J*_{CF} = 281.5 Hz, CF₃), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (C), 133.8 (C), 135.0 (C), 143.6 (C), 151.4 (C), 153.0 (C), 159.6 (C), 163.2 (C).

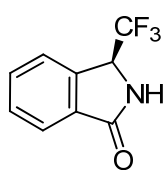
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.24 (d, *J* = 5.4 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₂₀H₁₉F₃NO₆ [*M*+H⁺]: 426.1164. Experimental: 426.1159.

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario)= 15.21 min, *t*_R(minoritario)= 23.68 min.

Procedimiento general para la desprotección de las isoindolinonas **42**.

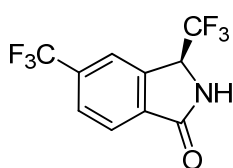
A una disolución de la correspondiente isoindolinona **42** (1.0 equiv.) en DCM (1 M) a 0 °C se adicionó TFA (10 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que mediante CCF se observó la desaparición del sustrato de partida. A continuación se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo 3 veces con AcOEt. La fase orgánica reunida se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **39**.

(S)-3-(Trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39a**)

El compuesto **39a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40a** (100 mg, 0.33 mmol) generando 45 mg de **3a** como un aceite incoloro (67% de rendimiento).

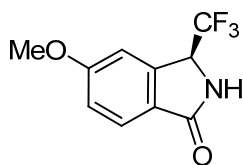
$[\alpha]_D^{25} = +5.8$ (*c* 1.1, CHCl₃) *r.e.* (96:4).

HPLC (Chiralpak IC, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 8.22 min, *t*R(minoritario)= 10.52 min.

(S)-3,5-bis(trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39c**).

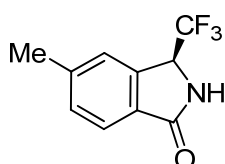
El compuesto **39c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40c** (100 mg, 0.27 mmol) generando 49 mg de **39c** como un sólido blanco (68% de rendimiento). *r.e.* (72:28).

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 5.72 min, *t*R(minoritario)= 6.93 min.

(S)-5-metoxi-3-(trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39d**).

El compuesto **39d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40d** (92 mg, 0.28 mmol) generando 45 mg de **39d** como un sólido blanco (70% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = -10.7$ (*c* = 1.0 in CHCl₃) *r.e.* (96:4).

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 11.83 min, *t*R(minoritario)= 15.96 min.

(S)-5-metil-3-(trifluorometil)isoindolin-1-ona (**39f**).

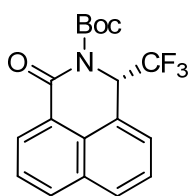
El compuesto **39f** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **40f** (50 mg, 0.14 mmol) generando 30 mg de **39f** como un sólido blanco (97% de rendimiento). *r.e.* (98:2). $[\alpha]_D^{25} = +3.9$ (*c* = 1.0 in CHCl₃).

HPLC (Chiralpak AD, 85:15 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 8.03 min, *t*R(minoritario)= 11.24 min.

Procedimiento general para la reacción de aminocarbonilación de los *tert*-butil carbamatos **46**.

A una disolución de la correspondiente carbamato **46**, Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) y Et₃N (4 equiv.) en tolueno (0.1 M), se le hizo burbujear CO durante 10 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo presión de CO hasta que por CCF se observó que el sustrato de partida se había consumido completamente. A continuación, se filtró la suspensión a través de una fina capa de Celite® y se lavó sucesivamente con pequeñas porciones de AcOEt. Finalmente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante columna cromatográfica empleando mezclas de *n*hexano:AcOEt como eluyente para obtener los compuestos **47**.

(S)-*tert*-butil 1-oxo-3-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2(3*H*)-carboxilato (**47a**).



El compuesto **47a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **46a** (100 mg, 0.22 mmol) generando 66 mg de **47a** como un aceite incoloro (85% de rendimiento). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56.5$ (*c* 1.0, CHCl₃) *r.e.* (92:8).

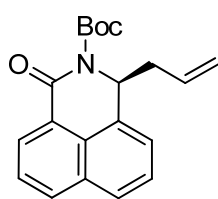
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.61 (s, 9H), 6.34 (dd, *J* = 7.2, 14.5 Hz, 1 H), 7.64 (m, 3H), 7.96 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 1.3, 7.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 28.1 (3xCH₃), 58.6 (q, ²*J*_{CF} = 32.4 Hz, CH), 84.7 (C), 122.4 (C), 124.93 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (C), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.4 (CH), 131.3 (C), 132.3 (CH), 133.5 (CH), 146.5 (C), 152.0 (C), 162.5 (C).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -76.0 (d, *J* = 8.2 Hz).

EMAR (EI) calculada para C₁₈H₁₆F₃NO₆ [*M*-*t*Bu+H⁺]: 296.0529. Experimental: 296.0536.

HPLC (Chiralpak IC, 95:5 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*_R(mayoritario)= 12.17 min, *t*_R(minoritario)= 8.92 min.

(S)-tert-butil 1-alil-3-oxo-1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-carboxilato (47b).

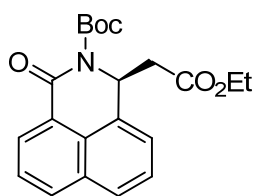
El compuesto **47b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **46b** (100 mg, 0.24 mmol) generando 31 mg de **47a** como un aceite incoloro (40% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = +12.5$ (*c* 1.0, CHCl₃) *r.e.* (98:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.61 (s, 9H), 2.70-2.53 (m, 2H), 4.96-4.83 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 5.64 (dd, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.2, 7.3, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.3, 1.1, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.1, 1.1, 1H), 8.46 (dd, *J* = 7.3, 1.2, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 28.3 (3xCH₃), 44.5 (CH₂), 59.0 (CH), 83.39 (C), 119.6 (CH₂), 124.2 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 128.5 (CH), 132.0 (C), 132.5 (C), 132.6 (CH), 133.3 (CH), 153.2 (C), 164.2 (C).

EMAR (EI) calculada para C₂₀H₂₁NO₃ [*M*+H⁺]: 324.1591. Experimental: 324.1594.

HPLC (Chiralpak OD-H, 98:2 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) *t*R(mayoritario)= 8.15 min, *t*R(minoritario)= 10.61 min.

(S)-tert-butil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-oxo-1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-carboxilato (47c).

El compuesto **46c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito previamente partiendo del sustrato **46c** (100 mg, 0.21 mmol) generando 58 mg de **47c** como un aceite incoloro (74% de rendimiento). $[\alpha]_{D}^{25} = +86.5$ (*c* 1.0, CHCl₃) *r.e.* (99:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.61 (s, 9H), 2.73 (dd, *J* = 8.4, 14.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 4.1, 14.8 Hz, 1H), 3.98 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.01 (dd, *J* = 4.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 3.0, 6.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 1.1, 8.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 1.4, 7.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): 14.1 (CH₃), 28.3 (3xCH₃), 44.5 (CH₂), 56.0 (CH), 60.9 (CH₂), 83.8 (C), 124.4 (CH), 125.3 (C), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (CH), 130.4 (CH), 131.4 (C), 132.7 (C), 133.5 (CH), 135.3 (CH), 135.4 (CH), 153.9 (C), 163.8 (C), 169.9 (C).

EMAR (EI) calculada para C₂₁H₂₃NO₅ [*M*+H⁺]: 270.1125. Experimental: 270.1125.

HPLC (Chiralpak OD-H, 98:2 hexano/*i*PrOH, 1 mL min⁻¹, 240 nm) t_R (mayoritario)= 17.25 min, t_R (minoritario)= 45.64 min.