

VNIVERSITAT  VALÈNCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica

Programa de doctorado en Química (3056)

con Mención de Excelencia



SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CARBO-Y HETEROCICLOS BENZOFUSIONADOS.

Tesis Doctoral

Rubén Lázaro Fañanás

Valencia, 2015

Todavía no me lo puedo creer, pero va a ser que es verdad, VOY A DEPOSITAR LA TESIS. Esto significa que en breve voy a ser un nuevo y humilde Doctor en Química y este mérito debo agradecerlo a muchas personas que se han cruzado en mi vida.

Sin duda alguna, empezaré por agradecer a mi Director, Santos Fustero, por haberme dejado realizar la tesis doctoral en su grupo de investigación y haber confiado en mí para poder realizar este duro e intenso trabajo durante estos años.

Una gran persona a la que he tenido suerte de tener a mi lado en este camino es a mi codirector, Pablo Barrio, al que estaré muy agradecido por ser, más que un director, un gran compañero de trabajo y lo que es más importante, un amigo. Cuantas veces nos hemos tenido que romper la cabeza para encontrar solución a grandes problemas,..., cuanto echaré de menos no tener un pilar igual en los próximos trabajos que vengan.

Y cómo no, agradecer a todas aquellas personas que han pasado por el grupo de investigación de Santos Fustero y he tenido la oportunidad de conocer. Especialmente a los de mi "generación". Gracias a Elsa, Cris, Lidia, Javi, Marta, Nacho y Marcos, porque además de tardes locas y risas en el laboratorio, hemos compartido cervezas y alguna que otra juerga que aseguro que se echarán de menos. De la misma manera, a pesar de que no son de mi "generación", a Carlos y María por darme siempre esos buenos consejos y poder confiar en ellos.

Finalmente, el mayor agradecimiento que me gustaría expresar, es a mi familia. Gracias por estar siempre apoyándome en los momentos incomprensibles que tiene realizar una tesis doctoral. Gracias por estar siempre ahí cuando más lo necesitaba. Gracias por darme buenos consejos cuando afrontaba grandes retos. Y especialmente se lo quería agradecer a mi madre por luchar conmigo día a día para poder llegar a este día.

¡Muchas gracias a todos!

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Å	Angstroms	dis.	Disolución
Ac	Acetilo	DOS	<i>Diversity oriented synthesis</i>
A _N	Adición nucleofílica	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
acac	Acetilacetona	DME	Dimetoxietano
atm	Atmósferas	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
BINOL	1,1'-BI-2-NAFTOL	DMSO	Dimetilsulfóxido
Bn	Bencilo	Dppf	1,1'-bis(Difenilfosfonio)ferroceno
Boc	<i>Terc</i> -butoxicarbonilo	ee	Exceso enantiomérico
BPA	BINOL <i>phosphoric acid</i>	ed	Exceso diastereomérico
Bpin	4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano	EI	Impacto electrónico
Bu	Butilo	equiv	Equivalentes
cat	Catalizador	Et	Etilo
Cbz	Benciloxicarbonilo	ET	Estrado de transición
CCF	Cromatografía en capa fina	h	Horas
conc.	Concentrado	Hex	Hexilo
Cy	Ciclohexilo	HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
δ	Desplazamiento químico	Hz	Hertzios
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	L	Ligando
DCE	1,2-Dicloroetano	LDA	Diisopropilamiduro de litio
DCM	Diclorometano	LHMDS	Hexametildisilazuro de litio

M	Molar		intramolecular
Me	Metilo	RCEYM	Metátesis por cierre de anillo de enimos
MCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico	RCM	Metátesis por cierre de anillo
min	Minutos	RMN	Resonancia magnética nuclear
mmol	Milimol	t.a.	Memperatura ambiente
μW	Microondas	TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
NBS	<i>N</i> -Bromo succinimida	TEA	Trietilamina
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico	TFA	Ácido trifluoroacético
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina	TFE	Trifluoroetanol
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>	THF	Tetrahidrofurano
Nu	Nucleófilo	TMS	Trimetilsililo
Ox.	Oxidación	TMSE	2-(Trimetilsilil)etilo
Pf	Punto de fusión	TOS	<i>Targeted oriented synthesis</i>
Ph	Fenilo	Ts	4-Toluensulfonilo
PKR	Reacción de Pauson-Khand	tr	Tiempo de retención
PMP	<i>para</i> -Metoxifenilo	δ	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón	bs	Singlete ancho
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio		
Pr	Propilo		
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Tolilo		
rd	Relación diastereoisomérica		
RAMIN	Reacción de aza-Michael		

ÍNDICE

Introducción y objetivos generales

0.1. Introducción general.....	1
0.1.1 Importancia de la síntesis asimétrica en la industria.....	1
0.1.2 Síntesis orientada a la diversidad estructural.....	5
0.2. Objetivos generales.....	11

Capítulo 1. Síntesis Asimétrica one-pot de Aminas Homoalílicas cíclicas benzofusionadas. Aplicación a la síntesis de Sertralina y nor-Sertralina.

1.1. Objetivos.....	13
1.2. Introducción.....	15
1.2.1. La reacción de alilación asimétrica de iminas.....	15
1.2.2. El empleo de auxiliares quirales en síntesis asimétrica.....	17
1.2.3. La reacción de metátesis.....	21
1.2.4. La estructura de tetrahidronaftaleno en moléculas bioactivas.....	25
1.3. Antecedentes.....	29
1.3.1. La alilación asimétrica de iminas: Síntesis de alilaminas quirales.....	29
1.3.2. Síntesis de sertralina.....	35
1.4. Discusión de resultados.....	43
1.4.1. Preparación de la <i>o</i> -vinilsulfonamida 2a	43
1.4.2. Alilación diastereoselectiva de 2a	43
1.4.3. Metátesis por cierre de anillo (RCM) de 3a	44
1.4.4. Estudio del alcance de reacción.....	45
1.4.5. Reacción <i>one-pot</i>	49
1.4.6. Síntesis de sertralina y nor-sertralina.....	53
1.5. Conclusiones.....	61
1.6. Parte experimental.....	63
<u>Técnicas físicas y espectroscópicas.....</u>	63
<u>Técnicas cromatográficas.....</u>	64
1.6.1. Procedimiento general para la reacción de condensación.....	65
1.6.2. Procedimiento general de reacción de alilación diastereoselectiva con bromuro de alil-zinc.....	70

1.6.3. Procedimiento general de reacción de metátesis por cierre de anillo (RCM).	76
1.6.4. Procedimiento general para la secuencia sintética de Condensación/alilación diastereoselectiva/RCM mediante una sólo purificación.	81
1.6.5. Procedimiento general para la secuencia de reacción <i>one-pot</i> alilación diastereoselectiva/RCM.	84
1.6.6. Procedimiento general para la secuencia de reacción <i>one-pot</i> condensación/alilación diastereoselectiva/RCM.	85
1.6.7. Procedimiento general para la eliminación del grupo <i>terc</i> -butilsulfinilo.....	86
1.6.8. Procedimiento de eliminación de <i>terc</i> -butilsulfinilo y posterior protección por <i>N</i> -Boc o <i>N</i> -Ac.	88
1.6.9. Procedimiento general de bromación-eliminación.	90
1.6.10. Procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki.	91
1.6.11. Procedimiento experimental para la hidrogenación heterogénea del compuesto 12	93

Capítulo 2. Síntesis Asimétrica de Aminas Policíclicas Benzofusionadas. Aplicación a la Síntesis de derivados de Aminoesteroides.

2.1. Objetivos	97
2.2. Introducción y Antecedentes	99
2.2.1. La reacción de Pauson-Khand (P-K).....	101
2.2.2. Reacción de metátesis de eninos por cierre de anillo (RCEYM).	105
2.2.3. Reacción de Heck intramolecular.....	109
2.3. Discusión de resultados	115
2.3.1. Síntesis de aminas policíclicas a través de una reacción de Pauson-Khand... ..	115
2.3.2. Síntesis de aminas diénicas a través de una reacción de metátesis por cierre de anillo de eninos (RCEYM).....	127
2.3.3. Síntesis de aminoindanos a través de una reacción de Heck intramolecular.. ..	131
2.4. Conclusiones	137
2.5. Parte experimental	139
<u>Determinación de Rayos-X</u>	65
2.5.1. Procedimiento general para la etapa de condensación/alilación diastereoselectiva.	151
2.5.2. Procedimiento general para la etapa de acoplamiento de Sonogashira.	143
2.5.3. Procedimiento general para la eliminación del grupo trimetilsililo (TMS).	151

2.5.4. Procedimiento general para la trifluorometilación del alquino terminal catalizada por cobre usando un reactivo de trifluorometilación electrofílico.....	152
2.5.5. Procedimiento general para la reacción de Pauson-Khand.	153
2.5.6. Procedimiento <i>one-pot</i> condensación/alilación diastereoselectiva/PKR.	163
2.5.7. Procedimiento general de eliminación del grupo <i>terc</i> -butilsulfinilo.	164

Síntesis de derivados de aminoesteroides.

2.5.8. Preparación de los sustratos de partida.....	165
2.5.9. Procedimiento general para la reacción de Sonogashira.....	166
2.5.10. Procedimiento general para la secuencia de reacción de condensación/alilación diastereoselectiva.	168
2.5.11. Procedimiento general para la reacción de Pauson-Khand.	170
2.5.12. Procedimiento general de metátesis por cierre de anillo de eninos (RCEYM).....	172
2.5.13. Eliminación del grupo <i>terc</i> -butilsulfinilo al compuesto 28a	177
2.5.14. Procedimiento general de reacción de Heck intramolecular.	178
2.5.15. Procedimiento <i>one-pot</i> condensación/alilación diastereoselectiva/Heck intramolecular.....	179
2.5.16. Procedimiento para la hidrogenación del compuesto 21a	179
2.5.17. Procedimiento para la oxidación del compuesto 21a	180
2.5.18. Procedimiento para la reducción del compuesto 31a	181
2.5.19. Determinación de difracción de rayos X de las estructuras 22f y 27a	183

Capítulo 3. Síntesis Asimétrica de Aminas Homoalílicas cíclicas y γ -Aminoalcoholes fluorados benzofusionados.

3.1. Objetivos	185
3.2. Introducción	189
3.2.1. La reacción de alilación asimétrica de iminas.....	189
3.2.2. El empleo de auxiliares quirales en síntesis asimétrica.	193
3.2.2.1. Introducción directa de fluor.....	193
3.2.2.2. La utilización de <i>building blocks</i>	196
3.2.2.3. Introducción directa de agrupaciones fluoradas.....	197

3.3. Antecedentes	199
3.3.1. Fluoroalquenos.....	199
3.3.1.1. Reacción de olefinación.	200
3.3.1.2. Reacción de eliminación.....	202
3.3.1.3. Reacción de adición a alquinos.....	204
3.3.1.4. Uso de fluoroalquenos como <i>building blocks</i>	205
3.3.1.5. Fluoración electrófila.....	208
3.3.1.6. Reacción de metátesis de olefinas.....	208
3.3.1.7. Reacción de Shapiro.....	209
3.3.2. Asistencia anquimérica en reacciones de sustitución.....	210
3.3.3. <i>N</i> - frente a <i>O</i> -heterociclación.	212
3.4. Discusión de resultadosResultados.....	215
3.4.1. Síntesis de dihidronaftilaminas monofluoradas. Elucidación del mecanismo de la reacción de deshidrobromación.	215
3.4.2. Campo de aplicación de la síntesis de los monofluoroalquenos.	222
3.4.3. Síntesis estereoselectiva de tetrahidronaftil- γ -amino alcoholes fluorados. ..	226
3.5. Conclusiones.....	227
3.6. Parte experimental.....	229
<u>Determinación de exceso enantiomérico.....</u>	229
3.6.1. Síntesis de bromofluoroamina 40a	229
3.6.2. Procedimiento general de protección de la amina con trifluoroacetilo del compuesto 40a	230
3.6.3. Procedimiento general de síntesis de los compuestos 44 a-m mediante reacciones consecutivas.....	231
3.6.4. Procedimiento general para la síntesis de los triciclos 45	235
3.6.5. Procedimiento general para la síntesis de los amino-alcoholes 47	237
3.6.6. Procedimiento <i>general para la síntesis de los fluoroalquenos</i> 46	239
3.6.7. Procedimiento general para la síntesis de los fluoroalquenos 46f y 46h	243
3.6.8. Datos espectroscópicos de compuestos de los resultados preliminares.....	245
3.6.9. NOESY de <i>N</i> -[(<i>1S,3S,4S</i>)-3-bromo-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida 33a	249

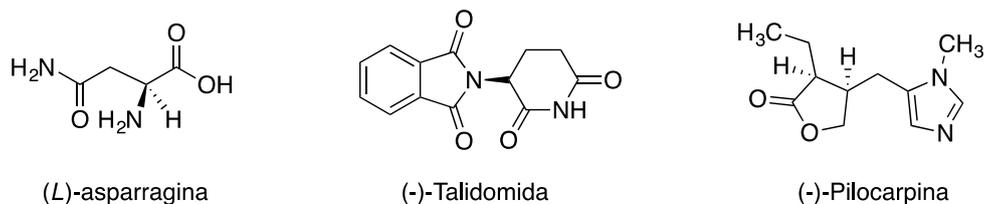
Introducción y Objetivos Generales

0.1. INTRODUCCIÓN GENERAL.

0.1.1. Importancia de la síntesis asimétrica en la industria.

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

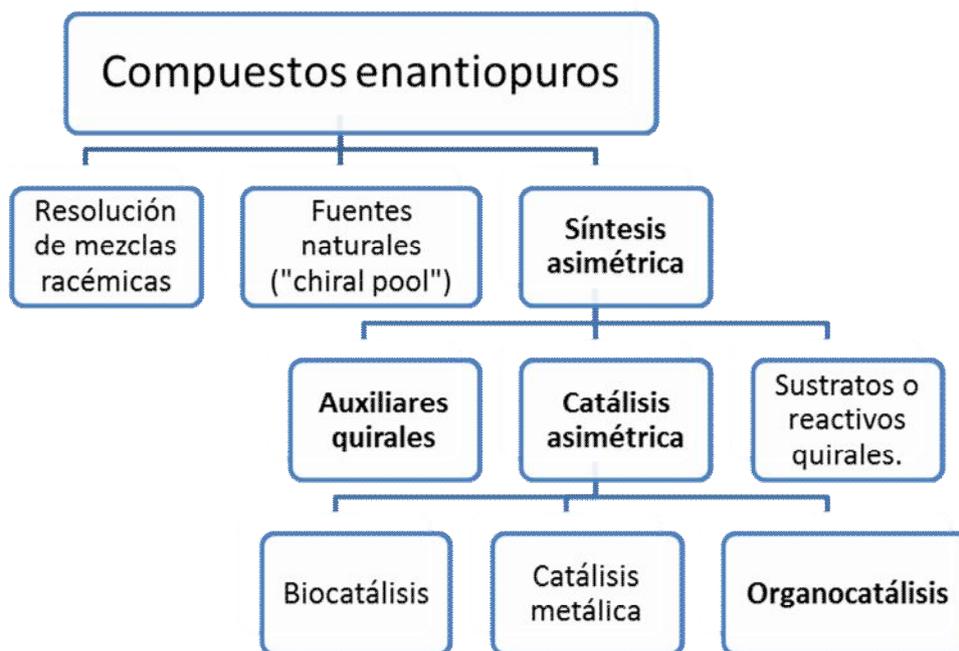
¹ W. H. De Camp, *Chirality* **1989**, 1, 2.

**Figura 0.1**

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

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

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



Esquema 0.1

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

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

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

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

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

d) *Métodos controlados por un catalizador quiral, o de cuarta generación.* En este caso, la influencia quiral en el curso de la reacción se debe a un catalizador, permitiendo la obtención de productos enantioméricamente puros, o enriquecidos, a partir de sustratos y reactivos aquirales. La denominada **catálisis asimétrica** constituye

el método de mayor interés, ya que a partir de una mínima cantidad de un catalizador quiral se pueden generar grandes cantidades del producto deseado enantioméricamente puro. Este método se empezó a desarrollar en la década de los 70 y constituye, hoy en día, uno de los pilares básicos para acceder a compuestos ópticamente activos. Dentro de esta categoría, es posible utilizar tres subcategorías según el tipo de catalizador utilizado: a) biocatálisis, b) catálisis metálica y c) organocatálisis. Aunque se empezó a desarrollar en los años 70, fue Pasteur, quien en 1858 realizó la primera reacción de catálisis asimétrica utilizando biocatálisis.³ Observó que el organismo *Penicillium glauca* destruía el D-tartrato de sodio y amonio más rápidamente que la mezcla racémica.⁴

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0.1.2. Síntesis orientada a la diversidad estructural (DOS).

A pesar de 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.

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* e *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

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

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 han 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 0.4).

La segunda aproximación hace uso de la química sintética para explorar el espacio químico próximo a una región específica (**B**, Figura 0.4). El origen de los sustratos de partida o *leads* puede ser diverso, e incluir productos naturales, fármacos conocidos, o un diseño 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 *building blocks* variados 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 0.4), incluyendo regiones poco pobladas.^{9,10} Las vías de síntesis empleadas en DOS son ramificadas y divergentes, y se

⁹ Para trabajos pioneros en síntesis divergente, véanse: a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964. b) D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867. c) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.

¹⁰ Para revisiones bibliográficas recientes sobre síntesis divergente DOS, véanse: a) R. J. Spandl, M. Díaz-Gavilán, K. M. G. O'Connell, G. L. Thomas, D. R. Spring, *The Chemical Record*, **2008**, *8*, 129. b) H. Beckmann, C. J. O'Connor, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444. c) P. MacLellan, A. Nelson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2383. d) C. Serba, N. Winssinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4195.

planean en un sentido sintético directo, en contraposición a la retrosíntesis.

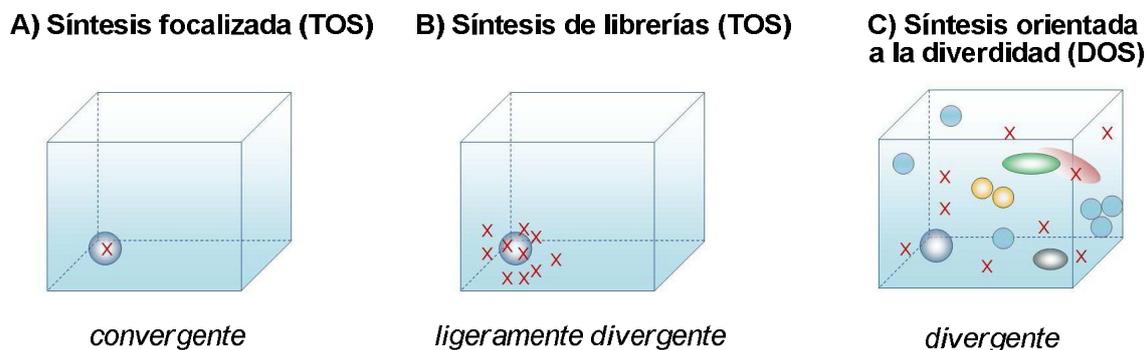


Figura 0.4

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 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.¹¹ A pesar de introducir una elevada complejidad en la molécula, esta técnica presenta una

¹¹ N. K. Terrett, *Combinatorial Chemistry*, Oxford University Press, 1998.

diversidad estructural limitada así como discreta especificidad y pobres rendimientos en el descubrimiento de nuevos *hits*.¹² 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, con objetivo de solventar este problema, se ha introducido el concepto de síntesis divergente, *diversity-oriented synthesis* (DOS), comentada anteriormente, cuya estrategia se basa fundamentalmente en el empleo de un sustrato común o *building block* sometido a diversas reacciones para dar diferentes esqueletos atómicos, garantizando la máxima cobertura del espacio químico (Figura 0.5).^{9, 10} De esta 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.

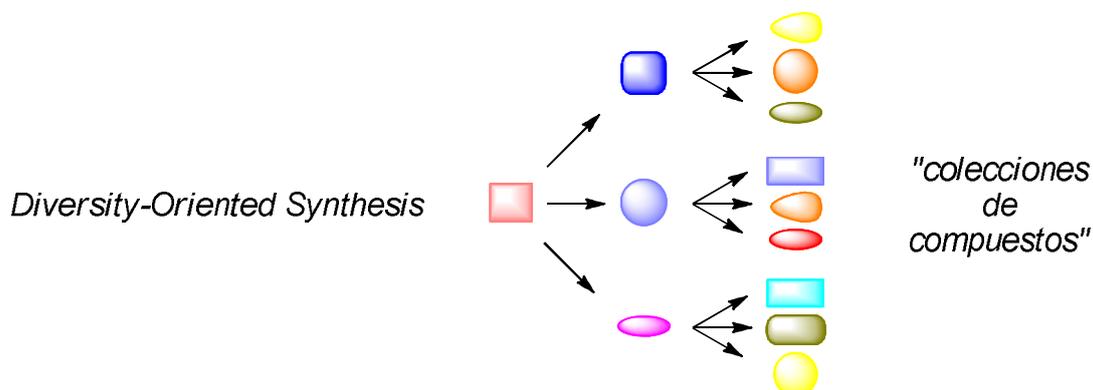


Figura 0.5

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 arquitectura molecular.

En los últimos años, una de las áreas de interés de nuestro grupo de investigación se ha basado en el uso de *terc*-butilsulfiniliminas aromáticas *orto*-

¹² a) M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347. b) M. Feher, J. M. Schmidt, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218.

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 estereoselectiva a un elevado número de carbo- y heterociclos benzofusionados, tales como isoindolinas e isoquinolinas (**A** y **G**, Figura 0.6),¹³ isoindolinonas (**B**, Figura 0.6)¹⁴ e indanonas (**E**, Figura 0.6).¹⁵ En la presente memoria se desarrollarán la síntesis de derivados de aminoesteroides (**C**, Figura 0.6)¹⁶ y aminas homoalílicas cíclicas benzofusionadas (**D**, Figura 0.6).¹⁷

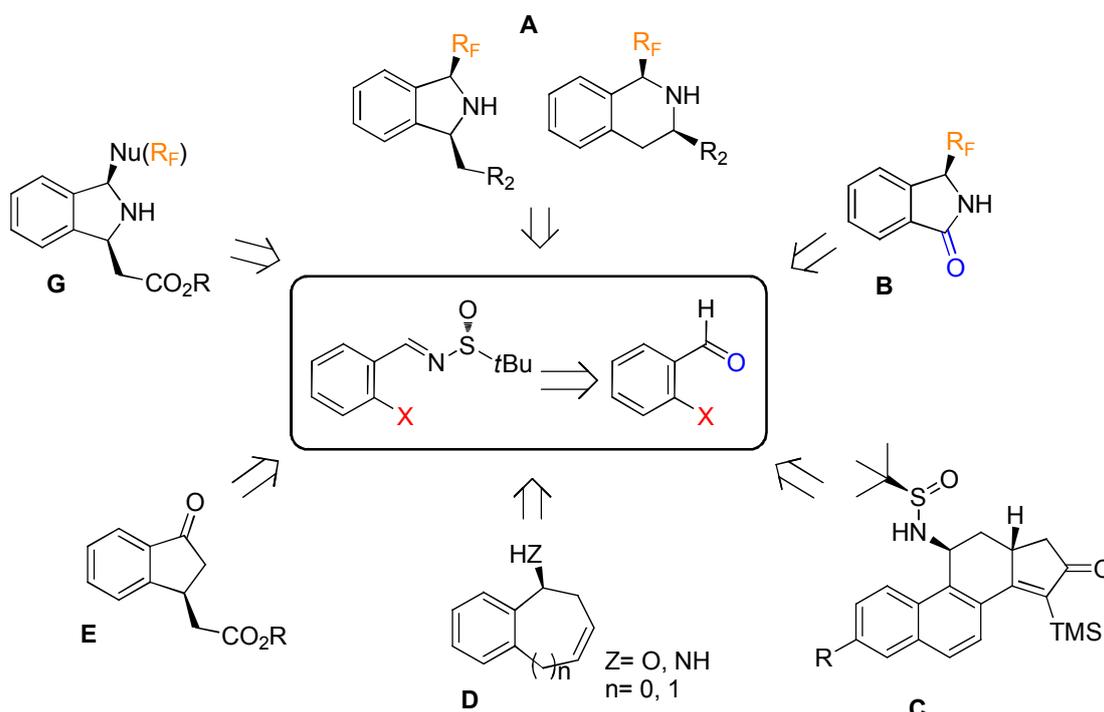


Figura 0.6.

¹³ a) S. Fustero, I. Ibáñez, P. Barrio, M. A. Maestro, S. Catalán, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 832. b) S. Fustero, J. Moscardó, M. Sánchez-Roselló, E. Rodríguez, P. Barrio, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5494. c) S. Fustero, L. Herrera, R. Lázaro, E. Rodríguez, M. A. Maestro, N. Mateu, P. Barrio, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11776.

¹⁴ P. Barrio, I. Ibáñez, L. Herrera, R. Román, S. Catalán, S. Fustero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11579.

¹⁵ S. Fustero, E. Rodríguez, L. Herrera, A. Asensio, M. A. Maestro, P. Barrio, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6564.

¹⁶ S. Fustero, R. Lázaro, N. Aiguabella, A. Riera, A. Simón-Fuentes, P. Barrio, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1224.

¹⁷ a) S. Fustero, R. Lázaro, L. Herrera, E. Rodríguez, N. Mateu, P. Barrio, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3770. b) S. Fustero, E. Rodríguez, R. Lázaro, L. Herrera, S. Catalán, P. Barrio, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1058.

0.2. OBJETIVOS GENERALES.

Como continuación de la línea de investigación anteriormente señalada, cuya finalidad es obtener diversidad estructural mediante una estrategia de química divergente *DOS*, en esta Tesis Doctoral se exponen los resultados de las síntesis de una variedad de estructuras policíclicas conteniendo el grupo amina; algunas de ellas, además, portadoras de átomos de flúor.

Para ello, a partir de un compuesto simple, *o*-yodo(bromo)benzaldehído, sustituido o no en el anillo benzénico, se irán creando estructuras complejas funcionalizadas a través de una serie de procesos conocidos.

En este sentido, esta memoria de investigación se ha estructurado en tres Capítulos (Figura 0.7).

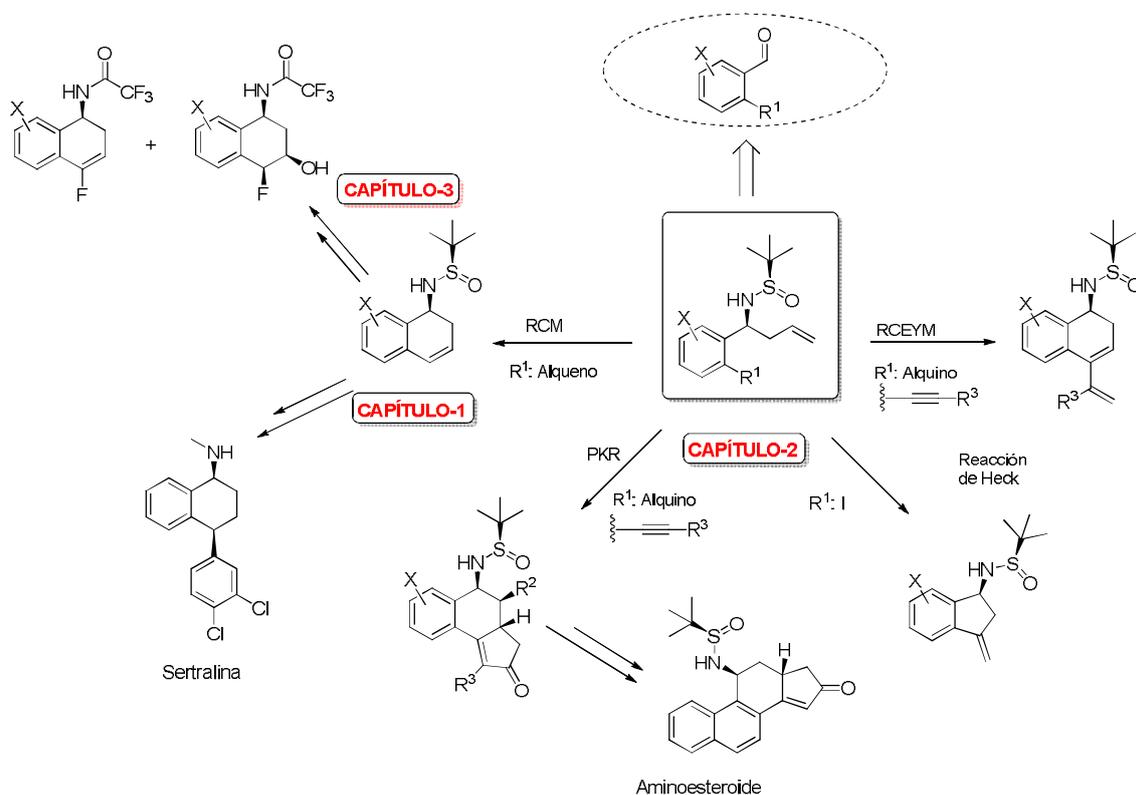


Figura 0.7

En el Capítulo 1 se abordará la síntesis asimétrica de aminas homoalílicas cíclicas benzofusionadas a partir de *o*-vinil(alil)benzaldehídos sustituidos. Ello se llevará a cabo mediante una secuencia de reacciones que comprenderá, como primer paso, la formación de las correspondientes *tert*-butilsufinilamidas, a la que seguirá una

reacción de alilación estereoselectiva para, finalmente, proceder a la ciclación de los compuestos mediante una reacción de metátesis por cierre de anillo (RCM). Esta metodología se aplicará a la síntesis del antidepresivo sertralina y de su epímero nor-sertralina.

En la primera parte del 2º Capítulo se expondrá una estrategia conducente a la síntesis asimétrica de aminas policíclicas. La metodología se extenderá, a continuación, a la preparación de derivados de aminoesteroides. En la segunda, se expondrán los resultados de la síntesis diastereoselectiva de aminas cíclicas con un sistema diénico en posición remota. Y, en la tercera, se abordará la síntesis diastereoselectiva de aminoindanos.

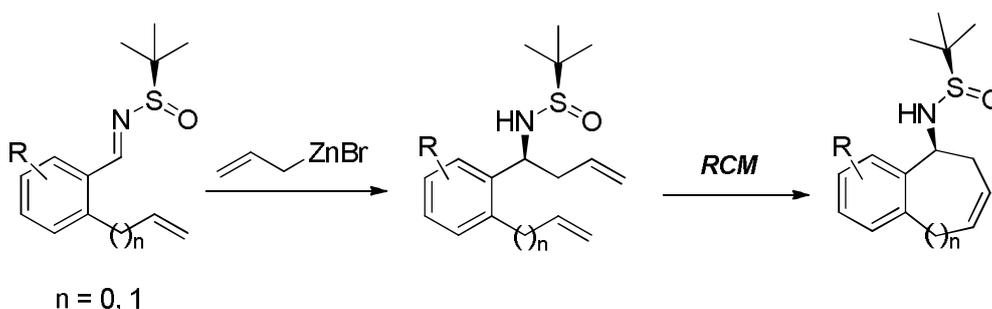
Finalmente, en el Capítulo 3, se expondrán los resultados de la síntesis asimétrica de aminas homoalílicas cíclicas benzofusionadas fluoradas. Además, se llevará a cabo un estudio mecanístico de la reacción de formación de las estructuras monofluoroalquénicas. Una aplicación interesante de los productos intermedios de la síntesis permitirá obtener γ -aminoalcoholes fluorados enantioméricamente enriquecidos.

CAPÍTULO 1

Síntesis Asimétrica *one-pot* de Aminas Homoalílicas Cíclicas Benzofusionadas. Aplicación a la Síntesis de Sertralina y nor-Sertralina

1.1. Objetivos.

En este Capítulo se abordará la síntesis de aminas homoalílicas cíclicas benzofusionadas mediante una reacción de alilación diastereoselectiva sobre la *terc*-sulfinilimina de un benzaldehído convenientemente funcionalizado, seguida de una metátesis por cierre de anillo (RCM). De esta manera se preparará una pequeña quimioteca de compuestos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático (Esquema 1.1).



Esquema 1.1

En una segunda fase, se optimizará el proceso con el fin de preparar los productos de forma *one-pot* o mediante reacciones consecutivas con una sola purificación. Finalmente, como aplicación de esta metodología, se abordará la síntesis de una molécula más compleja de interés farmacológico, el antidepresivo sertralina, además de su epímero nor-sertralina (Figura 1.2).

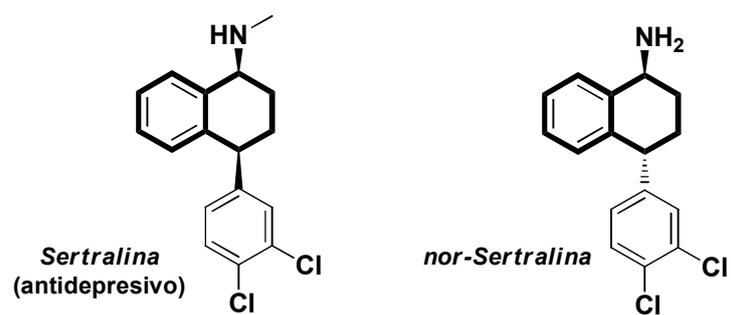


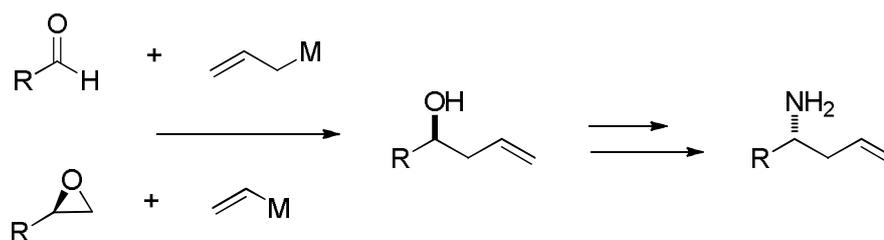
Figura 1.1

1.2. Introducción

1.2.1. La reacción de alilación asimétrica de iminas.

Las aminas quirales están presentes en las proteínas y en numerosos productos naturales, además de prevalecer en la gran mayoría de candidatos farmacológicos; por lo que se ha dedicado un gran esfuerzo a la síntesis asimétrica de compuestos amínicos quirales.¹⁸

En concreto, las aminas homoalílicas quirales son intermedios en la síntesis de una larga lista de productos naturales o sintéticos biológicamente activos; de aquí que la preparación de aminas homoalílicas enantioméricamente puras haya sido objeto de muchos esfuerzos durante los últimos años.¹⁹ Una de las estrategias utilizadas tradicionalmente consistía en llevar a cabo la transformación de alcoholes homoalílicos en las correspondientes aminas, como se ilustra en el Esquema 1.2.



Esquema 1.2

Estos alcoholes homoalílicos quirales pueden ser preparados por alilación estereoselectiva de compuestos carbonílicos, o por apertura nucleofílica de epóxidos quirales con vinil-litio o vinil-magnesio. La mesilación posterior del alcohol, seguida de reacción con azida de sodio y de reducción de la azida resultante permite el acceso a la homoalilamina libre a partir del alcohol. A su vez, la amina libre debe someterse a un paso adicional de protección para poder ser utilizada en etapas posteriores de la síntesis.

Sin embargo, el elevado número de pasos requeridos para la obtención de aminas homoalílicas quirales limitaba su utilidad como intermedios sintéticos, haciendo patente la necesidad de diseñar métodos más concisos y eficientes para su preparación. La estrategia que mejor cumple estos requisitos y que, por ello, ha sido la

¹⁸ T. C. Nugent, *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications* **2010**, 494 (Wiley).

¹⁹ Revisiones recientes: a) H. Ding, G. K. Friestad, *Synthesis* **2005**, 2815. b) P. Merino, T. Tejero, J. I. Delso, V. Mannucci, *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 479.

más ampliamente estudiada y aplicada en síntesis es la alilación estereoselectiva de iminas. Aunque la gran mayoría de estudios están basados en experiencias previas en la alilación de aldehídos y cetonas, empleando reactivos alilmetal como nucleófilos, las condiciones utilizadas en la alilación de iminas pueden llegar a diferir de manera considerable, debido a que, intrínsecamente, éstas son menos electrofílicas y necesitan ser activadas. Otro problema, derivado del uso de especies organometálicas, es su posible incompatibilidad con ciertos grupos funcionales, además de la potencial capacidad para actuar como base, pudiendo sustraer los hidrógenos en posición α de aminas alifáticas, generando las correspondientes metaloenaminas.

Desde los años ochenta del siglo pasado se han ido desarrollando diversas estrategias para la síntesis de aminas homoalílicas quirales. Entre ellas, la adición diastereoselectiva de la agrupación alilo a derivados de iminas con un auxiliar quiral ha recibido una gran atención.²⁰ El uso de un auxiliar quiral apropiado permite llevar a cabo reacciones estereoselectivas que dan lugar a aminas enantioméricamente puras con eficacia. En muchos casos, sin embargo, la diastereoselectividad y la eficacia de estas reacciones varían según el sustrato de partida y el nucleófilo alílico.

La exploración de nuevos enfoques en la síntesis de ambos enantiómeros de aminas homoalílicas usando un mismo auxiliar quiral ha sido también objeto de interés. Hasta el momento existen pocos ejemplos descritos y transcurren con baja diastereoselectividad, a pesar de que desde un punto de vista sintético no es relevante ya que los dos enantiómeros de algunos auxiliares quirales son comerciales o accesibles sintéticamente.

²⁰ Por ejemplo, véanse: a) T. Basile, A. Bocoum, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7766. b) C.-L. Ken Lee, H. Y. Ling, T.-P. Loh, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7787. c) M. van der Sluis, J. Dalmolen, B. de Lange, B. Kaptein, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3943. d) T.-P. Loh, D. S.-C. Ho, K.-C. Xu, K.-Y. Sim, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 865. e) D. H. Hua, S. W. Miao, J. S. Chen, S. J. Iguchi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4. f) D. A. Cogan, G.-C. Liu, J. Ellman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883. g) F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3823. h) D. Enders, E. Chelain, G. Raabe, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 299. i) G. K. Friestad, H. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4491. j) G. R. Cook, B. C. Maity, R. Kargbo, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1741. k) R. Yanada, N. Negoro, M. Okaniwa, T. Ibuka, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13947. l) J. C. Hunt, C. Lloyd, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, A. K. Takle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3443. m) T. Vilaivan, C. Winotapan, V. Banphavichit, T. Shinada, Y. Ohfuné, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464.

1.2.2. El empleo de auxiliares quirales en síntesis asimétrica.

Las metodologías basadas en el uso de un auxiliar quiral consisten en la incorporación temporal de un fragmento quiral en un sustrato aquiral, lo que permite controlar la estereoselectividad de las reacciones.²¹ Una vez ejercida esta inducción asimétrica en la formación de nuevos centros estereogénicos, se elimina el auxiliar quiral del producto de la reacción. Generalmente, se dispone de ambas formas enantioméricas de los auxiliares empleados, lo que permite la obtención mayoritaria de uno u otro diastereoisómero del producto deseado.

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

Esta estrategia adquirió un auge considerable en la década de los 80 y, en la actualidad, se dispone de una amplia gama de auxiliares quirales que han sido empleados de forma satisfactoria en un gran número de procesos, como en reacciones de alquilación, de Diels-Alder o aldólicas asimétricas. Algunos de los auxiliares quirales más representativos se muestran en la Figura 1.2.

²¹Para revisiones bibliográficas sobre auxiliares quirales, véanse: a) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, **1995**, Wiley, New York (EEUU); b) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry*, **1995**, Thieme-Verlag, Stuttgart (Alemania); c) G. Roos, *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, **2002**, Academic Press, New York (EEUU); d) L. A. Paquette, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, **2003**, Wiley, New York (EEUU); e) F. Glorious, Y. Gnass, *Synthesis*, **2006**, *12*, 1899; f) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, D. A. Evans, G. Helmchen, M. Rüping, J. Wolfgang, "Part I: Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis, introductory chapter", 2007, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

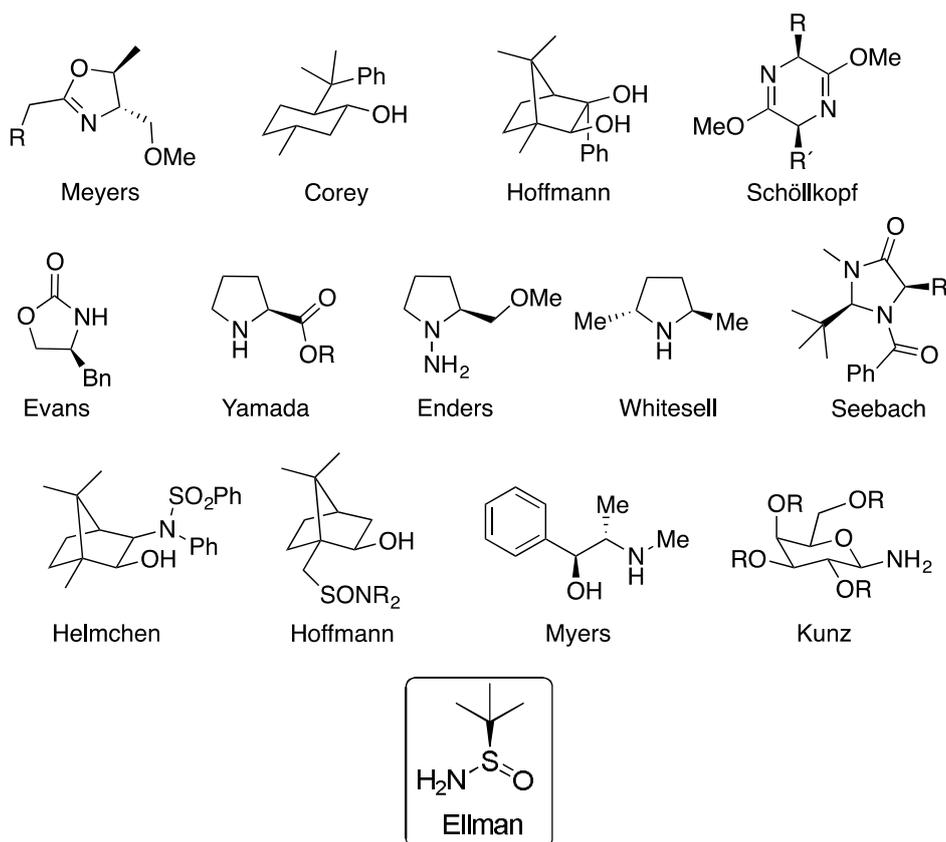


Figura 1.2

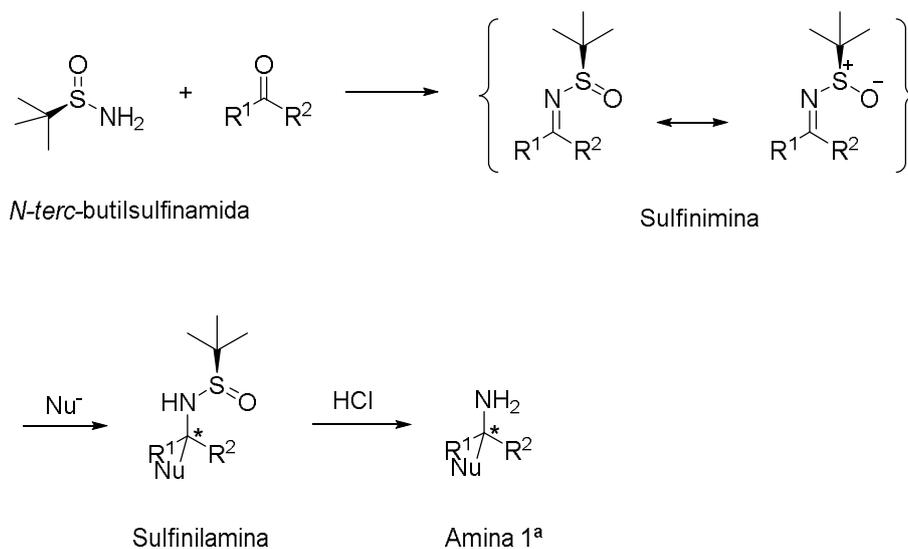
Uno de los métodos más versátiles para la síntesis asimétrica de aminas es la adición de nucleófilos a iminas. Sin embargo, las propiedades estéricas y electrónicas del sustituyente del nitrógeno de la imina juegan un papel importante para el desarrollo de esta metodología. Aunque numerosas iminas *N*-sustituidas son inestables y difíciles de almacenar, es posible acceder a compuestos estables si se modulan las propiedades electrónicas del sustituyente del nitrógeno. Así, las sulfiniliminas fueron introducidas por primera vez hace ya 40 años con la síntesis de las *p*-toluenosulfiniminas por Davis y colaboradores.²² Además de la estabilidad de estos compuestos, el grupo sulfinilo activa a la imina, y el azufre estereogénico proporciona selectividad diastereofacial en la adición de nucleófilos. Sin embargo, el grupo *p*-toluenosulfinilo presentaba limitaciones debido a la dificultad para la preparación de las sulfiniliminas²³ y, sobre todo, a la difícil eliminación del auxiliar quiral. En este

²² F. A. Davis, A.J. Friedman, E. W. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5000.

²³ Recientemente, Cid y colaboradores han desarrollado un método organocatalítico que permite superar esta limitación: S. Morales, F. G. Guijarro, J. L. García Ruano, M. B. Cid, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1082.

contexto, en 1997, Jonathan A. Ellman introdujo la metodología basada en las *terc*-butilsulfiniminas, describiendo la síntesis directa de *terc*-butilsulfinamida y eludiendo los problemas asociados a la preparación de las sulfiniliminas y a la posterior eliminación del auxiliar quiral.²⁴ Su utilización en síntesis asimétrica ha experimentado un gran crecimiento en las últimas décadas. Esto se debe a que las *N-terc*-butilsulfiniminas son intermedios quirales versátiles para la síntesis asimétrica de diversos tipos de aminas.²⁵ Así, *terc*-butilsulfinamida 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 naturales y la preparación de herramientas químicas para investigaciones biológicas.²⁶ Actualmente, se encuentra disponible en más de 100 casas comerciales a un precio asequible,²⁷ lo que ha sido determinante para su gran desarrollo.

Además del fácil acceso a *terc*-butilsulfinamida, la ruta sintética para la preparación de aminas a partir de ésta es sencilla, robusta y permite gran variabilidad (Esquema 1.3) lo que explica la popularidad de este auxiliar quiral.



Esquema 1.3

²⁴ 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.

²⁵ Para revisiones bibliográficas sobre *N-terc*-butilsulfinamida, véanse: a) G.-Q. Lin, M.-H. Xu, Y.-W. Zhong, X.-W. Sun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831; b) F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, A. Pérez-Luna, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162; c) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600; d) H.-C. Xu, S. Chowdhury, J. A. Ellman, *Nature Protocols* **2013**, *8*, 2271.

²⁶ 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.

²⁷ En la casa comercial AK Scientific, 1g por 15 dólares; 100g por 220 dólares.

Algunas de las características químicas que distinguen a *tert*-butilsulfinamida son las siguientes (Esquema 1.3):

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

De esta forma, *N-tert*-butanosulfinilamida permite, a través de adiciones 1,2, la obtención estereoselectiva de una amplia variedad de estructuras tales como aminas α -sustituidas, *syn*- y *anti*- 1,2-amino alcoholes, aminas α,α -disustituidas, y α - o β -aminoácidos o ésteres (Figura 1.3).²⁸

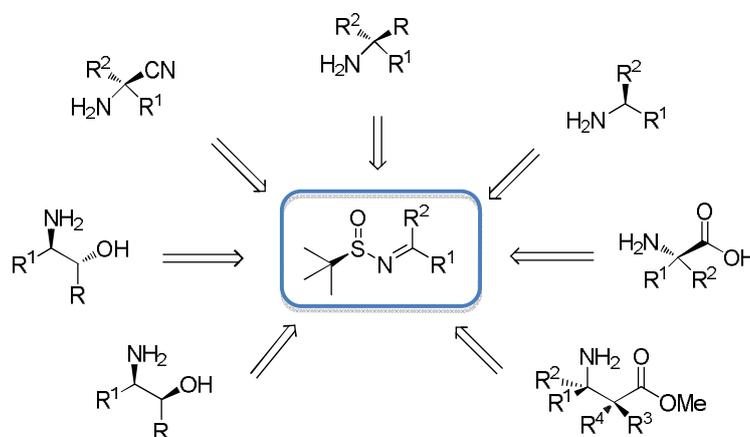


Figura 1.3

²⁸ M. T.Robak, M. A.Herbage, J. A.Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3600-3734.

Además, con el propósito de ampliar su utilidad en la catálisis asimétrica, *terc*-butilsulfonamida se ha incorporado dentro de ligandos quirales²⁹ y organocatalizadores,³⁰ debido a las oportunidades que proporciona la quiralidad basada en un azufre estereogénico.³¹ A esto se une su potencial para coordinar metales a través de los átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, además de su capacidad para participar en interacciones por enlace de hidrógeno.

1.2.3. La reacción de metátesis de olefinas

La reacción de metátesis de olefinas consiste en una redistribución de dos dobles enlaces C-C en presencia de complejos metal-carbeno, lo que da lugar a un intercambio de grupos alquilideno (Esquema 1.4).³² Esta reacción ha tenido un gran impacto en la formación de enlaces carbono-carbono a nivel de química industrial y ha sido ampliamente utilizada en la polimerización de olefinas, así como en la síntesis total de productos naturales.³³ Además, el hecho de que en los últimos años se haya desarrollado una serie de catalizadores muy activos, ha permitido que esta reacción

²⁹ a) T. D. Owens, F. J. Hollander, A. G. Oliver, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539; b) T. Tsujimoto, J. Ishihara, M. Horie, A. Murai, *Synlett* **2002**, 399; c) T. D. Owens, A. J. Souers, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3; d) L. B. Schenkel, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 545; e) K. L. Tan, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315; f) L. Zani, L. Eriksson, H. Adolfsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4655; g) H. Lai, Z. Huang, Q. Wu, Y. Qin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 283; h) Z. Lin, M. A. Celik, C. Fu, K. Harms, G. Frenking, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12602; i) Q. Chen, C. Chen, F. Guo, W. Xia, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6433.

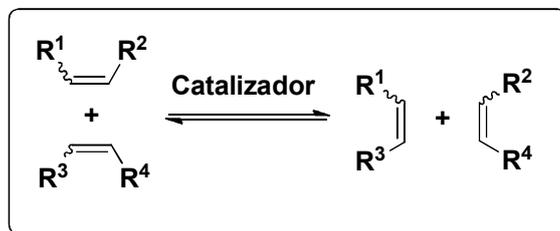
³⁰ a) D. Pei, Z. Wang, S. Wei, Y. Zhang, J. Sun. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5913; b) M. T. Robak, M. Trincado, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110; c) C. Wang, X. Wu, L. Zhou, J. Sun, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8789; d) D. Pei, Y. Zhang, S. Wei, M. Wang, J. Sun, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 619; e) H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *327*, 986; f) E. M. Beck, A. M. Hyde, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4260; g) M. Kumar, R. I. Kureshy, S. Saravanan, S. Verma, A. Jakhar, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2798.

³¹ M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133.

³² Para revisiones sobre metátesis, véase: a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. b) A. Fürstner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. c) R. H. Grubbs *In Handbook of Metathesis*, Wiley-VHC Verlag: Weinheim, **2003**. d) R. H. Grubbs, S. Chang *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. e) A. H. Hoveyda, S. J. Malcolmson, S. J. Meek, A. R. Zhugralin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 34. f) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746. g) S. P. Nolan, H. Clavier, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3305. h) S. Kress, S. Blechert, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4389. i) S. Kotha, M. K. Dipak, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397. k) A. Fürstner, *Science* **2013**, *341*, 1357. j) S. Fustero, A. Simón-Fuentes, P. Barrio, G. Haufe, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 871.

³³ Para una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el uso de reacciones de metátesis en la síntesis de productos naturales, véase: K. C. Nicolau, P. G. Bulger, D. Sarlah *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

tenga lugar en presencia de casi cualquier grupo funcional, lo que ha revolucionado sus aplicaciones en síntesis orgánica.



Esquema 1.4

Por otra parte, la reacción de metátesis no está limitada únicamente a alquenos, ya que existen ejemplos de metátesis con alquinos.³⁴

Atendiendo a las características de las olefinas que intervienen en el proceso y al tipo de transformación que tiene lugar se pueden clasificar en:

- a) Metátesis con cierre de anillo o *ring-closing metathesis* (RCM).³⁵
- b) Metátesis con apertura de anillo o *ring-opening metathesis* (ROM).³⁶
- c) Polimerización por metátesis con apertura de anillo o *ring opening metathesis polymerization* (ROMP).³⁷
- d) Polimerización por metátesis de dienos acíclicos o *acyclic diene polymerization* (ADMET)³⁷
- e) Metátesis cruzada o *cross metathesis* (CM)³²

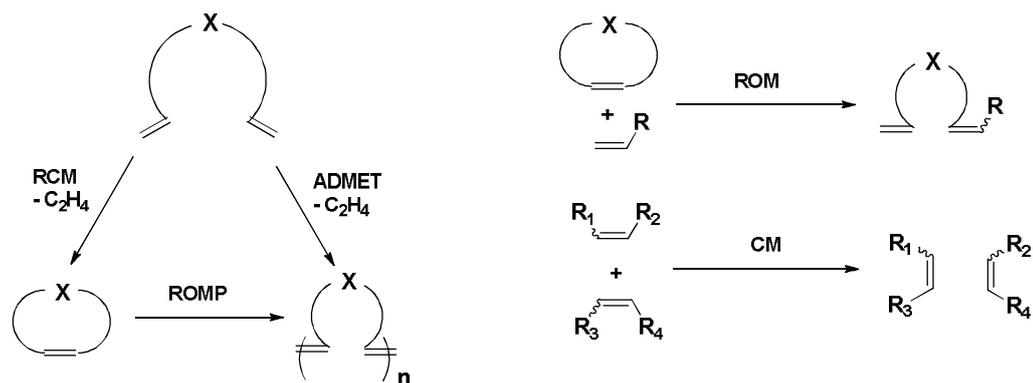
En el Esquema 1.5 se resumen estos procesos.

³⁴ J. Kuthanapillil, Z. Wei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8478

³⁵ Para revisiones sobre RCM vease: a) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. b) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2189. c) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963. d) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *1*, 371. e) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G.C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446.

³⁶ N. N. M. Nguyen, M. Leclere, N. Stagaitis, A. G. Fallis, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1684.

³⁷ M. R. Buchmeiser, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1563.



Esquema 1.5

En general, la reacción de metátesis está catalizada por complejos de metales de transición. Unos de los primeros sistemas catalíticos utilizados fueron mezclas de sales de metales de transición ($MoO_3/CoO/Al_2O_3$, $Re_2O_7/Me_4Sn/Al_2O_3$, WCl_6/Bu_4Sn , o $WOCl_4/EtAlCl_2$) pero, debido a las dificultades en el control de las reacciones y a la incompatibilidad con numerosos grupos funcionales, los esfuerzos posteriores se orientaron hacia el diseño de catalizadores más definidos. En este sentido, merecieron especial atención los que poseían estructuras de carbenos metálicos. Entre los más efectivos y versátiles se encuentran los complejos de molibdeno y wolframio desarrollados por Schrock, y los de rutenio, descritos inicialmente por Grubbs. Con la introducción del catalizador de molibdeno de Schrock, en 1990, se amplió el alcance de la reacción de metátesis, como consecuencia de la elevada actividad que mostraba y al amplio abanico de grupos funcionales tolerados.³⁸ Sin embargo, la sensibilidad del molibdeno al oxígeno, a la humedad y a los grupos polares seguía suponiendo un inconveniente. Estos problemas pudieron ser minimizados con la aparición de los complejos de rutenio de Grubbs³⁹ en 1992 que, posteriormente, fueron perfeccionados apareciendo una segunda generación de catalizadores más activos y tolerantes⁴⁰ (Figura 1.4).

³⁸ R. R. Schrock, J.S. Murdzek, G.C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. J. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

³⁹ S. T. Nguyen, L. K. Johson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.

⁴⁰ a) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247. b) J. P. Morgan, R. H. Grubbs *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3153. c) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791. d) S. B. Garber, J.S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

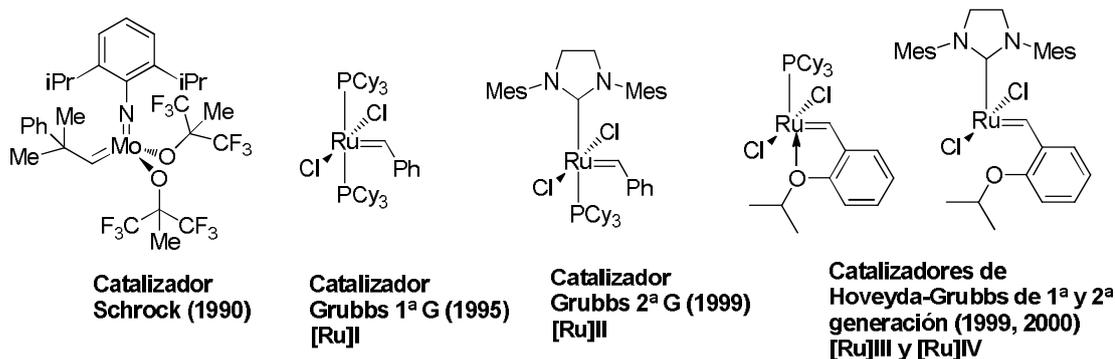
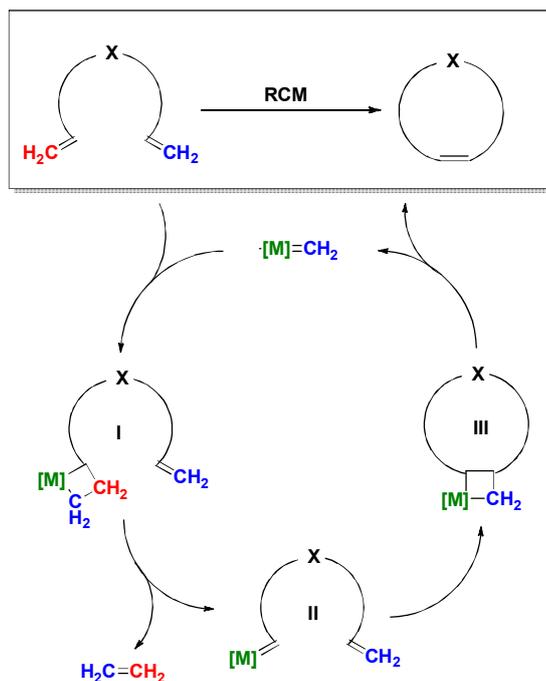


Figura 1.4

Los catalizadores de segunda generación permiten, al igual que el de molibdeno, la formación de olefinas tetrasustituídas. Son también muy estables frente al oxígeno, a la humedad y a las altas temperaturas, además de tolerar distintos tipos de grupos funcionales. A pesar de que ocasionalmente son incompatibles con grupos funcionales básicos, como aminas o nitrilos, y otras agrupaciones con azufre, su elevada efectividad y estabilidad lo han convertido en los más utilizados actualmente.

El mecanismo generalmente aceptado para la metátesis de alquenos se debe a Hérisson y Chauvin⁴¹ quienes, en 1971, propusieron la formación de metalocarbenos como iniciadores y propagadores del ciclo catalítico. En el caso de *RCM*, la reacción comienza con la formación de un metalaciclobutano **I** por adición [2+2] del catalizador al enlace π menos impedido estéricamente del dieno (Esquema 1.10). A continuación se produce una ciclorreversión que libera la olefina de bajo peso molecular, generalmente etileno, y se forma un nuevo complejo metal carbeno **II**. Una nueva cicloadición [2+2], en este caso intramolecular, conduce al metalaciclobutano **III**. Finalmente se produce una última ciclorreversión que genera el catalizador y proporciona la olefina cíclica.

⁴¹ J. P. Hérisson, Y. Chauvin *Makromol Chem.*, **1971**, 141, 161.



Esquema 1.10

1.2.4. La estructura de tetrahidronaftaleno en moléculas bioactivas.

Existe un conjunto de estructuras que, desde hace unas décadas, se consideran privilegiadas por encontrarse con mayor frecuencia en moléculas bioactivas. Esta característica hace que sean muy estudiadas por la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos fármacos. Algunos ejemplos son las diazepinas, isoquinolinas y dihidropiridinas. También el esqueleto de tetrahidronaftaleno⁴² constituye un importante *building block* en la síntesis de compuestos terapéuticamente importantes, ya que está presente en numerosas moléculas bioactivas, como *podofiloxina*,⁴³ *dihidrexidina*,⁴⁴ *pentazocina*,⁴⁵ *afanorfina*,⁴⁶ *morfina*,⁴⁷ *WS-5*⁴⁸ o *sertralina*⁴⁹ (Figura 1.5).

⁴² a) S. E. Snyder, F. A. Aviles-Garay, R. Chakraborti, D. E. Nichols, V. J. Watts, R. B. Mailman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2395; b) K. Kim, Y. Guo, G. A. Sulikowski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6866; c) A. Kamal, N. L. Gayatri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3359.

⁴³ A. Kamal, N. L. Gayatri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3359.

⁴⁴ M. D. Schechter, *Psychopharmacology* **1995**, *119*, 79.

⁴⁵ C. A. Cecchi, G. Bacci, P. Battelli, D. Multinu, A. C. Signorini, M. Scheggi, F. Marchi, *Giornale italiano di cardiologia*, **1988**, *18*, 745.

⁴⁶ R. S. Grainger, E. J. Welsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5377

⁴⁷ D. F. Taber, T. D. Neubert, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416.

⁴⁸ B. Zhang, Z. Nikolovska-Coleska, Y. Zhang, L. Bai, S. Qiu, C.-Y. Yang, H. Sun, S. Wang, Y. Wu, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7352.

⁴⁹ R. M. A. Hirschfeld, *Depress. Anxiety* **2000**, *11*, 139.

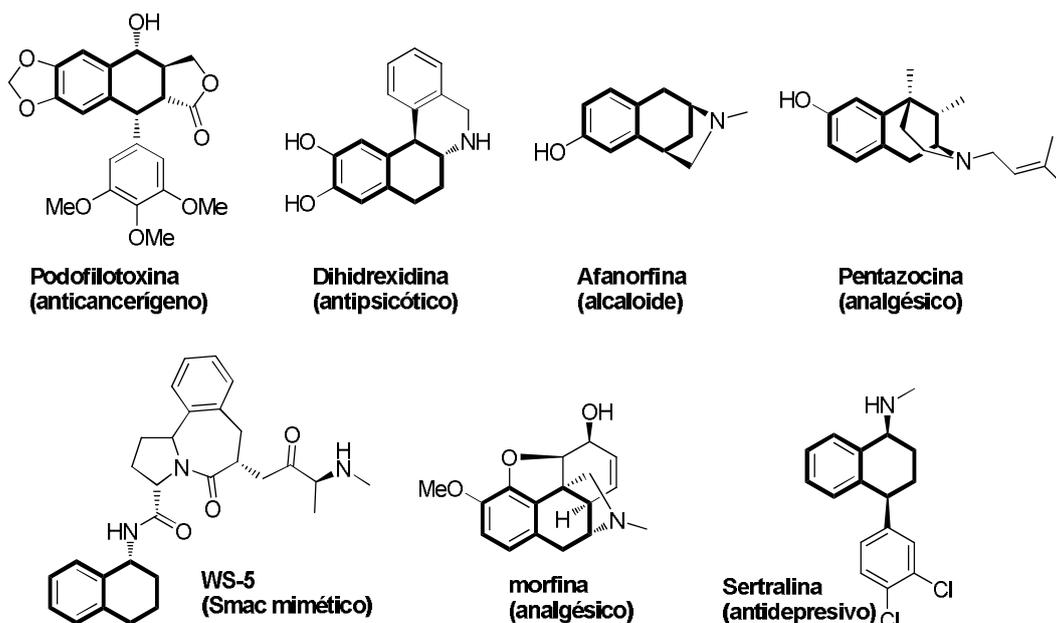


Figura 1.5

También se encuentra en fármacos con funciones tan dispares como agentes del sistema nervioso central,⁵⁰ antibióticos,⁵¹ inmunoreguladores,⁵² anticancerígenos⁵³ y antidepresivos como sertralina,⁵⁴ cuya síntesis se abordará en este Capítulo.

Sertralina (Figura 1.6) (comercializada como Zoloft, Altruline, Ariale, Sertex o Besitrán) es un antidepresivo perteneciente al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que fue introducido en el mercado por *Pfizer* en 1991. Los ISRS⁵⁵ son una clase de compuestos típicamente usados como antidepresivos en el tratamiento de cuadros depresivos, trastornos de ansiedad, y algunos trastornos de personalidad. Se cree que los ISRS incrementan los niveles extracelulares del neurotransmisor serotonina al inhibir su recaptación hacia la célula presináptica, por lo

⁵⁰ W.M. Welch, A. R. Kraska, R. Sarges, B. K. Koe, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1508. b) S. D. Wyrick, R. G. Booth, A. M. Myers, C. E. Owens, N. S. Kula, R. J. Baldessarini, A. T. McPhail, R. B. Mailman, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2542. c) A. M. Johansson, L.-E. Arvidsson, U. Hacksell, J. L. G. Nilsson, K. Svensson, A. Carlsson, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 602. d) S. E. Snyder, F. A. Aviles-Garay, R. Chakraborti, D. E. Nichols, V. J. Watts, R. B. Mailman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2395. e) R. Perrone, F. Berardi, N. A. Colabufo, M. Leopoldo, V. Tortorella, F. Fiorentini, V. Olgianti, A. Ghiglieri, S. Govoni, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 942. f) J. S. O New, J. P. Yevich, M. S. Eison, D. P. Taylor, A. S. Eison, L. A. Riblet, C. P. Vander-Maelen, D. L. Temple Jr, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1476. g) K. O. Hallinan, T. Honda, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12211.

⁵¹ a) A. Sobti, K. Kim, G. A. Sulikowski, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6. b) F. A. Davis, C. Clark, A. Kumar, B-C. Chan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1184.

⁵² M. Saito, Y. Kayama, T. Watanabe, H. Fukushima, T. Hara, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1364.

⁵³ T. Kaneko, H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 517. b) A. Kamal, N. L. Gayatri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3359.

⁵⁴ W. M. Welch, A. R. Kraska, R. Sarges, B. K. Koe, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1508

⁵⁵ D. H. Barlow, V. M. Durand, (2009). «Chapter 7: Mood Disorders and Suicide». *Abnormal Psychology: An Integrative Approach* (Fifth edición). Belmont, CA: Wadsworth Cengage Learning. p. 239.

que aumenta la cantidad de serotonina en la hendidura sináptica disponible para unirse al receptor postsináptico.

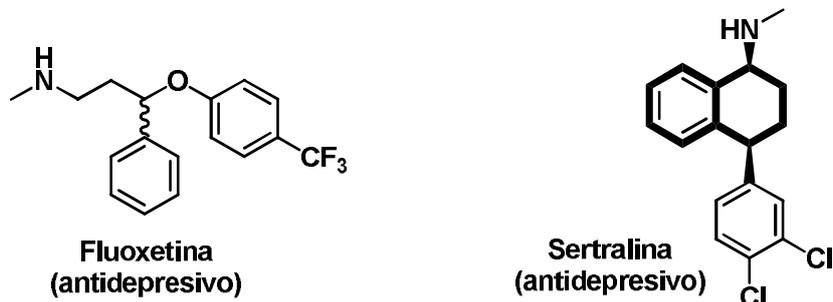


Figura 1.6

El antidepresivo Sertralina se prescribe, principalmente, para la depresión en pacientes adultos ambulatorios, para el trastorno obsesivo-compulsivo, para el trastorno de pánico, y para la fobia social, tanto en adultos como en niños. En 2013, fue el segundo antidepresivo más prescrito en el mercado minorista de Estados Unidos, con 37 millones de recetas.⁵⁶

Las diferencias con otros antidepresivos más nuevos son sutiles y, en su mayoría, se limitan a los efectos secundarios. La evidencia sugiere que sertralina podría funcionar mejor que fluoxetina (Prozac) en algunos subtipos de depresión (Figura 1.6).⁵⁷ El tratamiento del trastorno de pánico con sertralina resulta en una disminución en el número de ataques y en una mejor calidad de vida.⁴⁹, sertralina también es eficaz para el tratamiento de la fobia social y del trastorno de estrés postraumático.⁵⁸

⁵⁶ J. M. Grohol, *Top 25 Psychiatric Medication Prescriptions 2013*. *Psych Central* (9 de octubre de 2013).

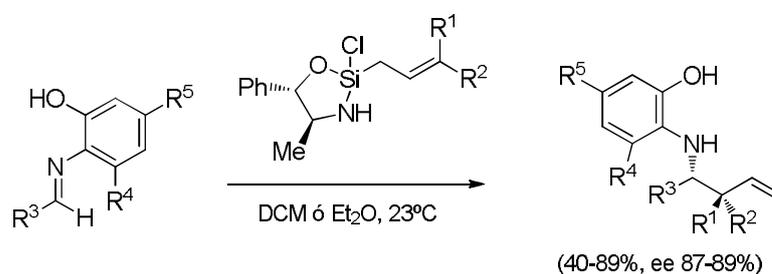
⁵⁷ M. F. Flament, R. M. Lane, R. Zhu, Z. Ying, *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1999**, *14*, 259.

⁵⁸ a) R. A. Hansen, B. N. Gaynes, G. Gartlehner, C. G. Moore, R. Tiwari, K. N. Lohr *Int. Clin. Psychopharmacol.* **2008**, *23*, 170. b) B. V. Watts, P. P. Schnurr, L. Mayo, Y. Young-Xu, W. B. Weeks, M. J. Friedman *J. Clin. Psychiatry* **2013**, *74*, 541.

1.3. Antecedentes.

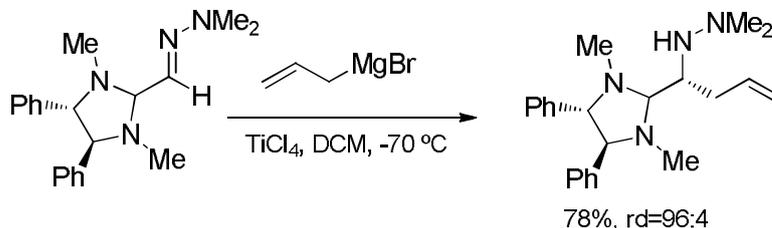
1.3.1. La alilación asimétrica de iminas: Síntesis de alilaminas quirales.

Se han descrito algunos ejemplos de alilaminación asimétrica de iminas con nucleófilos alílicos quirales, sobre todo con derivados de boro, silicio y titanio, en los que el centro metálico está unido covalentemente a ligandos quirales. Un ejemplo de esta metodología fue descrita por el grupo de Leighton, quienes llevaron a cabo la alilación de aldiminas derivadas de *orto*-aminofenol con alilsilanos derivados de aminoalcoholes quirales fácilmente accesibles, como pseudoefedrina (Esquema 1.6),⁵⁹ observándose una buena inducción asimétrica, en general.



Esquema 1.6

Por otra parte, la metodología basada en la estereoselectividad inducida por un auxiliar quiral permite la introducción de éste en el átomo de nitrógeno o en el átomo de carbono imínico. Un ejemplo de este segundo caso es el que describió el grupo de Alexakis, quienes adicionaron bromuro de alilmagnesio a una hidrazona quiral derivada de glioxal, en presencia de TiCl_4 , utilizando una imidazolina C2 simétrica como auxiliar quiral. El proceso transcurrió con buen rendimiento químico y una excelente diastereoselectividad (Esquema 1.7).⁶⁰

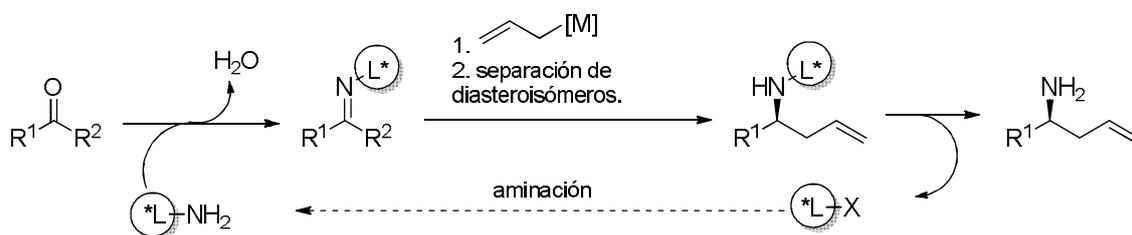


Esquema 1.7

⁵⁹ F. M. A. Rabbat, S. C. Valdez, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6119.

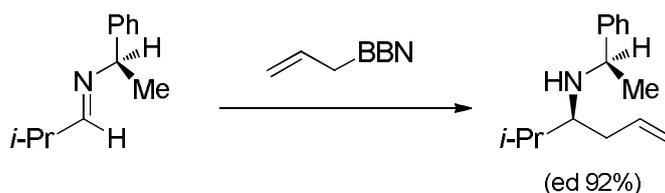
⁶⁰ A. Alexakis, N. Lensen, J. -P. Tranchier, P. Mangeney, J. Feneu-Dupont, J. P. Decrercq, *Synthesis*, **1995**, 1038.

Sin embargo, la metodología más extendida para la alilación estereoselectiva de iminas es la utilización de auxiliares quirales unidos a nitrógeno. La preparación de estas iminas se lleva a cabo fácilmente por condensación de los correspondientes compuestos carbonílicos con aminas quirales que, normalmente, son asequibles comercialmente. Al igual que ocurre con otros auxiliares quirales, los productos de alilación obtenidos son diastereoisómeros, que pueden ser separados por cristalización o por métodos cromatográficos convencionales. Esto último permite acceder a productos enantioenriquecidos, aun cuando la diastereoselectividad de la reacción no sea muy elevada, confiriendo una gran aplicabilidad a esta metodología (Esquema 1.7).



Esquema 1.7

Uno de los primeros trabajos publicados en este campo fue desarrollado por el grupo de Yamamoto, quienes llevaron a cabo la alilación de iminas quirales resultantes de la condensación de 1-feniletanamina quiral con diferentes aldehídos.⁶¹ En general, se observaron elevadas diastereoselectividades cuando se utilizaron alilboranos voluminosos, como el 9-alil-9-borabicyclononano (Esquema 1.8).



Esquema 1.8

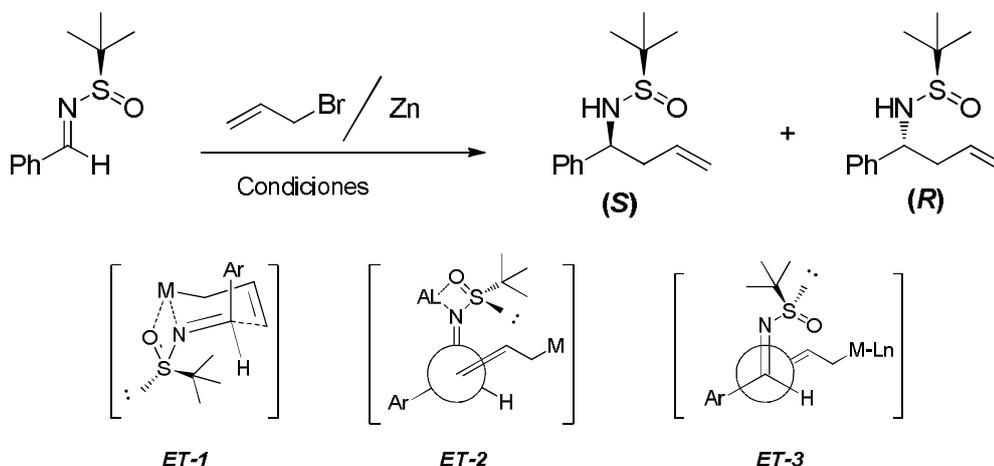
Un método eficiente y práctico de síntesis de aminas homoalílicas quirales, basado en el uso de bromuro de alilzinc e iminas portadoras del auxiliar quiral de Ellman, permite controlar la configuración del estereocentro generado en función del aditivo utilizado (Tabla 1.1).⁶² Dado que ambos enantiómeros del auxiliar quiral son

⁶¹ Y. Yamamoto, S. Nishii, K. Maruyama, T. Komatsu, W. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7778.

⁶² X.W. Sun, M.H. Xu, G.Q. Lin *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4979

comercialmente disponibles, esta alilación estereodivergente tiene un interés más mecanístico que práctico.

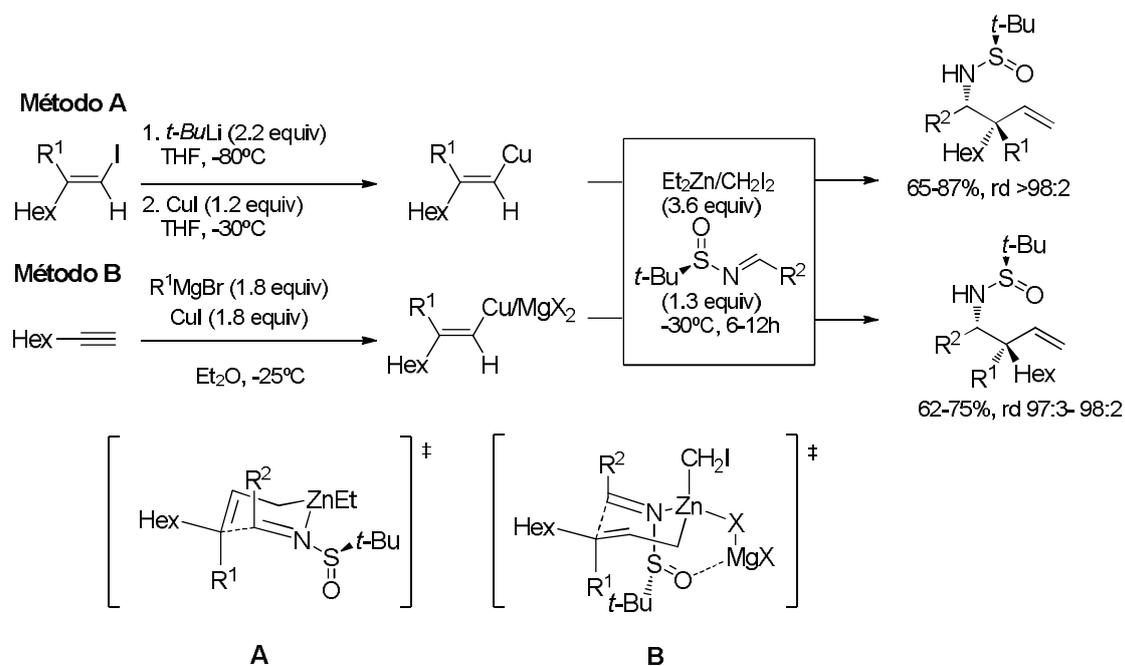
Tabla 1.1



Entrada	Disolv.	Zn (equiv)	Aditivo	Tiempo (h)	Rend. (%)	rd (S:R)
1	THF	1.5	-	0.5	99	90:10
2	THF	1.5	In(OTf) ₃ (1.1 equiv)	12	73	99:1
3	THF	2.0	HMPA (2.0 equiv)	1	99	53:47
4	DMF	2.0	-	1	99	38:62
5	DMF	2.0	TMEDA (2.0 equiv)	12	98	16:84
6	DMSO	2.0	-	4	98	32:68
7	HMPA	2.0	H ₂ O (10 μL)	12	97	1:99

De los resultados se deduce que, sin aditivo, se obtiene el producto de configuración *S* a través del ET cíclico (*ET-1*) (Tabla 1.1, entrada 1). Por otra parte, la adición de un ácido de Lewis da lugar al mismo enantiómero, si bien, en este caso, se explica mediante el (*ET-2*) (Tabla 1.1, entrada 2). En cambio, la adición de un aditivo muy coordinante, como H₂O en HMPA, favorece un ET abierto como (*ET-3*) (Tabla 1.1, entrada 7), que conduce al enantiómero *R*.

Se pueden generar también reactivos de alilzinc a partir de especies de vinilcobre obtenidas a partir de yoduros vinílicos tras reacción con un carbenoide de zinc, preparado *in situ* con dietilzinc y diyodometano (Esquema 1.7, Método A).⁶³ La reacción de la especie así generada con *N-terc*-butilsulfinilaldiminas a -30°C dio lugar a la formación de las correspondientes aminas homoalílicas con excelentes rendimientos y diastereoselectividades, aunque sólo con iminas aromáticas. Por otro lado, la generación del reactivo de cobre en presencia de MgX_2 (Método B) y su posterior tratamiento con el mismo carbenoide de zinc proporcionó, tras reacción con diferentes *terc*-butilsulfiniliminas, los productos de alilación con resultados similares, tanto con iminas alifáticas como aromáticas, aunque la configuración de las aminas obtenidas es, curiosamente, opuesta a la observada en el caso anterior. Para explicar esta diferencia en el transcurso estereoquímico de la reacción, los autores propusieron, en el primer caso (Método A), un estado de transición en el que la sulfinilimina adopta una conformación *s-cis*, situándose el par de electrones desapareados del nitrógeno y el enlace S=O en disposición antiperiplanar. Sin embargo, cuando la adición se realiza en presencia de MgX_2 (Método B), este ácido de Lewis se coordina al sulfinilo y al átomo de zinc (Esquema 1.9). Este modo de quelación estabiliza una conformación tipo *s-trans*, que da lugar al resultado estereoquímico observado.

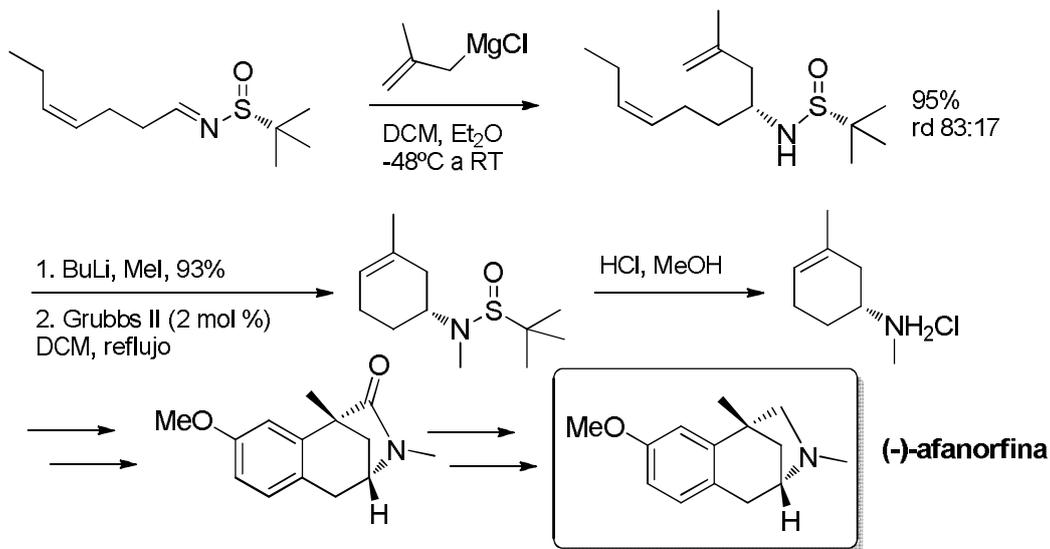


⁶³ G. Kolodney, G. Sklute, S. Perrone, P. Knochel, I. Marek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9291.

Esquema 1.9

Una de las estrategias utilizadas en la síntesis de aminas cíclicas homoalílicas es la combinación de alilación diastereoselectiva y RCM.

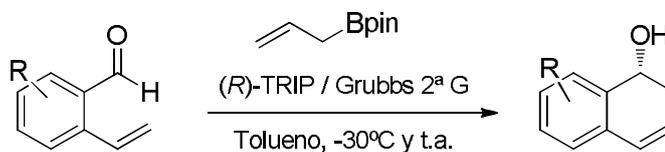
Uno de los ejemplos de la aplicabilidad de esta metodología fue la síntesis formal asimétrica del alcaloide natural (-)-afanorfina, que fue llevada a cabo por Grainger y Welsh (Esquema 1.10).⁶⁴



Esquema 1.10

Por otra parte, la metodología de la RCM ha sido aplicada por nuestro grupo de investigación a la síntesis de una variedad de compuestos, como:

a) Alcoholes homoalílicos cíclicos benzofusionados (Esquema 1.11),⁶⁵

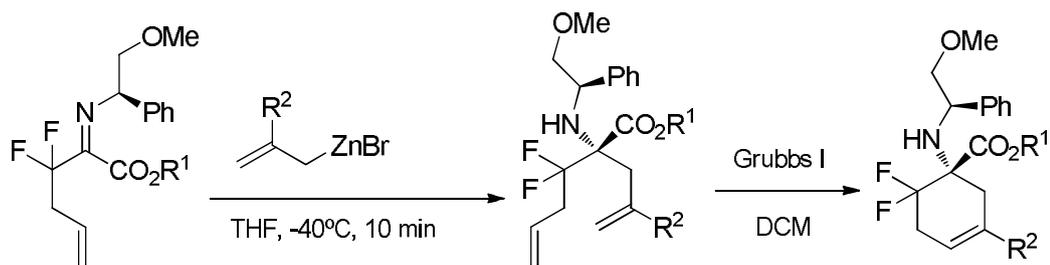


Esquema 1.11

⁶⁴ R. S. Grainger, E. J. Welsh, *Angew. Chem. Int.* **2007**, *46*, 5377.

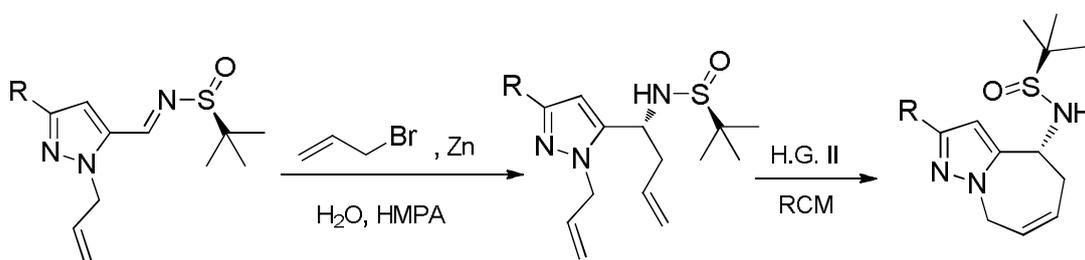
⁶⁵ S. Fustero, E. Rodríguez, R. Lázaro, L. Herrera, S. Catalán, P. Barrio, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1058

b) α -Aminoésteres fluorados (Esquema 1.12).⁶⁶



Esquema 1.12

c) Pirazolo-azepinas (Esquema 1.13).⁶⁷



Esquema 1.13

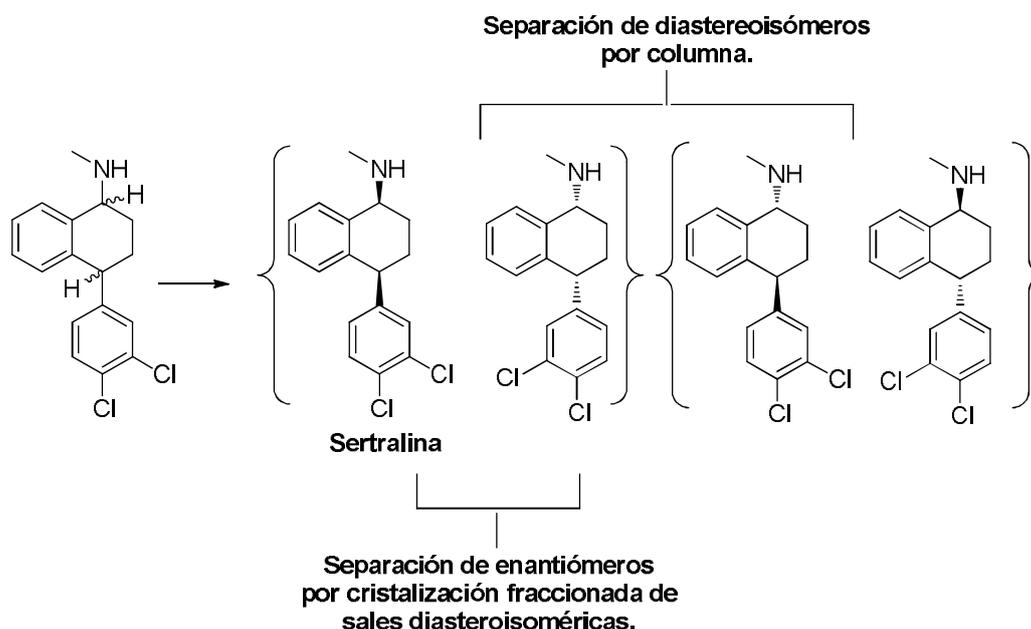
⁶⁶ S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, V. Rodrigo, C. del Pozo, J. F. Sanz-Cervera, A. Simón *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4129

⁶⁷ S. Fustero, R. Román, A. Asensio, M. A. Maestro, J. L. Aceña, A. Simón-Fuentes, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7164.

1.3.2. Síntesis de sertralina

A) Síntesis racémica

Welch y colaboradores⁶⁸ llevaron a cabo la síntesis no estereoselectiva de una serie de derivados relacionados con la estructura de sertralina. El acceso a cada uno de los enantiómeros de las diferentes mezclas se consiguió mediante la separación, en primer lugar, de los dos diastereoisómeros racémicos y posterior separación de los enantiómeros mediante cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas (Esquema 1.14).

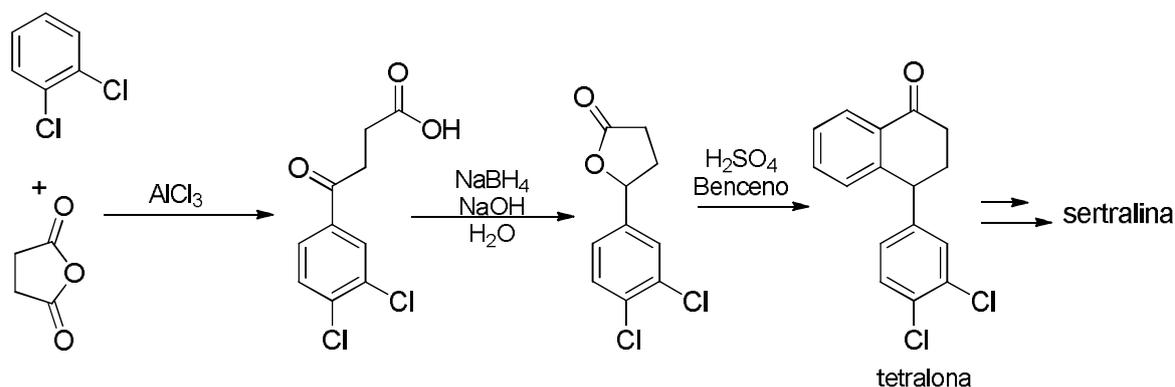


Esquema 1.14

Pocos años después, Quallich y colaboradores sintetizaron tetralona, precursor en la síntesis de sertralina, donde el paso clave era una doble acilación de Friedel-Crafts catalizada por un ácido prótico (H_2SO_4) (Esquema 1.15).⁶⁹

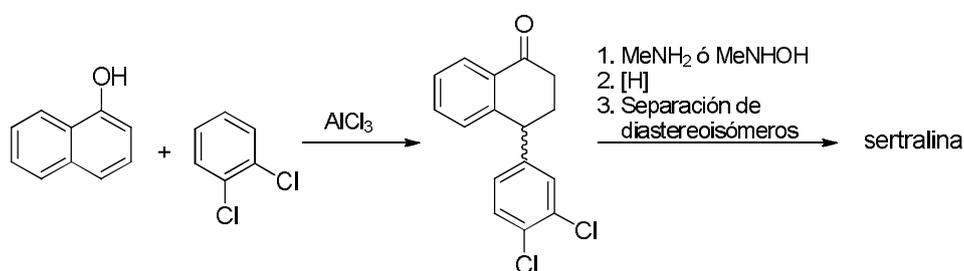
⁶⁸ W. M. Welch, A. R. Kraska, R. Sarges, B. K. Koe, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1508

⁶⁹ G. J. Quallich, M. T. Williams, R. C. Friedmann, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4971



Esquema 1.15

Un procedimiento análogo fue utilizado por Vukics y colaboradores⁷⁰ para la obtención de sertralina a escala industrial (Esquema 1.16).



Esquema 1.16

Basándose en la estrategia de la síntesis del intermedio tetralona se han desarrollado diversas síntesis estereoselectivas para la obtención de sertralina.

B) Síntesis estereoselectivas

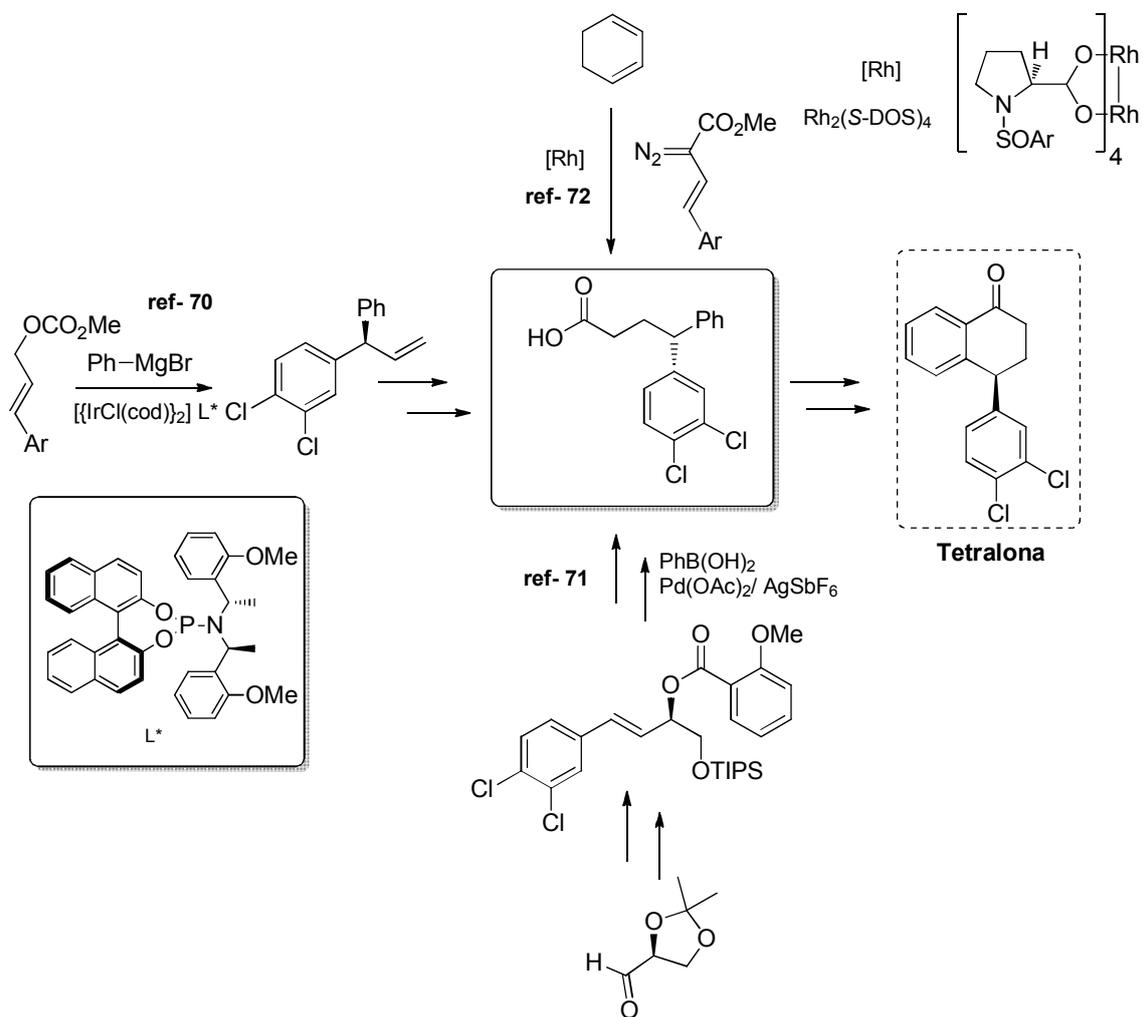
Los trabajos que se presentan en el Esquema 1.17 tienen en común la formación estereoselectiva de la estructura de tetralona mediante una reacción de Friedel Crafts intramolecular sobre un sustrato común, al que se accede por diferentes vías. Así, Alexakis utilizó como paso clave una alilación enantioselectiva con un complejo de Ir y un fosforimidito como ligando;⁷¹ mientras que Sawamura realizó un acoplamiento cruzado entre un benzoato alílico y un ácido fenilbóronico catalizado por paladio, que transcurre con total transferencia de la información quiral⁷² y, por último,

⁷⁰ K. Vukics, T. Fodor, J. Fisher, I. Fellegvári, S. Lévai, *Org. Process. Res. Dev.* **2002**, 6, 82.

⁷¹ D. Polet, X. Rathgeb, C. A. Falciola, J.B. Langlois, S. El Hajjaji, A. Alexakis *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1205

⁷² H. Ohmiya, Y. Makida, D. Li, M. Tanabe, M. Sawamura *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 879.

Davies llevó a cabo una inserción enantioselectiva de un carbeno en un enlace C-H catalizada por un complejo de Rh.⁷³

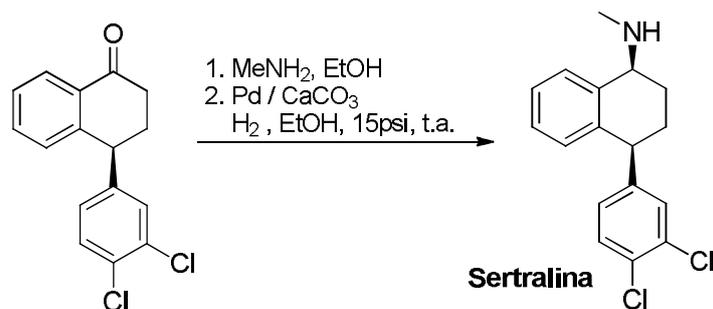


Esquema 1.17

La obtención de sertralina a partir de tetralona se llevó a cabo mediante una condensación con metilamina y posterior hidrogenación heterogénea (Esquema 1.18).⁷⁴

⁷³H. M. L. Davies, D. G. Stafford, T. Hansen *Org. Lett* **1999**, 1,233

⁷⁴J. G. Quallich, *Chirality* **2005**, 17, 120.



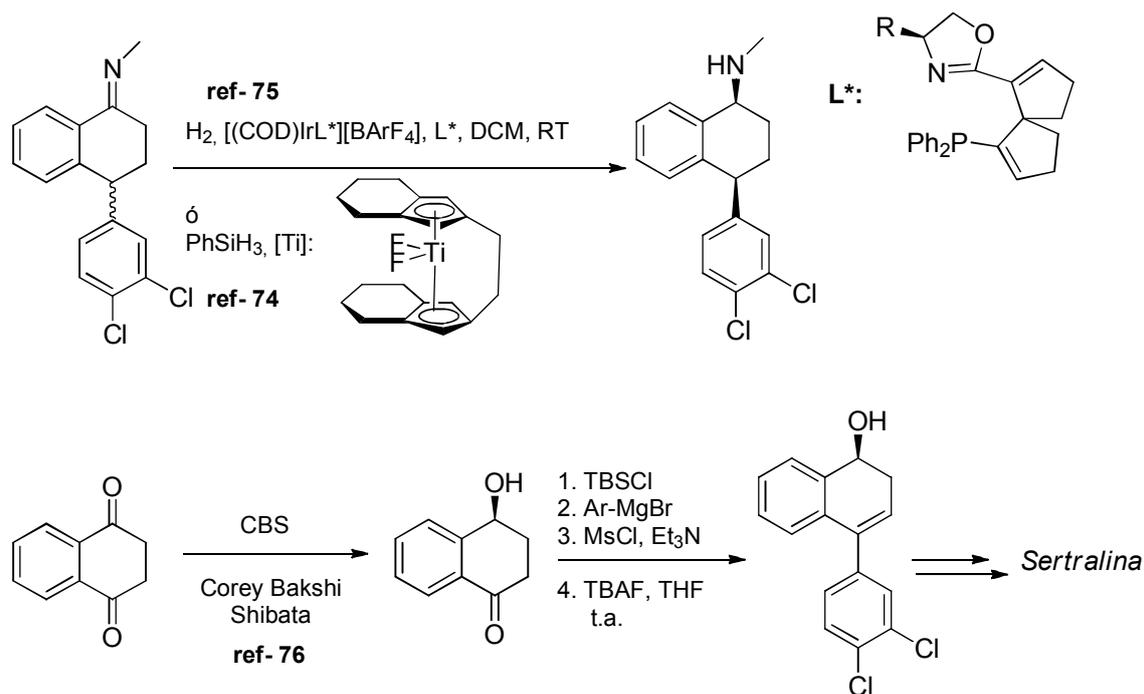
Esquema 1.18

Por otra parte, en 2000, Buchwald y Yun sintetizaron sertralina a través de una reducción asimétrica de la imina de tetralona utilizando un catalizador derivado de un titanoceno quirral, seguido de una resolución cinética (Esquema 1.24).⁷⁵ Unos años más tarde, Ding y colaboradores utilizaron un complejo de iridio y un ligando quirral para la misma reducción (Esquema 1.20).⁷⁶ Por último, en 2010, se describió una nueva metodología en la que la quiralidad de la molécula se inducía a través de una monorreducción enantioselectiva para, posteriormente, incorporar el residuo de diclorobenceno mediante la adición del correspondiente magnesiano, si bien era necesaria una secuencia de protección y desprotección del grupo hidroxilo seguida de una reacción de eliminación a través del mesilato (Esquema 1.19).⁷⁷

⁷⁵ J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 767.

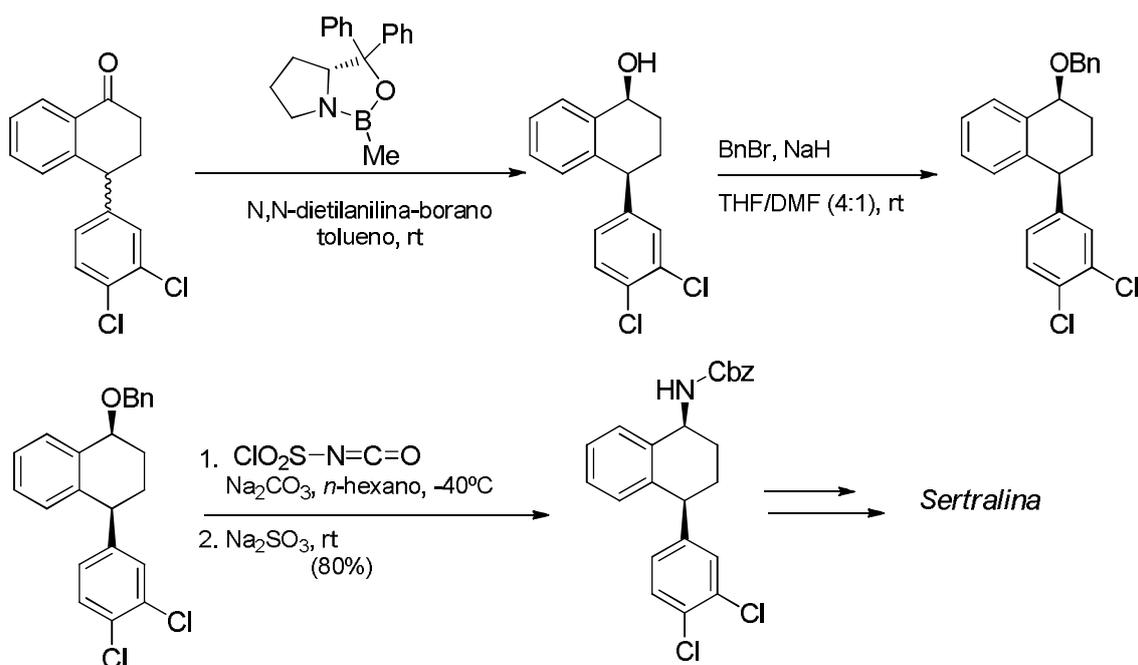
⁷⁶ Z. Han, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem. Int.* **2009**, *48*, 5345.

⁷⁷ A. E. García, S. Ouizem, X. Cheng, P. Romanens, E. P. Kündig, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2306.



Esquema 1.19

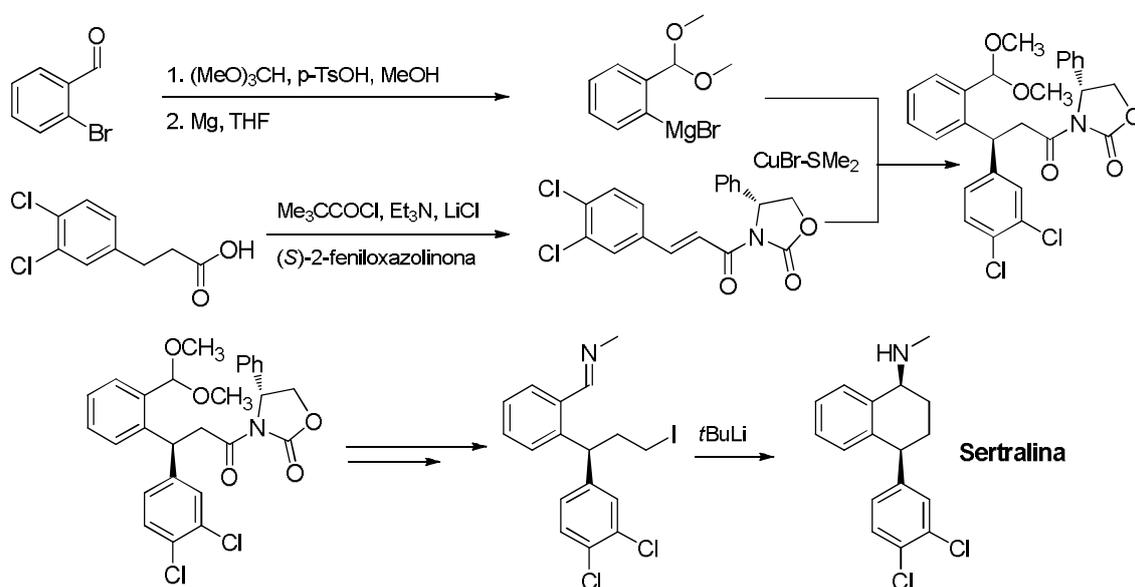
Una modificación de la estrategia sintética consiste en introducir el grupo metilamino a partir del correspondiente alcohol sin pasar por tetralona. Para ello, Jung y colaboradores utilizaron una metodología consistente en el uso del clorosulfonilisocianato para convertir alcoholes bencílicos en las correspondientes aminas protegidas con Cbz (Esquema 1.20).⁷⁸



⁷⁸ S. H. Lee, I. S. Kim, Q. R. Li, G. R. Dong, L. S. Jeong, Y. H. Jung, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10011.

Esquema 1.20

Reamer y Chen⁷⁹ siguieron una estrategia distinta. Para ello, llevaron a cabo una adición estereoselectiva 1,4 del magnesiano derivado del dimetilacetal de *o*-bromobenzaldehído a una amida α,β -insaturada derivada de (*S*)-oxazolidinona que incorporaba el resto de diclorobenceno. De esta manera generaron uno de los estereocentros. El segundo estereocentro se originó tras una adición nucleofílica intramolecular diastereoselectiva a la metilimina por parte del organolítico correspondiente (Esquema 1.21). El resultado fue la obtención de sertralina.



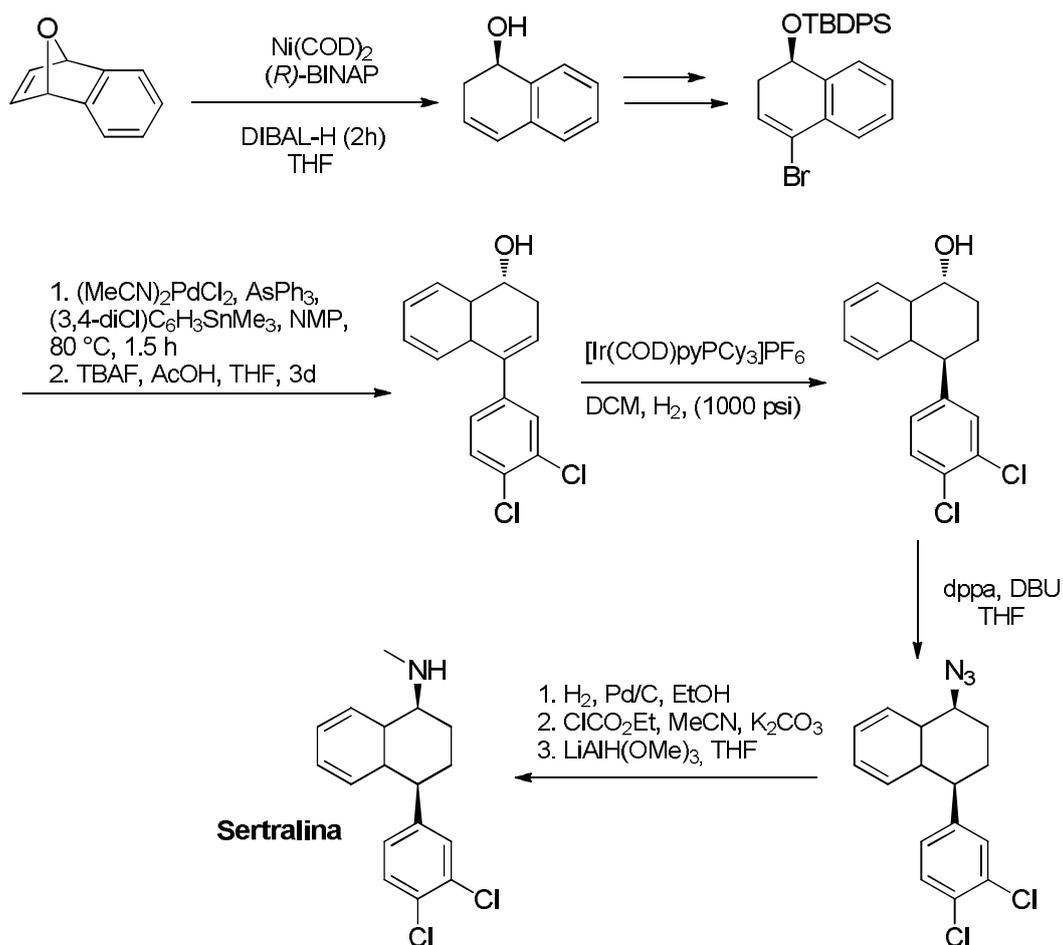
Esquema 1.21

Finalmente, Lautens y Rovis,⁸⁰ por una parte, y Chandrasekhar y Reddy,⁸¹ por otra, publicaron síntesis totales estereoselectivas de sertralina. Los dos primeros utilizaron su método de fragmentación/hidrometalación enantioselectiva (desimetrización) de alquenos oxabíclicos (Esquema 1.22) para obtener 1,2-dihidronaftol enantioméricamente enriquecido quien mediante una secuencia de varios pasos conducía a la molécula objetivo.

⁷⁹C. -Y. Chen, R. A. Reamer, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 293.

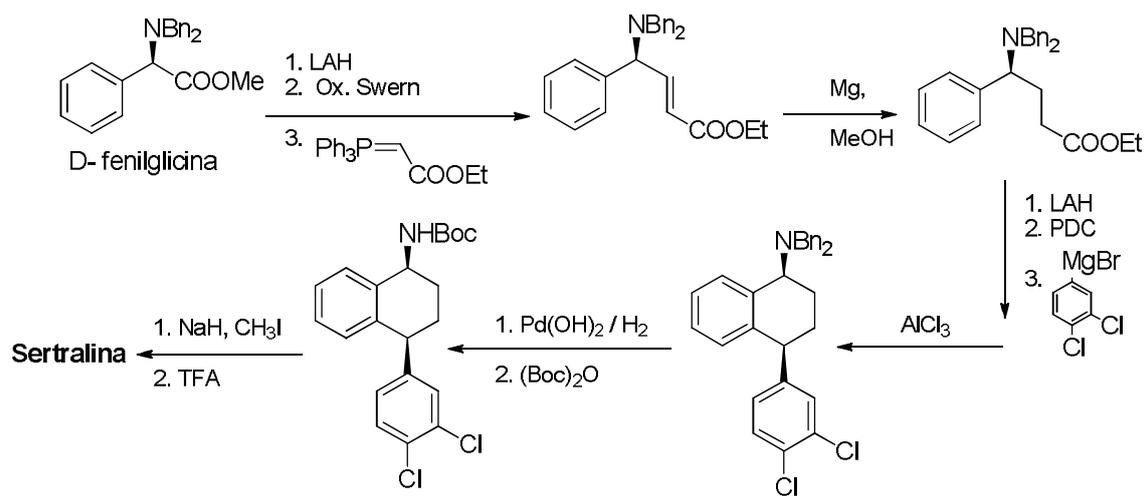
⁸⁰M. Lautens, T. Rovis *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8967.

⁸¹S. Chandrasekhar, M. V. Reddy, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1111.



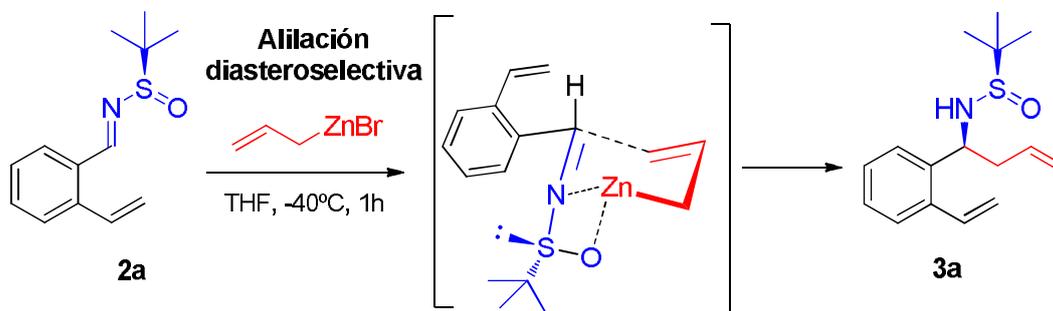
Esquema 1.22

Los segundos utilizaron el estereoisómero D de fenilglicina como compuesto de partida para la síntesis diastereoselectiva de sertralina (Esquema 1.23). El paso clave era una reacción de Friedel-Crafts diastereoselectiva para la formación del anillo de tetrahidronaftaleno.



Esquema 1.23

Asumimos la configuración absoluta *S* para el nuevo estereocentro formado, de acuerdo con el estado de transición cíclico de 6 miembros propuesto por Ellman (Esquema 1.26).⁸⁴

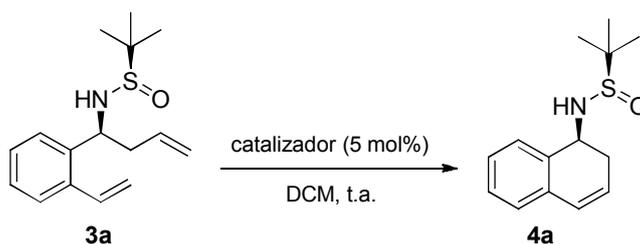


Esquema 1.26

1.4.3 Metátesis por cierre de anillo (RCM) de 3a.

Sobre el sustrato **3a** se realizó un estudio con distintos catalizadores de metátesis (Figura 1.5), en DCM a temperatura ambiente, obteniéndose los resultados que se recogen en la Tabla 1.2.

Tabla 1.2. Resultados del estudio de las condiciones de la reacción de RCM.



Entrada	[Catalizador]	Rend.(%)
1	[Ru]I	33
2	[Ru]II	96
3	[Ru]III	62
4	[Ru]IV	93

A la vista de los resultados se puede observar que tanto el catalizador [Ru]II, como [Ru]IV condujeron al producto de metátesis **4a** con excelentes rendimientos.⁸⁵

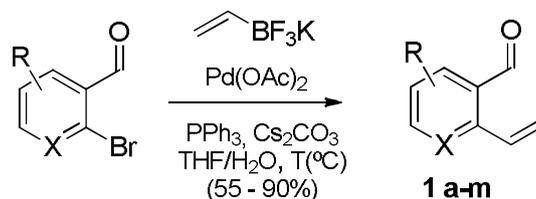
Una vez optimizada la secuencia condensación-alilación-metátesis sobre **1a** se procedió a estudiar el alcance de la reacción utilizando otros sustratos de partida.

⁸⁴ D. A. Cogan, G. Liu, J. Ellman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883

⁸⁵ R. S. Grainger, E. J. Welsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5377

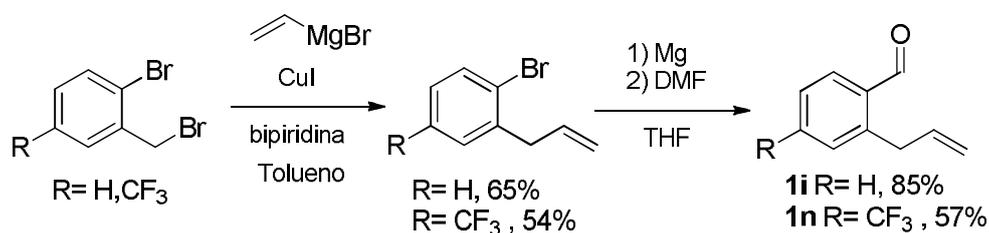
1.4.4 Estudio del alcance de reacción.

En primer lugar, se prepararon una serie de *orto*-vinilbenzaldehídos con diferente sustitución en el anillo de benceno, además de un derivado de piridina y otro de tiofeno (Esquema 1.27), mediante la reacción de Suzuki ya descrita anteriormente (Esquema 1.27).⁶⁵



Esquema 1.27

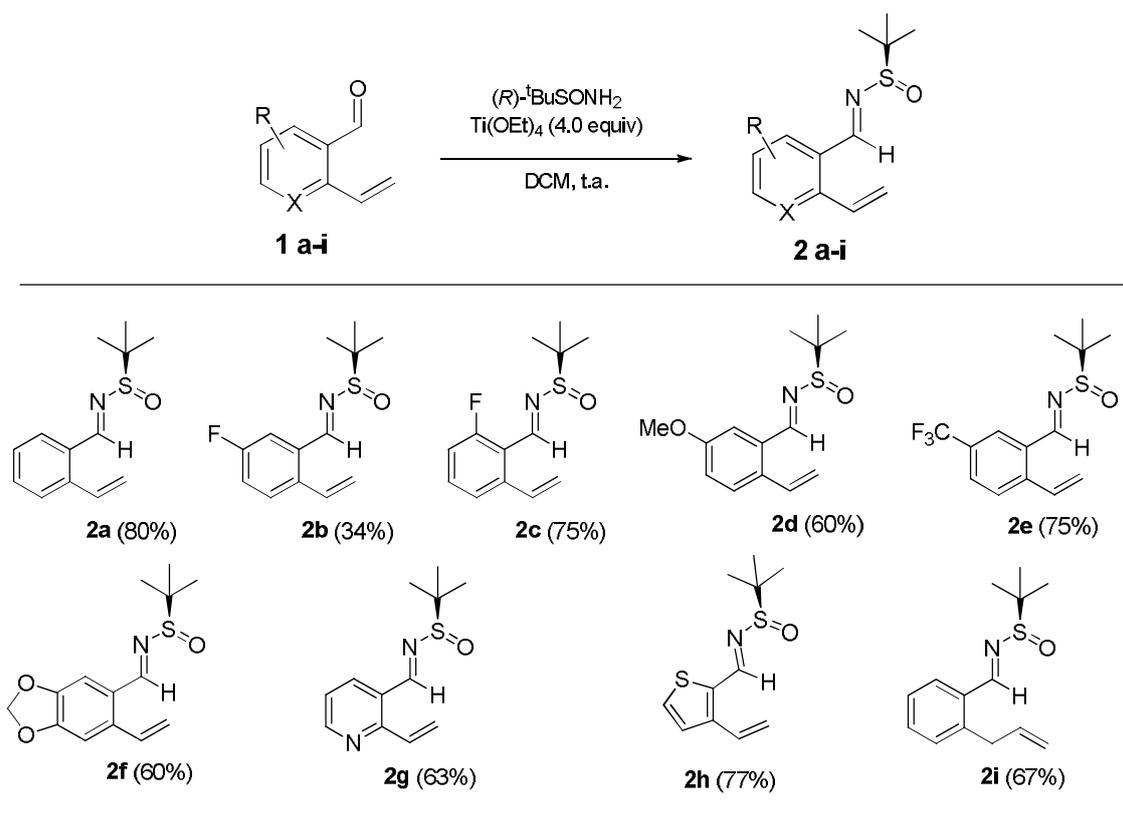
También se prepararon dos derivados alílicos **1i,n** mediante una secuencia sintética de dos pasos a partir de bromuro de *orto*-bromobencilo comercialmente disponible. En primer lugar, se llevó a cabo una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por cobre entre el sustrato de partida y el bromuro de vinil magnesio para, a continuación, hacer la formilación a través del magnesiano (Esquema 1.28).^{65, 86}



Esquema 1.28

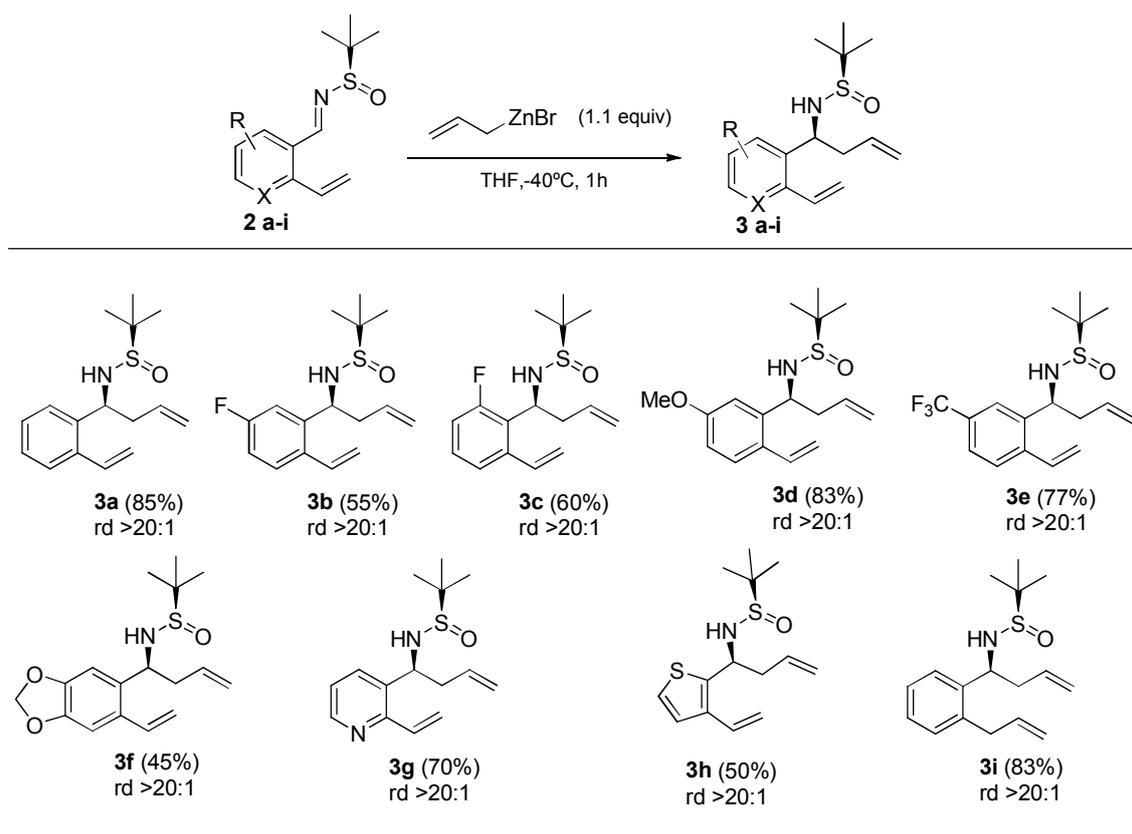
Las reacciones de condensación entre *terc*-butilsulfinilamina y los vinil(alil)benzaldehídos **1 a-i** dieron lugar a los derivados correspondientes con buenos rendimientos en general (60-80%), excepto para el caso de **1b** que sólo fue del 34% (Esquema 1.29).

⁸⁶ J. Knight, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 979.



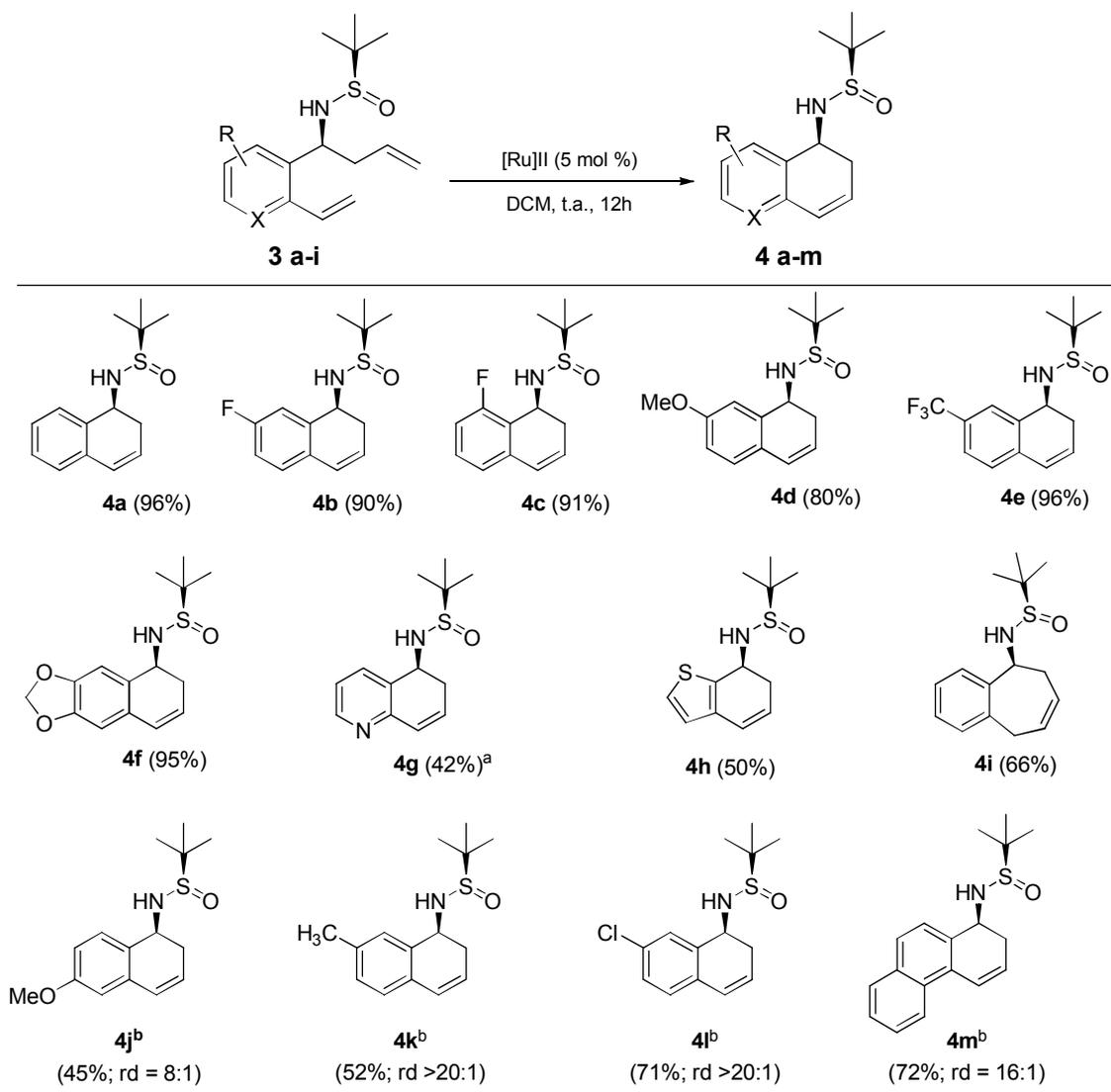
Esquema 1.29

La posterior reacción de alilación condujo a los productos **3a-i** con rendimientos entre moderados (45%; **3f**) y buenos (85%; **3a**), y completa diastereoselectividad (rd> 20:1) en todos los casos (Esquema 1.30).



Esquema 1.30

La posterior reacción de RCM, utilizando el catalizador de [Ru]II, dio lugar a los productos esperados (Esquema 1.31).



^a Con *p*-TSA a reflujo de DCM.

^b Rendimientos globales tras los tres pasos de reacción: condensación-alilación-RCM mediante una sola purificación.

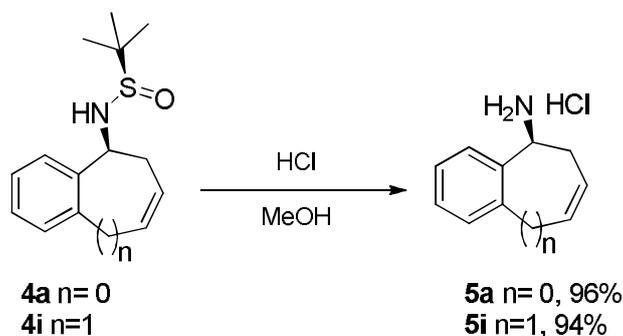
Esquema 1.31

Los derivados de piridina **4g**, de tiofeno **4h** y el producto de ciclación del *o*-alilo **4i**, se obtuvieron con moderados rendimientos químicos (42-66%); sin embargo, los **4e-4f** fueron elevados (80-96%). El derivado de piridina **3g** fue tratado con ácido *p*-toluensulfónico a reflujo de DCM para formar la correspondiente sal de piridinio y así evitar el posible efecto del nitrógeno sobre el catalizador.

Por otra parte los compuestos **4j-m** se obtuvieron a partir de sus correspondientes *o*-vinilbenzaldehídos **1j-m** sin purificación de los intermedios **2j-m** y **3j-m**. A pesar de ello, los rendimientos químicos globales de los tres pasos de reacción

fueron buenos. En los casos en que se formó también el diastereoisómero minoritario (**4j,m**), ambos isómeros pudieron ser separados mediante cromatografía en columna.

A continuación, se comprobó la facilidad de eliminación del auxiliar quiral sobre los derivados **4a** y **4i**, mediante un tratamiento de HCl en MeOH obteniéndose un rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 1.32).



Esquema 1.32

1.4.5 Reacción *one-pot*.

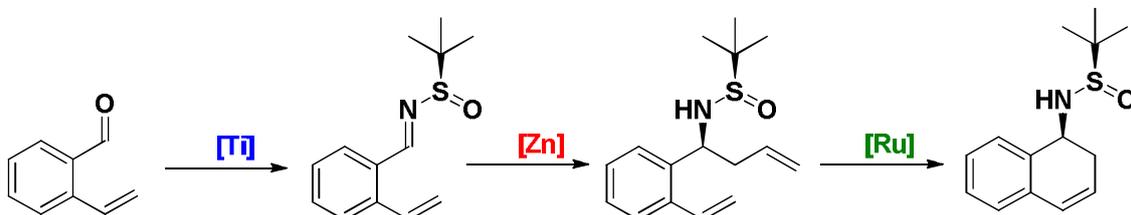
Uno de los mayores retos del siglo XXI es la creación de un futuro sostenible donde el papel de la química es fundamental. A raíz de la creciente preocupación por el medio ambiente ha surgido el concepto de Química Sostenible o Química Verde, cuyo principio fundamental es el diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y la producción de sustancias peligrosas para el medio ambiente o la salud humana.⁸⁷ En este contexto, “la síntesis ideal” de un compuesto dado debería llevarse a cabo en una sola operación sintética con un rendimiento del 100%, a partir de sustancias de partida asequibles y sin generar residuos. Aunque es una visión idealista de la síntesis perfecta, a raíz de esta idea han surgido las denominadas reacciones “*one-pot*” que son una herramienta muy eficaz en la química sintética permitiendo más de una reacción química en un mismo matraz y realizando una única etapa de aislamiento y purificación. Estas reacciones presentan varias ventajas, no sólo en el método de operación, la cantidad de energía consumida y las pérdidas de rendimiento asociadas con el aislamiento y purificación de intermedios en las secuencias de reacciones de varios pasos, sino también en aspectos económicos y

⁸⁷ P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686.

medioambientales, ya que los costes y la toxicidad de los disolventes, así como los residuos generados, se ven reducidos notablemente.

Tras estudiar el alcance de la síntesis asimétrica de las aminas cíclicas homoalílicas **4** nos propusimos llevar a cabo su síntesis a través de un proceso *one-pot* mediante las adiciones consecutivas de los diferentes reactivos. Varios hechos experimentales avalaban la propuesta.

- ✓ Se ha descrito la compatibilidad de los alcóxidos de Ti tanto con los catalizadores de metátesis de Ru⁸⁸ como con los reactivos organocíclicos.⁸⁹ Sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha estudiado la compatibilidad entre especies organocíclicas y catalizadores de metátesis de Ru (Esquema 1.34).
- ✓ También se conocen ejemplos de las 3 etapas en disolventes como THF y DCM.⁹⁰
- ✓ Estas etapas de reacción son limpias y de conversión alta, por lo que no se producen subproductos que más tarde pueda interferir con el siguiente paso de reacción.



Esquema 1.34.

Por tanto, nuestro siguiente objetivo fue el estudio de la compatibilidad entre las diferentes especies metálicas empleadas.

En primer lugar, se estudió la secuencia alilación-RCM en un proceso *one-pot* con el fin de establecer la compatibilidad entre distintas especies alil-metal y el

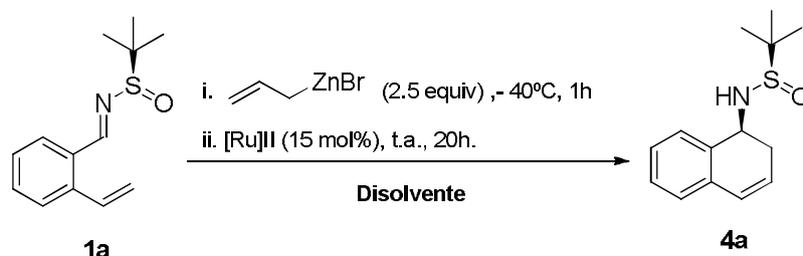
⁸⁸ S. Fustero, S. Monteagudo, M. Sánchez-Rosello, S. Flores, P. Barrio, C. del Pozo, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9835

⁸⁹ V. J. Forrat, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Asymmetry*, **2009**, *20*, 65

⁹⁰ Uso de disolventes en las tres etapas de reacción: ⁽¹⁾ *Etapa de condensación en THF y DCM*: a) G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278. b) A. D. Franklin, J. Chai, *Arkivoc*, **2008**, *2*, 190. ⁽²⁾ *Etapa de alilación en THF y DCM*: c) M. van der Sluis, Q. B. Broxterman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3943, d) X. W. Sun, M. H. Xu, G. Q. Lin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4979. ⁽³⁾ *Etapa de RCM en THF y DCM*: e) A. B. Leduc, M. A. Kerr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945. f) R. S. Grainger, E. J. Welsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5377.

catalizador de [Ru]II. Ya que ésta no había sido estudiada con anterioridad, se decidió realizar un estudio comparativo utilizando el bromuro de alilzinc, en diferentes disolventes (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Resultados del estudio de los disolventes para la transformación de 1a.



Entrada	M	Disolvente	Rend.(%)	rd
1	ZnBr	THF	95	>20:1
2	ZnBr	DCM	53	>20:1

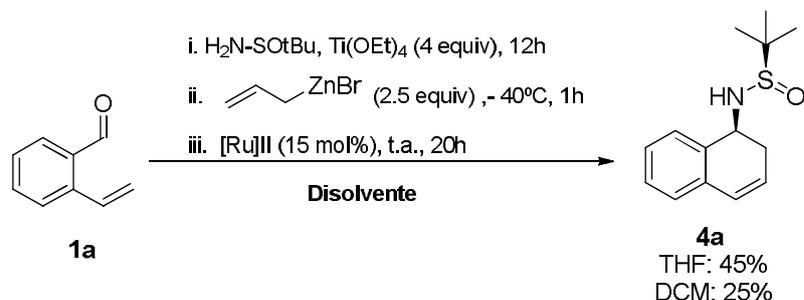
Para poder completar la reacción, fue necesario aumentar el número de equivalentes de bromuro de alil zinc a 2.5 en ambos disolventes.

De los resultados se deduce que la reacción en THF transcurre con rendimiento casi cuantitativo y total diastereoselectividad.

A pesar de esta aparente compatibilidad del alilzinc con el catalizador de Grubbs de segunda generación, hay que señalar que es necesario utilizar una mayor carga de este último para la etapa de RCM (15 mol% frente a 5 mol%) y que ésta es mucho más lenta (20 horas frente a 3 horas). Además, el catalizador a de adicionarse en 3 porciones 5 mol%, lo que parece indicar que tiene lugar una inactivación del mismo en presencia de la especie organocíclica.

A la vista de estos resultados y la esperada compatibilidad de ambos reactivos con el tetraetóxido de titanio $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, nos propusimos llevar a cabo las tres etapas de la síntesis de manera *one-pot* (Esquema 1.34).

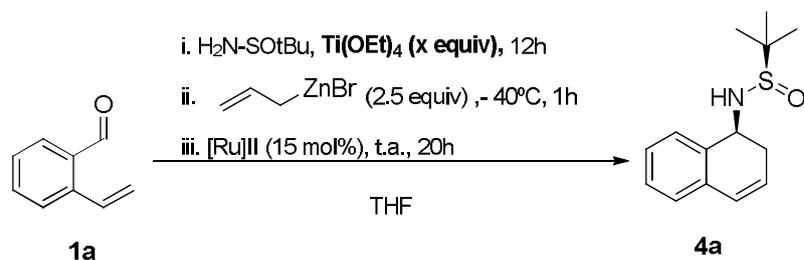
En un principio se utilizaron condiciones anteriormente citadas en disolventes como DCM y THF obteniéndose los siguientes resultados (Esquema 1.33).



Esquema 1.33

A la vista de los resultados, el uso de THF conduce a mejores rendimientos, pero estos siguen siendo moderados. Como el paso que parece ser que limitaba el proceso de *one-pot* es el de condensación-alilación, se intentó optimizarlo variando el número de equivalentes empleado de Ti(OEt)_4 y fijando la cantidad de bromuro de alilzinc en 2.5 equivalentes, como muestra la siguiente tabla (Tabla 1.4).

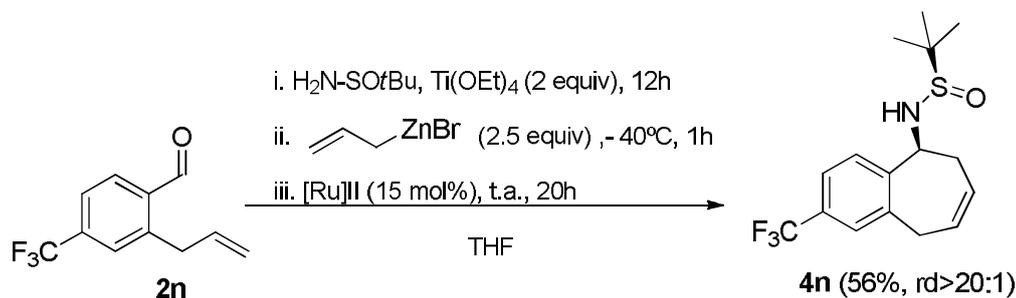
Tabla 1.4. Resultados del estudio de la reacción *one-pot* para la obtención de 4a.



Entrada	Ti(OEt)_4 equiv.	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-ZnBr}$ equiv	Rend.(%)	rd
1	0,5	2,5	23	>20:1
2	1	2,5	35	>20:1
3	2	2,5	60	>20:1
4	4	2,5	45	>20:1

De la tabla, se puede concluir que los mejores resultados se obtienen con 2 equivalentes de Ti(OEt)_4 (Tabla 1.4, entrada 3). De nuevo, este resultado indica que la compatibilidad entre el Ti(OEt)_4 y el bromuro de alilzinc no es total ya que un exceso del primero inactiva parcialmente al segundo (Tabla 1.4, entrada 4).

Para comprobar la generalidad de este proceso *one-pot* se aplicó a la síntesis del derivado de 7 miembros **4n** que se obtuvo con un rendimiento similar a **4a** para las 3 etapas (Esquema 1.34).



Esquema 1.34

En resumen, las homoalilaminas bicíclicas quirales **4** pueden obtenerse a partir de *o*-vinil(alil)(het)arilcarbaldehídos **2** a través de una secuencia de reacciones que incluyen condensación con *t*-butilsulfinilamina-alilación diastereoselectiva-RCM. El proceso puede llevarse a cabo por pasos, con rendimientos variables en función de los sustituyentes en el anillo aromático o del tamaño del ciclo creado (65% para **4a**; 37% para **4n**), o *one-pot* secuencial con rendimientos comparables o mejores que los anteriores (60% para **4a**; 56% para **4n**). Esta segunda alternativa tiene las ventajas añadidas de ser más rápida, sencilla y con generación de menor cantidad de residuos.

1.4.6 Síntesis de sertralina y de nor-sertralina.

La semejanza estructural entre el antidepresivo sertralina y la dihidronafilamina **5a** nos animó a diseñar un procedimiento para su preparación (Figura 1.7).

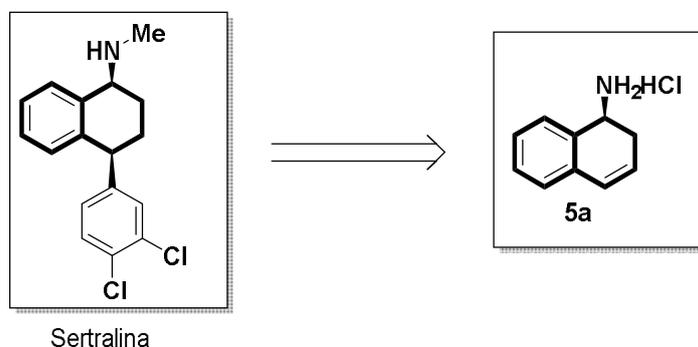
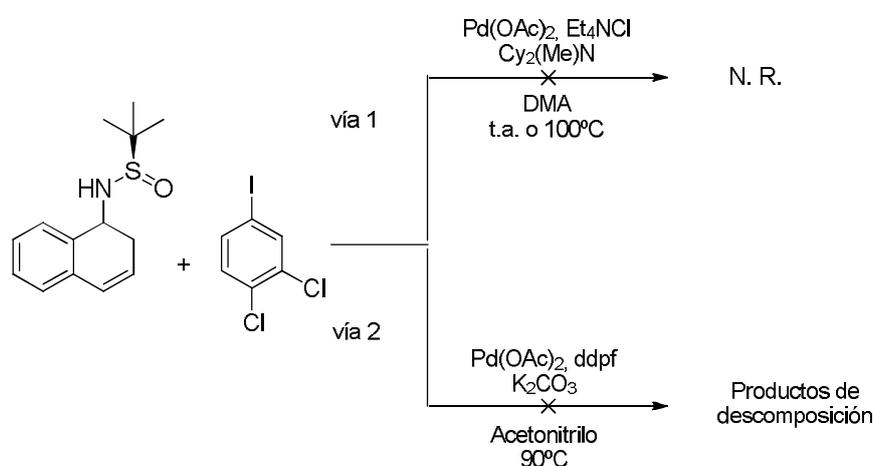


Figura 1.7

Se pensó que la incorporación de la agrupación diclorofenilo al anillo de **5a** podría llevarse a cabo mediante una reacción de Heck. Este procedimiento presenta una cierta dificultad ya que conduce a la formación de un doble enlace trisustituido.

En primer lugar, se aplicaron las condiciones descritas por Buchwald para este tipo de reacción utilizando $\text{Cy}_2(\text{Me})\text{N}$,⁹¹ (Esquema 1.35, vía 1) sin embargo, tanto a temperatura ambiente como a 100°C se recuperó el sustrato de partida. Por otra parte, las condiciones para la reacción de Heck regioselectiva con aminas homoalílicas⁹² aplicadas a nuestro caso provocaban la descomposición del sustrato de partida (Esquema 1.35, vía 2).

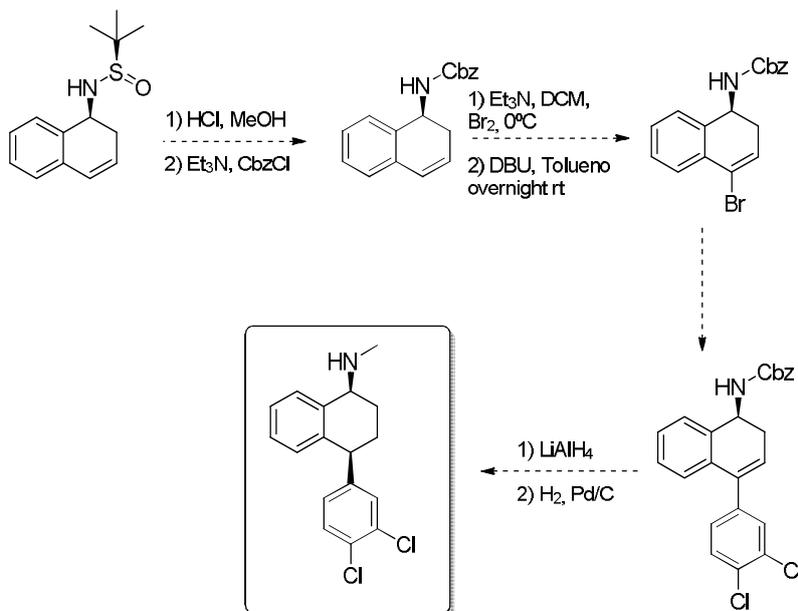


Esquema 1.35

A la vista de estos resultados, se propuso una ruta alternativa análoga a la descrita por Lautens,⁸⁰ a través de un bromoalqueno y posterior acoplamiento del derivado diclorofenílico (Esquema 1.36).

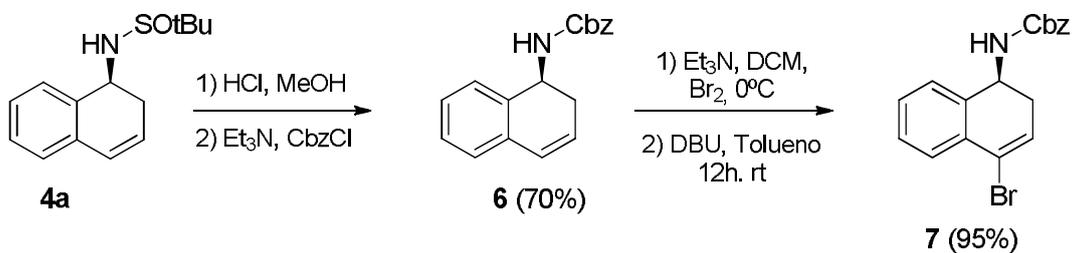
⁹¹ C. Gürtler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107.

⁹² K. Olofsson, H. Sahlin, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 544



Esquema 1.36

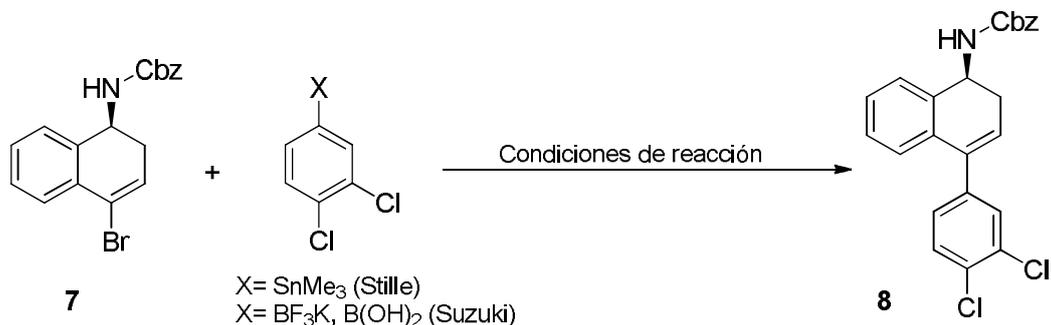
A partir de **4a**, se sustituyó el grupo *tert*-butilsulfinilo por Cbz, ya que habíamos observado la incompatibilidad del auxiliar quiral en la etapa de dibromación. A continuación, mediante una dibromación-deshidrobromación, se obtuvo el derivado bromado **7** con buen rendimiento (Esquema 1.37).



Esquema 1.37

Para la reacción de acoplamiento posterior se ensayaron las condiciones de Stille y las de Suzuki. Los resultados se presentan en la Tabla 1.5.

Tabla 1.5. Resultados del estudio de las condiciones de reacción para el acoplamiento de 7 con el derivado de 3,4-diclorobenceno.

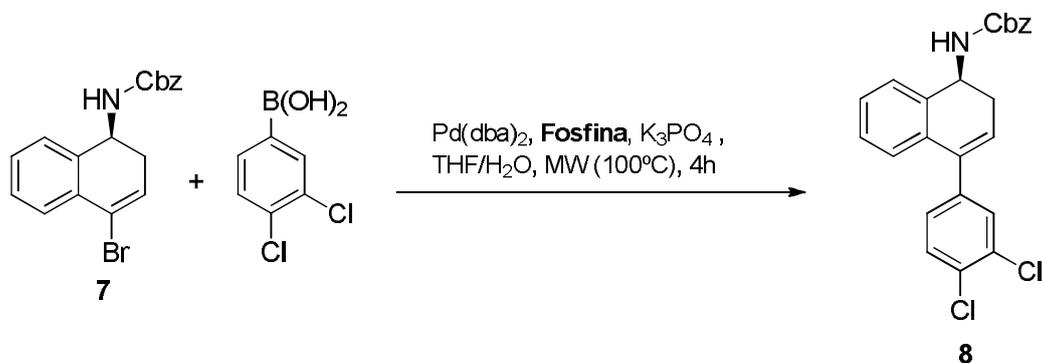


Entrada	Tipo Reacción	Condiciones	Rend.(%)
1	Stille	5% (MeCN) ₂ PdCl ₂ , 20% AsPh ₃ , NMP, 80 °C, 1.5 h	SP
2	Suzuki	Pd(PPh ₃) ₄ , Cs ₂ CO ₃ , THF/H ₂ O, 80°C, 2h	SP
3	Suzuki	Pd(PPh ₃) ₄ , Cs ₂ CO ₃ , THF/H ₂ O, MW (80°C), 2h	SP
4	Suzuki	Pd(dba) ₂ , PPh ₃ , K ₃ PO ₄ , THF/H ₂ O, MW (100°C), 4h	5

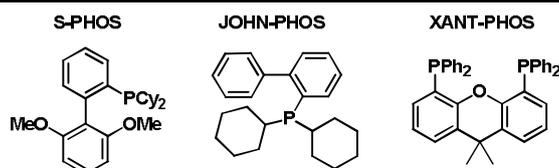
SP: Sustrato de partida.

Los resultados indican que sólo con el ácido borónico (entrada 4, Tabla 1.5) y tratamiento con microondas se obtiene una pequeña cantidad del producto. Con el fin de aumentar el rendimiento, se estudió el efecto del ligando en las mismas condiciones de reacción. Los resultados se presentan en la Tabla 1.6.

Tabla 1.6. Resultados del estudio del ligando para la reacción de Suzuki.

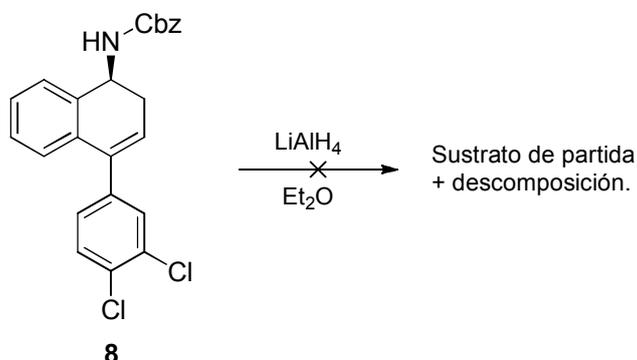


Entrada	Fosfina	Rend.(%)
1	PPh ₃	5
2	S-PHOS	60
3	XANT-PHOS	75
4	JOHN-PHOS	85



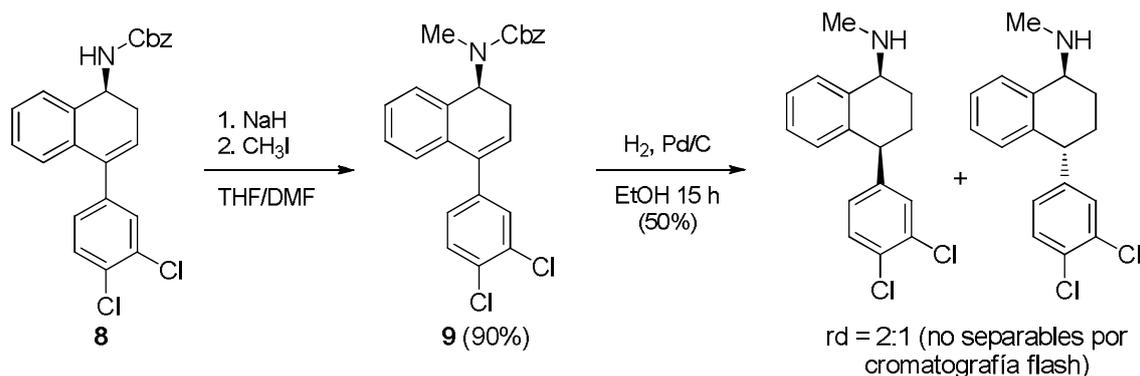
El uso de un ligando monodentado estéricamente impedido, como John-Phos, condujo a los mejores resultados (entrada 4, Tabla 1.6).

Finalmente, la eliminación del Cbz con LiAlH₄ y la posterior reducción del doble enlace deberían de conducir a sertralina. Sin embargo, la reducción del carbamato con LiAlH₄ no dio el resultado esperado, ya que se recuperó una parte del sustrato de partida y el resto eran productos de descomposición (Esquema 1.38).



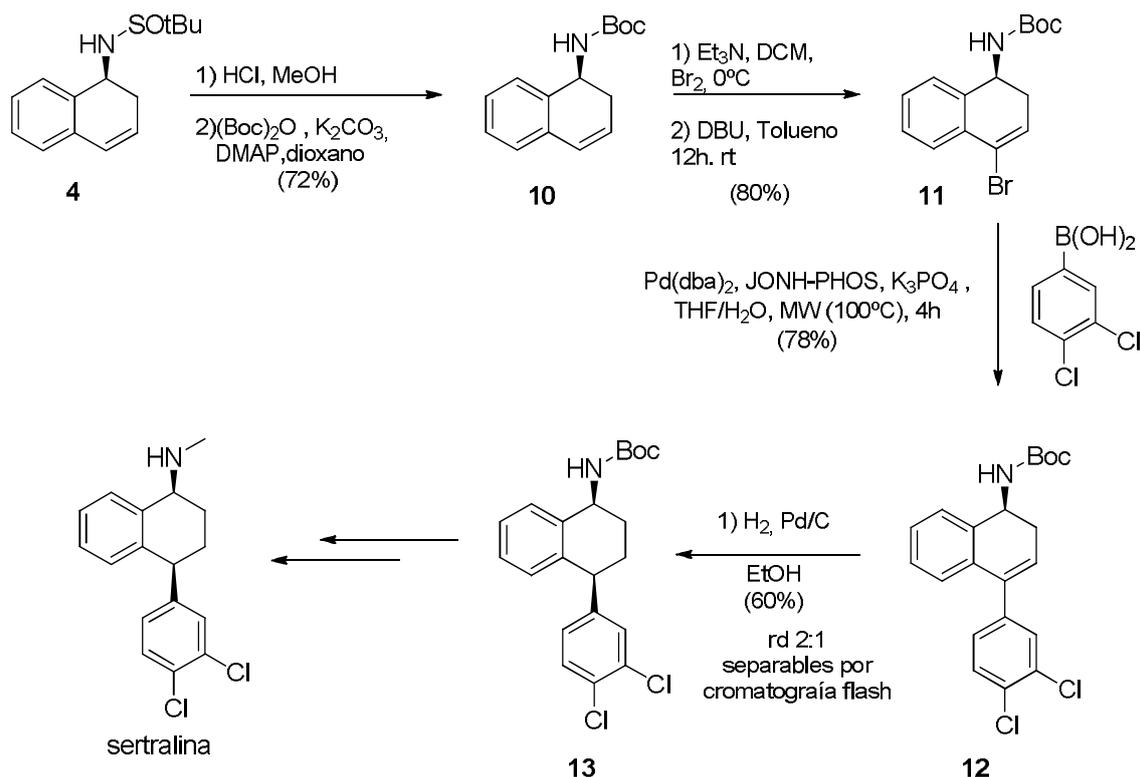
Esquema 1.38

Puesto que la sertralina posee un grupo metilamina, se procedió primero a la metilación de **8** como paso previo a la reducción. El producto de metilación **9** se obtuvo con excelente rendimiento (Esquema 1.39), y la hidrogenación catalítica posterior eliminó, simultáneamente, el grupo protector Cbz y redujo el doble enlace alquénico. Sin embargo, se obtuvo una mezcla 2:1 de ambos diastereoisómeros, que no eran separables.



Esquema 1.39

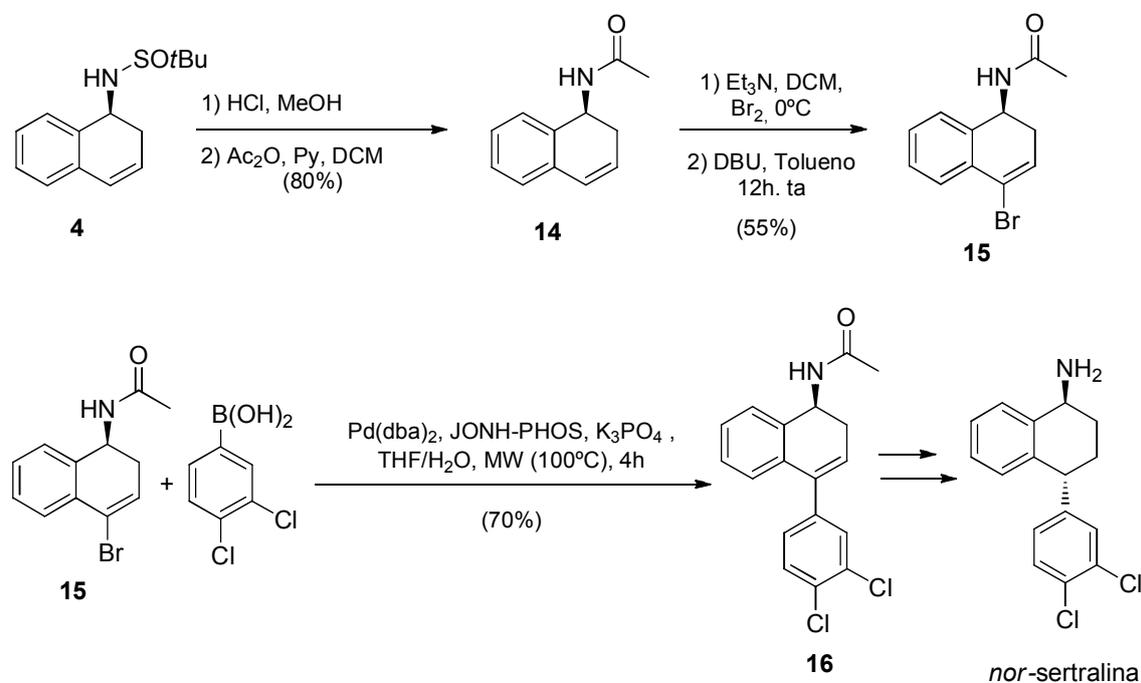
A la vista de estos resultados, se pensó en usar el grupo protector Boc para intentar mejorar la diastereoselectividad. Mediante este procedimiento se llevó a cabo una síntesis formal de sertralina a través del intermedio común **13** ya descrito por Chandrasekhar y colaboradores (ver Esquema 1.23).⁸¹ La secuencia de reacciones se recogen en el Esquema 1.40.



Esquema 1.40

En este caso, la hidrogenación del *N*-Boc derivado **12** también dio lugar a una mezcla de diastereoisómeros; sin embargo, fue posible separarlos mediante cromatografía *flash* convencional, aislando el producto mayoritario **13** (Esquema 1.40).

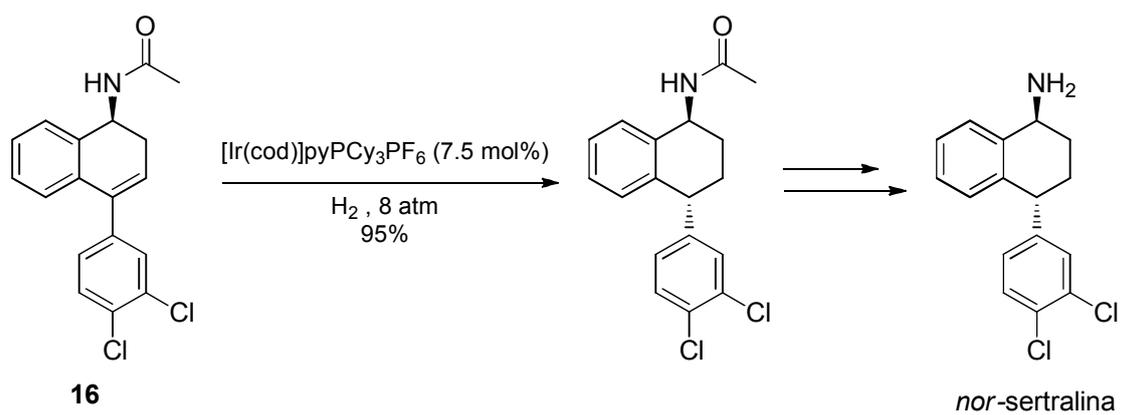
Finalmente, se sintetizó la *nor*-sertralina. La propuesta sintética era análoga a la de la sertralina pero usando el acetilo como grupo protector que servirá como grupo director en la posterior etapa de hidrogenación, en este caso homogénea (Esquema 1.41).



Esquema 1.41

Mediante la secuencia sintética de cambio de grupo protector a acetilo, dibromación-deshidrobromación y reacción de *Suzuki*, se obtuvo el compuesto **16**, intermedio en la síntesis total de *nor*-sertralina descrita por Bäckvall y colaboradores.⁹³ De nuevo, nuestra metodología constituiría una síntesis formal. Para obtener la configuración relativa *trans*, los autores llevan a cabo la hidrogenación del doble enlace bajo condiciones homogéneas utilizando el catalizador de iridio (I) catiónico de Crabtree en lugar de la hidrogenación catalítica heterogénea con Pd/C. El catalizador homogéneo se coordina a la acetamida dirigiendo la hidrogenación por su misma cara, lo que resulta en la disposición relativa *trans* (Esquema 1.42); por su parte con el catalizador heterogéneo se obtiene la hidrogenación por la cara estéricamente menos impedida, es decir, por la contraria a la que se encuentra la amina, resultando en la estereoquímica *cis* observada.

⁹³ L. K. Thalén, D. Zhao, J-B. Sortais, J. Paetzold, Ch. Hoben, J. -E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3403.



Esquema 1.42

De esta manera, a partir de una estructura de 1-amino-1,2-dihidronaftaleno, se ha optimizado una nueva ruta sintética dirigida a la síntesis de sertralina y *nor*-sertralina.

1.5 Conclusiones.

- La reacción de condensación entre *o*-vinil(alil)(het)arilcarbaldehídos y (*R*)-*t*-butilsulfinilamina ha permitido obtener las iminas derivadas con buenos rendimientos, en general.
- La adición de bromuro de alilzinc a las iminas anteriores condujo a las correspondientes amins quirales con buenos rendimientos químicos y completa diastereoselectividad.
- Tras el estudio de las mejores condiciones de reacción para la metátesis por cierre de anillo de los compuestos anteriores, se obtuvieron homoalilaminas bicíclicas *N-t*-butilsulfinilprotegidas quirales con buenos rendimientos y elevada o completa diastereoselectividad.
- Se han optimizado las condiciones de reacción para la aplicación secuencial en un procedimiento *one-pot* de los tres procesos de síntesis. Los resultados ponen de manifiesto que esta metodología *one-pot* tiene ventajas, no solo desde el punto de vista de los rendimientos químicos, sino por la mayor rapidez y por generar menos residuos, lo que la convierte en medioambientalmente más conveniente.
- Esta metodología se ha aplicado con éxito a la síntesis formal del antidepresivo sertralina y de su epímero nor-sertralina.

1.6 PARTE EXPERIMENTAL.

Técnicas físicas y espectroscópicas.

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

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

Abreviaturas: (s) singulete, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuadruplete, (q) quintuplete, (m) multiplete, (a) ancho.

➤ **Espectroscopía de masas.**

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

➤ **Determinación de la rotación óptica.**

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

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

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

Técnicas cromatográficas.➤ **Cromatografía en capa fina.**

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

➤ **Cromatografía en columna.**

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

Secado de disolventes.

Los disolventes utilizados en las reacciones fueron destilados y secados bajo atmósfera inerte previamente a su uso.⁹⁴

El DCM se secó sobre CaH_2 , almacenándose en atmósfera de nitrógeno.

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

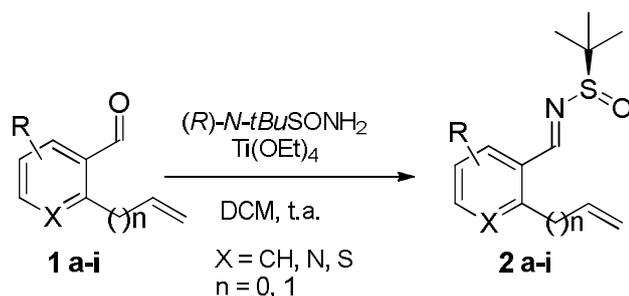
El resto de disolventes utilizados procedieron de fuentes comerciales de categoría anhidra, utilizándose sin previa purificación.

Reactivos.

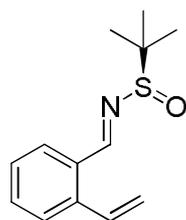
Los reactivos utilizados en las reacciones procedieron de fuentes comerciales del mejor grado posible y no se sometieron a una purificación previa. Los reactivos sensibles al aire y/o humedad se manejaron con ayuda de jeringas, siempre bajo una ligera presión de atmósfera inerte.

Métodos generales de reacción: Todas las reacciones son llevadas bajo atmósfera de nitrógeno.

⁹⁴ "Purification of Laboratory Chemicals" 2ª edición; Perrin, D.D.; Ed. Pergamon Press; England, 1088.

1.6.1 Procedimiento general para la reacción de condensación.

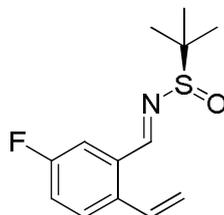
En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el aldehído correspondiente en DCM (0.1M) y se adicionó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (4 equiv). Tras 5 minutos en agitación, se añadió (*R*)-*N*-*terc*-butanosulfina a 0°C y se dejó agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 a 0°C obteniendo un precipitado blanco de óxido de titanio. La suspensión se filtró a través de una fina capa de Celite lavando con DCM. El filtrado se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

(*R*, *E*)-2-Metil-*N*-(2-vinilbenzilideno)propano-2-sulfina (2a)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **2a** como a aceite amarillo (90 mg, 77%). $[\alpha]_D^{25} = -176.0$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 5.39 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 17.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 – 7.50 (m, 4H), 7.87 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.0 (s, 3x CH_3), 58.2 (C), 119.3 (CH_2), 119.3 (CH), 127.7 (CH), 128.3

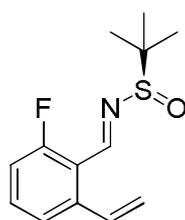
(CH), 129.5 (CH), 131.4 (C), 132.5 (CH), 134.1 (CH), 140.1 (C), 161.7 (CH). HRMS (EI) calculada para $C_{13}H_{18}NOS$ $[M+H]^+$: 236.1104, encontrada: 236.1105.

(*R_s*, *E*)-*N*-(5-Fluoro-2-vinilbenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2b)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (10:1)] se obtuvo el compuesto **2b** como a aceite amarillo (43 mg, 34%). $[\alpha]_D^{25} = -64.0$ (c 1.0; $CHCl_3$). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (s, 9H), 5.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 17.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.06 – 7.24 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -113.96 (dddd, $J = 7.7, 7.7, 5.5, 1.9$ Hz). ^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 21.6 (s, 3x CH_3), 57.0 (C), 113.4 (d, $^2J_{CF} = 22.7$ Hz, CH), 118.1 (CH_2), 118.4 (d, $^2J_{CF} = 22.1$ Hz, CH), 128.2 (d, $^3J_{CF} = 7.8$ Hz, CH), 131.3 (CH), 131.6 (d, $^3J_{CF} = 7.3$ Hz, C), 134.9 (d, $^4J_{CF} = 3.2$ Hz, C), 159.0 (d, $^4J_{CF} = 2.5$ Hz, CH), 161.2 (d, $^1J_{CF} = 248.0$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $C_{13}H_{17}FNOS$ $[M+H]^+$: 254.1009, encontrada: 254.1003.

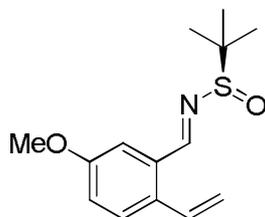
(*R_s*, *E*)-*N*-(2-Fluoro-6-vinilbenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2c)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (10:1)] se obtuvo el compuesto **2c** como a aceite amarillo (95 mg, 75%). $[\alpha]_D^{25} = -72.0$ (c 1.0; $CHCl_3$). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (s, 9H), 5.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 17.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J = 10.4, 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.38 – 7.53 (m, 2H), 8.96 (s, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -115.56 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz). ^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 22.9 (s, 3x CH_3), 58.0 (C), 115.5 (d, $^2J_{CF} = 22.3$ Hz, CH), 118.6 (CH_2),

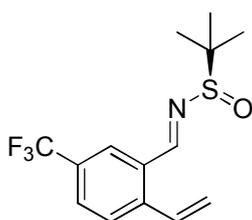
119.9 (d, $^2J_{CF} = 8.3$ Hz, C), 123.7 (d, $^4J_{CF} = 3.5$ Hz, CH), 133.4 (d, $^3J_{CF} = 10.0$ Hz, CH), 135.6 (d, $^4J_{CF} = 2.6$ Hz, CH), 141.6 (C), 157.8 (d, $^3J_{CF} = 6.6$ Hz, CH), 163.2 (d, $^1J_{CF} = 256.4$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $C_{13}H_{17}FNOS$ $[M+H]^+$: 254.1009, encontrada: 254.1005.

(*R_S*,*E*)-*N*-(5-Metoxi-2-vinilbencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2d)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **2d** como un aceite incoloro (80 mg, 60%). $[\alpha]_D^{25} = -168.0$ (c 1.0; $CHCl_3$). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 5.37 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 17.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 17.3, 11.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 23.0 (s, 3x CH_3), 55.9 (CH_3), 58.2 (C), 112.6 (CH), 117.7 (CH_2), 119.5 (CH), 128.9 (CH), 132.3 (C), 133.1 (C), 133.2 (CH), 159.6 (C), 161.4 (CH). HRMS (EI) calculada para $C_{14}H_{20}NO_2S$ $[M+H]^+$: 266.1209, encontrada: 266.1208.

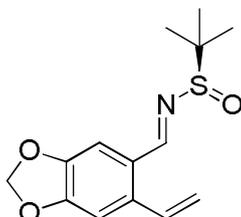
(*R_S*,*E*)-2-Metil-*N*-(5-(trifluorometil)-2-vinilbencilideno)propano-2-sulfinamida (2e)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **2e** como un aceite incoloro (114 mg, 75%). $[\alpha]_D^{25} = -173.0$ (c 1.0; $CHCl_3$). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (s, 9H), 5.59 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 17.3, 11.1$ Hz, 1H), 7.63 – 7.72 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -63.3 (s). ^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 23.0 (s, 3x CH_3), 58.5 (C), 121.6 (CH_2), 124.1 (q, $^1J_{CF} = 272.2$ Hz, C), 126.1 (q, $^3J_{CF} = 3.9$ Hz, CH), 128.4 (CH), 128.7 (q,

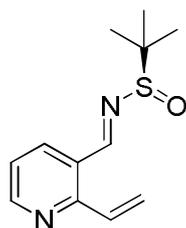
$^3J_{CF} = 3.6$ Hz, CH), 130.6 (q, $^2J_{CF} = 33.0$ Hz, C), 131.7 (C), 132.8 (CH), 143.1 (C), 160.3 (CH). HRMS (EI) calculada para $C_{14}H_{17}F_3NOS$ $[M+H]^+$: 304.0977, encontrada: 304.0977.

(*R,S,E*)-2-Metil-*N*-[(6-vinilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5il)metileno]propano-2-sulfinamida (2f)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **2f** como un aceite incoloro (84 mg, 60%). $[\alpha]_D^{25} = -157.0$ (c 1.0; $CHCl_3$). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (s, 9H), 5.38 (dd, $J = 10.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 17.2, 1.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 22.9 (s, 3x CH_3), 58.0 (C), 102.2 (CH_2), 106.6 (CH), 107.3 (CH), 118.4 (CH_2), 126.1 (C), 132.9 (CH), 136.6 (C), 148.3 (C), 151.7 (C), 159.8 (CH). HRMS (EI) calculada para $C_{14}H_{18}NO_3S$ $[M+H]^+$: 280.3547, encontrada: 280.3542.

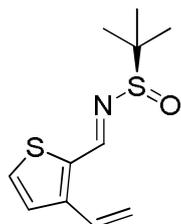
(*R,S,E*)-2-Metil-*N*-[(2-vinilpiridin-3-il)metileno]propano-2-sulfinamida (2g)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **2g** como un aceite amarillo (74 mg, 63%). $[\alpha]_D^{25} = -196.0$ (c 1.0; $CHCl_3$). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (s, 9H), 5.68 (dd, $J = 10.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$)

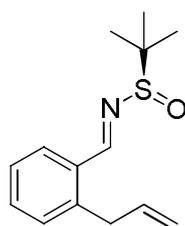
δ 21.6 (s, 3xCH₃), 57.0 (C), 121.7 (CH), 122.0 (CH₂), 125.5 (C), 130.8 (CH), 135.6 (CH), 151.3 (CH), 154.1 (C), 158.8 (CH). HRMS (EI) calculada para C₁₂H₁₇N₂OS [M+H]⁺: 237.1056, encontrada: 237.1051.

(*R_S,E*)-2-Metil-*N*-[(3-viniltiofen-2-il)metileno]propano-2-sulfinamida (2h)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **2h** como un aceite incoloro (93 mg, 77%). $[\alpha]_D^{25} = -135.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (m, 9H), 5.46 (dd, *J* = 11.0, 0.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 17.4, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.6 (s, 3xCH₃), 57.0 (C), 117.5 (CH₂), 125.3 (CH), 127.1 (CH), 130.6 (CH), 134.3 (C), 143.2 (C), 152.6 (CH). HRMS (EI) calculada para C₁₁H₁₆NOS₂ [M+H]⁺: 242.0668, encontrada: 242.0663.

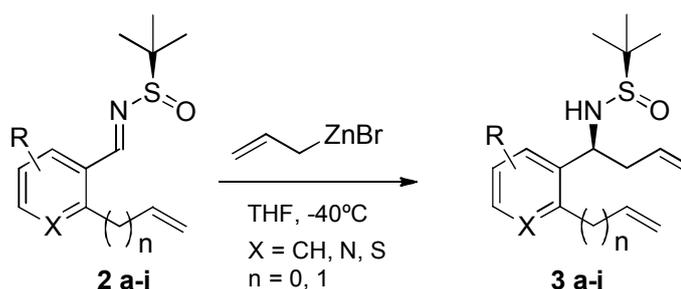
(*R_S,E*)-*N*-(2-Alilbenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2i)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **2i** como un aceite amarillo (84 mg, 67%). $[\alpha]_D^{25} = -171.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 9H), 3.69 – 3.74 (m, 2H), 4.95 (ddt, *J* = 17.1, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.07 (ddt, *J* = 10.1, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 5.99 (ddt, *J* = 16.3, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.30 (m, 1H), 7.33 (dt, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.7,

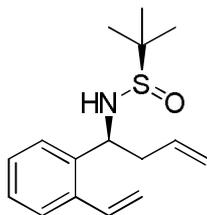
1.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.0 (s, $3\times\text{CH}_3$), 37.4 (CH_2), 58.1 (C), 116.9 (CH_2), 127.3 (CH), 129.8 (CH), 131.2 (CH), 132.5 (C), 132.6 (CH), 137.2 (CH), 141.5 (C), 161.8 (CH). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1220, encontrada: 250.1221.

1.6.2 Procedimiento general de reacción de alilación diastereoselectiva con bromuro de alilzinc.



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió la imina correspondiente en THF (0.1M). Se enfrió a -40°C y después de 5 minutos de agitación se adicionó el bromuro de alilzinc (1.1 equiv de una disolución de bromuro de alilzinc 1M en THF) y se dejó agitando durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl a -40°C . Posteriormente se extrajo varias veces con AcOEt . Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.⁹⁵

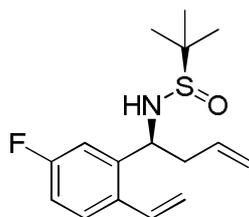
(*R*_s)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(2-vinilfenil)but-3-en-1-il]propano-2-sulfinamida (3a)



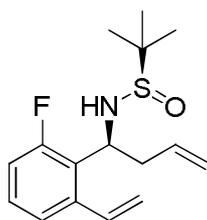
⁹⁵ S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, V. Rodrigo, J. F. Sanz-Cervera, J. Piera, A. Simon-Fuentes, C. del Pozo, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7019.

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **3a** como un aceite amarillo (70 mg, 85%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -77.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9H), 2.44 (ddd, *J* = 27.4, 17.9, 10.8 Hz, 1H), 2.55 – 2.65 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.82 (ddd, *J* = 8.1, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 5.13 – 5.17 (m, 1H), 5.17 – 5.23 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.73 (dddd, *J* = 17.1, 10.1, 8.3, 5.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 17.3, 11.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.32 (m, 2H), 7.34 – 7.41 (m, 1H), 7.42 – 7.49 (m, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.9 (3 x CH₃), 42.8 (CH₂), 53.2 (CH), 56.1 (C), 117.6 (CH₂), 119.7 (CH₂), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 134.6 (CH), 134.7 (CH), 137.5 (C), 139.0 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₆H₂₄NOS [M+H]⁺: 278.1573, encontrada: 278.1578.

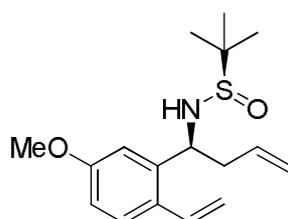
(*R*_s)-*N*-[(*S*)-1-(5-Fluoro-2-vinilfenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (3b**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **3b** como un aceite amarillo (49 mg, 55%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -118.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 2.38 (ddd, *J* = 14.2, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 2.51 – 2.62 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 4.77 – 4.83 (m, 1H), 5.15 – 5.17 (m, 1H), 5.19 – 5.23 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 10.9, 1.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 17.3, 1.1 Hz, 1H), 5.63 – 5.79 (m, 1H), 6.90 – 7.02 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -114.4 (dt, *J* = 8.9, 6.8 Hz). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3 x CH₃), 42.7 (CH₂), 52.6 (CH), 56.2 (C), 114.1 (d, ²*J*_{CF} = 22.6 Hz, CH), 115.0 (d, ²*J*_{CF} = 21.5 Hz, CH), 117.6 (CH₂), 120.1 (CH₂), 128.9 (d, ³*J*_{CF} = 8.0 Hz, CH), 133.5 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.2 Hz, C), 133.6 (CH), 134.1 (CH), 141.6 (d, ³*J*_{CF} = 6.8 Hz, C), 162.9 (d, ¹*J*_{CF} = 246.3 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₆H₂₃FNOS [M+H]⁺: 296.3154, encontrada: 296.3149.

(*R_S*)-*N*-[(*S*)-1-(2-Fluoro-6-vinilfenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (3c)

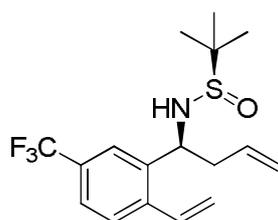
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **3c** como un aceite incoloro (53 mg, 60%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -49.5$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (s, 9H), 2.53 – 2.96 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 5.02 – 5.15 (m, 2H), 5.37 (ddd, *J* = 11.0, 1.3, 0.5 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.68 (dddd, *J* = 6.7, 5.0, 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 11.3, 6.5, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 7.15 – 7.25 (m, 2H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -115.0 (s). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.8 (3 x CH₃), 41.0 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.1 Hz, CH₂), 53.4 (CH), 56.1 (C), 115.7 (d, ²*J*_{CF} = 23.2 Hz, CH), 118.9 (CH₂), 119.1 (CH₂), 123.3 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.0 Hz, CH), 126.2 (d, ²*J*_{CF} = 11.2 Hz, C), 129.3 (d, ³*J*_{CF} = 9.7 Hz, CH), 134.4 (CH), 134.8 (d, ⁴*J*_{CF} = 2.7 Hz, CH), 140.0 (d, ³*J*_{CF} = 4.6 Hz, C), 162.0 (d, ¹*J*_{CF} = 246.5 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₆H₂₃FNOS [M+H]⁺: 296.1404, encontrada: 296.1406.

(*R_S*)-*N*-[(*S*)-1-(5-Metoxi-2-vinilfenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (3d)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **3d** como un aceite incoloro (77 mg, 83%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -31.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 2.41 (ddd, *J* = 14.1, 8.5, 8.5 Hz, 1H), 2.53 – 2.64 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.76 – 4.83 (m, 1H), 5.16 (dd, *J* = 2.2, 2.2 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.73 (dddd, *J* = 17.0, 10.2, 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz,

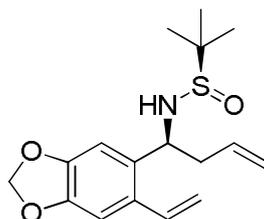
1H), 6.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.0 (3 x CH_3), 42.8 (CH_2), 53.1 (CH), 55.6 (CH), 56.1 (C), 112.8 (CH), 113.5 (CH), 115.7 (CH_2), 119.8 (CH_2), 128.3 (CH), 130.1 (C), 134.0 (CH), 134.6 (CH), 140.6 (C), 159.69 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.1609, encontrada: 308.1606.

(*R*_S)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(5-(trifluorometil)-2-vinilfenil)but-3-en-1-il]propano-2-sulfinaida (3e)



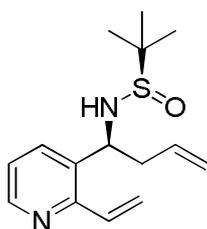
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **3e** como un aceite incoloro (80 mg, 77%, rd >20:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -84.2$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 2.37 (ddd, $J = 14.2, 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 2.51 – 2.64 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.86 (ddd, $J = 8.8, 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.14 – 5.20 (m, 1H), 5.20 – 5.25 (m, 1H), 5.47 (dd, $J = 11.0, 1.1$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 17.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.65-5.80 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 17.2, 11.0$ Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -63.1 (s). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.8 (3 x CH_3), 42.7 (CH_2), 52.3 (CH), 56.3 (C), 120.0 (CH_2), 120.4 (CH_2), 124.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271.9$ Hz, CF_3), 124.6 (CH), 124.6 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, CH), 127.6 (CH), 130.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.3$ Hz, C), 133.5 (CH), 134.0 (CH), 140.1 (C), 140.9 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.1447, encontrada: 346.1447.

(*R*_S)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(6-vinilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)but-3-en-1-il]propano-2-sulfinaida (3f)

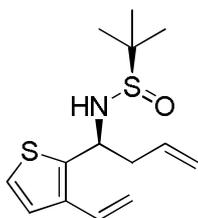


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **3f** como un aceite incoloro (43 mg, 45%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -84.6$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9H), 2.43 – 2.28 (m, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.74 (ddd, *J* = 7.8, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 7.4, 0.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 10.9, 1.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.69 (dddd, *J* = 16.9, 10.2, 8.4, 5.8 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 17.1, 10.9 Hz, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3 x CH₃), 43.0 (CH₂), 52.4 (CH), 56.0 (C), 101.4 (CH₂), 106.5 (CH), 107.3 (CH), 116.1 (CH₂), 119.6 (CH₂), 131.4 (C), 133.0 (C), 134.0 (CH), 134.5 (CH), 147.4 (C), 147.9 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₇H₂₄NO₃S [M+H]⁺: 322.1344, encontrada: 322.1349.

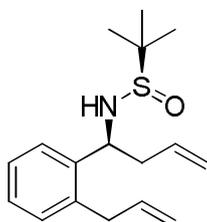
(*R*_S)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(2-vinilpiridin-3-il)but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (3g**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **3g** como un aceite amarillo (58 mg, 70%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -120.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9H), 2.43 (ddd, *J* = 14.2, 8.3, 8.3 Hz, 1H), 2.52 – 2.65 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.82 (ddd, *J* = 8.0, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 1.7, 1.1 Hz, 1H), 5.19 (ddd, *J* = 3.3, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 5.68 (dddd, *J* = 17.8, 9.7, 8.2, 5.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 7.07 – 7.19 (m, 2H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.9 (3 x CH₃), 42.5 (CH₂), 52.6 (CH), 56.2 (C), 120.2 (CH₂), 121.1 (CH₂), 122.8 (CH), 132.5 (CH), 133.8 (CH), 134.3 (C), 136.0 (CH), 148.8 (CH), 153.4 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₅H₂₃N₂OS [M+H]⁺: 279.1056, encontrada: 279.1051.

(*R_S*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(3-viniltiofen-2-il)but-3-en-1-il]propano-2-sulfinamida (3h**)**

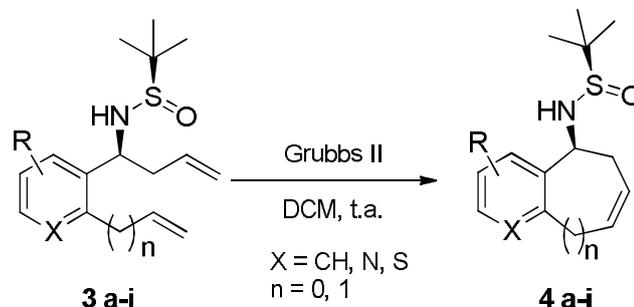
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **3h** como un aceite incoloro (42 mg, 50%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -102.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9H), 2.51 (ddd, *J* = 14.0, 8.3, 8.3 Hz, 1H), 2.58 – 2.71 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 4.94 (ddd, *J* = 7.8, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 5.15 – 5.19 (m, 1H), 5.19 – 5.30 (m, 2H), 5.57 (dd, *J* = 17.4, 1.3 Hz, 1H), 5.75 (dddd, *J* = 17.1, 10.2, 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.20 (m, 2H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3 x CH₃), 44.2 (CH₂), 51.1 (CH), 56.3 (C), 115.3 (CH₂), 120.2 (CH₂), 124.7 (CH), 125.6 (CH), 129.2 (CH), 134.1 (CH), 137.3 (C), 141.9 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₄H₂₂NO₂S [M+H]⁺: 284.1096 encontrada: 284.1098.

(*R_S*)-*N*-[(*S*)-1-(2-Alilfenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (3i**)**

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **3i** como un aceite amarillo (72 mg, 83%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -88.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9H), 2.42 (ddd, *J* = 14.0, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 2.50 – 2.63 (m, 1H), 3.41 – 3.60 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.74 (ddd, *J* = 8.7, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (dq, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.14 – 5.25 (m, 2H), 5.75 (dddd, *J* = 17.1, 10.1, 8.8, 5.5 Hz, 1H), 5.99 (dddd, *J* = 16.8, 10.1, 6.6, 5.8 Hz, 1H), 7.13 – 7.27 (m, 3H), 7.33 – 7.42 (m, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.9 (3 x CH₃), 37.6 (CH₂), 43.3 (CH₂), 52.3 (CH), 56.0 (C), 116.5 (CH₂), 119.6 (CH₂), 127.1 (CH),

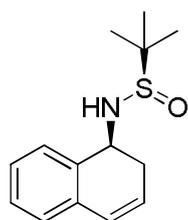
127.8 (CH), 127.9 (CH), 130.4 (CH), 134.9 (CH), 137.5 (CH), 138.1 (C), 140.1 (C). HRMS (EI) calculada para $C_{17}H_{26}NOS$ $[M+H]^+$: 292.1630 encontrada: 292.1634.

1.6.3 Procedimiento general de reacción de metátesis por cierre de anillo (RCM).



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el sustrato de partida en DCM (0.1M). Posteriormente se adicionó el catalizador de Grubbs de segunda generación (5 mol%) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

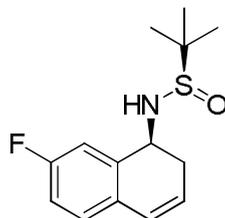
(*R*_S)-*N*-[(*S*)-1,2-Dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (**4a**)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4a** como un aceite amarillo (48 mg, 96%). $[\alpha]_D^{25} = +31.4$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (s, 9H), 2.57 – 2.69 (m, 1H), 2.76 (dddd, $J = 17.5, 6.1, 4.0, 2.1$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.49 (ddd, $J = 9.2, 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.91 – 6.13 (m, 1H), 6.52 (dd, $J = 9.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.26 (m, 1H), 7.33 (ddd, $J = 6.9, 1.5, 0.5$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.0 (3 x CH_3), 33.0 (CH), 55.0 (CH), 56.6 (C), 126.062 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.9

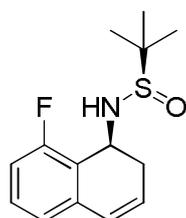
(CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 133.7 (C), 135.7 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₄H₂₀NOS [M+H]⁺: 250.1260 encontrada: 250.1264.

(R_S)-N-[(S)-7-Fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4b)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4b** como un aceite marrón (48 mg, 90%). $[\alpha]_D^{25} = +10.2$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 2.70 – 2.83 (m, 1H), 2.56 (dddd, $J = 12.0, 8.3, 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 15.5, 8.8$ Hz, 1H), 5.92 – 6.01 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 2H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -113.9 (td, $J = 8.9, 5.9$ Hz). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.1 (3 x CH₃), 32.8 (CH₂), 55.2 (CH), 56.7 (C), 114.1 (d, ² $J_{CF} = 22.7$ Hz, CH), 114.9 (d, ² $J_{CF} = 21.6$ Hz, CH), 125.2 (d, ⁵ $J_{CF} = 2.4$ Hz, CH), 127.2 (CH), 128.4 (d, ³ $J_{CF} = 7.9$ Hz, CH), 129.9 (d, ⁴ $J_{CF} = 3.1$ Hz, C), 138.4 (d, ³ $J_{CF} = 7.0$ Hz, C), 162.4 (d, ¹ $J_{CF} = 246.8$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₄H₁₉FNOS [M+H]⁺: 268.1166 encontrada: 268.1166.

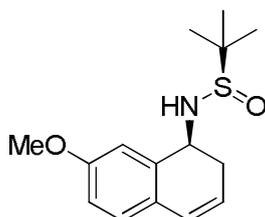
(R_S)-N-[(S)-8-Fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4c)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4c** como un aceite marrón (49 mg, 91%). $[\alpha]_D^{25} = +30.7$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (s, 9H), 2.59 (dddd, $J = 18.1, 5.7, 2.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 18.1, 6.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Hz, 1H), 6.00 – 6.09 (m, 1H), 6.58 (ddd, $J = 9.6, 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.23 (ddd, $J =$

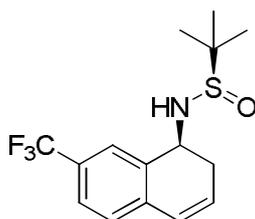
8.3, 7.5, 5.7 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -121.15 (dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.7 (3 x CH_3), 31.8 (CH_2), 46.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2.7$ Hz, CH), 56.5 (C), 114.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.2$ Hz, CH), 121.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 16.3$ Hz, C), 122.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz, CH), 126.5 (CH), 127.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz, CH), 129.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.8$ Hz, CH), 135.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.6$ Hz, C), 160.2 (d, $^1J_{\text{CF}} = 247.6$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.1166 encontrada: 268.1164.

(*R*_S)-*N*-[(*S*)-7-Metoxi-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4d)



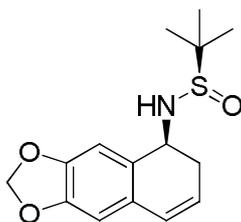
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4d** como un aceite marrón (45 mg, 80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17.2$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 2.56 (dddd, $J = 17.2, 7.8, 4.5, 1.7$ Hz, 1H), 2.74 (dddd, $J = 17.2, 6.2, 4.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.45 (dd, $J = 16.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.86 (ddd, $J = 9.5, 4.3, 4.3$ Hz, 1H), 6.47 (ddd, $J = 9.6, 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.0 (3 x CH_3), 32.9 (CH_2), 55.5 (CH), 55.7 (CH_3), 56.6 (C), 113.0 (CH), 113.3 (CH), 123.4 (CH), 126.9 (C), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 137.6 (C), 159.4 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.1366 encontrada: 280.1364.

(*R*_S)-2-Metil-*N*-[(*S*)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidronaftalen-1-il]propano-2-sulfinamida (4e)

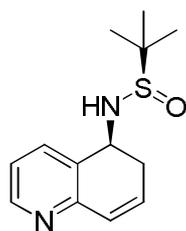


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4e** como un aceite marrón (61 mg, 96%). $[\alpha]_D^{25} = +31.8$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9H), 2.63 (dddd, *J* = 17.6, 8.2, 4.3, 1.7 Hz, 1H), 2.81 (dddd, *J* = 17.6, 6.3, 4.3, 1.8 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 6.20 – 6.05 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -62.97 (s). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3 x CH₃), 32.9 (CH₂), 54.8 (CH), 56.8 (C), 123.8 (q, ³*J*_{CF} = 3.9 Hz, CH), 124.6 (q, ¹*J*_{CF} = 286.3 Hz, C), 125.4 (q, ³*J*_{CF} = 3.8 Hz, CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 128.9 (CH), 129.8 (q, ²*J*_{CF} = 32.3 Hz, C), 136.6 (C), 136.9 (d, ⁴*J*_{CF} = 1.2 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₅H₁₉F₃NOS [M+H]⁺: 318.1134 encontrada: 318.1134.

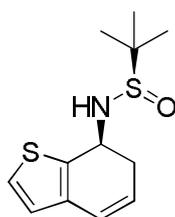
(*R*_s)-*N*-[(*S*)-5,6-Dihidronafto[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4f**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4f** como un aceite marrón (56 mg, 95%). $[\alpha]_D^{25} = +17.3$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (s, 9H), 2.52 – 2.73 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 9.4, 6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.39 (dt, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.81 (s, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3 x CH₃), 32.9 (CH₂), 56.5 (CH), 55.1 (C), 101.4 (CH₂), 107.5 (CH), 108.4 (CH), 123.9 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (C), 129.7 (C), 146.9 (C), 147.5 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₅H₂₀NO₃S [M+H]⁺: 294.1158 encontrada: 294.1159.

(*R_S*)-*N*-[(*S*)-5,6-Dihidroquinolin-5-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4g**)**

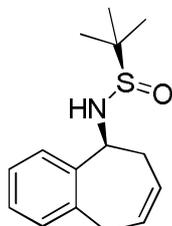
La reacción se llevó a cabo siguiendo una ligera modificación del procedimiento general descrito previamente, que consiste en el tratamiento con 1 equiv de *p*-TSA a reflujo en DCM previamente a la adición del catalizador de metátesis. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4g** como un aceite marrón (30 mg, 60%). $[\alpha]_D^{25} = +29.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (s, 9H), 2.66 (dddd, *J* = 17.8, 7.4, 4.5, 1.7 Hz, 1H), 2.84 (dddd, *J* = 17.7, 6.3, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 6.30 (ddd, *J* = 9.8, 4.3, 4.3 Hz, 1H), 6.72 (ddd, *J* = 9.9, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.67 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3 x CH₃), 32.8 (CH₂), 54.5 (CH), 56.8 (C), 122.6 (CH), 129.8 (CH), 131.3 (CH), 131.4 (C), 134.90 (CH), 149.1 (CH), 152.7 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₃H₁₉N₂OS [M+H]⁺: 251.1213 encontrada: 251.1212.

(*R_S*)-*N*-[(*S*)-6,7-Dihidrobenzo[*b*]tiofen-7-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4h**)**

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4h** como un aceite marrón (49 mg, 97%). $[\alpha]_D^{25} = +27.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 2.66 (dddd, *J* = 17.5, 8.9, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 2.85 (dddd, *J* = 17.4, 7.3, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 17.0, 9.3 Hz, 1H), 5.85 (ddd, *J* = 9.5, 4.2, 4.2 Hz, 1H), 6.49 (ddd, *J* = 9.6, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3 x CH₃), 34.6

(CH₂), 53.5 (CH), 56.8 (C), 123.2 (CH), 123.5 (CH), 124.6 (CH), 126.1 (CH), 135.9 (C), 136.9 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₂H₁₈NOS₂ [M+H]⁺: 256.0795 encontrada: 256.0795.

(R_S)-N-[(S)-6,9-Dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4i)



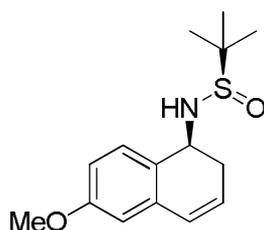
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4i** como un aceite marrón (42 mg, 80%). [α]_D²⁵ = -22.0 (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (s, 9H), 2.35 – 2.50 (m, 1H), 2.71 – 2.84 (m, 1H), 3.32 – 3.52 (m, 2H), 3.62 (dtd, *J* = 9.7, 5.1, 2.7 Hz, 1H), 4.99 (ddd, *J* = 9.0, 5.0, 3.6 Hz, 1H), 5.48 (dddd, *J* = 10.4, 5.1, 3.1, 1.0 Hz, 1H), 5.79 (ddq, *J* = 13.4, 6.7, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 20.59 (3xCH₃), 31.67 (CH₂), 35.75 (CH₂), 53.67 (C), 54.27 (CH), 123.90 (CH), 124.11 (CH), 124.16 (CH), 124.39 (CH), 125.08 (CH), 126.63 (CH), 137.61 (C), 138.79 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₅H₂₂NOS [M+H]⁺: 264.1417 encontrada: 264.1415.

1.6.4 Procedimiento general para la secuencia sintética de condensación/alilación diastereoselectiva/RCM mediante una sola purificación.

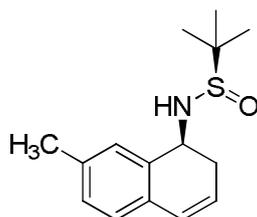
En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el aldehído correspondiente en DCM (0.1M) y se adicionó Ti(OEt)₄ (4 equiv.). Tras 5 minutos en agitación, se añadió (*R*)-*N*-*terc*-butilsulfinamida a 0°C y se dejó agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO₃ a 0°C obteniendo un precipitado blanco de óxido de titanio. La suspensión se filtró a través de una fina capa de Celite lavando con DCM. El filtrado se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido, tras evaporar el disolvente a presión reducida, se

disolvió, bajo atmósfera de nitrógeno, en THF (0.1M). Se enfrió a -40°C y después de 5 minutos de agitación se adicionó el bromuro de alilzinc (1.1 equiv de una disolución de bromuro de alilzinc 1M en THF) y se dejó agitando durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl a -40°C . Posteriormente se extrajo varias veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Finalmente, el residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se disolvió, en un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, en DCM (0.1M). Posteriormente se adicionó el catalizador de Grubbs de segunda generación (5 mol%) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Al cabo de ese tiempo se vuelve adicionar Grubbs II (5 mol%) y se deja agitando durante 10 horas más. Por último se vuelve adicionar Grubbs II (5 mol%) y se deja agitando otras 6 horas más. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

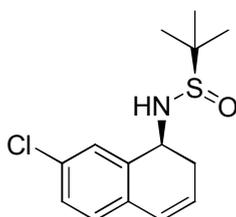
(*R*_S)-*N*-[(*S*)-6-Metoxi-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4j)



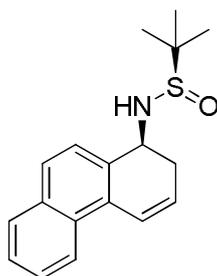
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4j** como a aceite marrón (180 mg, 45%, rd 8:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 30.0$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (s, 9H), 2.51 – 2.73 (m, 2H), 3.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.38 (dt, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 5.90– 6.02 (m, 1H), 6.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.6 (3x CH_3), 32.8 (CH_2), 53.8 (CH_3), 55.2 (CH), 56.0 (C), 112.0 (CH), 112.5 (CH), 126.2 (CH), 127.4 (C), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 134.4 (C), 159.4 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.1364, encontrada: 280.1366.

(*R_S*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-7-metil-1,2-dihidronaftalen-1-il]propano-2-sulfinamida (4k)

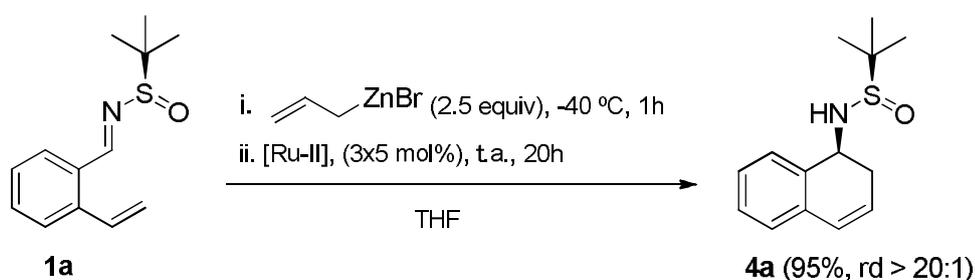
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4k** como a aceite marrón (150 mg, 52%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = + 12.6$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.57 – 2.80 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (dt, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 5.88 – 5.98 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 – 7.11 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.6 (CH₃), 22.8 (3xCH₃), 32.8 (CH₂), 54.7 (CH), 56.3 (C), 124.6 (CH), 126.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 130.8 (C), 135.3 (C), 137.4 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₅H₂₁NOS [M+H]⁺: 264.1415, encontrada: 264.1417.

(*R_S*)-*N*-[(*S*)-7-Cloro-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4l)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4l** como a aceite marrón (210 mg, 71%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = + 63.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (s, 9H), 2.49 – 2.84 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 15.2, 8.5 Hz, 1H), 5.95– 6.04 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.7 (3xCH₃), 32.5 (CH₂), 54.5 (CH), 56.3 (C), 126.2 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 131.8 (C), 132.7 (C), 137.3 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₄H₁₈NOSCl [M+H]⁺: 284.0873, encontrada: 284.0870.

(*R_s*)-*N*-[(*S*)-1,2-Dihidrofenantren-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (4m**)**

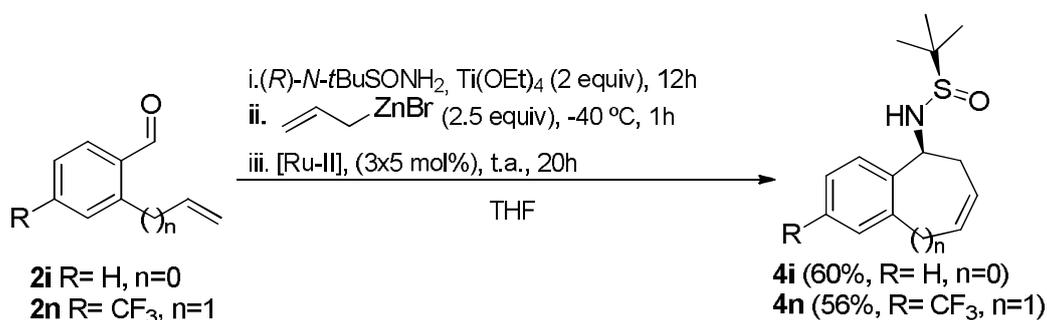
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4m** como a aceite marrón (110 mg, 72%, rd 16:1). $[\alpha]_D^{25} = -13.8$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (s, 9H), 3.56 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.48 – 4.65 (m, 1H), 6.19 – 6.31 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.57 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 – 7.87 (m, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.6 (3xCH₃), 32.1 (CH₂), 55.1 (CH), 56.2 (C), 122.9 (CH), 123.1 (CH), 125.8 (CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (C), 128.5 (CH), 129.4 (C), 132.2 (C), 133.5 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₈H₂₁NOS [M+H]⁺: 300.1417, encontrada: 300.1407.

1.6.5 Procedimiento para la secuencia de reacción one-pot alilación/RCM.

En un matraz, bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió la aldimina de partida en THF (0.1M). Posteriormente a -40°C se adicionó el bromuro de alilzinc (2.5 equiv de una disolución de bromuro de alilzinc 1M en THF) lentamente y se mantuvo a esa temperatura y en agitación durante 1 hora. Una vez que el sustrato de partida se ha consumido se adicionó el catalizador de Grubbs de segunda generación (5 mol%) y se dejó subir a temperatura ambiente. Al cabo de 5 horas se vuelve adicionar una segunda porción del catalizador (5 mol%) y se dejó agitando durante 10 horas más. Por último se volvió a adicionar Grubbs de segunda generación (5 mol%) y se deja agitando

otras 2 horas más. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo varias veces con AcOEt . Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

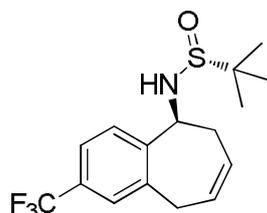
1.6.6 Procedimiento para la secuencia de reacción *one-pot* condensación/alilación/RCM.



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el *o*-vinilbenzaldehído o el *o*-alilbenzaldehído de partida en THF (0.1M). Posteriormente se adicionó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2 equiv) a 0°C y se dejó agitando durante 5 minutos. Transcurrido ese tiempo, se adicionó $(R)\text{-}N\text{-}tert\text{-butylsulfinilamida}$ (1.1 equiv) y se dejó agitando la disolución 12 horas a temperatura ambiente. Una vez que el producto de partida se ha consumido, a -40°C se adicionó el bromuro de alilzinc (2.5 equiv) lentamente y se mantuvo a esa temperatura y en agitación durante 5 horas. Una vez que el sustrato de partida se ha consumido se adicionó el catalizador de Grubbs de segunda generación (5 mol%). Al cabo de 5 horas se vuelve adicionar otra porción del catalizador (5 mol%) y se deja agitando durante 10 horas más. Por último se vuelve adicionar el catalizador de Grubbs de segunda generación (5 mol %) y se deja agitando otras 2 horas más. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 a 0°C obteniendo un precipitado blanco de óxido de titanio. La suspensión se filtró a través de una fina capa de Celite lavando con AcOEt . El filtrado se extrajo varias veces con AcOEt . Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido

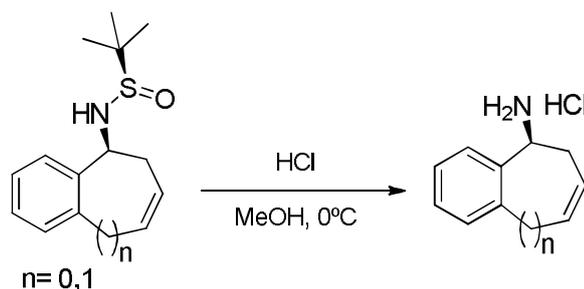
tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

**(*R*_S)-2-Methyl-*N*-[(*S*)-2-(trifluoromethyl)-6,9-dihydro-5H-benzo[7]annulen-5-
il]propane-2-sulfinamide (4n)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **4n** como a aceite marrón (93 mg, 56%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -74.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (s, 9H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.84 – 2.68 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 17.0, 6.7 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.60 (m, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 5.53 – 5.45 (m, 1H), 5.78 (dtt, *J* = 13.3, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -62.89 (s). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.1 (3 x CH₃), 33.9 (CH), 37.9 (CH₂), 56.1 (C), 56.3 (CH), 123.9 (q, ³*J*_{CF} = 3.8 Hz, CH), 124.5 (q, ¹*J*_{CF} = 272.3 Hz, C), 125.8 (q, ³*J*_{CF} = 3.4 Hz, CH), 125.9 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 129.73 (q, ²*J*_{CF} = 33.10 Hz, C), 140.9 (C), 145.3 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₆H₂₁F₃NOS [M+H]⁺: 332.1299 encontrada: 332.1304.

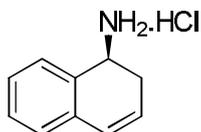
1.6.7 Procedimiento general para la eliminación de grupo *terc*-butilsulfinilo.



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el sustrato de partida correspondiente en MeOH (0.1 M). Posteriormente se adicionaron 10 equiv HCl (4M en dioxano) a 0°C y se dejó agitando 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida hasta que quedaba aproximadamente 1 gota. Al residuo

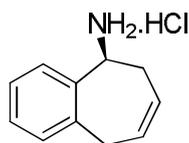
se le adicionó éter etílico apareciendo un precipitado. Este sólido se lava varias veces con éter decantando el eluyente sobrante.⁹⁶

Clorhidrato de (S)-1,2-dihidronaftalen-1-amina (5a)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **5a** como a sólido marrón (27 mg, 96%). $[\alpha]_D^{25} = -29.0$ (c 1.0; EtOH). Pf 145-147 °C. ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 2.58 – 2.88 (m, 2H), 3.33 (dt, $J = 3.3$, 1.6 Hz, NH_2), 4.48 – 4.59 (m, 1H), 5.99 – 6.12 (m, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.7$, 2.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.30 (m, 1H), 7.31 – 7.39 (m, 1H), 7.44 (ddd, $J = 6.5$, 3.9, 1.4 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, MeOD) δ 28.9 (CH_2), 49.4 (CH), 124.5 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (2xCH), 129.5 (CH), 130.3 (C), 131.2 (CH), 134.5 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 146.0970 encontrada: 146.0968

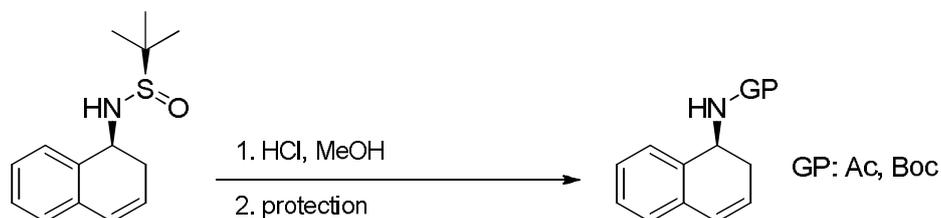
Clorhidrato de (S)-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-amina (5i)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **5i** como a sólido marrón (37 mg, 94%). $[\alpha]_D^{25} = -8.0$ (c 1.0; EtOH). Pf 178-180 °C. ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 2.33 – 2.51 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 17.2$, 8.1 Hz, 1H), 3.82 – 3.93 (m, 1H), 5.08 (dd, $J = 11.4$, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (dtd, $J = 7.5$, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 9.5$, 9.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.42 (m, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, MeOD) δ 36.7 (CH_2), 38.0 (CH_2), 55.0 (CH), 126.7 (CH), 129.0 (CH), 131.0 (CH), 131.0 (CH), 132.3 (CH), 133.0 (CH), 140.7 (C), 143.9 (C). HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 160.1126 encontrada: 160.1122.

⁹⁶ G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913

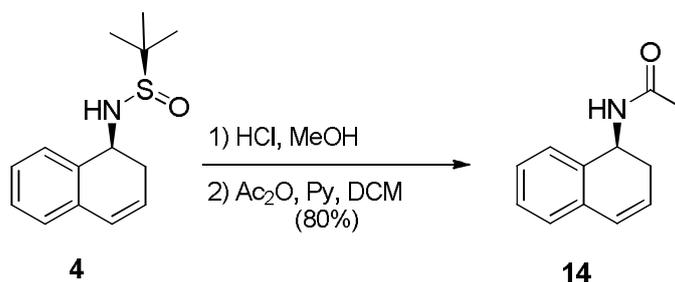
1.6.8 Procedimiento de eliminación de *tert*-butilsulfinilo y posterior protección por *N*-Boc o *N*-Acetilo.



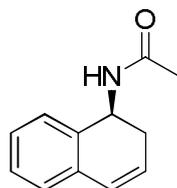
En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el sustrato de partida en MeOH (0.1 M). Posteriormente se adicionó 10 equiv HCl (4M en dioxano) a 0°C y se dejó agitando 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida hasta sequedad. El residuo se redisolvió en DCM y se añadió NaOH 2M hasta que el pH resultara básico. Finalmente las fases orgánicas de la extracción en DCM (3 veces) se reunieron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes fueron eliminados a presión reducida. El crudo se utilizó para realizar el posterior paso de protección.

Protección como *N*-Acetilo.

El crudo de reacción se disolvió, bajo atmósfera de nitrógeno, en una mezcla de disolventes de DCM-piridina-Ac₂O (0.044M, 10/1.5/1 respectivamente) a temperatura ambiente. Transcurrido 3 horas de reacción, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con HCl (5%), NaOH (aq) y agua consecutivamente. Las fases orgánicas se reunieron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en sílica gel (*n*-hexano : acetato de etilo).



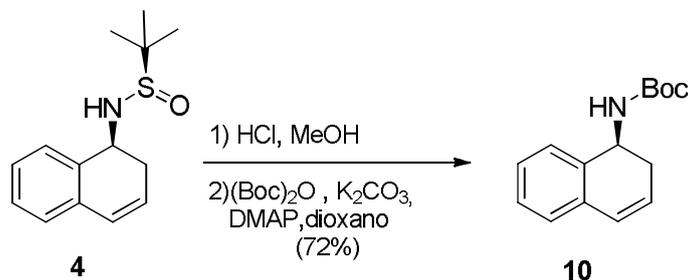
(*S*)-*N*-(1,2-Dihidronaftalen-1-il)acetamida (14)



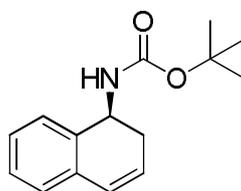
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **14** como un aceite incoloro (390 mg, 80%). $[\alpha]_D^{25} = (c\ 105.5; \text{CHCl}_3)$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (s, 3H), 2.35 – 2.56 (m, 2H), 5.11 (dt, $J = 8.6, 5.9$ Hz, 1H), 5.85 – 5.98 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.99 – 7.04 (m, 1H), 7.09 – 7.23 (m, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.9 (CH_3), 30.6 (CH_2), 46.5 (CH), 126.3 (CH), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (2xCH), 128.6 (CH), 133.6 (C), 134.8 (C), 169.6 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.1070 encontrada: 188.1067.

Protección como N-Boc.

El crudo de reacción se disolvió, bajo atmósfera de nitrógeno, en 1,4-dioxano (0.2M) y se añadió K_2CO_3 (1.1 equiv) y di-*tert*-butil dicarbonato (Boc_2O) (1.1 equiv) a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (seguida por CCF) el sólido en suspensión se filtró por Celite® y se lavó con pequeñas porciones de AcOEt. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en sílica gel (*n*-hexano : acetato de etilo).



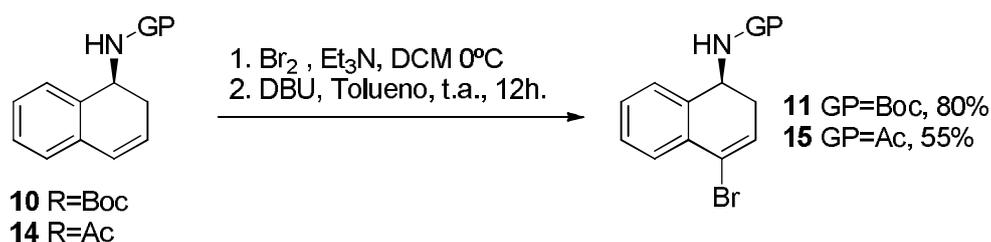
(S)-*tert*-Butil (1,2-dihidronaphthalen-1-yl)carbamato (10)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (10:1)] se obtuvo el compuesto **10** como un aceite amarillo (459 mg, 72%). $[\alpha]_D^{25} = -38,8$ (c 1.0; CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 2.41-2.65 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5.93-6.00 (m, 1H), 6.52 (d, $J=9.7$

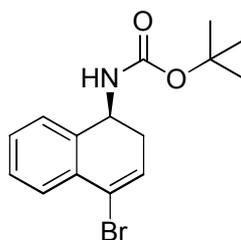
Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 31.0 (CH_2), 48.0 (CH-NHBoc), 79.8 (C), 126.3 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 133.6 (C), 135.5 (C), 155.5 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.1489 encontrada: 246.1485.

1.6.9 Procedimiento general de bromación-eliminación.



A 0°C , una disolución del compuesto **10** o **14** (1 equiv) en DCM (0.33 M) se añadió Et_3N (0.55 equiv). Posteriormente, una disolución de bromo (Br_2 , 1.6 equiv) en DCM (1M) se añadió gota a gota hasta que el color rojo persiste. La disolución se dejó agitar durante un periodo de 20 min. Transcurrido ese tiempo el disolvente se eliminó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se disolvió en tolueno (0.26 M), al cual se añadió 1,8-diazabicyclo[5.3.0]undec-7-eno (DBU , 3 equiv) y se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. Finalmente, se añadió agua destilada y la fase orgánica se extrajo con DCM (3 veces), se lavó con NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en sílica gel (n -hexano : acetato de etilo).

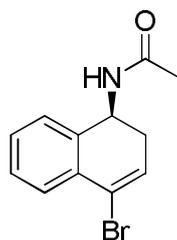
(S)-N-(4-Bromo-1,2-dihidronaftalen-1-il)acetamida (11)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [n -hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el

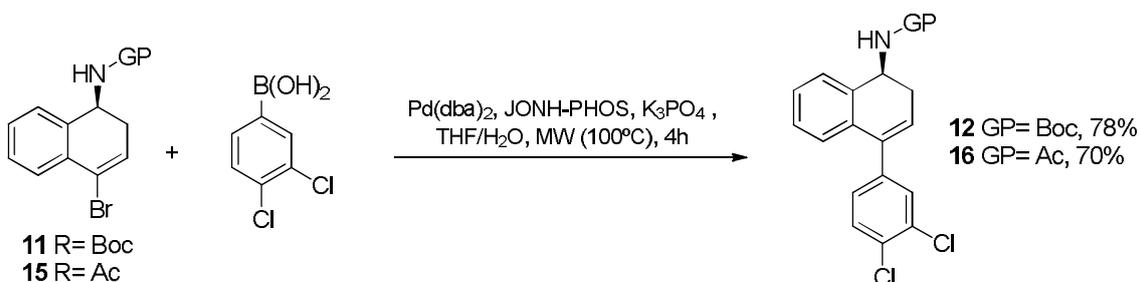
compuesto **11** como un aceite amarillo (129 mg, 80%). $[\alpha]_D^{25} = -27,2$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 2.47-2.70 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.39 (dd, $J = 5.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.61 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 29.0 (3x CH_3), 33.0 (CH_2), 47.8 (C), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 132.4 (C), 135.2 (C), 136.2 (C), 155.4 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ [$\text{M}^+ - \text{NH}_2\text{Boc}$]: 205.9745 encontrada: 205.9741

(S)-N-(4-Bromo-1,2-dihidronaftalen-1-il)acetamida (**15**)



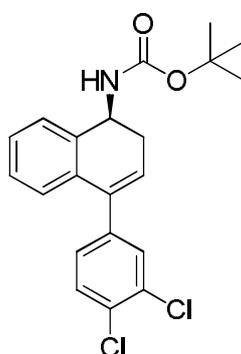
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **15** como un sólido amarillo (73 mg, 55%). $[\alpha]_D^{25} = -89,5$ (c 1.0; CHCl_3). Pf 188-190 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (s, 3H), 2.41 – 2.60 (m, 2H), 5.10 (dt, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 5.4, 4.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.23 – 7.31 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.8 (CH_3), 32.6 (CH_2), 46.4 (CH), 121.4 (C), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 132.5 (C), 135.5 (C), 169.7 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrNO}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 266.0102 encontrada: 266.0105.

1.6.10 Procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki



Una disolución de **11** o **15** en tolueno/agua (0.1 M, 9:1 respectivamente) en un vial de microondas se añadió el correspondiente ácido borónico, Pd(dba)₂ (5 mol %), fosfina Jonhphos (5 mol %) y K₃PO₄ (3 equiv). La disolución se calentó a 100°C durante 4 horas en microondas. Una vez pasado este tiempo la mezcla de reacción se hidrolizó con NH₄Cl saturado y se extrajo tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas se reunieron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en sílica gel (*n*-hexano : acetato de etilo).

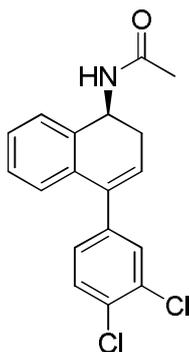
(S)-terc-Butil [4-(3,4-diclorofenil)-1,2-dihidronaftalen-1-il]carbamato (12)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (10:1)] se obtuvo el compuesto **12** como un sólido amarillo (152 mg, 78%). $[\alpha]_D^{25} = -17,7$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 58-63°C. *Nota: En estos espectros se observan la aparición de rotámeros.* ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 2.50-2.75 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 6.03 (dd, J= 4.6,4.6 Hz, 1H), 6.96-7.66 (m, 10H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.8 (3xCH₃) 31.1 (CH₂), 48.2 (CH), 80.1 (C), 126.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.4 (CH), 130.7 (CH), 131.0 (CH), 133.6 (C), 135.2 (C), 136.6 (C), 138.5 (C), 140.5 (C), 143.7 (CH), 155.6 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₆H₁₅Cl₂N [M+H-Boc]: 290.0554 encontrada: 290.0559

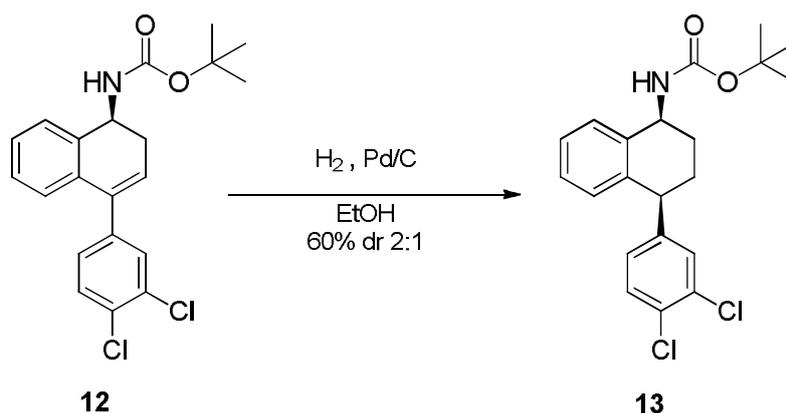
(S)-N-(4-(3,4-Diclorofenil)-1,2-dihidronaftalen-1-il)acetamida (16)⁹⁷

⁹⁷ Este producto está descrito en: L. K. Thalén, D. Zhao, J-B. Sortais, J. Paetzold, C. Hoben, J-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3403



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (10:1)] se obtuvo el compuesto **16** como un sólido amarillo (129 mg, 78%).

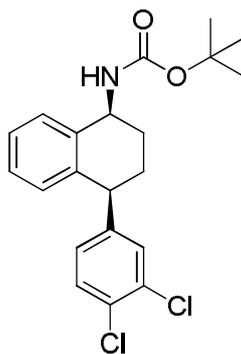
1.6.11 Procedimiento experimental para la hidrogenación heterogénea del compuesto 12.



Una disolución del compuesto **12** en EtOH (0.1M) se añadió a un matraz cargado de paladio sobre carbón al 10% (m/m). Posteriormente un globo de hidrógeno se puso en el matraz y la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en sílica gel (*n*-hexano : acetato de etilo).

tert-Butil[(1*S*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]carbamato (13**)⁹⁸**

⁹⁸ Este producto está descrito en: S. Chandrasekhar, M. V. Reddy, *Tetrahedron* **2000**, *56*,1111.



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (100:1)] se obtuvo el compuesto **13** como un sólido blanco (47 mg, 60%, rd. 2:1).

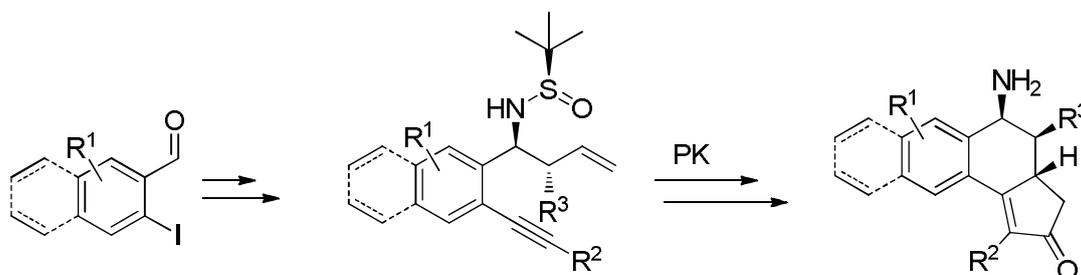
CAPÍTULO 2

Síntesis Asimétrica de Aminas Policíclicas Benzofusionadas. Aplicación a la Síntesis de derivados de Aminoesteroides.

2.1 OBJETIVOS

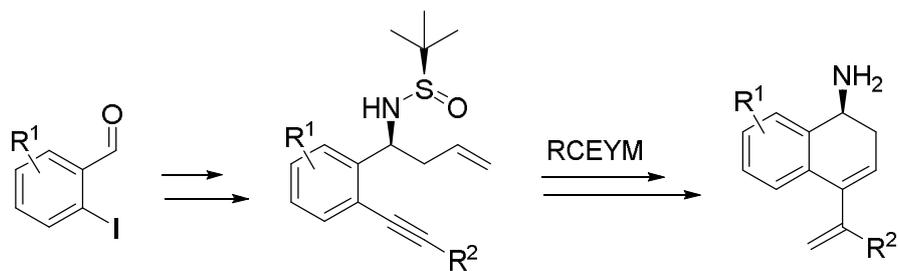
En este Capítulo se abordarán las síntesis estereoselectivas de aminas derivadas de tres nuevos tipos de estructuras policíclicas a partir de un compuesto de partida común.

En primer lugar, se pretende acceder a la síntesis asimétrica de nuevas aminas tricíclicas, utilizando la reacción de Pauson-Khand intramolecular para la creación del tercer ciclo. Esta metodología se aplicará posteriormente a la preparación de derivados de aminoesteroides (Esquema 2.1).



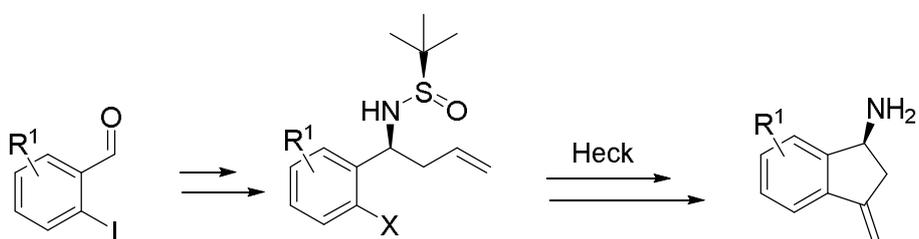
Esquema 2.1

En una segunda fase, aplicando la reacción de metátesis de eninos por cierre de anillo (RCEYM) sobre sulfinilaminas quirales adecuadamente funcionalizadas, se pretende obtener derivados de dihidronaftilaminas funcionalizadas con un resto alquénico en conjugación con el doble enlace del ciclo (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

Finalmente, se abordará la síntesis asimétrica de aminoindanos a través de una reacción de Heck intramolecular (Esquema 2.3).



Esquema 2.3

2.2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Como se ha mencionado anteriormente, la síntesis orientada a la diversidad (DOS) se basa en el desarrollo de nuevas estrategias que permitan acceder a moléculas con diversidad estructural.⁹ En este sentido, han surgido dos estrategias principales para conseguir este objetivo: la primera utiliza ramificación de caminos, también llamada *aproximación basada en reactivos*,⁹⁹ en la que un sustrato de partida es convertido en diversas estructuras utilizando distintos reactivos; por el contrario, la segunda utiliza caminos plegables, también llamada *aproximación basada en sustratos*,¹⁰⁰ en la que una colección de sustratos de partida con distintas ramificaciones portadoras de la información estructural pre-codificada (llamados elementos σ) es transformada en diversas estructuras utilizando el mismo reactivo (Figura 2.4).

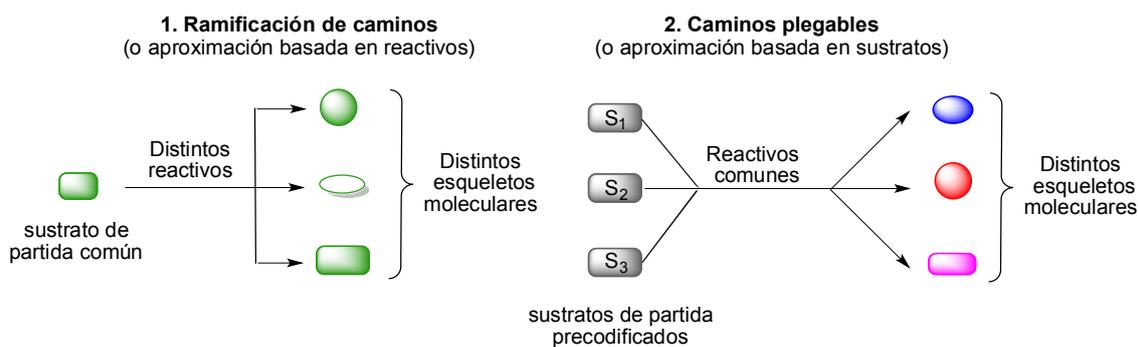


Figura 2.4

Más recientemente, Schreiber y colaboradores han descrito una estrategia que combina las dos aproximaciones, llamada "*construye/acopla/empareja*".^{101,102} Ésta

⁹⁹ a) E. E. Wyatt, S. Fergus, W. R. J. D. Galloway, A. Bender, D. J. Fox, A. T. Plowright, A. S. Jessiman, M. Welch, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2006**, 3296; b) G. L. Thomas, R. J. Spandl, F. G. Glansdorp, M. Welch, A. Bender, J. Cockfield, J. A. Lindsey, C. Bryant, D. F. J. Brown, O. Loiseleur, H. Rudyk, M. Ladlow, D. R. Spring, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2808.

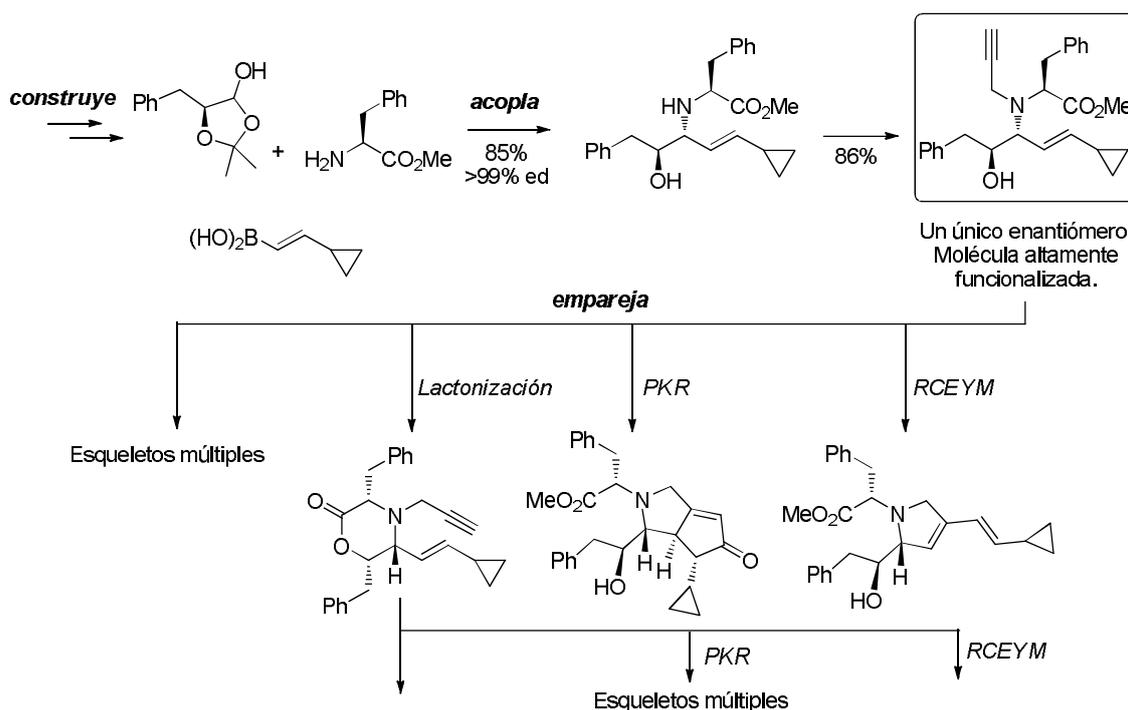
¹⁰⁰ a) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *302*, 613; b) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14095; c) H. Oguri, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 47.

¹⁰¹ Para una revisión bibliográfica de la estrategia "*construye/acopla/empareja*" dentro de la *síntesis orientada a la diversidad*, véase: T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48.

¹⁰² a) N. Kumagai, G. Muncipinto, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635; b) J. M. Mitchell, J. T. Shaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1722; c) A. Hercouet, F. Berrée, C. H. Lin, L. Toupet, B. Carboni, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1717; d) A. K. Franz, P. D. Dreyfuss, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1020; e) S. Shang, H. Iwadare, D. E. Macks, L. M. Ambrosini, D. S. Tan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1895; f) E. Comer, E. Rohan, L. Deng, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2123; g) T. Luo, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5667; h) T. Uchida, M. Rodriguez, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1559; h) S. Dandapani, J. T. Lowe, E. Comer, L. A. Marcaurelle, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8042.

requiere de un primer paso para la construcción de las unidades de partida quirales requeridas. A continuación, se sintetiza una molécula altamente funcionalizada por acoplamiento de varias de las unidades de partida, habitualmente utilizando reacciones multicomponente, ya que éstas constituyen una herramienta útil para la síntesis de moléculas complejas de forma rápida. Finalmente, mediante emparejamiento de las distintas partes de la molécula altamente funcionalizada, y utilizando reacciones específicas de grupos funcionales se generan distintos esqueletos moleculares.

Para ilustrar esta última estrategia, se ha escogido una publicación de Schreiber, uno de los pioneros en este campo, en la que se describe una ruta sintética corta y eficiente para acceder a quince tipos de esqueletos moleculares distintos a partir de aminoalcoholes altamente funcionalizados, utilizando diversas reacciones de ciclación intramoleculares (Esquema 2.5).^{102a}



Esquema 2.5

En el ejemplo, una reacción de Petasis de tres componentes, seguida de propargilación de la amina resultante, da lugar a una molécula altamente funcionalizada que, posteriormente, podrá participar en diferentes caminos de reacción mediante el empleo de condiciones apropiadas cuidadosamente diseñadas,

permitiendo alcanzar diversidad estructural y estereoquímica rápidamente. Este es el modelo que se ha intentado seguir, para desarrollar la investigación cuyos resultados se exponen en este Capítulo.

2.2.1 La reacción de Pauson-Khand (PK)

Los 1,n-eninos son intermedios sintéticos versátiles que juegan un papel muy importante en la síntesis de moléculas complejas, ya que pueden participar en procesos de transposición catalizados por metales dando lugar a productos cíclicos altamente funcionalizados.¹⁰³ Estos 1,n-eninos son los sustratos de partida para la reacción de Pauson-Khand.

La reacción de Pauson-Khand es formalmente una cicloadición [2+2+1] promovida por dicobaltooctacarbonilo entre un alqueno y un alquino, con inserción de una molécula de monóxido de carbono, para dar lugar a una ciclopentenona.¹⁰⁴ Esta reacción, descubierta por Pauson y Khand en 1973,¹⁰⁵ es, actualmente, una herramienta importante para aumentar la complejidad molecular, ya que se forman tres nuevos enlaces C-C y uno o dos ciclos, según se trate de la versión inter- o intramolecular (Esquema 2.6).



Esquema 2.6

Inicialmente, la reacción se llevaba a cabo calentando los sustratos a altas temperaturas con cantidades estequiométricas de cobalto octacarbonilo, obteniéndose una baja eficiencia. La principal limitación venía del lado de la olefina puesto que, tan solo las muy tensionadas, como norborneno, reaccionaban satisfactoriamente, mientras que los alquinos presentaban menos restricciones. La regioselectividad era predecible desde el lado del alquino, situándose

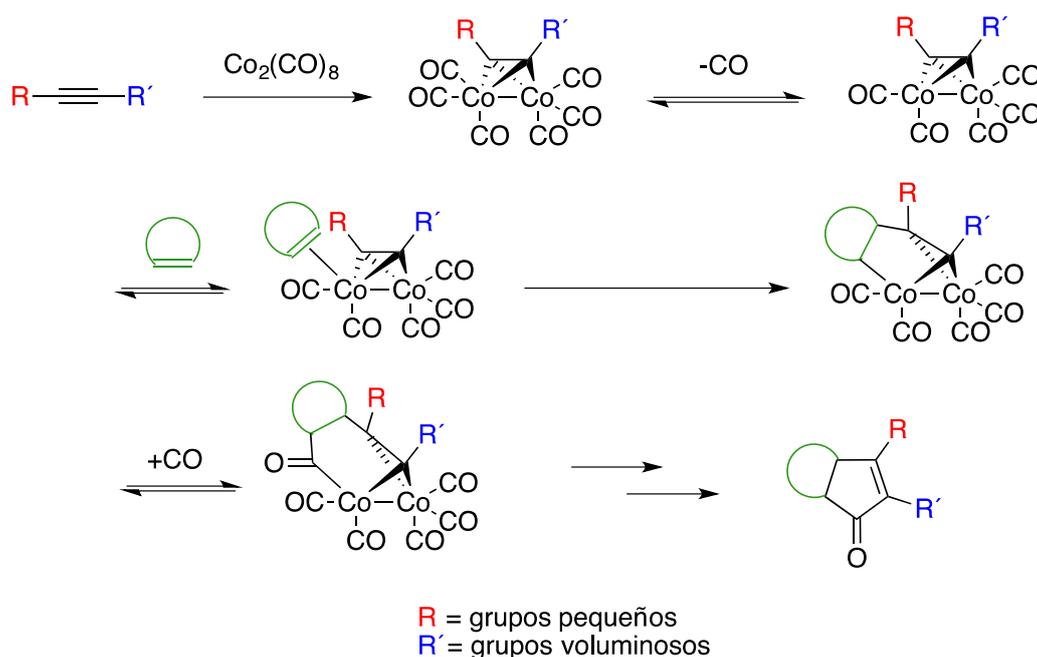
¹⁰³ Ver, por ejemplo: O. Debleds, J.-M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1562.

¹⁰⁴ Para revisiones sobre reacciones de Pauson-Khand, ver: a) *The Pauson Khand Reaction. Scope, Variations and Application*; R. Ríos Torres, Ed; Wiley: Chichester, UK, 2012. b) H. Lee, F. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 789. c) J. H. Park, K. Chang, Y. K. Chung, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2461. d) S. E. Gibson, N. Mainolfi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3022. e) J. Blanco-Urgoiti, L. Anorbe, L. Perez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32. f) M. A. Pericás, J. Balsells, J. Castro, I. Marchueta, A. Moyano, A. Riera, J. Vázquez, X. Verdaguer, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 167.

¹⁰⁵ I. U.Khand, G. R. Knox, P. L.Pauson, W. E.Watts, M. I.Foreman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 977.

mayoritariamente el sustituyente más voluminoso en el carbono contiguo a la cetona. Por el contrario, los acetilenos no simétricos conducían a mezclas de regioisómeros.

El mecanismo de la reacción de Pauson-Khand fue propuesto por Magnus en 1985, y sigue aceptándose a día de hoy a pesar de no haberse podido aislar más que el intermedio complejo cobaltohexacarbonilo-alquino (Esquema 2.7).¹⁰⁶ La reacción comienza con la pérdida de un ligando carbonilo, paso fuertemente endotérmico que constituye la etapa determinante de la velocidad de reacción. Los intentos de acelerar la reacción han incidido en esta fase, intentando estabilizar el estado de transición y labilizar los ligandos carbonilo mediante el uso de promotores (*N*-óxidos, DMSO, luz ultravioleta, entre otros). La siguiente etapa consiste en la coordinación de la olefina en la vacante de la esfera de coordinación del cobalto e inserción de ésta en el enlace C-Co, formando así el cobaltaciclo, etapa determinante para el resultado regio- y estereoquímico. Posteriormente, se inserta un carbonilo y, tras una eliminación reductora, se libera la ciclopentenona producto.



Esquema 2.7

¹⁰⁶ Para la propuesta mecanística original, véase: a) P. Magnus, L.-M. Príncipe, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4851. Para una revisión bibliográfica reciente, véase: b) X. C. Cambeiro, M. A. Pericás en *The Pauson-Khand reaction: Scope, variations and applications*. Wiley **2012**. Editor R. Rios Torres. ISBN 978-0-470970768

A lo largo de los últimos años se han hecho esfuerzos por mejorar las condiciones de reacción, llevándola a cabo de forma catalítica¹⁰⁷ mediante el uso de una atmósfera de monóxido de carbono y tamices moleculares¹⁰⁸ como promotores de la reacción. La adición de tamices moleculares produce un aumento significativo en el rendimiento debido a que éstos adsorben pequeñas moléculas, como monóxido de carbono, ayudando así a la recuperación del catalizador de cobalto. Más recientemente, se ha estudiado el uso de aldehídos y derivados del ácido fórmico como fuentes de CO.¹⁰⁹ Además, se ha conseguido aumentar la utilidad sintética de la reacción utilizando olefinas pobres en electrones (con sustituyentes como cetonas, ésteres, nitrilos, o sulfóxidos, entre otros), eninos conectados a través de anillos aromáticos, olefinas exocíclicas, enaminas y, muy significativamente, alenos. También se han unido diversos metales de transición (Mo, W, Zr, Ir, Ti, Ru, Rh) al arsenal disponible para llevar a cabo esta reacción.¹¹⁰

La reacción de Pauson-Khand se ha utilizado como paso clave en la síntesis de diversos productos naturales, como prostaglandinas,¹¹¹ esteroides,¹¹² y de alcaloides como ileabetoxazol¹¹³ o ingenol.¹¹⁴

En el contexto de la aplicación de esta reacción en su aspecto intramolecular, se han descrito una variedad de ejemplos en los que se utilizan *N*-alquencil o *N*-alquinilaminas como precursores. En estos casos, el nitrógeno queda dentro del espaciador de forma endocíclica (Esquema 2.8).¹¹⁵

¹⁰⁷ Para una revisión bibliográfica sobre la reacción de Pauson-Khand catalítica, véase: T. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2328.

¹⁰⁸ a) L. Pérez-Serrano, L. Casarrubios, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187; b) J. Blanco-Urgoiti, L. Casarrubios, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5763.

¹⁰⁹ a) T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580; b) H.-W. Lee, A. S. C. Chan, F.-Y. Kwong, *Chem. Commun.* **2007**, 2633.

¹¹⁰ F. L. Lam, H. W. Lee, J. Wang, F. Y. Kwongen *The Pauson-Khand reaction: Scope, variations and applications*. Wiley **2012**. Editor R. Rios Torres. ISBN 978-0-470970768.

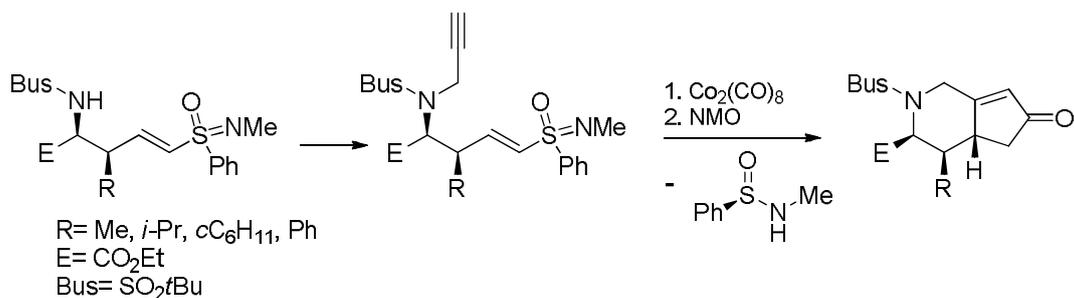
¹¹¹ a) A. Vázquez-Romero, L. Cárdenas, E. Blasi, X. Verdaguer, A. Riera, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3104; b) A. Vázquez-Romero, X. Verdaguer, A. Riera, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1716.

¹¹² a) Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8264; b) M. Katora, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 646.

¹¹³ D. R. Williams, A. A. Shah, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8829.

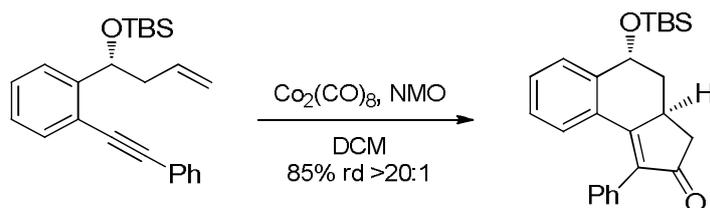
¹¹⁴ S. J. McKerrall, L. Jørgensen, C. A. Kuttruff, F. Ungeheuer, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5799.

¹¹⁵ Para adiciones asimétricas-reacción de Pauson-Khand sobre sustratos *N*-propargilo para dar *N*-heterociclos fusionados a ciclopentenonas, ver: a) L. C. Akullian, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244. b) M. Günter, H. J. Gais, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8037.



Esquema 2.8

Por otra parte, solo se ha encontrado en la literatura científica dos ejemplos de reacción de Pauson-Khand intramolecular con alcoholes homoalílicos y un triple enlace en la posición *orto* del anillo aromático.¹¹⁶ Más recientemente, en nuestro grupo de investigación, se utilizó la combinación de alilación enantioselectiva seguida de reacción de Pauson-Khand para la síntesis de alcoholes policíclicos estructuralmente complejos (Esquema 2.9).¹¹⁷

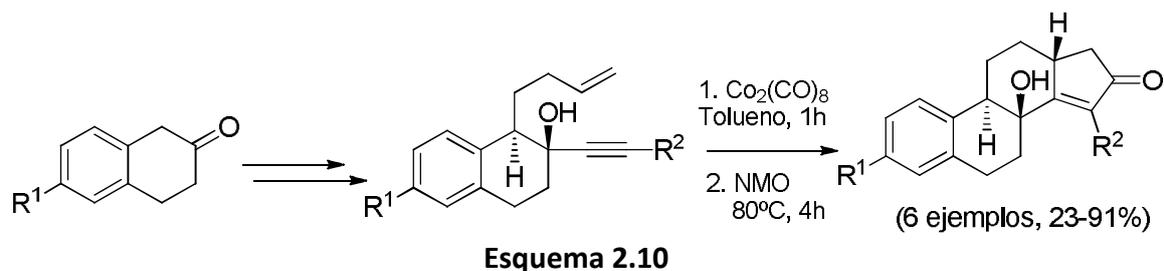


Esquema 2.9

Finalmente, un ejemplo de aplicación, relacionado, además, con la utilización que se hace de esta reacción en la investigación que se presenta en esta Memoria, es el descrito por Chung^{112a} (Esquema 2.10). A partir de una β -tetralona, el autor elaboró una estructura enínica adecuada para, mediante una reacción de Pauson Khand intramolecular, obtener derivados de esteroides con buenos rendimientos y diastereoselectividades, en general. Dicha reacción ha sido estudiada no sólo de forma estequiométrica utilizando Co₂(CO)₈ como fuente de monóxido de carbono sino también de forma catalítica utilizando el complejo [Rh(CO)₂Cl]₂, bajo una atmósfera de CO, adecuado para dicha transformación.

¹¹⁶ (a) J. Blanco- Urgoiti, L. Casarrubios, G. Domínguez, J. Pérez- Castells, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3315; (b) J. Yadav, G. R. Stanton, X. Fan, J. R. Robinson, E. J. Schelter, P. J. Walsh, M. A. Pericás, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7122.

¹¹⁷ Tesis doctoral Elsa Rodríguez Illera.



2.2.2 Reacción de metátesis de eninos por cierre de anillo (RCEYM).

Además de la reacción de Pauson-Khand, los 1,n-eninos han encontrado gran aplicabilidad sintética en la reacción RCEYM, puesto que permite la conversión selectiva de este tipo de sustratos en alquencilcualquenos conjugados, accediendo así a complejidad molecular de forma elegante.^{118,119}

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

A diferencia con la metátesis de dienos, donde se produce la liberación de etileno, la metátesis de eninos es un proceso que transcurre con una gran economía atómica y, en ocasiones, se le relaciona con una migración de grupos alquilideno, ya que la parte alquilideno migra desde los carbonos del alqueno a los del alquino.

La primera revisión de metátesis de eninos no se publicó hasta 1998,¹²⁰ quizá debido a que la regio- y estereoselectividad de esta reacción es menos predecible que la de la metátesis de olefinas.¹²¹ Sin embargo, se ha producido un creciente interés por este tipo de procesos en los últimos años debido a que los productos de esta reacción, los 1,3-dienos, son candidatos ideales para transformaciones posteriores. Estas reacciones han encontrado numerosas aplicaciones en la preparación de compuestos policíclicos y heterocíclicos,¹²² así como la síntesis de importantes moléculas con

¹¹⁸ Para una revisión bibliográfica sobre la metátesis por cierre de anillo de eninos, véase: H. Villar, M. Frings, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 55.

¹¹⁹ S. T. Diver, A. Geissert, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1317.

¹²⁰ M. Mori, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1, 133.

¹²¹ E. C. Hansen, D. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 509.

¹²² a) S. K. Chattopadhyay, S. Karmakar, T. Biswas, H. Majumdar, H. Rahaman, B. Roy, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3919; b) T. J. Donohoe, L. P. Fishlock, P. A. Procopiou, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5716.

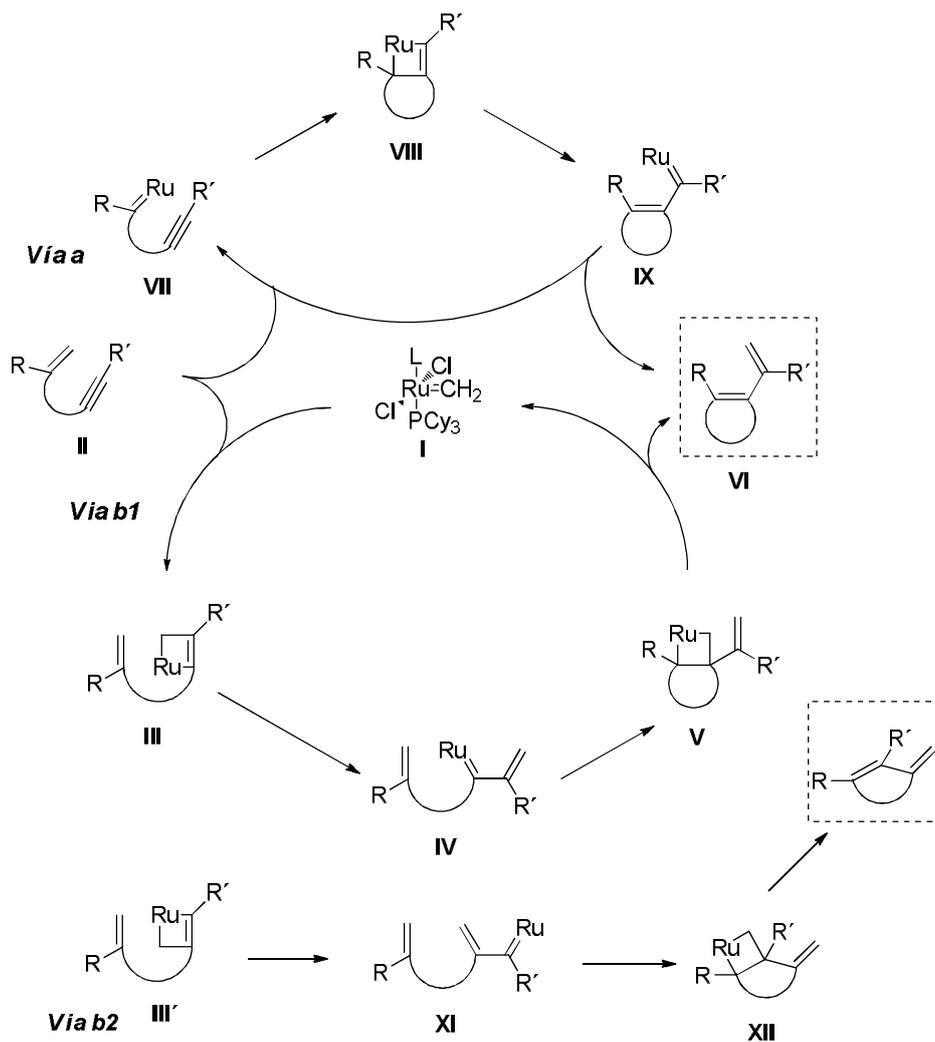
actividad biológica y productos naturales.¹²³

Sin ninguna duda, el desarrollo de los carbenos de Ru bien definidos ha contribuido enormemente a la mejora en la selectividad y al amplio desarrollo de la reacción RCEYM en los últimos años.¹²⁴

El mecanismo por el cual transcurren las reacciones de metátesis de eninos no está todavía completamente claro, principalmente debido a que no se sabe con certeza si el carbeno metálico se une, en primer lugar, al alqueno o al alquino. Hasta ahora, dos son los mecanismos más aceptados: en el primero de ellos (**Vía a**, Esquema 2.11) la especie catalítica activa se une al alqueno y, a partir de ahí, se produce una secuencia de cicloadiciones [2+2]-ciclorreversiones que conducen a la formación del 1,3-dieno observado. En el segundo caso (**Vía b**, Esquema 2.11), hay dos posibles especies intermedias regioisómeras entre sí, dependiendo de si el metal se une al carbono interno (**Vía b1**) o al externo del alquino (**Vía b2**). Igualmente, a partir de la formación de los intermedios **III/III'** se producen una serie de cicloadiciones-ciclorreversiones que conducen al producto de metátesis.

¹²³ a) M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 121; b) J. Prunet, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3634.

¹²⁴ Revisión: C. Storm Poulsen, R. Madsen *Synthesis* **2003**, 1.



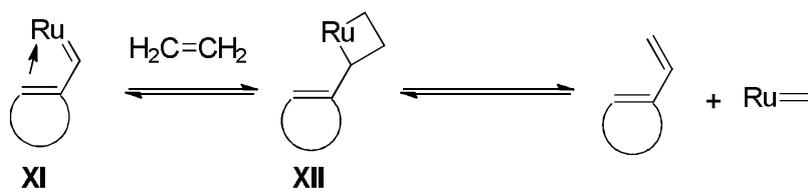
Esquema 2.11

En muchos casos, la metátesis de eninos es un proceso lento. Esta reacción no es favorable entrópicamente, al contrario de su análoga para dienos. En este caso, la única fuerza que dirige el proceso es entálpica, ya que se forma un 1,3-dieno. Por estos motivos, en ocasiones resulta difícil generar anillos de tamaño medio, especialmente los de siete miembros, que requieren mayores tiempos de reacción y más cantidad de catalizador. Mori y colaboradores demostraron que llevar a cabo la reacción en atmósfera de etileno puede, en algunos casos, acelerar el proceso,¹²⁵ aunque no está del todo claro cuáles son los efectos beneficiosos que aporta el etileno al proceso de metátesis.¹²⁶ Probablemente se debe a que facilita la formación de la especie activa de

¹²⁵ M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082.

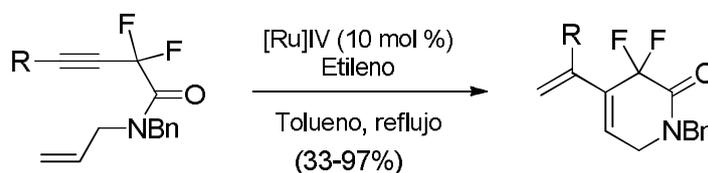
¹²⁶ Para un estudio mecanístico de la influencia del etileno en la metátesis de eninos, ver: G. C. Lloyd-Jones, G. R. Margue, J. G. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7442.

rutenio. El paso clave estaría en la formación del intermedio **XI** (Esquema 2.6), el cual, dependiendo del alquino con el que se trabaje, es bastante estable debido a una coordinación adicional entre la olefina endocíclica y el carbeno metálico, que ralentizan el proceso de regeneración del catalizador, aumentando así el tiempo del ciclo catalítico. Cuando la reacción se lleva a cabo en atmósfera de etileno, hay un exceso de olefina que facilita el proceso de regeneración de la especie catalítica a través del intermedio de tipo ciclobutano **XII** (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

En nuestro grupo de investigación, se evaluó la importancia de la atmósfera de etileno en la reacción de metátesis de eninos con cierre de anillo de 1,7-eninos.¹²⁷ La reacción resultó ser muy sensible a las condiciones de catalizador, disolvente y temperatura, siendo esencial la presencia de etileno en el transcurso de la reacción (Esquema 2.13).

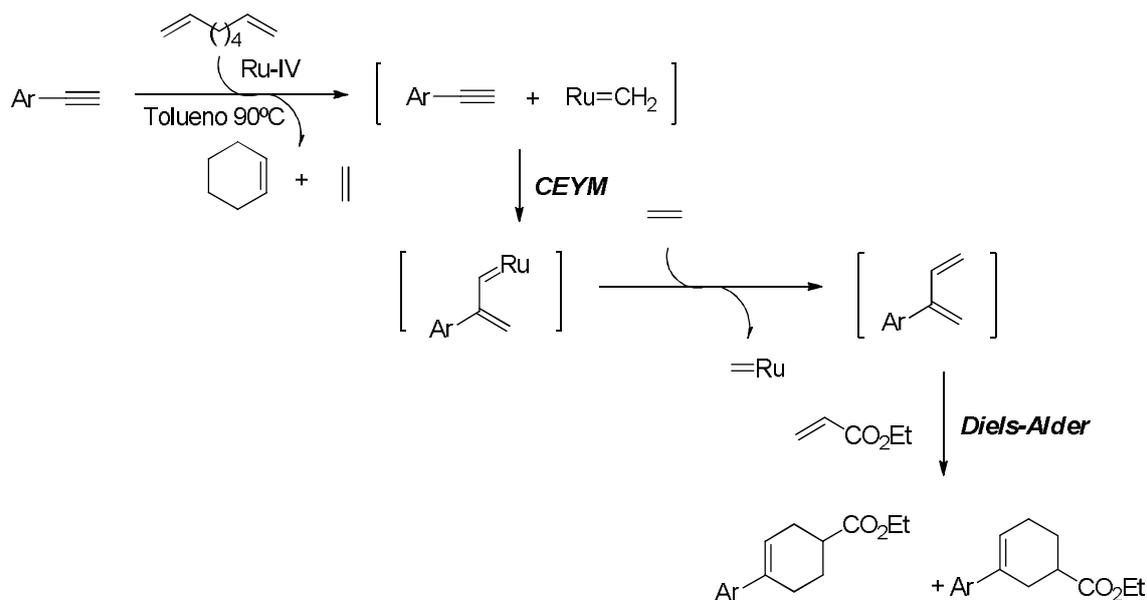


Esquema 2.13

A la vista de la importancia de etileno en la reacción, nuestro grupo de investigación también estudió la generación de etileno *in situ* a partir de 1,7-octadieno en la reacción de un alquino junto con acrilato de etilo en una secuencia de reacción de CEYM/cicloadición de Diels-Alder (Esquema 2.14). Para que tuviese lugar era necesaria la presencia de etileno para la regeneración del carbeno de rutenio correspondiente.¹²⁸

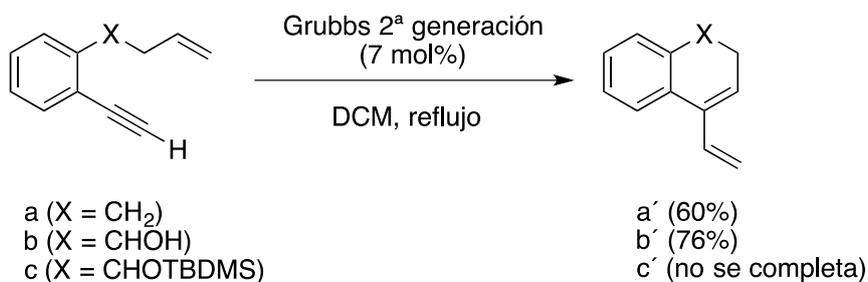
¹²⁷ S. Arimitsu, B. Fernández, C. del Pozo, S. Fustero, G. B. Hammond, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2656.

¹²⁸ S. Fustero, P. Bello, J. Miró, A. Simón, C. del Pozo, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10991.



Esquema 2.14

Un trabajo a destacar, dada la analogía estructural con los sustratos que se van a presentar en este Capítulo, es el de Pérez-Castells y colaboradores, quienes llevaron a cabo una reacción de CEYM sobre sustratos de partida homoalílicos aromáticos *o*-sustituidos con un alquino terminal (Esquema 2.15),¹²⁹ obteniéndose ciclos de distintos tamaños, si bien, los mejores resultados se alcanzaron con los ciclos de 6 eslabones utilizando el catalizador de Grubbs de 2^a generación en DCM.



Esquema 2.15

2.2.3 Reacción de Heck intramolecular.

Desde su descubrimiento en 1972, la reacción de Heck se ha convertido en una de las reacciones más estudiadas y empleadas en síntesis orgánica, debido a su enorme versatilidad y la gran variedad de condiciones (catalizadores, disolventes, bases) que se pueden utilizar.¹³⁰ En reconocimiento a su gran contribución a la síntesis orgánica, mediante el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado

¹²⁹ M. Rosillo, G. Domínguez, L. Casarrubios, U. Amador, J. Pérez-Castells, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2084.

¹³⁰ R.F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.

catalizadas por paladio, el profesor Heck recibió el premio Nobel de Química en el año 2010 junto con los profesores Suzuki y Negishi.¹³¹ La reacción consiste en un acoplamiento carbono-carbono entre un halogenuro de arilo o vinilo y un alqueno, dando lugar a la formación de olefinas sustituidas. Gran parte de la popularidad alcanzada por esta reacción se debe sin duda a la extraordinaria tolerancia que tiene el paladio a casi todos los grupos funcionales y a su gran quimioselectividad, haciendo posible su uso en sistemas complejos o altamente funcionalizados.¹³² Además, su versión intramolecular permite la formación de enlaces carbono-carbono estéricamente impedidos bajo condiciones de reacción relativamente suaves.

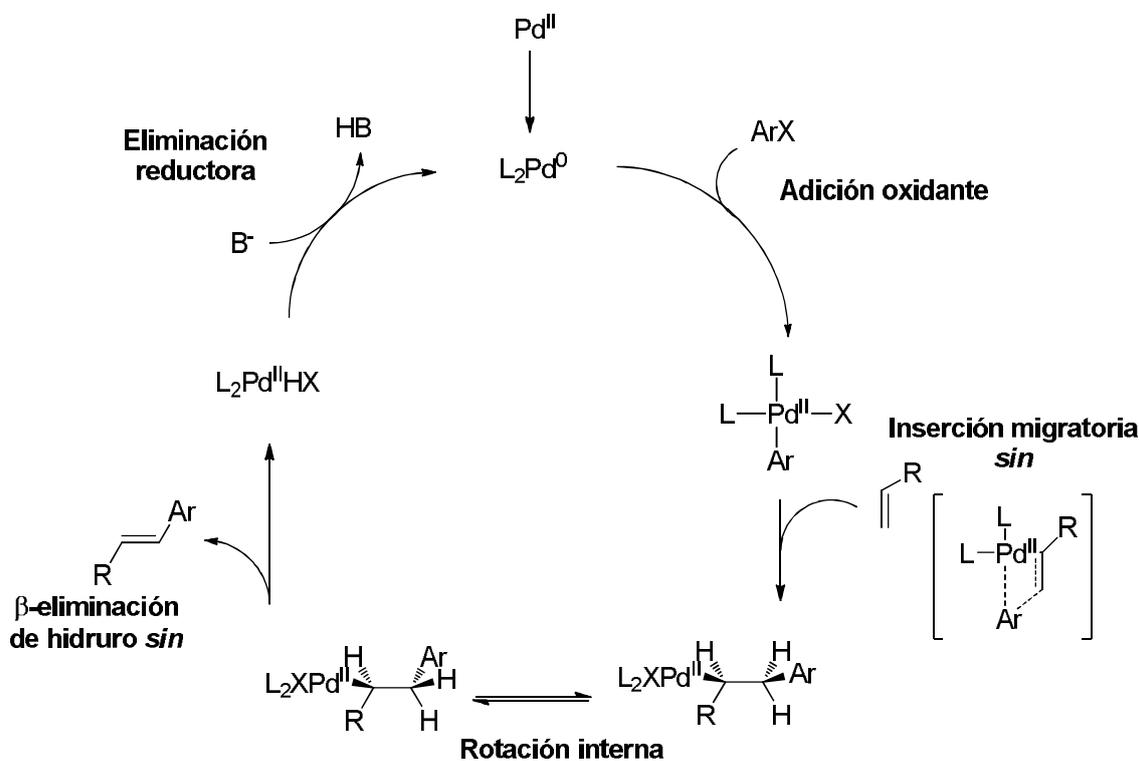
La reacción de Heck requiere un pre-catalizador de paladio (los más utilizados son Pd(OAc)₂, PdCl₂ ó Pd(PPh₃)₄), un ligando capaz de estabilizar al paladio y de activarlo para llevar a cabo la adición oxidante, y una base para la etapa final de eliminación reductora.

El proceso comienza, generalmente, con la activación del pre-catalizador, lo que da lugar a la reducción de Pd(II) a Pd(0), formándose un complejo de 14 electrones, que es la especie catalíticamente activa (Esquema 2.16). Esta reducción normalmente se lleva a cabo en presencia de una fosfina, aunque también es frecuente el uso de aminas y olefinas. El siguiente paso es la adición oxidante, que ocurre a través de un proceso concertado en el que la ruptura del enlace carbono-halogenuro está sincronizada con la formación de los enlaces metal-carbono y metal-halogenuro. A continuación entra en juego el alqueno, en la etapa de inserción migratoria, en la que se forma el nuevo enlace carbono-carbono a través de un mecanismo concertado de carbopaladación, que tiene lugar de manera estereoespecífica *sin*. En este paso quedan determinadas la regio- y la estereoquímica del producto. Después, se libera el catalizador de paladio a través de una β-eliminación de hidruro que sucede con estereoquímica *sin*, dando lugar al alqueno sustituido producto de la reacción. La naturaleza estereoespecífica *sin*, tanto de la carbopaladación como de la β-eliminación de hidruro, requiere que entre los carbonos

¹³¹ a) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723; b) E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738.

¹³² Revisiones: a) P. I. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; b) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771.

α y β exista libre giro. Finalmente, para que el paladio vuelva a participar en el ciclo catalítico es necesario regenerar la especie activa de Pd(0) mediante la acción de una base capaz de arrancar el protón del complejo L_2PdHX , dejando el par de electrones del hidruro para reducir el Pd(II).

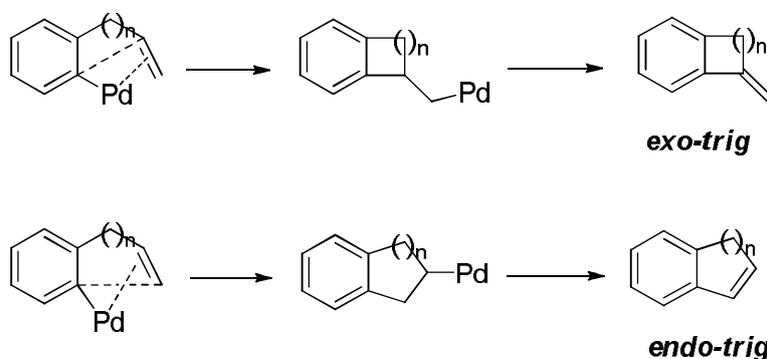


Esquema 2.16

Existen importantes diferencias entre las versiones inter- e intramolecular de la reacción de Heck. Por ejemplo, en la Heck intermolecular solamente pueden participar olefinas mono- y disustituidas, mientras que, en la intramolecular, pueden insertarse fácilmente también olefinas tri- y tetrasustituidas. La versión intramolecular, además, es generalmente más eficiente que la intermolecular debido a la eliminación del factor entrópico. Además, la reacción intramolecular ha sido bastante estudiada en su versión asimétrica para una gran variedad de sustratos, mientras que de la intermolecular apenas se conocen ejemplos, ni existen métodos generales.

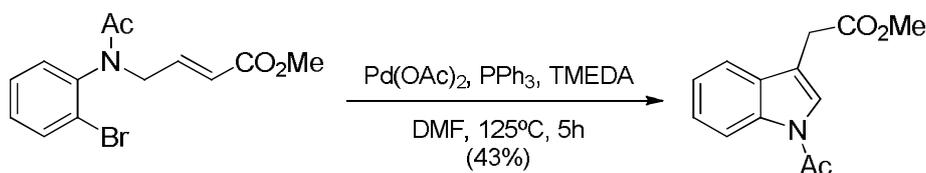
El regiocontrol en la adición de olefinas electrónicamente neutras es difícil en el proceso intermolecular; sin embargo, el proceso unimolecular está gobernado generalmente por factores estéricos y geométricos, proporcionando acoplamientos con alta regioselectividad. En la mayoría de casos estudiados, la ciclación es de tipo

exo-trig (Esquema 2.17). La formación del producto *endo-trig* implica que el doble enlace olefínico se coloque en la parte más sustituida del doble enlace en el complejo π intermedio, lo que requiere una unión más flexible con el anillo aromático que permita la formación del enlace C-C con la conformación adecuada.



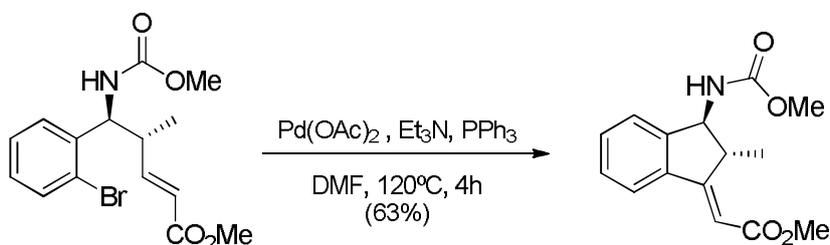
Esquema 2.17

El primer ejemplo, en su versión intramolecular, fue publicado en 1977 por Mori y Ban. El producto formado isomerizó bajo las condiciones de reacción a la posición endocíclica más estable, formándose el correspondiente indol (Esquema 2.18).¹³³



Esquema 2.18

En la bibliografía existen pocos ejemplos de reacciones de Heck intramoleculares para la síntesis de aminas homoalílicas. En 2007, Porco y colaboradores¹³⁴ utilizaron aminas homoalílicas generadas a partir de *orto*-bromobenzaldehído y crotilsilanos para obtener derivados con estructura de indano (Esquema 2.19).

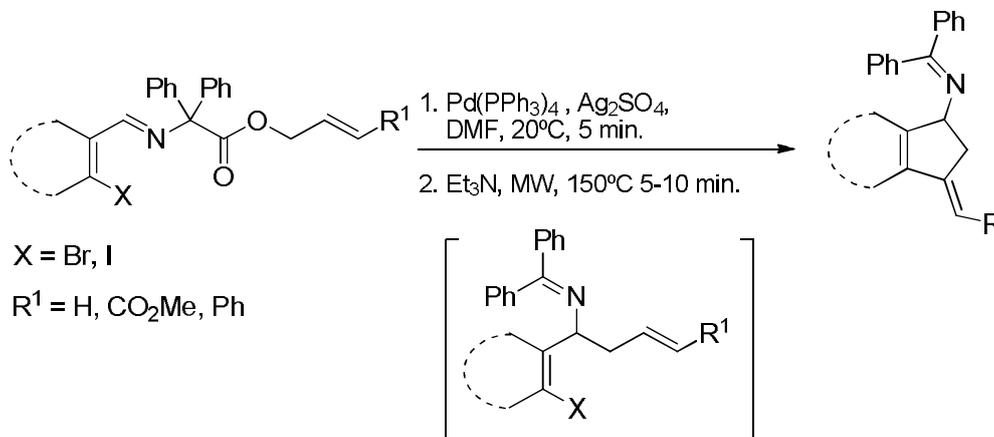


Esquema 2.19

¹³³ M. Mori, K. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 12, 1037.

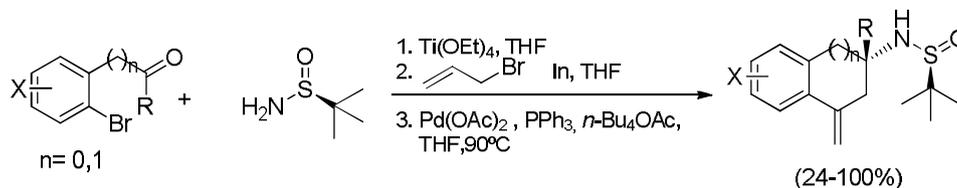
¹³⁴ S. Kesavan, J. S. Panek, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5203.

Por otro lado, Chruma describió la generación de 1-aminoindanos a partir de iminas derivadas de difenilglicinatos de alcoholes alílicos a través de un proceso en cascada de alilación descarboxilativa-reordenamiento-reacción de Heck (Esquema 2.20).¹³⁵



Esquema 2.20

Más recientemente, el grupo de Yus y Foubelo, a partir de *o*-bromofenilaldehídos y cetonas, prepararon una colección de aminoindanos (*n* = 0) y tetrahidronaftalenos (*n*=1) quirales, con excelentes resultados, mediante una secuencia sintética de *tert*-butilsulfiniliminación-alilación diastereoselectiva-reacción de Heck intramolecular (Esquema 2.21).¹³⁶



Esquema 2.21

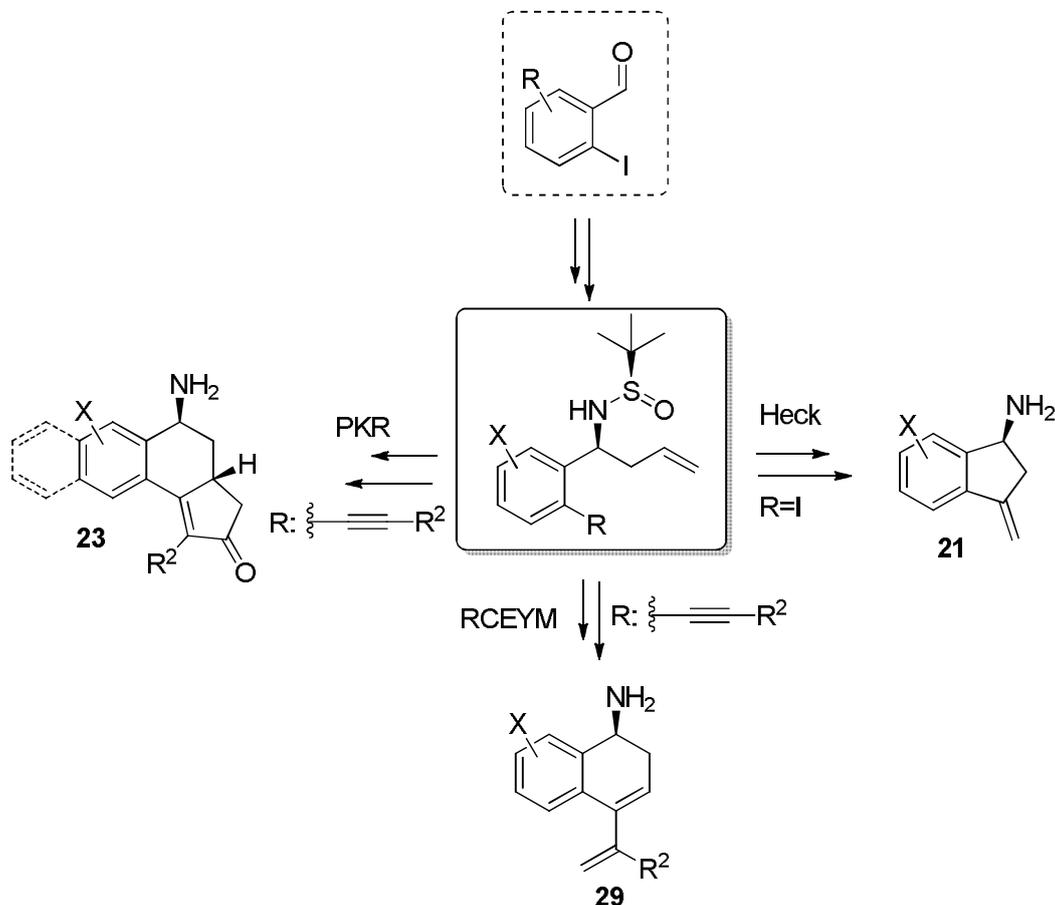
Este proceso permite acceder a una gran variedad de sustratos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático.

¹³⁵ W. H. Fields, A. K. Khan, M. Sabat, J. J. Chruma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5131.

¹³⁶ J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2461.

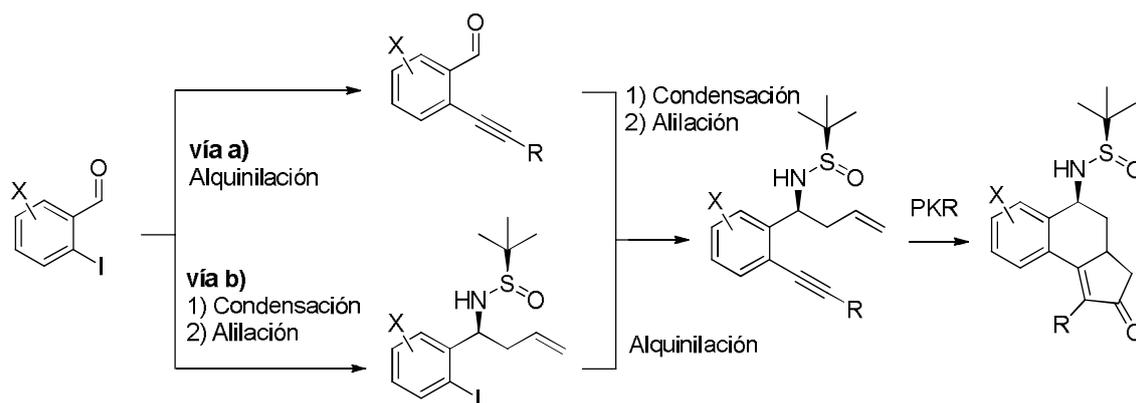
2.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

De acuerdo con los Objetivos planteados, en el Esquema siguiente se resumen los procedimientos diseñados para su consecución.



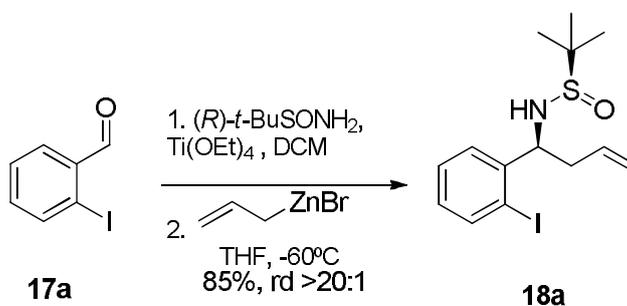
2.3.1 Síntesis de aminas policíclicas a través de una reacción de Pauson-Khand.

Para el acceso a las aminas quirales tricíclicas **23** se diseñaron dos rutas sintéticas alternativas a partir de los derivados de los *o*-yodobenzaldehídos **17** (Esquema 2.22).



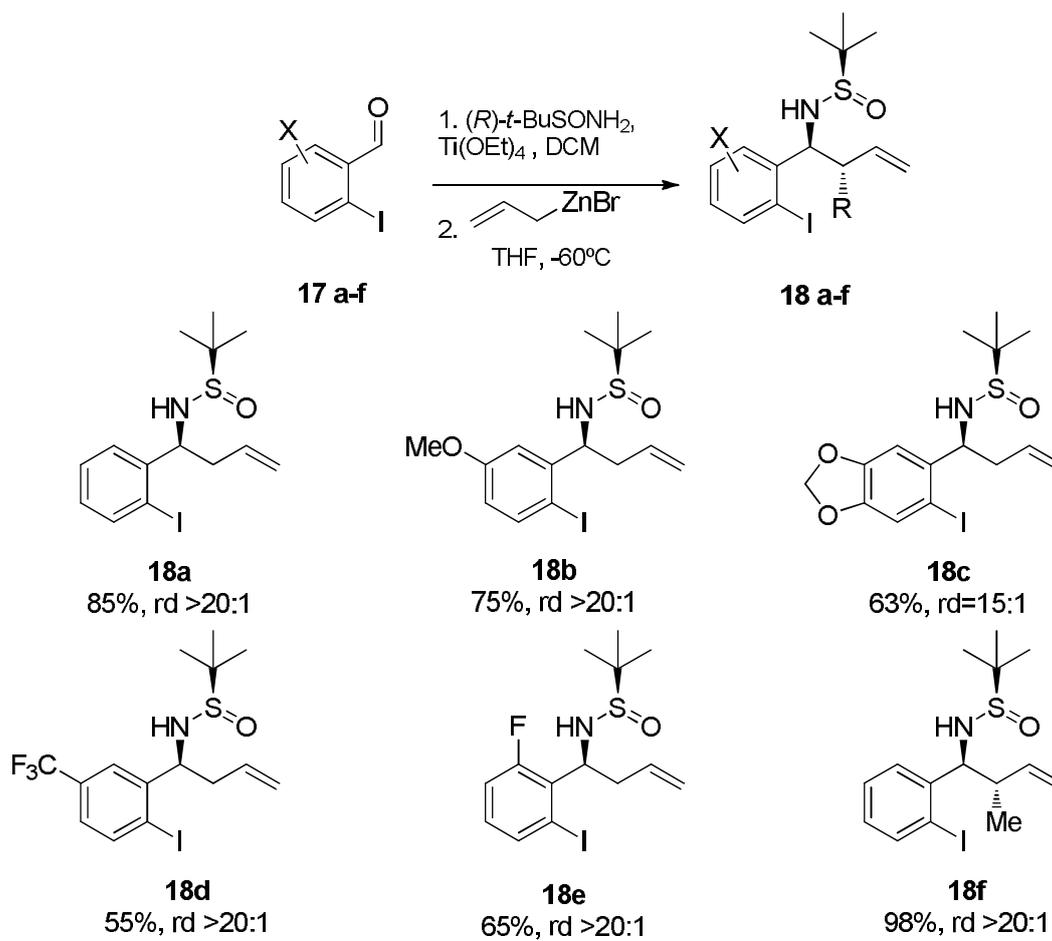
Esquema 2.22

Los ensayos llevados a cabo siguiendo la vía a) nos llevaron a la conclusión de que la diastereoselectividad de la reacción de alilación sobre la sulfonilimina del *o*-alquinil derivado era dependiente del sustituyente R, hecho que, por supuesto, no se observaba cuando la misma reacción se llevaba a cabo sobre las *o*-yodosulfoniliminas (vía b); de aquí que fuera ésta la ruta sintética elegida para el desarrollo del proceso. La secuencia condensación-alilación diastereoselectiva se llevó a cabo sin purificación de los intermedios, y las mejores condiciones de reacción se ajustaron mediante ensayos con **17a** (X=H; Esquema 2.23).



Esquema 2.23

Aplicando estas condiciones a otros derivados **17**, portadores de sustituyentes en el anillo bencénico, se obtuvieron los productos **18 b-e** que se presentan en el esquema (Esquema 2.24).

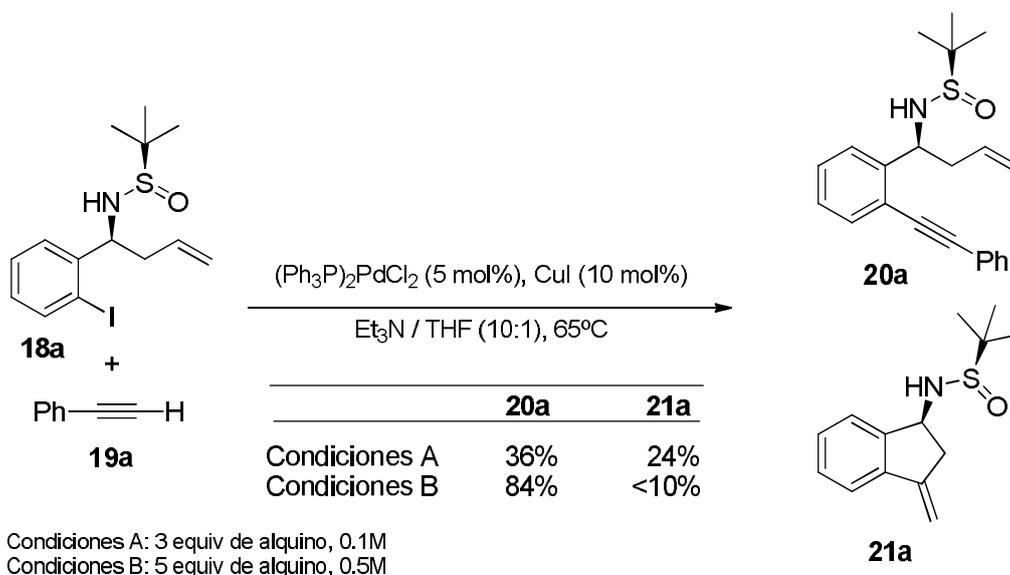


Esquema 2.24

El carácter electrodonante o electroatrayente del sustituyente en el anillo bencénico no parece tener una marcada influencia en el rendimiento químico, aunque sí la presencia o ausencia de sustituyentes (X=H: 85 y 98%; X≠H: 55-75%). Por otra parte, todos los productos se obtuvieron con excelente diastereoselectividad.

Adicionalmente, se evaluó la reacción de crotilación, que dio lugar al compuesto **18f** poseedor de un estereocentro adicional con excelente rendimiento químico y diastereoselectividad.

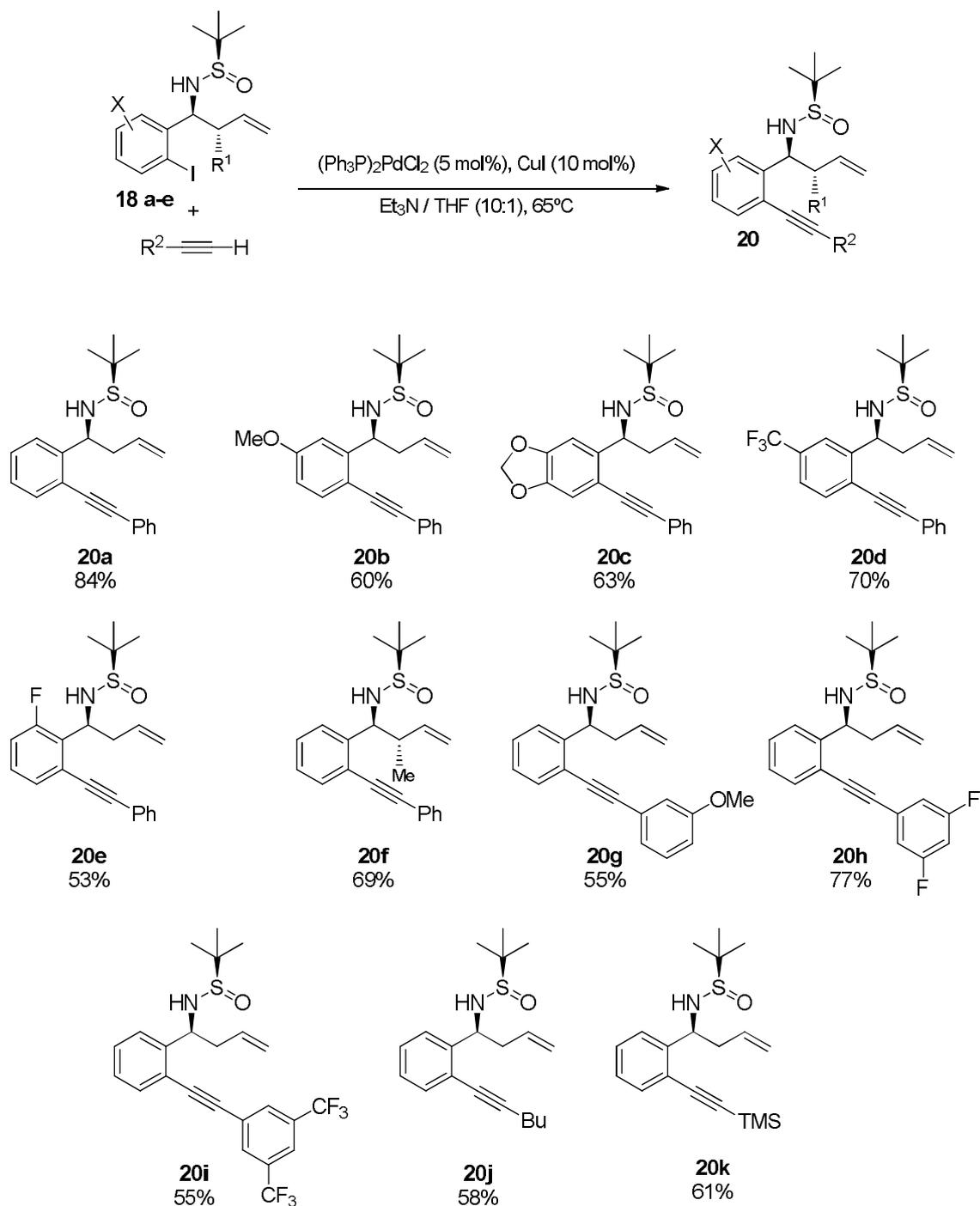
Una vez obtenidos los sustratos **18** se procedió a realizar un acoplamiento de Sonogashira para introducir el correspondiente alquino. Para ello se estudió esta reacción con el compuesto **18a** y fenilacetileno como sistemas modelo (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

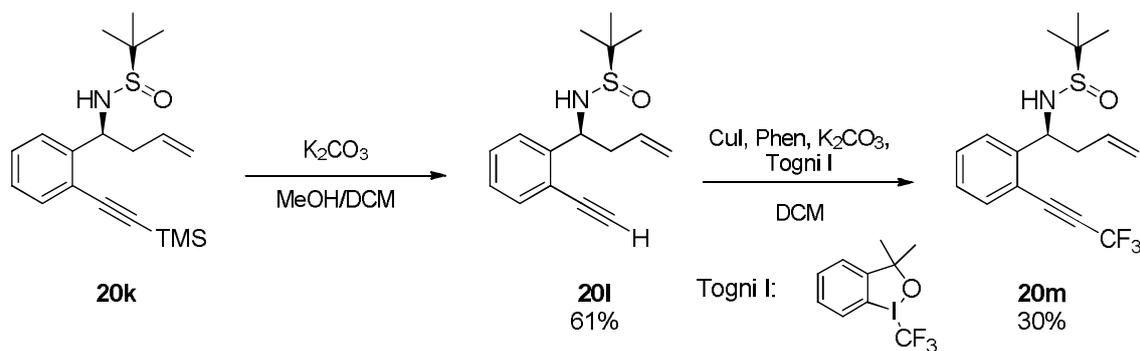
Cuando el compuesto **18a** se sometió a las condiciones de reacción más comunes (Esquema 2.25, Condiciones A) se obtenía una mezcla de dos compuestos: el compuesto deseado **20a** y el compuesto **21a**, producto de la reacción de Heck intramolecular. Es decir, bajo estas condiciones existía una competencia entre la reacción de Sonogashira intermolecular y la reacción de Heck intramolecular. Para intentar obtener exclusivamente el compuesto **20a** se pensó en aumentar el número de equivalentes del alquino y con él, su concentración en la reacción, ya que en condiciones normales, la velocidad de una reacción intramolecular no tiene una dependencia tan estrecha de la concentración, en contraposición a la intermolecular. De aquí que, cuando se utilizaron 5 equivalentes del alquino (Esquema 2.25, Condiciones B) el rendimiento de **20a** aumentó considerablemente. Más adelante, se optimizará la síntesis del compuesto **21a** y se aplicarán las condiciones optimizadas para la obtención de una pequeña quimioteca de 3-metilenaminoindanos quirales.

Aplicando estas condiciones de reacción al resto de los o-yodobenzaldehídos **18 b-l**, se obtuvieron una variedad de compuestos con diferentes restos alquínicos por acoplamiento con los derivados acetilénicos. Los resultados se exponen en el (Esquema 2.26).



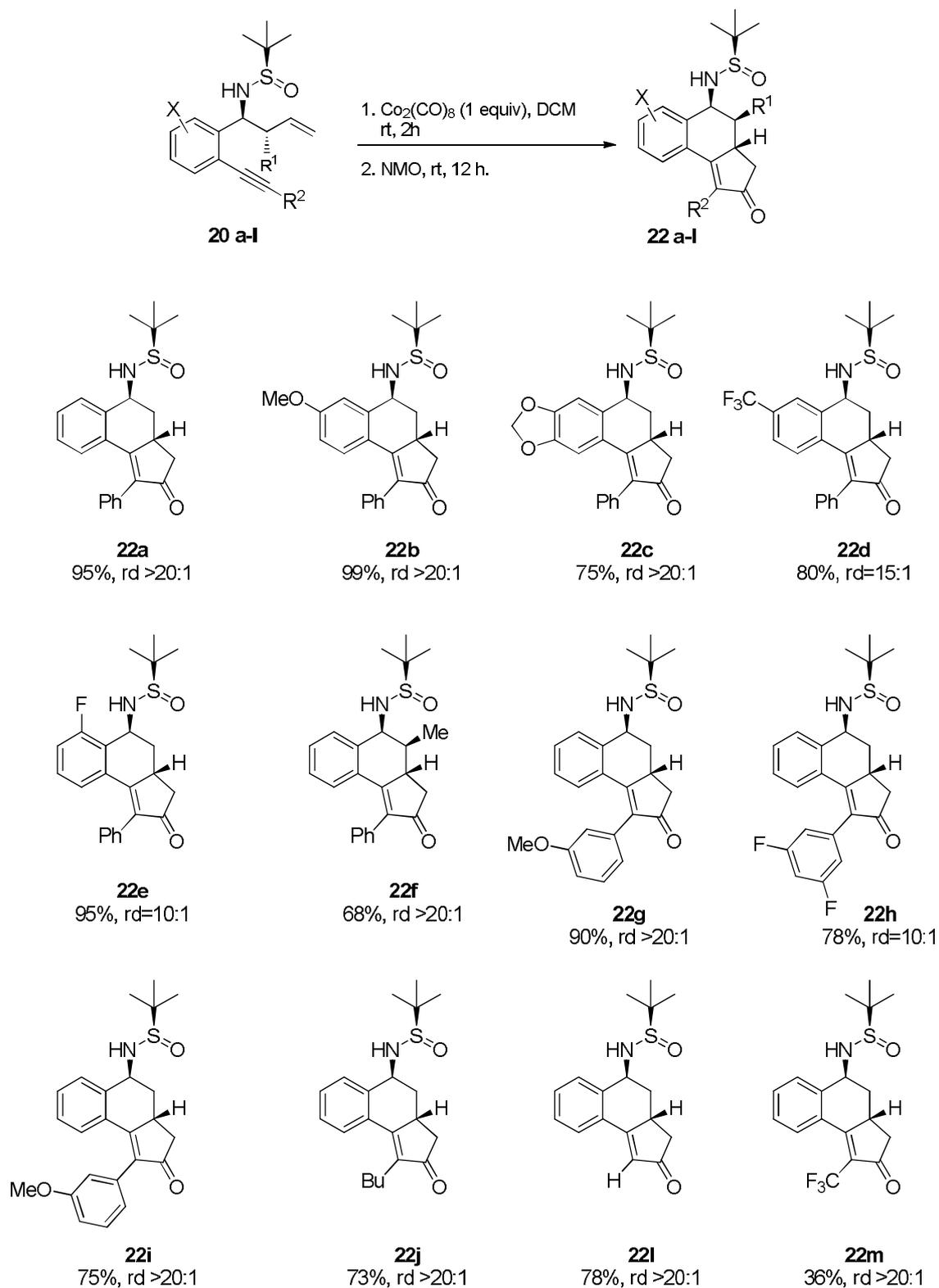
Esquema 2.26

De esta manera se prepararon con rendimientos variables (53-84%) una variedad de alquínil derivados **20 a-i** portadores de diferentes grupos arilo; también se obtuvieron los derivados de butilo **20j** y de TMS **20k** con rendimientos aceptables. La desililación de **20k** condujo a **20i**, el producto de alquínilación formal con acetileno. El tratamiento de este último con el reactivo I de Togni (ver Parte Experimental) condujo al trifluorometil derivado **20m** con bajo rendimiento (Esquema 2.27).



Esquema 2.27

Para la posterior reacción de Pauson-Khand intramolecular se utilizaron las condiciones de reacción descritas en la bibliografía.¹¹⁷ Los productos **22** se obtuvieron con rendimientos químicos entre buenos y excelentes, en general, y elevadas diastereoselectividades, con independencia del tipo de sustituyente en el anillo bencénico o en el alquino (Esquema 2.28).



Esquema 2.28

Indicar que el derivado con TMS no dio la reacción, recuperándose el compuesto de partida **20k**, probablemente debido al volumen estérico del sustituyente. Por otra

parte, señalar que el derivado **22m** es el primer ejemplo que se describe a través de una reacción de Pauson-Khand intramolecular.

La configuración relativa del nuevo estereocentro formado se confirmó por difracción de rayos X del derivado **22f** poniendo de manifiesto la estereoquímica relativa *sin* de los 3 estereocentros (Figura 2.1).

ESTUDIO DE LA CONFIGURACIÓN RELATIVA POR ANÁLISIS DE RAYOS-X DE 22f.

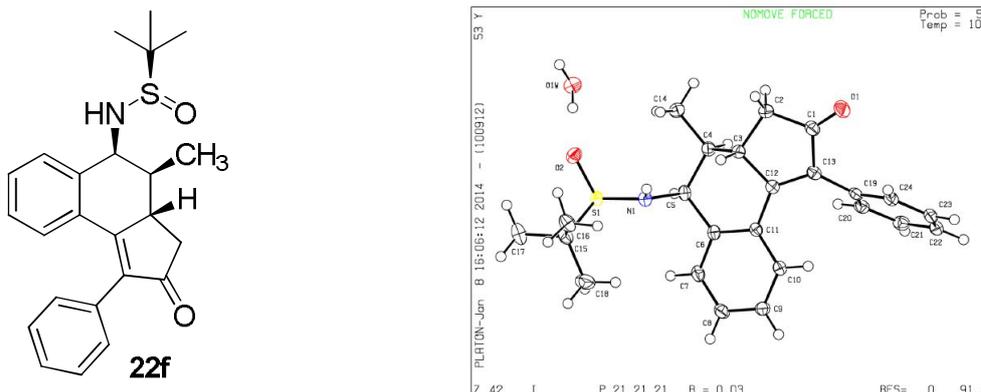
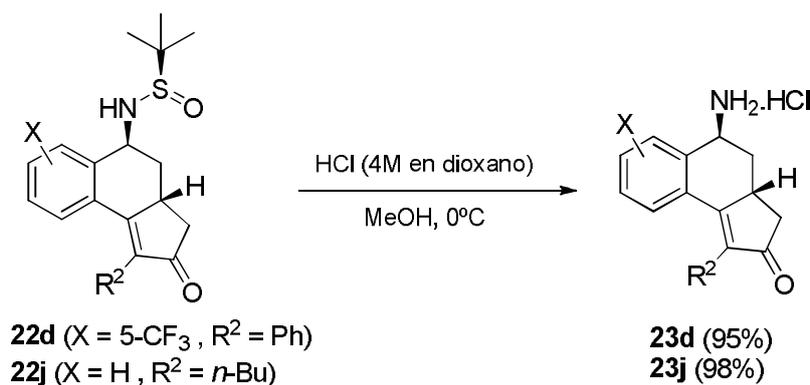


Figura 2.1

La obtención de la amina libre mediante la eliminación del auxiliar quiral se llevó a cabo bajo condiciones específicas (HCl en dioxano 1 equiv, MeOH, 0°C) y no bajo las condiciones estándar hasta ahora utilizadas (HCl en dioxano 10 equiv, MeOH, t.a.) ya que se producía epimerización parcial de uno de los centros estereogénicos (Esquema 2.29).

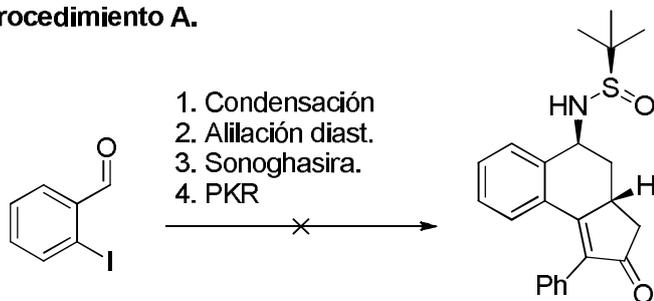


Esquema 2.29

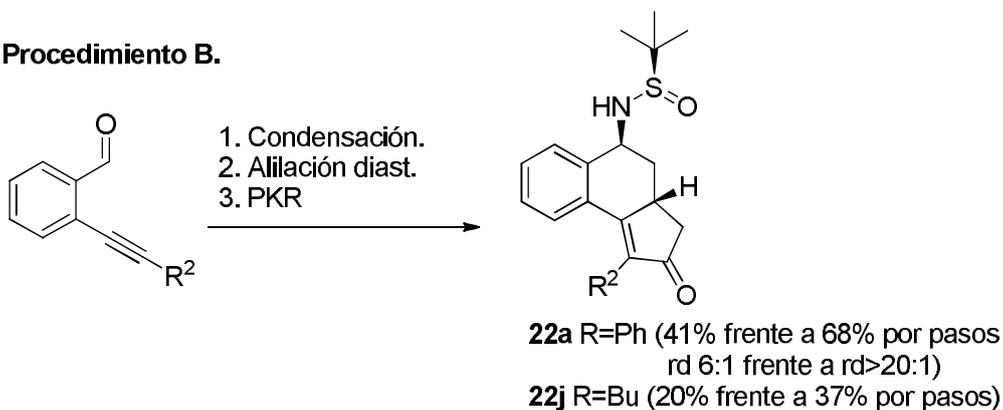
Finalmente, conociendo las ventajas de llevar a cabo las reacciones en un proceso *one-pot*, se estudió esta secuencia sintética de forma *one-pot*. Para ello se

utilizó como sustrato de partida el compuesto comercial *o*-yodobenzaldehído y se aplicó la secuencia condensación/alilación diastereoselectiva/Sonogashira/PKR (Procedimiento A; Esquema 2.30) sin embargo, no se obtuvo el producto deseado. Por el contrario, partiendo del correspondiente *o*-alquinilbenzaldehído, sí se consiguió la molécula objetivo con buenos resultados (Procedimiento B; Esquema 2.30).

Procedimiento A.



Procedimiento B.



Esquema 2.30

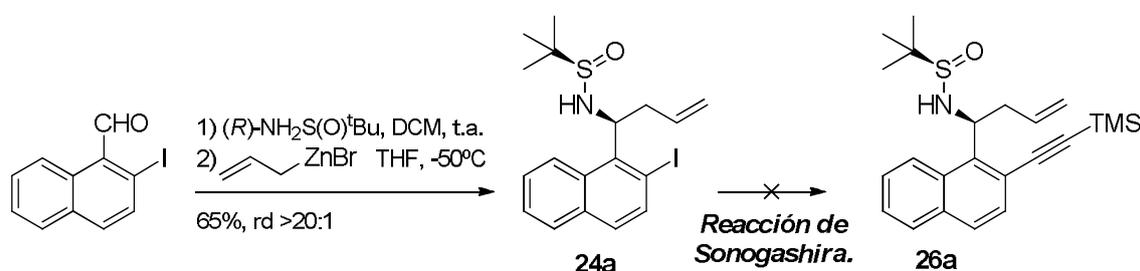
Los resultados de rendimiento químico son alrededor de un 20% inferiores a los de la preparación por pasos mientras que la diastereoselectividad de **22a** disminuye drásticamente, lo que era de esperar partiendo del alquinilbenzaldehído, como se había observado en ensayos previos indicados al inicio de este apartado. Por otra parte, el hecho de que sólo se observara un diastereoisómero cuando R=Bu es posiblemente debido a que, dado el bajo rendimiento del proceso, los otros pueden haberse perdido durante el proceso de purificación.

➤ **Síntesis de derivados de aminoesteroides.**

Los aminoesteroides constituyen una importante subclase de esteroides, algunos de los cuales han encontrado aplicaciones en biomedicina, principalmente en

el campo de la anestesia.^{137,138} Dado que nuestra metodología permite acceder a tres de los cuatro anillos del esqueleto de ciclopentanofenantreno característico de los esteroides, el cuarto podría incluirse utilizando derivados de naftaleno carbaldehído en lugar de benzaldehído. Con este objetivo, se abordó la síntesis de estos compuestos. Estos experimentos fueron realizados con la colaboración del grupo del Prof. Riera de la Universidad de Barcelona.

Para ello, se sintetizó el compuesto de partida *orto*-yodonaftalenocarbaldehído, sintetizado como se indica en la literatura científica.¹³⁹ La reacción de condensación con *terc*-butilsulfinilamina y seguida de alilación diastereoselectiva dio lugar al producto esperado **24a** con buen rendimiento y excelente diastereoselectividad (Esquema 2.31)



Esquema 2.31

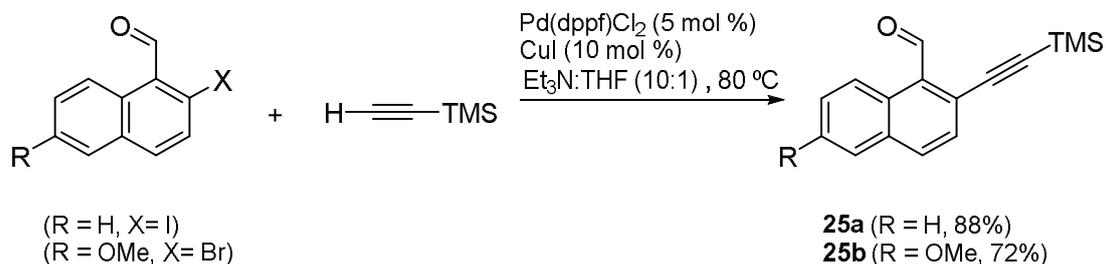
Tras varias modificaciones de las condiciones de reacción, no fue posible realizar el acoplamiento de **24a** con trimetilsilacetileno, por lo que se decidió invertir el proceso e intentar introducir el resto alquínico sobre el 2-yodonaftalenocarbaldehído (Esquema 2.32). En las condiciones de reacción para el acoplamiento de Sonogashira, el sustrato de partida *o*-iodonaftalenocarbaldehído dio el derivado correspondiente **25a** con buen rendimiento. Sin embargo, para el 6-metoxiderivado se utilizó el *o*-

¹³⁷ Para algunas recientes revisiones sobre aminoesteroides, ver: a) B. Slavíková, J. Bujons, L. Matyáš, M. Vidal, Z. Babot, Z. Krištofiková, C. Suñol, A. Kasal, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2323. b) M. A. Fouteris, U. Schubert, D. Roell, J. Roediger, N. Bailis, S. S. Nikolaropoulos, A. Baniahmad, A. Giannis, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6960. c) R. A. Keyzers, J. Daoust, M. T. Davies-Coleman, R. Van Soest, A. Balgi, E. Donohue, M. Roberge, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2959. d) S. N. Khan, B. J. Kim, H.-S. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5139.

¹³⁸ Para ejemplos de 11-aminoesteroides, ver: a) J. Yang, R. Weinberg, R. Breslow, *Chem. Commun.* **2000**, 531. b) J. Yang, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8073. c) A. C. Campbell, M. S. Maidment, J. H. Pick, G. F. Woods, *J. Chem. Soc. Prekin I*, **1979**, 1936. d) B. A. Marples, *J. Chem. Soc.* **1968**, 3016.

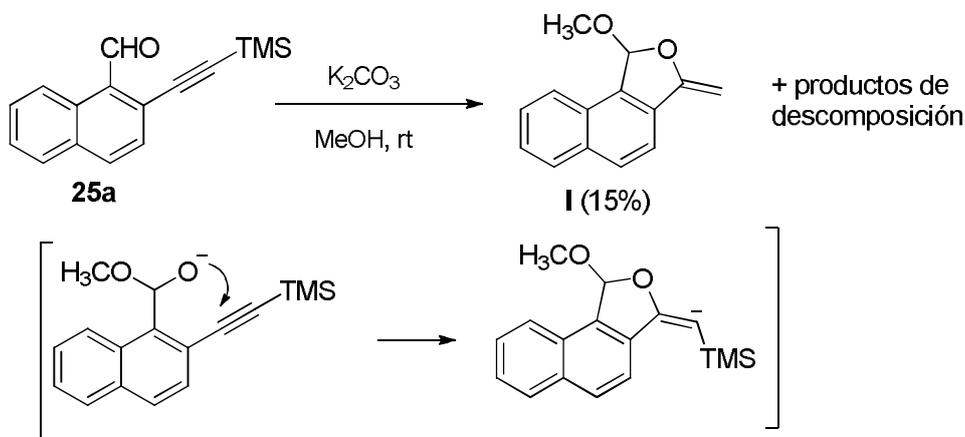
¹³⁹ a) J. P. Waldo, X. Zhang, F. Shi, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6679. b) S. Paul, S. Samanta, J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5604.

bromonaftalenocarbaldehído obteniéndose el producto de acoplamiento **25b** con buen rendimiento.



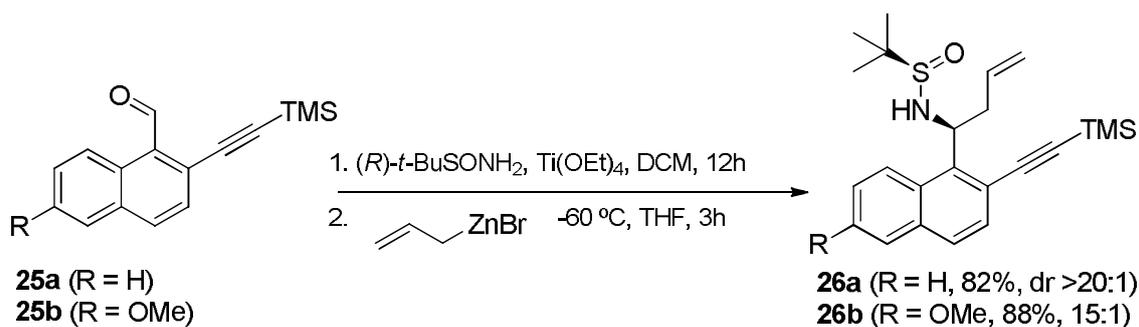
Esquema 2.32

Sorprendentemente, cuando **25a** se trató con una disolución de K_2CO_3 en metanol para eliminar el resto de TMS, se observó un alto grado de descomposición, si bien se consiguió aislar una pequeña cantidad de subproducto que fue identificado como **I** (Esquema 2.33). Su formación puede explicarse mediante el ataque nucleofílico de la base conjugada del metilhemiacetal derivado del aldehído sobre el alquino. Este ataque podría estar favorecido debido al efecto alfa del átomo de silicio que estabiliza los carbaniones en esta posición.



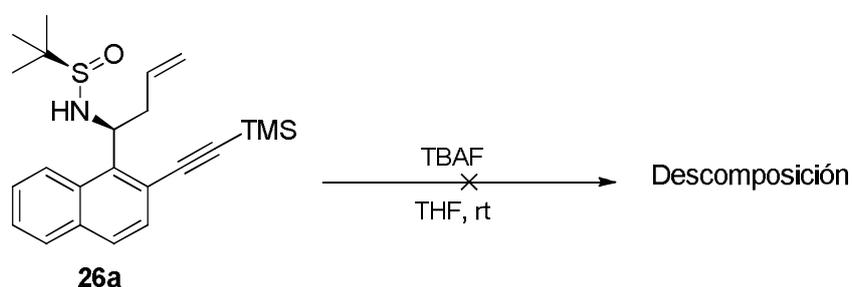
Esquema 2.33

Con el fin de evitar este inconveniente se mantuvo el grupo TMS y se continuó con la condensación-alilación diastereoselectiva (Esquema 2.34). Los productos **26a** y **26b** se obtuvieron con buenos rendimientos químicos y excelentes diastereoselectividades a pesar de la presencia del grupo voluminoso TMS. Estos elevados valores de diastereoselectividad contrastan con los encontrados en los derivados análogos de benzaldehído, mencionados anteriormente.



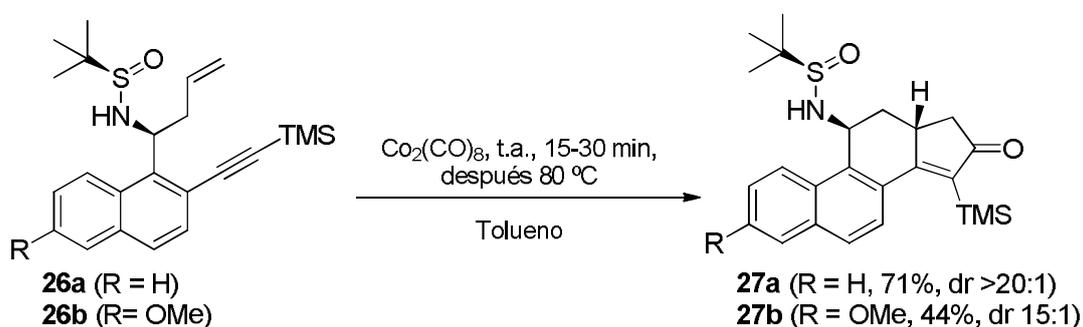
Esquema 2.34

En este momento se procedió a intentar retirar el TMS de los productos. Para ello se trató **26a** con TBAF a temperatura ambiente, observándose la descomposición del sustrato de partida (Esquema 2.35).



Esquema 2.35

Por ello se procedió a aplicar las condiciones de la reacción de Pauson-Khand a los sustratos **26a** y **26b**, observándose la formación de los productos objetivo **27a** y **27b** con rendimientos entre moderados y buenos, y elevadas diastereoselectividades. Estos resultados son, hasta cierto punto, sorprendentes ya que la reacción de Pauson-Khand suele presentar dificultades con alquinos que posean sustituyentes voluminosos como, en nuestro caso, el TMS (Esquema 2.36).



Esquema 2.36

La configuración relativa del nuevo estereocentro se determinó mediante análisis por difracción de rayos X del derivado **27a** poniendo de manifiesto que la estereoquímica de los dos estereocentros formados es 11*S*, 13*R* (Figura 2.2).

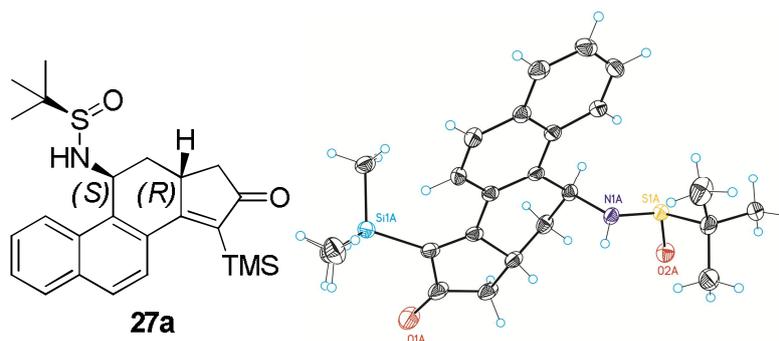


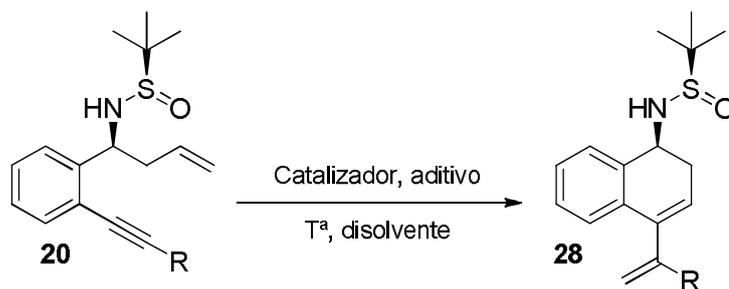
Figura 2.2

2.3.2 Síntesis de aminas diénicas a través de una reacción de metátesis por cierre de anillo de eninos (RCEYM).

Además de la reacción de Pauson-Khand, la RCEYM de 1,n-eninos que ha encontrado gran aplicabilidad sintética, ya que permite la conversión selectiva de estos sustratos en alquencilcloalquenos conjugados, accediendo así a complejidad molecular.¹¹⁸

Para la puesta a punto de la reacción, se realizaron varios ensayos con diferentes compuestos obteniéndose los resultados que se exponen en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1: Optimización de la reacción de metátesis de eninos por cierre de anillo (RCEYM).



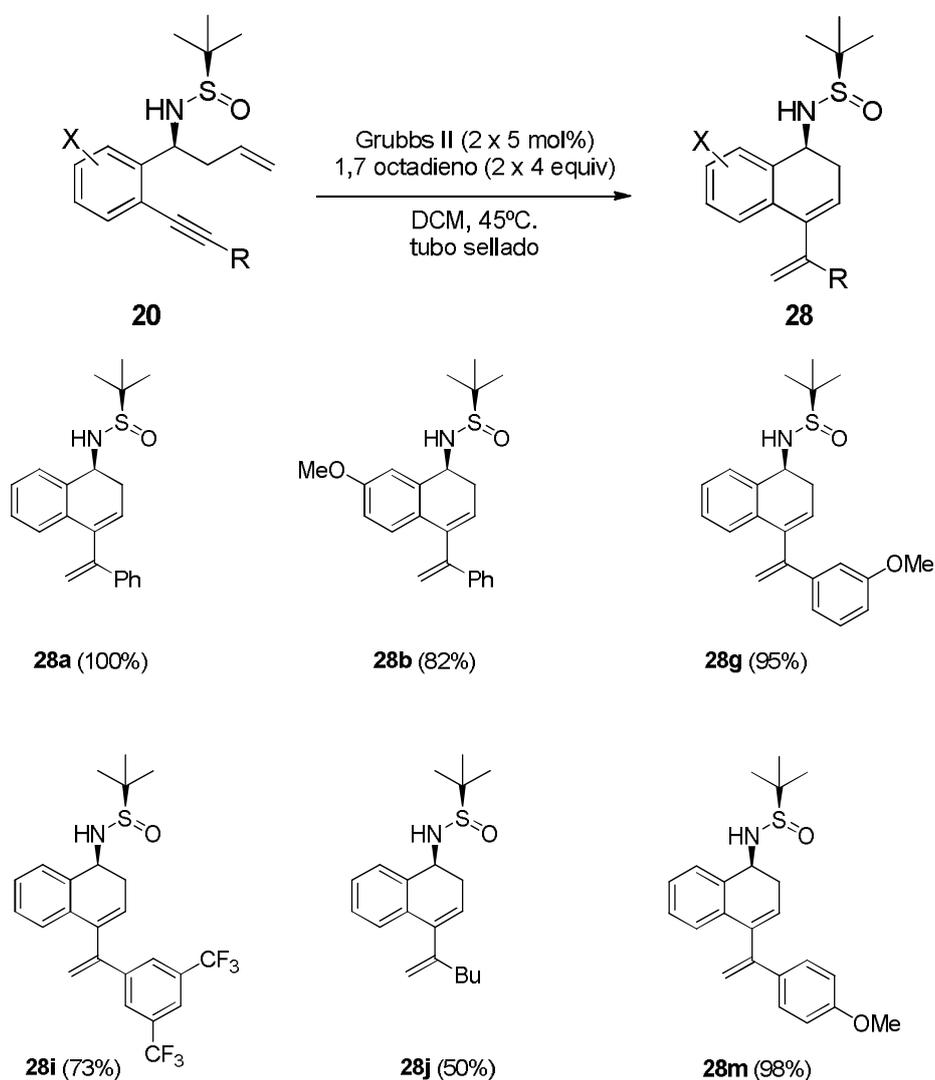
Entrada	R	Catal.	Aditivo	T (°C)	Disol.	(%)
1	TIPS	[Ru]II	Etileno	rt	DCM	SP ^a
2	TIPS	[Ru]II	Etileno	90	DCM	SP ^a
3	H	[Ru]IV	1,7 octad.	rt	DCM	SP ^a
4	H	[Ru]IV	-	rt	DCM	SP ^a
5	H	[Ru]IV	1,7 octad.	90	Tol.	SP ^a
6	H	[Ru]IV	-	90	Tol.	-
7	H	[Ru]II	1,7 octad.	45	DCM	SP ^a
8	Ph	[Ru]II	1,7 octad.	45	DCM	55
9	Ph	[Ru]II (2 x 5 mol%)	1,7 octad. (2 x 4 equiv)	45 (tubo sellado)	DCM	100
10	Ph	[Ru]II (2 x 5 mol%)	1,7 octad. (2 x 4 equiv)	90 (tubo sellado)	DCM	73
11	Ph	[Ru]II	1,7 octad. + Ti(OEt) ₄	45 (tubo sellado)	DCM	84

^a Sustrato de partida (SP)

De los resultados se deduce que, tanto el compuesto con un sustituyente voluminoso en el alquino (entradas 1,2; Tabla 2.1) como en ausencia de sustituyente (entradas 3-7; Tabla 2.1) no dan la reacción. Con R=Ph sí que se observó la formación del producto esperado. El mejor rendimiento se obtuvo cuando se adicionaron, tanto

el catalizador como el aditivo, en dos porciones con un intervalo de 6 horas, y la mezcla se mantuvo a 45°C utilizando como aditivo 1,7-octadieno (entrada 9; Tabla 2.1) en un tubo sellado para asegurar que el sustrato se encuentre bajo presión de etileno. Como ya se había comentado en la introducción el uso del 1,7-octadieno como precursor de etileno *in situ* es más eficaz que el propio etileno favoreciendo la reacción de RCEYM. Nuestro grupo de investigación ya introdujo en el año 2012 este aditivo como fuente de etileno *in situ*.¹²⁸

A continuación, se sometieron a la reacción de RCEYM en estas condiciones, algunos de nuestros 1,n-eninos **20**. Los resultados se recogen en el Esquema 2.37.

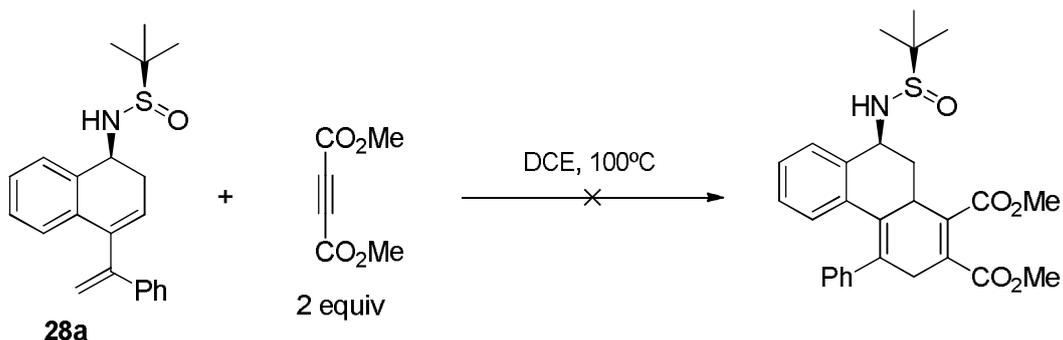


Esquema 2.37

Como se puede comprobar, los diferentes sustituyentes en los anillos aromáticos son aptos para este tipo de transformación. En el caso del compuesto **28j** que tiene como sustituyente el *n*-butilo se puede apreciar como el rendimiento

disminuye considerablemente. Es probable que para este tipo de transformación sea beneficiosa la presencia de un sustituyente aromático en el alquino.

El carácter de dieno conjugado de los productos **28** nos indujo a su utilización en reacciones de Diels-Alder. Para ello se realizó un ensayo entre el compuesto **28a** y el excelente dienófilo acetilendicarboxilato de dimetilo. Sin embargo, tras 20 horas en dicloroetano a 100°C en un tubo a presión, se recuperó inalterado el sustrato de partida (Esquema 2.38).



Esquema 2.38

Una posible explicación para la baja reactividad de estos dienos en procesos de Diels-Alder sea su dificultad para adquirir la disposición *s-cis* requerida, por impedimento estérico entre los hidrógenos *orto* del fenilo y del anillo aromático del espaciador (Figura 2.3).

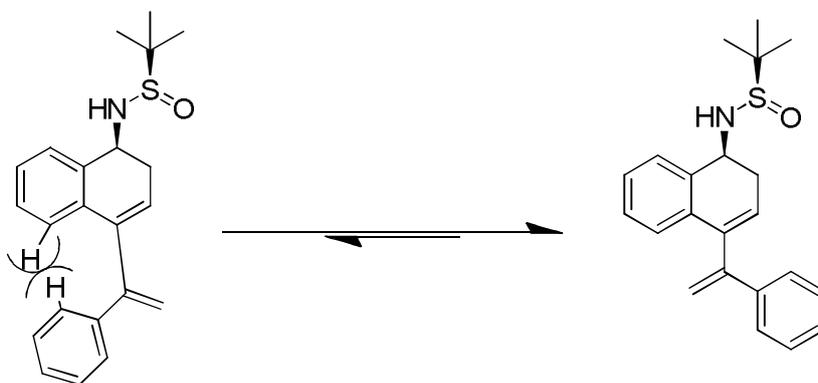
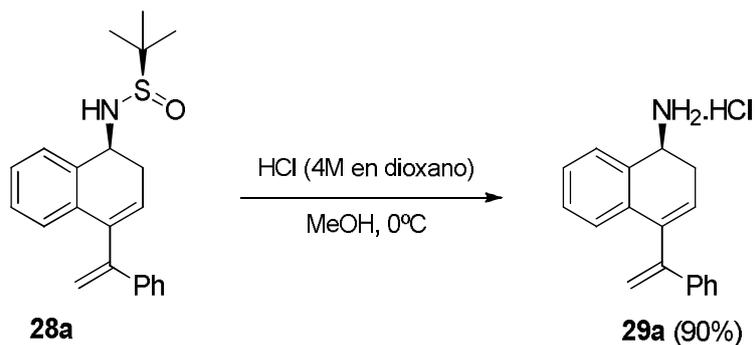


Figura 2.3

Finalmente, las aminas libres se obtuvieron mediante la eliminación del auxiliar quiral en condiciones de reacción indicadas a las que se aplicaron a los compuestos **22** (1 equiv de HCl 4M en dioxano, MeOH, 0°C) (Esquema 2.39).



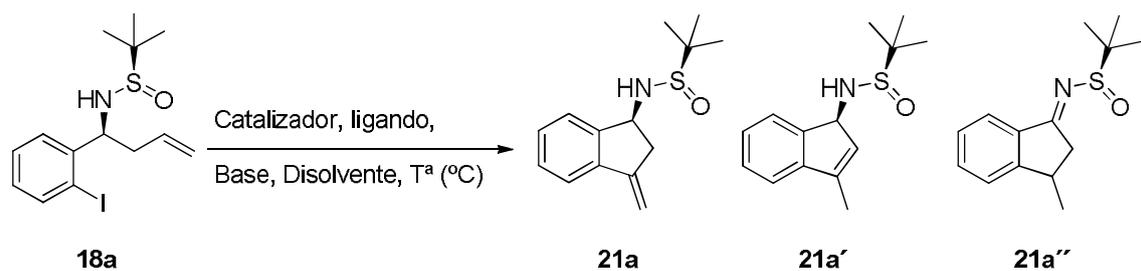
Esquema 2.39

2.3.3 Síntesis de aminoindanos a través de una reacción de Heck intramolecular.

Para crear nuevas estructuras y aumentar así la diversidad de compuestos que pueden obtenerse a partir de un sustrato de partida común, se procedió a estudiar el comportamiento de los compuestos **18** en condiciones de la reacción de Heck. Un producto de ciclación intramolecular ya se había observado cuando el compuesto **18a** fue sometido a las condiciones de reacción de Sonogashira (**21a** en Esquema 2.25).

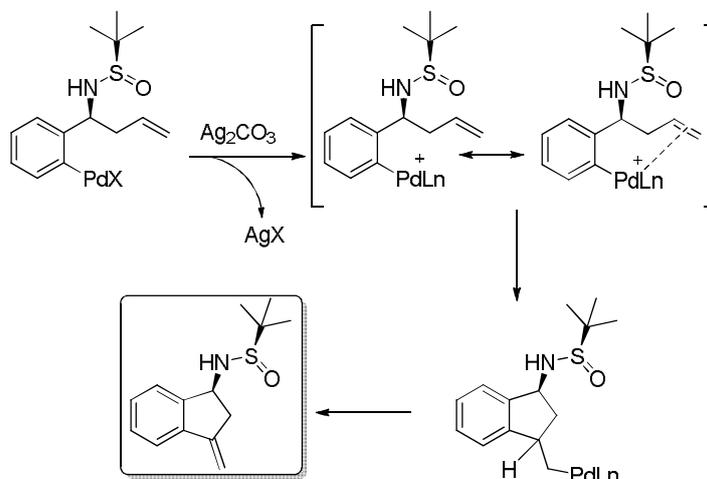
Para buscar mejores condiciones de la reacción de Heck aplicada a nuestros sustratos, se realizaron varios ensayos con el compuesto **18a**. En la Tabla 2.2 se exponen los resultados.

Tabla 2.2: Optimización de la reacción de Heck intramolecular.



Entrada	Cat.	Ligand	Base	Disol.	T (°C)	18a (%)	21a (%)	21a' (%)	21a'' (%)
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	Tol.	120	-	25	-	31
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	Tol.	120	-	66	-	-
3	Pd(dba) ₂	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	Tol.	120MW	-	50	-	-
4	Pd(dba) ₂	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	THF	100MW	-	25	25	-
5	Pd(dba) ₂	XANTP	Ag ₂ CO ₃	THF	100MW	-	37	13	-
6	Pd(dba) ₂	JOHNP	Ag ₂ CO ₃	THF	100MW	80	-	-	-
7	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N/Ag ₂ CO ₃	Tol.	90	-	70	-	-

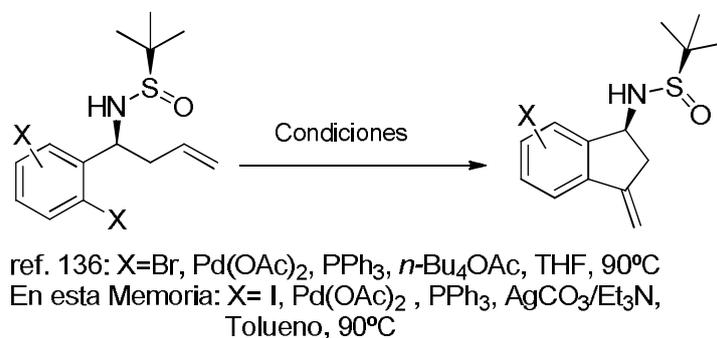
Los mejores resultados se obtuvieron utilizando una mezcla equimolar de Et₃N (2.5 equiv) y Ag₂CO₃ (2.5 equiv) (Tabla 2.2, entrada 7). Es probable que el Ag₂CO₃ favorezca la reacción debido a la precipitación de AgBr, lo que hace más reactivo al paladio a la hora de coordinarse con el doble enlace, desplazando el equilibrio a los productos finales (Esquema 2.40).¹⁴⁰



Esquema 2.40

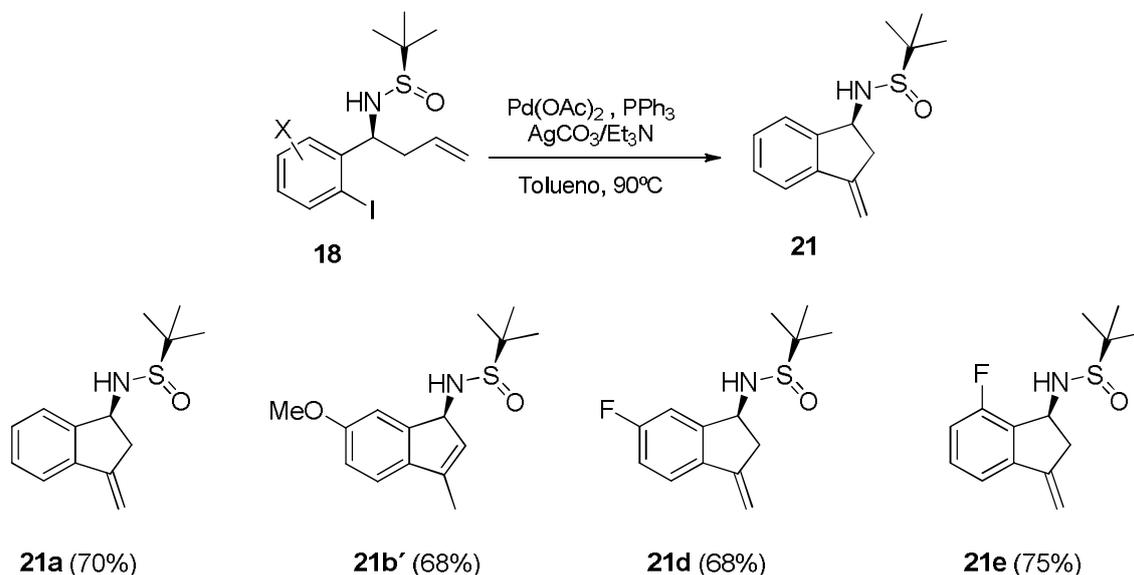
¹⁴⁰ I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

Simultáneamente a nuestro estudio, Yus y colaboradores describieron una transformación similar utilizando condiciones ligeramente distintas para el paso de reacción de Heck intramolecular (Esquema 2.41).¹³⁶



Esquema 2.41

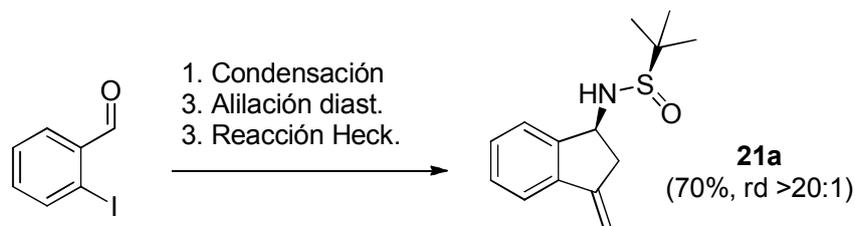
Estas condiciones óptimas se aplicaron a derivados **18** análogos a los utilizados por Yus, obteniéndose los mismos productos que éstos, con rendimientos semejantes en todos los casos con independencia del tipo de sustituyente en el benceno. Señalar, no obstante, que cuando el sustituyente era electrodonante metoxilo, se obtuvo el isómero **21b'** en lugar del esperado (Esquema 2.42).¹⁴¹



Esquema 2.42

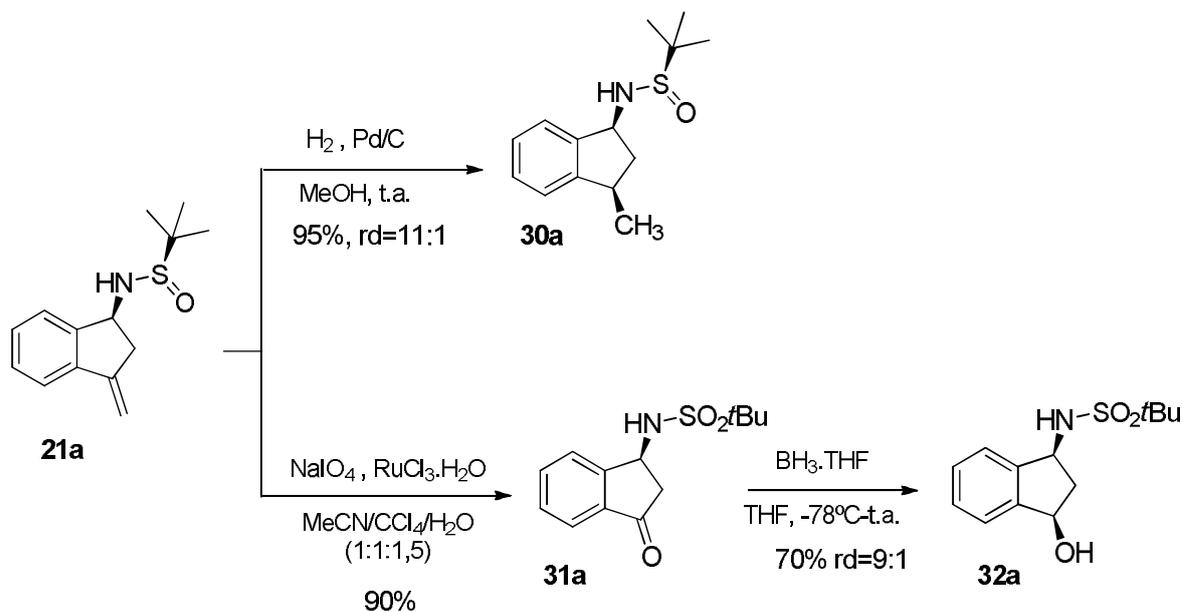
¹⁴¹ Debe indicarse que en este trabajo se ha utilizado la forma *R* del auxiliar quiral de Ellman que conduce a productos de configuración absoluta 1*S*, mientras que Yus utiliza el enantiómero *S* del auxiliar quiral, obteniendo los correspondientes enantiómeros de los productos finales.

De la misma manera que en los sustratos de Pauson-Khand **22** y conociendo las ventajas de las reacciones *one-pot*, se intentó optimizar esta secuencia sintética de forma *one-pot*. Para ello se partió del compuesto comercial *o*-iodobenzaldehído y se aplicó la secuencia sintética de condensación/alilación diastereoselectiva/reacción de Heck intramolecular obteniendo el producto final con muy buen rendimiento y diastereoselectividad (Esquema 2.43).



Esquema 2.43

Como ejemplo de la utilidad de esta estrategia para la creación de diversidad estructural, el compuesto **21a** se sometió a diferentes transformaciones (Esquema 2.44).



Esquema 2.44

La síntesis del compuesto **30a** se realizó mediante una hidrogenación en fase heterogénea catalizada por paladio en MeOH, obteniendo excelentes rendimientos y aceptable diastereoselectividad. El compuesto **31a** se obtuvo mediante una oxidación, donde además del doble enlace, se oxidó el grupo sulfinilo a sulfonilo; finalmente la

reducción de **31a** con borano, condujo al 1,3-aminoalcohol **32a** con buen rendimiento y aceptable diastereoselectividad. La configuración relativa de los nuevos centros estereogéneos formados en los compuestos **30a** y **32a** fue determinada por experimentos NOESY (Figura 2.4).

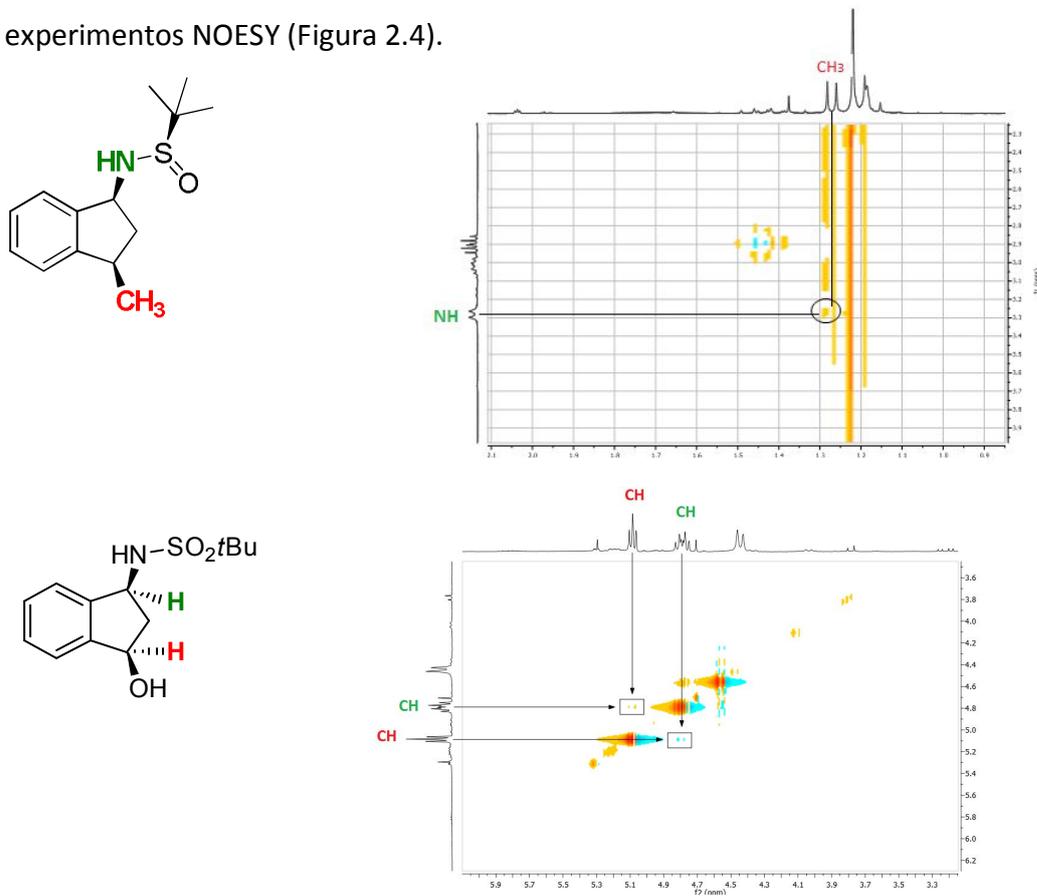


Figura 2.4

2.4 CONCLUSIONES

Utilizando compuestos de partida comunes (*o*-haloarilcarbaldehídos), se han sintetizado una variedad de productos con diversidad estructural mediante la aplicación de diferentes metodologías.

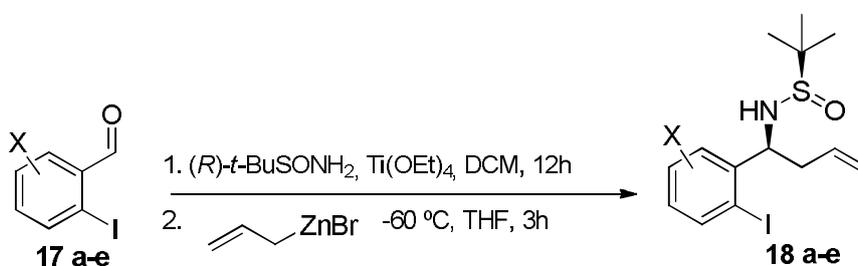
- A través de la secuencia de reacciones condensación-alilación estereoselectiva-alquilación de Sonogashira, aplicadas a *o*-yodoarilcarbaldehídos, se han preparado con buenos rendimientos una variedad de bencilaminas homoalílicas quirales *t*-butilsulfinil protegidas portadoras de grupos alquínlicos en *orto*. La aplicación de la reacción de Pauson-Khand en su versión intramolecular a estos compuestos ha permitido obtener aminas tricíclicas quirales con muy buenos rendimientos químicos y excelentes diastereoselectividades.
- Esta metodología se ha aplicado con buenos resultados a la síntesis asimétrica de aminoesteroides a partir de derivados de *o*-halonaftaldehídos.
- La aplicación de la reacción de metátesis por cierre de anillo de eninos (RCEYM) a las bencilaminas homoalílicas quirales portadoras de grupos alquínlicos en *orto* anteriores, derivadas de *o*-yodobenzaldehído, ha permitido obtener una pequeña quimioteca de 1,2-dihidronaftilaminas homoalílicas quirales con diferentes restos alquénlicos conjugados con el anillo de dihidronaftaleno.
- Se han optimizado las condiciones de reacción para la aplicación de la reacción de acoplamiento de Heck intramolecular a alilaminas quirales *N-t*-butilsulfinilprotegidas derivadas de *o*-yodoarilcarbaldehídos, lo que ha conducido a derivados de 1-aminoindanos con buenos rendimientos. La posterior transformación del doble enlace exocíclico ha permitido obtener otros compuestos de interés.

2.5 PARTE EXPERIMENTAL

➤ Determinación de rayos-X.

Los análisis de difracción de rayos-X de los compuestos **22f** y **27a** se realizaron en un difractómetro Agilent SuperNova Cu, equipado con detector de tipo CCD modelo Atlas, usando un Cryostream 700 de Agilent Cryosystems alimentado con nitrógeno líquido y plataforma informática para el control, procesado y resolución de estructuras cristalinas.

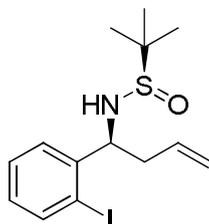
2.5.1 *Procedimiento general para la etapa de condensación/alilación diastereoselectiva.*



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el aldehído correspondiente en DCM (0.1M) y se adicionó Ti(OEt)₄ (4 equiv). Tras 5 minutos en agitación, se añadió (*R*)-*N*-*tert*-butanosulfina a 0°C y se dejó agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO₃ a 0°C obteniendo un precipitado blanco de óxido de titanio. La suspensión se filtró a través de una fina capa de Celite lavando con DCM. El filtrado se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se concentraron a presión reducida. El residuo, sin purificar, se disolvió en THF anhidro (0.1M) y se añadió bromuro de alilzinc (1.1 equiv) en una disolución recién preparada (1M en THF) a -60°C. Una vez que la reacción había finalizado (3h seguida por TLC) la reacción se hidrolizó con NH₄Cl acuoso y se extrajo 3 veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el

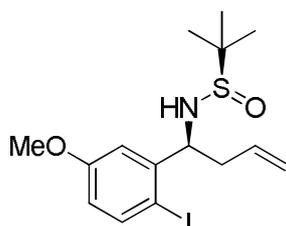
disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(2-Iodofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (18a)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **18a** como un aceite blanco (85%, rd=20:1). $[\alpha]_D^{25} = -100.8$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9H), 2.30 – 2.46 (m, 1H), 2.66 (dddd, *J* = 13.9, 6.2, 5.0, 1.4, 1.4, Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.80 (ddd, *J* = 8.0, 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). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3xCH₃), 42.3 (CH₂), 56.3 (C), 60.9 (CH), 99.9 (C-I), 120.1 (CH₂), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 134.2 (CH), 140.2 (CH), 144.0 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₄H₂₁INOS [M+H]⁺: 378.0311, encontrada: 378.0313.

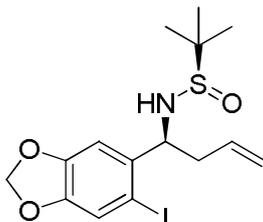
(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(2-Iodo-5-metoxifenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (18b)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **18b** como un sólido blanco (75%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -107.8$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 58-60 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9H), 2.31 (dt, *J* = 14.2, 8.4 Hz, 1H), 2.62 (dddt, *J* = 13.6, 6.1, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.71 (ddd, *J* = 8.4, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 5.13 – 5.21 (m, 2H), 5.64 – 5.86 (m, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.7, 3.1 Hz,

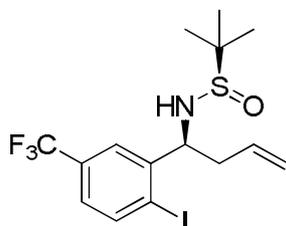
1H), 6.92 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 23.0 (3x CH_3), 42.2 (CH_2), 55.7 (CH_3), 56.3 (C), 60.7 (CH), 87.9 (C-I), 114.9 (CH), 115.7 (CH), 120.0 (CH_2), 134.2 (CH), 140.5 (CH), 145.1 (C), 160.4 (C), HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{INO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.0489, encontrada: 408.0481.

(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(6-Iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (18c**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **18c** como un aceite incoloro (63%,rd 15:1, aislado el diastereoisómero mayoritario). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -99.8$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 2.31 (dt, $J = 14.1, 8.4$ Hz, 1H), 2.50 – 2.64 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.73 (ddd, $J = 8.4, 5.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.15 (dt, $J = 2.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.18 – 5.23 (m, 1H), 5.76 (dddd, $J = 19.5, 9.7, 8.3, 5.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.22 (s, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 23.0 (3x CH_3), 42.5 (CH_2), 56.2 (C), 60.6 (CH), 87.5 (C-I), 102.1 (CH_2), 108.5 (CH), 119.0 (CH), 120.0 (CH_2), 134.2 (CH), 137.4 (C), 148.3 (C), 149.0 (C), HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{INO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.0281, encontrado: 422.0275.

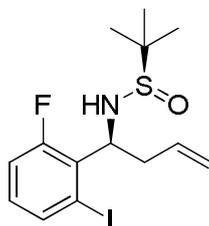
(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(2-Iodo-5-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (18d**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **18d** como un sólido blanco (55%,rd>20:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -76.7$ (c 1.0; CHCl_3). Pf

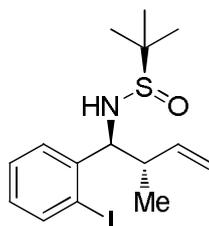
96-98 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H), 2.31 (dt, $J = 14.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.68 (dddt, $J = 14.1, 5.9, 4.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.84 (ddd, $J = 8.8, 4.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.18 – 5.24 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.71 – 5.88 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -63.6 (s). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.9 (3x CH_3), 42.1 (CH_2), 56.4 (C), 60.2 (CH), 103.7 (C-I), 120.6 (CH_2), 124.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.4$ Hz, CF_3), 125.6 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz, CH), 125.9 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz, CH), 131.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz, C), 133.6 (CH), 140.8 (CH), 145.5 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{INOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 446.0257, encontrada: 446.0257.

(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(2-Fluoro-6-iodofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (18e)



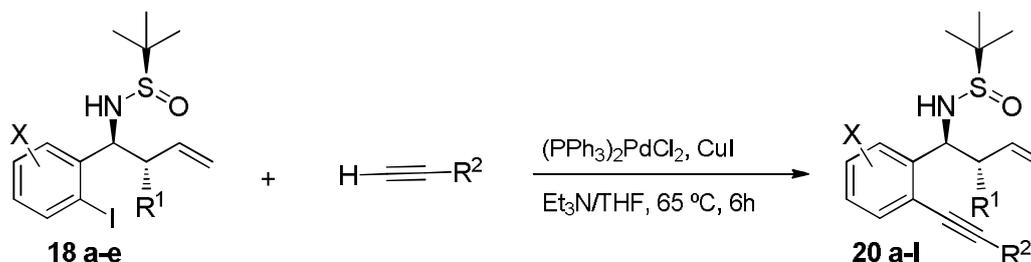
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **18e** como un aceite incoloro (65%, rd>20:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.1$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.66 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 2.64 – 2.88 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 1H), 5.03 – 5.14 (m, 2H), 5.65 – 5.84 (m, 1H), 6.88 – 6.96 (m, 1H), 7.02 (ddd, $J = 11.2, 8.2, 1.2$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -111.06 (s). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.8 (3x CH_3), 40.9 (CH_2), 56.5 (C), 64.4 (CH), 100.8 (C-I), 117.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.4$ Hz, CH), 119.3 (CH_2), 130.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.4$ Hz, CH), 132.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 15.1$ Hz, C), 133.8 (CH), 136.1 (CH), 160.8 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251.8$ Hz, C). HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FINOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.0289, encontrado: 396.0282.

(*Rs*)-*N*-[(1*S*,2*S*)-1-(2-Iodofenil)-2-metilbut-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (18f)

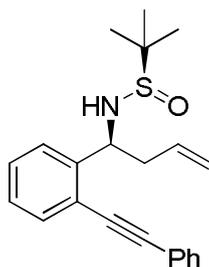


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **18f** como un aceite incoloro (98%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -92.7$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.38 – 2.50 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 3.83 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.14 – 5.18 (m, 1H), 5.19 – 5.24 (m, 1H), 5.63 – 5.85 (m, 1H), 6.91 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.19 – 7.33 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 17.3 (CH₃), 22.9 (3xCH₃), 46.5 (CH), 56.0 (C), 64.7 (CH), 102.0 (C-I), 118.3 (CH₂), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 139.9 (CH), 140.6 (CH), 143.6 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₅H₂₃INOS [M+H]⁺: 392.0540, encontrada: 392.0535.

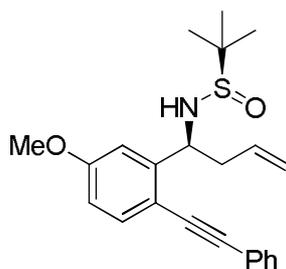
2.5.2 Procedimiento general para la etapa de acoplamiento de Sonogashira.



A una disolución de la correspondiente sulfinil amina alílica de partida **18 a-e** (1 equiv) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 equiv) en una mezcla THF:Et₃N (1:10) (0.5M) se le adicionó el correspondiente acetileno (3 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 a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O 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 tras evaporar el disolvente se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-il]propano-2-sulfinamida (20a)

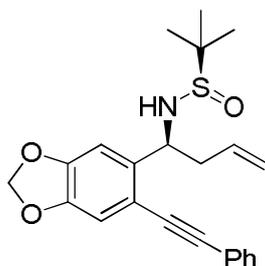
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20a** como un aceite marrón. $[\alpha]_D^{25} = -48.6$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9H), 2.56 – 2.69 (m, 1H), 2.75 – 2.87 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.09 (ddd, *J* = 8.1, 5.5, 3.8 Hz, 1H), 5.14 – 5.17 (m, 1H), 5.17 – 5.24 (m, 1H), 5.78 (dddd, *J* = 16.5, 10.1, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 9.0, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.42 (m, 5H), 7.51 – 7.58 (m, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3xCH₃), 42.5 (CH₂), 56.1 (CH), 56.3 (C), 87.5 (C), 95.1 (C), 119.6 (CH₂), 122.5 (C), 123.4 (C), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (2xCH), 128.9 (CH), 132.0 (2xCH), 133.0 (CH), 134.7 (CH), 144.0 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₂H₂₆NOS [M+H]⁺: 352.1657, encontrada: 352.1660.

(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(5-Metoxi-2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (20b)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20b** como un aceite marrón (60%). $[\alpha]_D^{25} = -40.7$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 2.58 (ddd, *J* = 14.2, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.75 – 2.87 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 5.04 (ddd, *J* = 8.5, 5.3, 3.6 Hz, 1H), 5.13 – 5.18 (m, 1H), 5.18 – 5.24 (m, 1H), 5.79 (dddd, *J* = 16.5, 10.1, 7.9, 6.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.38 (m, 1H), 7.45 – 7.54 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3xCH₃), 42.4 (CH₂), 55.7 (CH₃), 56.1 (CH), 56.3 (C), 87.5 (C), 93.8 (C), 113.1 (CH), 113.2

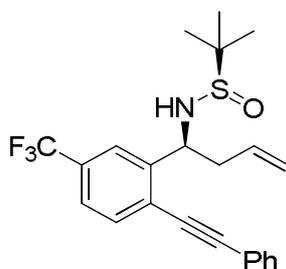
(CH), 114.6 (C), 119.6 (CH₂), 123.8 (C), 128.5 (CH), 128.8 (2xCH), 131.8 (2xCH), 134.4 (CH), 134.7 (CH), 145.9 (C), 160.1 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₃H₂₈NO₂S [M+H]⁺: 382.1835, encontrada 382.1830.

(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(6-(feniletinil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)but-3-en-1-il]propano-2-sulfinamida (20c)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20c** como un aceite marrón (63%). [α]_D²⁵ = - 4.9 (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 2.52 (dt, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.07 (ddd, *J* = 8.2, 5.4, 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s bs, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 5.78 (dddd, *J* = 16.5, 10.2, 8.0, 6.1 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.55 – 7.48 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.0 (3xCH₃), 42.7 (CH₂), 55.4 (CH), 56.2 (C), 87.4 (C), 93.7 (C), 101.9 (CH₂), 107.5 (CH), 112.1 (CH), 115.7 (C), 119.6 (CH₂), 123.6 (C), 128.7 (CH), 128.8 (2xCH), 131.9 (2xCH), 134.6 (CH), 139.3 (C), 146.9 (C), 148.6 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₃H₂₉N₂O₃S [M+NH₄]⁺: 413.1895, encontrada: 413.1897.

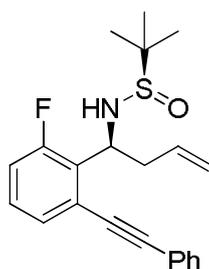
(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(2-(feniletinil)-5-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-il]propano-2-sulfinamida (20d)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el

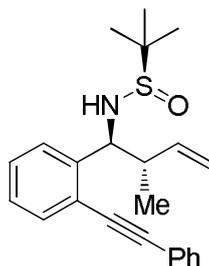
compuesto **20d** como un aceite marrón (70%). $[\alpha]_D^{25} = -45.9$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9H), 2.52 (ddd, *J* = 14.2, 8.3, 8.3 Hz, 1H), 2.74 – 2.88 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.22 – 5.27 (m, 1H), 5.13 – 5.22 (m, 2H), 5.72 – 5.88 (m, 1H), 7.35 – 7.40 (m, 3H), 7.50 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.72 (m, 1H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -63.32 (s). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.91 (3xCH₃), 42.35 (CH₂), 55.04 (CH), 56.40 (C), 86.04 (C), 97.55 (C), 120.18 (CH₂), 122.70 (C), 124.30 (q, ³*J*_{CF} = 3.7 Hz, 2xCH), 124.32 (q, ¹*J*_{CF} = 272.2 Hz, C), 126.31 (C), 128.92 (2xCH), 129.47 (CH), 130.41 (q, ²*J*_{CF} = 32.6 Hz, C), 132.13 (2xCH), 133.20 (CH), 134.07 (CH), 145.07 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₃H₂₅F₃NOS [M+H]⁺: 420.1603, encontrada: 420.1597.

(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(2-Fluoro-6-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (20e**)**



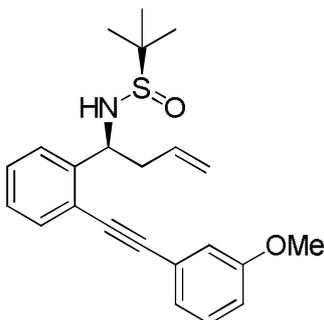
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20e** como un aceite marrón (53%). $[\alpha]_D^{25} = -13.7$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (s, 9H), 2.78 – 3.01 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.00 – 5.21 (m, 3H), 5.67 – 5.84 (m, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 10.7, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.25 (m, 1H), 7.31 – 7.41 (m, 4H), 7.52 – 7.57 (m, 2H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -116.05 (s bs). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.81 (3xCH₃), 41.37 (d, ⁴*J*_{CF} = 2.1 Hz, CH₂), 55.86 (d, ³*J*_{CF} = 9.0 Hz, CH), 56.36 (C), 87.18 (d, ⁴*J*_{CF} = 4.3 Hz, C), 95.56 (C), 116.68 (d, ²*J*_{CF} = 23.3 Hz, CH), 118.87 (CH₂), 122.85 (C), 124.18 (d, ³*J*_{CF} = 4.8 Hz), 128.95 (2xCH₂), 129.08 (CH), 129.14 (d, ⁴*J*_{CF} = 2.0 Hz, CH), 129.29 (CH), 131.01 (d, ²*J*_{CF} = 13.8 Hz, C), 131.92 (2xCH₂), 134.26 (CH), 161.12 (d, ¹*J*_{CF} = 246.1 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₂₂H₂₅FNOS [M+H]⁺: 370.1635, encontrada: 370.1631.

(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-1-(2-(feniletinil)fenil)but-3-en-1-il]propano-2-sulfinaida (20f)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20f** como un aceite marrón (69%). $[\alpha]_D^{25} = -24.4$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H), 2.63 – 2.76 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.18 – 5.28 (m, 2H), 5.72 – 5.89 (m, 1H), 7.27 – 7.40 (m, 6H), 7.55 (ddd, *J* = 5.4, 4.1, 1.0 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 17.69 (CH₃), 22.99 (3xCH₃), 31.32 (CH), 45.81 (CH), 56.02 (C), 87.94 (C), 94.84 (C), 117.94 (CH₂), 123.59 (C), 123.77 (C), 127.63 (CH), 128.72 (CH), 128.77 (2xCH), 128.80 (2xCH), 131.94 (2xCH), 132.82 (CH), 141.34 (CH), 143.24 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₃H₂₈NOS [M+H]⁺: 366.1886, encontrada: 366.1886.

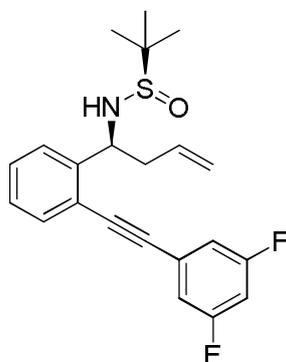
(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(2-((3-Metoxifenil)etinil)fenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinaida (20g)



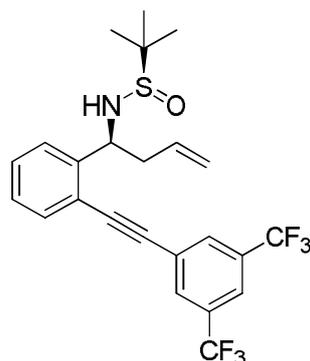
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20g** como un sólido marrón (55%). $[\alpha]_D^{25} = -31.0$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 175-180 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9H), 2.50 – 2.68 (m, 1H), 2.75 – 2.86 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.07 (ddd, *J* = 8.2, 5.5, 3.8 Hz, 1H), 5.13 – 5.17 (m, 1H), 5.17 – 5.24 (m, 1H), 5.78 (dddd, *J* = 16.6, 10.1, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 8.3,

2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 7.6, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.22 – 7.29 (m, 2H), 7.32 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.57 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 23.0 ($3\times\text{CH}_3$), 42.4 (CH_2), 55.7 (CH_3), 56.2 (C), 56.3 (CH), 87.3 (C), 95.1 (C), 115.6 (CH), 116.6 (CH), 119.5 (CH_2), 122.4 (C), 124.4 (C), 124.6 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.8 (CH), 129.9 (CH), 133.1 (CH), 134.63 (CH), 144.1 (C), 159.8 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:382.1835, encontrada: 382.1842.

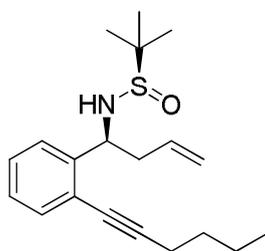
(*Rs*)-*N*-((*S*)-1-[2-((3,5-Difluorofenil)etinil)fenil]but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (20h)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20h** como un aceite marrón (77%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.3$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN(300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 2.57 (ddd, $J = 14.2, 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.69 – 2.80 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.05 (ddd, $J = 8.3, 5.5, 3.2$ Hz, 1H), 5.13 – 5.18 (m, 1H), 5.18 – 5.24 (m, 1H), 5.76 (dddd, $J = 16.5, 10.2, 8.0, 6.2$ Hz, 1H), 6.80 (tt, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.02 – 7.08 (m, 2H), 7.26 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 7.5, 1.4, 0.4$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -109.85 – -109.99 (m, 2F). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 23.0 ($3\times\text{CH}_3$), 42.5 (CH_2), 55.6 (CH), 56.2 (C), 89.4 (C), 92.6 (t, $^4J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz, C), 105.0 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.4$ Hz, CH), 114.82 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.8$ Hz, CH), 114.93 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.8$ Hz, CH), 120.0 (CH_2), 121.7 (C), 126.1 (t, $^3J_{\text{CF}} = 11.8$ Hz, C), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 129.5 (CH), 133.1 (CH), 134.4 (CH), 144.3 (C), 163.22 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249.1$ Hz, C), 163.04 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249.1$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.1541, encontrada: 388.1547.

(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(2-((3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (20i)

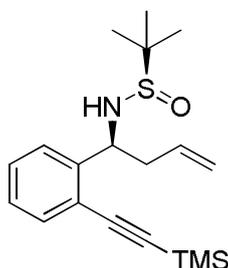
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20i** como un aceite marrón (55%). $[\alpha]_D^{25} = -23.9$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 2.49 – 2.67 (m, 1H), 2.69 – 2.83 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J* = 8.2, 5.5, 2.9 Hz, 1H), 5.16 – 5.20 (m, 1H), 5.20 – 5.26 (m, 1H), 5.78 (dddd, *J* = 16.5, 10.2, 7.9, 6.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.33 (m, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 7.6, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.85 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 1.1, 0.5 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -63.59 (s). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.6 (3xCH₃), 42.2 (CH₂), 55.1 (C), 55.9 (CH), 90.5 (C), 91.3 (C), 119.3 (CH₂), 120.9 (C), 121.7 (dq, ³*J*_{CF} = 7.5, 3.7 Hz, CH), 122.9 (q, ¹*J*_{CF} = 272.9 Hz, 2xCF₃), 125.4 (C), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 129.5 (CH), 131.4 (q, ³*J*_{CF} = 3.0 Hz, 2xCH), 132.0 (q, ²*J*_{CF} = 33.7 Hz, 2xC), 132.9 (CH), 133.9 (CH), 143.9 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₄H₂₄F₆NOS [M+H]⁺: 488.1477, encontrada: 488.1476.

(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(2-(Hex-1-in-1-il)fenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (20j)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20j** como un aceite marrón (58%). $[\alpha]_D^{25} = -79.3$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.43 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.66 (m, 2H),

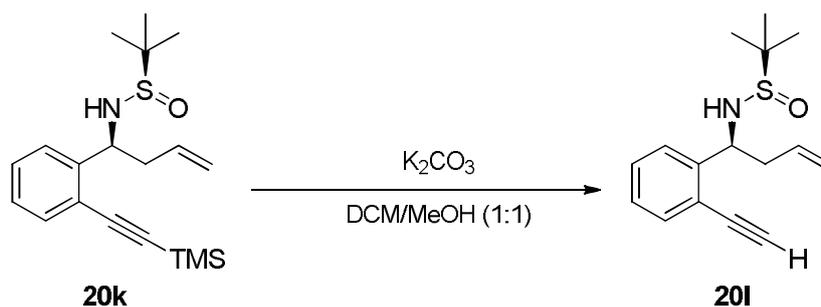
2.39 – 2.57 (m, 3H), 2.66 – 2.77 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.94 – 5.02 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.15 – 5.20 (m, 1H), 5.73 (dddd, $J = 16.7, 10.2, 7.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 – 7.27 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0 (CH_3), 19.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 23.0 ($3\times\text{CH}_3$), 31.2 (CH_2), 42.5 (CH_2), 55.9 (CH), 56.2 (C), 78.7 (C), 96.4 (C), 119.4 (CH_2), 123.2 (C), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 133.0 (CH), 134.8 (CH), 143.8 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.2043, encontrada: 332.2044.

(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (20k)



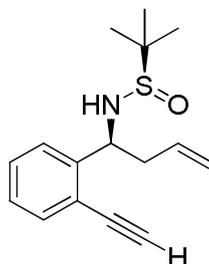
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20k** como un aceite marrón (58%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72.1$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0.21 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 2.50 (ddd, $J = 14.2, 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.64 – 2.77 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.90 (ddd, $J = 8.2, 5.3, 4.1$ Hz, 1H), 5.07 – 5.18 (m, 2H), 5.68 (dddd, $J = 16.6, 10.2, 7.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 7.5, 6.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.22 – 7.30 (m, 2H), 7.41 (ddd, $J = 7.5, 1.4, 0.6$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 0.0 ($3\times\text{CH}_3$), 22.7 ($3\times\text{CH}_3$), 41.8 (CH_2), 55.9 (CH), 55.9 (C), 100.2 (C), 102.9 (C), 119.1 (CH_2), 121.8 (C), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 128.6 (CH), 133.1 (CH), 134.4 (CH), 144.2 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{SiC}_{19}\text{H}_{30}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.1739, encontrada: 348.1739

2.5.3 Procedimiento general para la eliminación del grupo trimetilsililo (TMS).



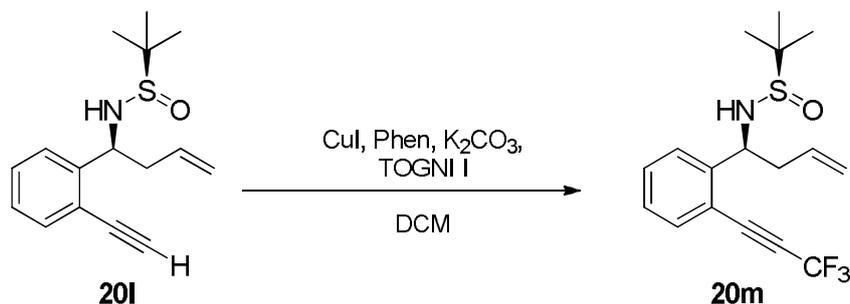
El compuesto **20k** (1 equiv) se disolvió en una mezcla de disolventes MeOH/DCM (1:1, 0.1M), y a la mezcla se añadió K_2CO_3 (1 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche (12h) a temperatura ambiente. Una vez pasado ese tiempo, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se redisolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida obteniendo, en el crudo de reacción el compuesto **20l**. El residuo obtenido se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(2-Etilfenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (**20l**)



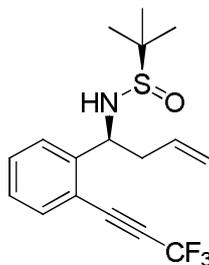
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **20l** como un aceite marrón (61%). $[\alpha]_D^{25} = -83.8$ (c 1.0; $CHCl_3$). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (s, 9H), 2.53 (ddd, $J = 14.1, 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.72 (dddd, $J = 11.7, 6.9, 1.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.03 (ddd, $J = 8.1, 5.7, 2.9$ Hz, 1H), 5.12 – 5.21 (m, 2H), 5.65 – 5.82 (m, 1H), 7.22 (ddd, $J = 7.6, 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.39 (m, 2H), 7.47 – 7.53 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 22.99 (3x CH_3), 42.51 (CH_2), 55.67 (CH), 56.24 (C), 81.76 (CH), 82.98 (C), 119.60 (CH_2), 121.38 (C), 127.27 (CH), 127.51 (CH), 129.26 (CH), 133.68 (CH), 134.50 (CH), 144.78 (C). HRMS (EI) calculado para $C_{16}H_{22}NOS$ $[M+H]^+$: 276.1417, encontrado: 276.1427.

2.5.4 Procedimiento general para la trifluorometilación del alquino terminal catalizada por cobre usando un reactivo de trifluorometilación electrofílico.



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se añadió CuI (20 mol%), fenantrolina (Phen) (40 mol%), K₂CO₃ (2.0 equiv) y reactivo I de Togni (1.5 equiv) y todo ello se disolvió en DCM (0.1M respecto al sustrato de partida) recién destilado. Por otro lado el sustrato de partida se disolvió en el mismo disolvente (DCM 0.1M) bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución que contiene el sustrato de partida se adicionó al matraz con el resto de reactivos durante un periodo de horas (0.29 ml/h) usando una bomba de adición lenta bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Una vez pasado ese tiempo la reacción se hidrolizó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

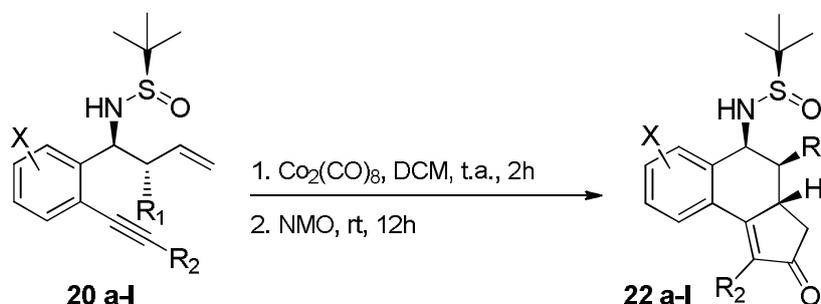
(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(2-(3,3,3-trifluoroprop-1-yl)fenil)but-3-en-1-yl]propano-2-sulfina (20m)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (1:1)] se obtuvo el

compuesto **20m** como un aceite marrón (30%). $[\alpha]_D^{25} = -129.0$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 2.52 – 2.75 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.84 (ddd, $J = 8.4, 5.7, 3.0$ Hz, 1H), 5.11 – 5.17 (m, 1H), 5.19 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.72 (dddd, $J = 20.8, 9.6, 8.0, 6.2$ Hz, 1H), 7.27 – 7.33 (m, 1H), 7.41 – 7.47 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -49.83 (s). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.5 (3x CH_3), 41.9 (CH_2), 55.5 (CH), 55.9 (C), 80.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 52.9$ Hz, C), 84.8 (C), 114.8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 257.5$ Hz, CF_3), 117.3 (C), 119.7 (CH_2), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 131.0 (CH), 133.4 (CH), 133.9 (CH), 145.2 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.1290, encontrada: 344.1290.

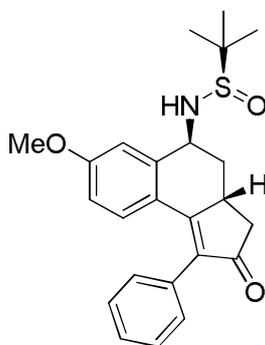
2.5.5 Procedimiento general para la reacción de Pauson-Khand.



A una disolución de la correspondiente *tert*-butilsulfinilamina en DCM a temperatura ambiente, se añadió $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.0 equiv) y se agitó durante 2 horas. Una vez transcurrido ese tiempo, se adicionó NMO (10 equiv). Tras 12 horas de agitación, se filtró por Celite y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

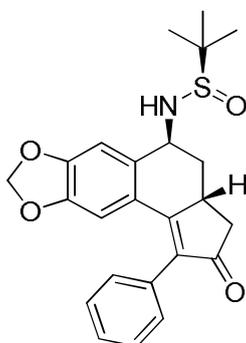
(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(3*αR*,5*S*)-2-oxo-1-fenil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]propano-2-sulfinamida (22a)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22a** como un sólido blanco (95%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -83.9$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 205-207 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9H), 2.10 (ddd, *J* = 13.8, 13.8, 4.7 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 18.8, 3.2 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 13.7, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 18.8, 6.7 Hz, 1H), 3.30 (dddd, *J* = 13.8, 6.9, 3.5, 3.5 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 6.99 – 7.07 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 3H), 7.29 – 7.45 (m, 5H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 21.7 (3xCH₃), 31.4 (CH), 36.6 (CH₂), 39.8 (CH₂), 53.7 (CH), 55.5 (C), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (2xCH), 128.0 (2xCH), 129.3 (C), 129.7 (CH), 130.3 (CH), 131.4 (C), 136.8 (C), 137.2 (C), 164.1 (C), 205.2 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₃H₂₆NO₂S [M+H]⁺: 380.1679, encontrada: 380.1694.

(*Rs*)-*N*-[(3*αR*,5*S*)-7-Metoxi-2-oxo-1-fenil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (22b)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22b** como un sólido blanco (99%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -108.9$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 222-224 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (s, 9H), 2.02 – 2.14 (m, 1H), 2.27 (dd, *J* = 18.6, 3.4 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 13.6, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 18.6, 6.8 Hz, 1H), 3.27 (dddd, *J* = 13.8, 7.0, 3.6, 3.6 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.67 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.23 (m, 2H), 7.30 – 7.44 (m, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.1 (3xCH₃), 33.1 (CH), 37.9 (CH₂), 41.2 (CH₂), 55.2 (CH), 55.8 (CH₃), 56.9 (C), 114.7 (CH), 116.1 (CH), 123.6 (C), 128.4 (CH), 129.2 (2xCH), 129.6 (2xCH), 130.8 (CH), 133.3 (C), 136.6 (C), 140.8 (C), 161.6 (C), 165.5 (C), 206.3 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₄H₂₈NO₃S [M+H]⁺: 410.1784, encontrada: 410.1780.

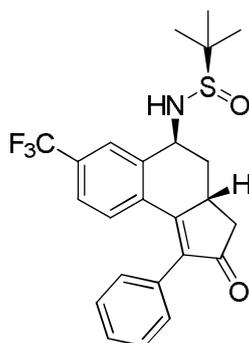
(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(3*αR*,5*S*)-2-oxo-1-fenil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[5,6]nafto[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propano-2-sulfinamida (22c**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22c** como un sólido blanco (75%, rd=20:1). $[\alpha]_D^{25} = -79.0$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 208-210 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 9H), 2.01 – 2.13 (m, 1H), 2.29 (dd, *J* = 18.7, 3.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 13.6, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 18.7, 6.8 Hz, 1H), 3.25 (dddd, *J* = 13.9, 6.9, 3.5, 3.5 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.58 – 4.64 (m, 1H), 5.91 – 5.92 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.19 – 7.23 (m, 2H), 7.35 – 7.46 (m, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.11 xCH₃, 32.90 (CH), 37.87 (CH₂), 41.12 (CH₂), 55.52 (CH), 56.95 (C), 102.01 (CH₂), 107.93 (CH), 110.86 (CH), 125.05 (C), 128.58 (CH), 129.30 (2xCH), 129.55

(2xCH), 132.95 (C), 134.23 (C), 137.23 (C), 147.58 (C), 150.14 (C), 165.13 (C), 206.33 (C). HRMS (EI) calculada para $C_{24}H_{26}NO_4S$ $[M+H]^+$: 424.1577, encontrada: 424.1570.

(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(3*αR*,5*S*)-2-oxo-1-fenil-7-(trifluorometil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]propano-2-sulfinamida (22d**)**



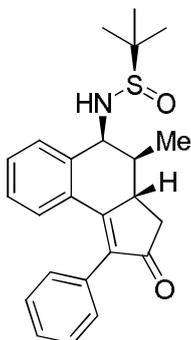
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22d** como un sólido blanco (80%, rd 15:1). $[\alpha]_D^{25} = -140.8$ (c 1.0; $CHCl_3$). Pf 204-206°C. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (s, 9H), 2.13 (ddd, $J = 13.8, 13.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 18.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 13.8, 3.9, 1.8$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 18.9, 6.7$ Hz, 1H), 3.27 (dddd, $J = 13.8, 6.9, 3.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.17 – 7.23 (m, 2H), 7.24 – 7.33 (m, 2H), 7.35 – 7.45 (m, 3H), 7.68 (s, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -63.74 (s, CF_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 23.0 (3x CH_3), 32.7 (CH), 37.8 (CH_2), 41.2 (CH_2), 54.9 (C), 57.2 (CH), 123.8 (q, $^1J_{CF} = 272.8$ Hz, CF_3), 124.6 (q, $^3J_{CF} = 3.6$ Hz, CH), 128.6 (q, $^3J_{CF} = 3.8$ Hz, CH), 128.9 (C), 129.3 (CH), 129.4 (4xCH), 132.0 (CH), 132.4 (q, $^2J_{CF} = 32.9$ Hz, C), 134.0 (C), 139.5 (C), 139.8 (C), 163.2 (C), 206.1 (C). HRMS (EI) calculada para $C_{24}H_{25}F_3NO_2S$ $[M+H]^+$: 448.1553, encontrada: 448.1544.

(*Rs*)-*N*-[(3*aR*,5*S*)-6-Fluoro-2-oxo-1-fenil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-5-*il*]-2-metilpropano-2-sulfinamida (22e**)**



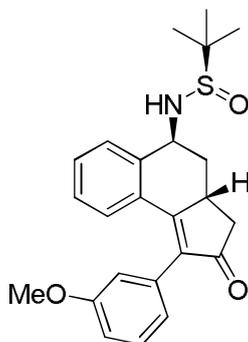
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22e** como un sólido blanco (95%, rd=10:1). $[\alpha]_D^{25} = -69.3$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 203-205 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9H), 2.06 (ddd, *J* = 13.6, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 18.8, 3.0 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 18.9, 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s sb, 1H), 3.32 (s sb, 1H), 4.97 (dd, *J* = 9.4, 3.4 Hz, 1H), 7.00 – 7.09 (m, 3H), 7.15 – 7.22 (m, 2H), 7.33 – 7.45 (m, 3H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -114.06 (d, *J* = 6.4 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.95 (3xCH₃), 32.71 (CH), 37.67 (CH₂), 41.25 (CH₂), 50.25 (CH), 57.08 (C), 117.83 (d, ²*J*_{CF} = 21.7 Hz, CH), 124.84 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.5 Hz, CH), 126.29 (d, ²*J*_{CF} = 14.4 Hz, C), 128.70 (CH), 129.28 (2xCH), 129.39 (2xCH), 129.58 (d, ³*J*_{CF} = 6.3 Hz, CH), 132.44 (d, ³*J*_{CF} = 3.8 Hz, C), 132.59 (C), 139.56 (C), 161.75 (d, ¹*J*_{CF} = 250.4 Hz, C-F), 163.83 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.3 Hz), 206.22 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₃H₂₅FNO₂S [M+H]⁺: 398.1585, encontrada: 398.1582.

(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(3 α S,4S,5S)-4-metil-2-oxo-1-fenil-3,3 α ,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]propano-2-sulfinamida (22f)



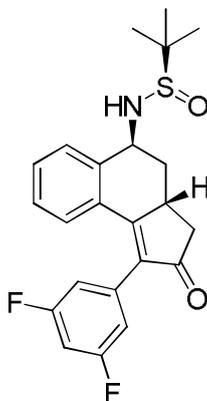
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22f** como un sólido blanco (68%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -164.3$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 196-198 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.33 (ddd, *J* = 12.5, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 18.2, 4.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 18.2, 6.6 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 12.4, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 1H), 7.07 – 7.15 (m, 1H), 7.25 – 7.30 (m, 2H), 7.33 – 7.56 (m, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 16.47 (CH₃), 22.79 (3xCH₃), 39.30 (CH₂), 39.30 (CH), 56.44 (CH), 59.11 (C), 127.93 (CH), 128.14 (CH), 128.91 (2xCH), 128.98 (2xCH), 129.03 (2xCH), 129.64 (CH), 130.55 (CH), 131.77 (CH), 132.96 (C), 138.04 (C), 138.58 (C), 164.78 (C), 205.76 (C) HRMS (EI) calculada para C₂₄H₂₈NO₂S [M+H]⁺: 394.1835, encontrada: 394.1843.

(*Rs*)-*N*-[(3 α R,5S)-1-(3-Metoxifenil)-2-oxo-3,3 α ,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (22g)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22g** como un sólido amarillo (90%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -89.6$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 180-183 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9H), 2.04 – 2.17 (m, 1H), 2.29 (dd, *J* = 18.8, 3.2 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 13.7, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 18.8, 6.7 Hz, 1H), 3.31 (dddd, *J* = 13.6, 6.8, 3.4, 3.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.72 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 6.73 – 6.80 (m, 2H), 6.88 – 6.93 (m, 1H), 7.02 – 7.10 (m, 1H), 7.22 – 7.37 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.1 (3xCH₃), 32.9 (CH), 38.0 (CH₂), 41.3 (CH₂), 55.1 (CH₃), 55.6 (CH), 56.9 (C), 114.4 (CH), 114.8 (CH), 121.8 (CH), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 130.3 (CH), 130.7 (C), 131.1 (CH), 131.7 (CH), 134.3 (C), 138.3 (C), 138.6 (C), 160.3 (C), 165.5 (C), 206.4 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₄H₂₈NO₃S [M+H]⁺: 410.1784, encontrada: 410.1785.

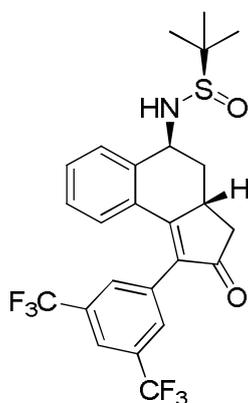
(*Rs*)-*N*-[(3*aR*,5*S*)-1-(3,5-Difluorofenil)-2-oxo-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (22h**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22h** como un sólido blanco (78%, rd 10:1). $[\alpha]_D^{25} = -69.5$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 210-212 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 9H), 2.06 – 2.18 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 18.9, 3.2 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 13.7, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 18.9, 6.8 Hz, 1H), 3.32 (dddd, *J* = 13.8, 6.9, 3.5, 3.5 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.74 (ddd, *J* = 9.5, 4.5, 1.3 Hz, 1H), 6.73 – 6.87 (m, 3H), 7.09 – 7.16 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.43 (m, 1H), 7.44 – 7.49 (m, 1H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -109.47 (ddd, *J* = 8.6, 6.6, 1.5

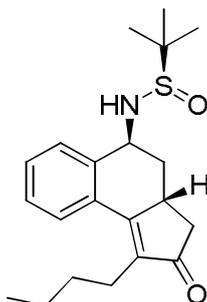
Hz, 2F). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 21.7 (3x CH_3), 29.9 (CH), 36.6 (CH_2), 39.8 (CH_2), 53.5 (CH), 55.6 (C), 102.7 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.2$ Hz, CH), 111.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.4$ Hz, 2xCH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (C), 130.3 (CH), 130.6 (CH), 134.5 (C), 134.8 (t, $^3J_{\text{CF}} = 10.0$ Hz, C), 137.5 (C), 162.3 (dd, $^1J_{\text{CF}} = 249.2$, $^3J_{\text{CF}} = 12.9$ Hz, 2xC), 165.5 (C), 205.9 (C) HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 416.1490, encontrada: 416.1499.

(*Rs*)-*N*-[(3*aR*,5*S*)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-oxo-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (22i**)**



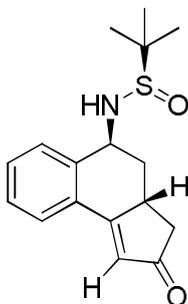
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22i** como un sólido amarillo (75%, rd>20:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.0$ (c 1.0; CHCl_3). Pf 205-207 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 9H), 2.11 – 2.24 (m, 1H), 2.36 (dd, $J = 19.0, 3.1$ Hz, 1H), 2.89 (ddd, $J = 13.8, 3.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 19.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.31 – 3.42 (m, 1H), 7.04 – 7.14 (m, 2H), 4.73 – 4.81 (m, 1H), 7.38 – 7.45 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.88 (s, 1H). ^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -63.34 (s). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 18.7 (3x CH_3), 28.9 (CH), 33.7 (CH_2), 36.8 (CH_2), 50.5 (CH), 52.6 (C), 117.9 (CH_{bs}), 119.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.7$ Hz, 2x CF_3), 124.0 (CH), 124.0 (CH), 125.4 (C), 125.9 (2x CH_{bs}), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.5$ Hz, 2xC), 130.3 (C), 130.7 (C), 134.7 (C), 163.7 (C), 200.7 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516.1426, encontrada: 516.1427.

(*Rs*)-*N*-[(3*αR*,5*S*)-1-Butil-2-oxo-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (22j)



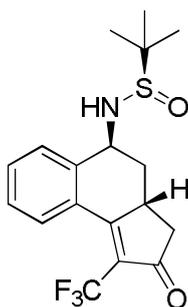
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22j** como un aceite marrón (73%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -247.4$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (m, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.34 – 1.60 (m, 4H), 1.90 (ddd, *J* = 13.7, 13.7, 4.7 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 18.9, 2.8 Hz, 1H), 2.37 – 2.61 (m, 2H), 2.67 – 2.85 (m, 2H), 3.16 (dddd, *J* = 10.0, 6.5, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J* = 9.3, 4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.48 (m, 3H), 7.65 – 7.72 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 13.9 (CH₃), 22.7 (3xCH₃), 23.1 (CH₂), 23.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 32.5 (CH), 38.1 (CH₂), 40.3 (CH₂), 54.8 (CH), 56.5 (C), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 130.2 (CH), 131.5 (C), 131.5 (CH), 137.8 (C), 139.0 (C), 163.6 (C), 208.2 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₁H₃₀NO₂S [M+H]⁺: 360.1992, encontrada: 360.1994.

(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(3*αR*,5*S*)-2-oxo-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]propano-2-sulfinamida (22l)



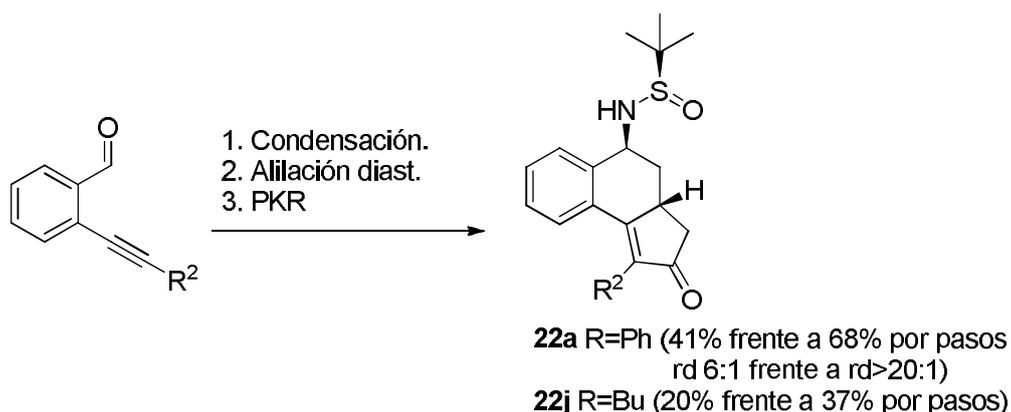
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22l** como un aceite marrón (78%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -256.1$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 1.97 (ddd, *J* = 13.7, 13.7, 4.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 18.4, 3.5 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 13.6, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 18.4, 6.6 Hz, 1H), 3.38 (dddd, *J* = 10.0, 6.1, 6.1, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (ddd, *J* = 8.5, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.47 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.63 (3xCH₃), 33.70 (CH), 36.71 (CH₂), 42.19 (CH₂), 54.25 (CH), 56.38 (C), 124.86 (CH), 126.97 (CH), 128.72 (CH), 129.70 (C), 131.47 (CH), 137.28 (C), 173.12 (C), 207.43 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₇H₂₄NO₂S [M+H]⁺: 306.1448, encontrada: 306.1448.

(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(3*aR*,5*S*)-2-oxo-1-(trifluorometil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[*a*]naftalen-5-il]propano-2-sulfinamida (22m)



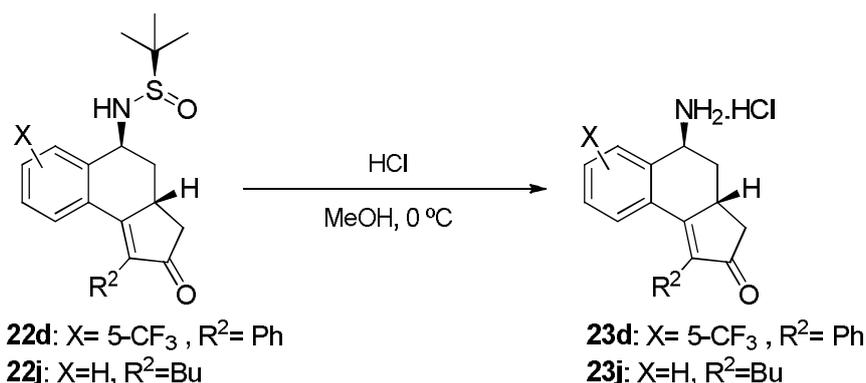
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [EtOAc] se obtuvo el compuesto **22m** como un aceite marrón (36%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -186.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (s, 9H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 2.29 (dd, *J* = 19.1, 2.9 Hz, 1H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 3.25 (dddd, *J* = 15.7, 6.8, 4.6, 2.5 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 3H), 7.75 – 7.68 (m, 1H). ¹⁹F RMN (471.7 MHz, CDCl₃) δ -59.83 (t, *J* = 1.9 Hz). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 22.68 (3xCH₃), 29.7 (CH), 33.5 (CH₂), 38.1 (CH₂), 54.2 (CH), 56.8 (C), 115.9, 118.6, 128.2, 128.7, 129.9, 130.8, 132.7, 139.0, 200.5. HRMS (EI) calculada para C₁₈H₂₁F₃NO₂S [M+H]⁺: 372.1240, encontrada: 372.1229.

2.5.6 Procedimiento one-pot de condensación/alilación diastereoselectiva/PKR.



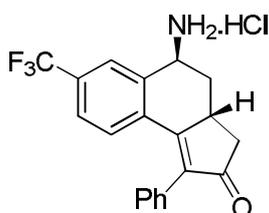
En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el *o*-alquinilbenzaldehído de partida en THF (0.1M). Posteriormente se adicionó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2 equiv) a 0°C y se dejó agitando durante 5 minutos. Transcurrido ese tiempo, se adicionó (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinilamida (1.1 equiv) y se dejó agitando la disolución 12 horas a temperatura ambiente. Una vez que el producto de partida se ha consumido, a -60°C se adicionó el bromuro de alilzinc (2.5 equiv) lentamente y se mantuvo a esa temperatura y en agitación durante 5 horas aproximadamente. Finalmente, se añadió $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.3 equiv) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Una vez transcurrido ese tiempo, se adicionó NMO (10 equiv). Tras 12 horas de agitación, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 obteniendo un precipitado blanco de óxido de titanio. La suspensión se filtró a través de una fina capa de Celite lavando con AcOEt. El filtrado se extrajo varias veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

2.5.7 Procedimiento general de eliminación del grupo *tert*-butilsulfinilo.



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el sustrato de partida correspondiente en MeOH (0.1M). Posteriormente se adicionó HCl 1 equiv (4M en dioxano) a 0°C y se dejó agitando hasta que ya no queda sustrato de partida (siguiendo la reacción por TLC, 45 min. aprox). Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida hasta que quedaba aproximadamente 1 gota. Al residuo se le adicionó éter etílico apareciendo un precipitado. Este sólido se lava varias veces con éter decantando el eluyente sobredanante.

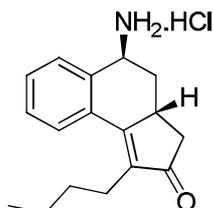
Clorhidrato de (3*aR*,5*S*)-5-Amino-1-fenil-7-(trifluorometil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-2-one (23d)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **23d** como un sólido blanco (95%). $[\alpha]_D^{25} = -50.6$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 196-198 °C. ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 2.19 – 2.49 (m, 2H), 2.67 (ddd, $J = 4.8, 3.9, 1.3$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 18.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.41 – 3.53 (m, 1H), 4.93 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.18 – 7.28 (m, 2H), 7.37 – 7.53 (m, 5H), 8.01 (s, 1H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, MeOD) δ -64.58 (s, CF₃). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ 33.54 (CH), 34.45 (CH₂), 41.48 (CH₂), 49.69 (CH), 124.85 (q, $^1J_{CF} = 271.9$ Hz, CF₃), 126.72 (d, $^3J_{CF} = 3.7$ Hz, CH), 128.60 (q, $^3J_{CF} = 3.8$ Hz, CH), 129.70 (CH), 130.05 (2xCH), 130.14 (2xCH), 130.96 (CH), 133.10 (C), 133.43 (q,

$^2J_{CF} = 33.0$ Hz, C), 135.62 (C), 135.94 (q, $^4J_{CF} = 1.2$ Hz, C), 141.62 (C), 163.79 (C), 207.63 (C). HRMS (EI) calculado para $C_{20}H_{16}F_3NO$ $[M+H-HCl]^+$: 344.1257, encontrado: 344.1262.

Clorhidrato de (3 α R,5S)-5-Amino-1-butil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenta[a]naftalen-2-one (23j)

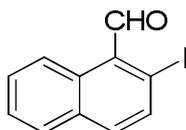


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **23j** como un sólido blanco (98%). $[\alpha]_D^{25} = -240.2$ (c 1.0; EtOH). Pf 185-187 °C. 1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18 – 1.34 (m, 2H), 1.37 – 1.56 (m, 4H), 2.03 (td, $J = 14.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 18.9, 2.5$ Hz, 1H), 2.45 – 2.62 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 18.9, 6.6$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.54 – 7.73 (m, 3H), 7.84 – 7.91 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ 14.2 (CH), 23.9 (CH₂), 24.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 33.8 (CH), 35.3 (CH₂), 40.9 (CH₂), 50.2 (CH), 129.8 (CH), 130.9 (CH), 131.8 (CH), 132.2 (CH), 133.2 (C), 134.3 (C), 140.7 (C), 164.8 (C), 210.0 (C). HRMS (EI) calculada para $C_{17}H_{21}NO$ $[M+H-HCl]^+$: 256.1696, encontrada: 256.1688.

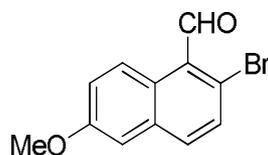
Síntesis de derivados de aminoesteroides.

2.5.8 Preparación de los sustratos de partida.

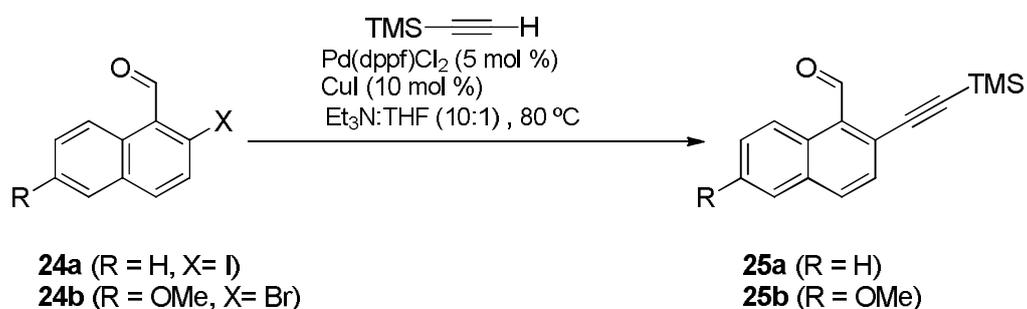
2-Iodo-1-naftaleno carbaldehído (24a)



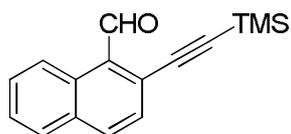
Sintetizado como se describe en la literatura (Waldo, J.P.; Zhang, X.; Shi, F.; Larock, R.C. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6679)

2-Bromo-6-methoxy-1-naftaleno carbaldehído (24b).

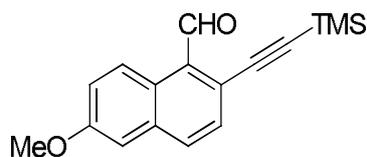
Sintetizado como se describe en la literatura (Paul, S; Samanta, S; Ray, J.K. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 5604)

2.5.9 Procedimiento general para la reacción de Sonogashira.

Una disolución del correspondiente aldehído de partida **24a** y **24b** (1 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (0.05 equiv) y CuI (0.05 equiv) bajo atmósfera de nitrógeno en una mezcla THF:Et₃N (1:10) (0.1M) se dejó agitar durante 5 minutos. Posteriormente, se le adicionó trimetilsililacetileno (5 equiv) gota a gota y la suspensión marrón resultante se agitó a 80°C en ausencia de luz hasta que el sustrato de partida había desaparecido (reacción seguida por TLC). Después de ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O 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 se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

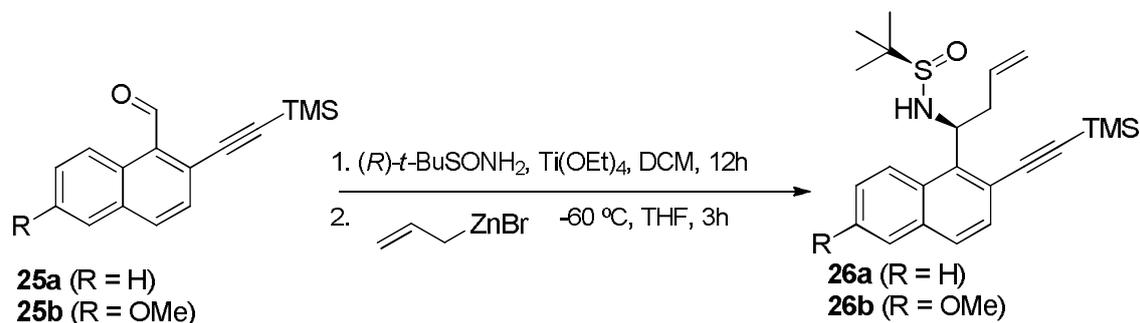
2-[(Trimetilsilil)etnil]-1-naftaleno carbaldehído (25a)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **25a** como un aceite amarillo (88%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -0.32 (s, 9H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.66 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ -0.1 (CH₃), 101.4 (C), 105.1 (C), 125.8 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 130.1 (C), 130.2 (C), 132.1 (C), 133.4 (CH), 134.4 (C), 194.6 (CHO). HRMS (EI) calculada para C₁₆H₁₇OSi [M+H]⁺: 253.1043, encontrada: 253.1043.

6-Metoxi-2-[(trimetilsilil)etnil]-1-naftaleno carbaldehído(25b)

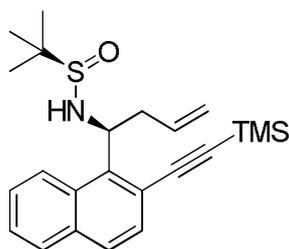
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **25b** como un sólido amarillo (72%). Pf 77-79 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 0.30 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 7.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 9.19 (dt, *J* = 9.4, 0.6 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ -0.40 (CH₃), 55.1 (CH₃), 101.2 (C), 103.7 (C), 106.2 (CH), 121.6 (CH), 125.0 (C), 127.1 (CH), 127.2 (C), 219.9 (CH), 131.6 (CH), 132.7 (C), 134.8 (C), 158.4 (C), 194.3 (CHO). HRMS (EI) calculada para C₁₇H₁₉O₂Si [M+H]⁺: 283.1149, encontrada: 283.1148.

2.5.10 Procedimiento general para la secuencia de reacción de condensación/alilación diastereoselectiva.



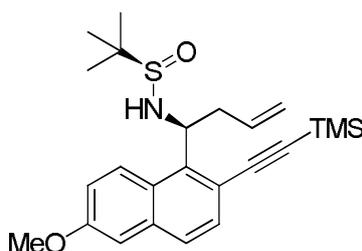
En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el aldehído correspondiente en DCM (0.1M) y se adicionó Ti(OEt)₄ (4 equiv). Tras 5 minutos en agitación, se añadió (*R*)-*N*-*terc*-butilsulfinilamina a 0°C y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO₃ a 0°C obteniendo un precipitado blanco de óxido de titanio. La suspensión se filtró a través de una fina capa de Celite lavando con DCM. El filtrado se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se concentraron a presión reducida. El residuo, sin purificar, se disolvió en THF anhidro (0.1M) y se añadió bromuro de alilzinc (1.1 equiv) en disolución recién preparada (1M en THF) a -60°C. Una vez que la reacción ha finalizado (3h seguida por TLC) la reacción se hidrolizó con NH₄Cl acuoso y se extrajo 3 veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido, tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(*S*)-1-(2-((trimetilsilil)etinil)naftalen-1-il)but-3-en-1-il]propano-2-sulfinamida (26a)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **26a** como un aceite amarillo pálido (82%, rd>20:1). $[\alpha]_D^{25} = -38.6$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.31 (s, 9H), 1.10 (s, 9H), 3.07 (bs, 2H), 4.96-5.17 (m, 2H), 5.46 (bs, 1H), 5.74 (bs, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 8.37 (bs, 1H) ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 0.01 (CH₃), 22.7 (CH₃), 40.9 (CH₂), 55.5 (bs, C), 118.4 (bs, CH₂), 122.9 (bs, C), 166.6 (bs, CH), 127.2 (bs, CH), 129.0 (CH), 130.8 (CH), 134.7 (CH), 142.1 (bs, C). HRMS (EI) calculada para C₂₃H₃₂NOSSi [M+H]⁺: 398.1968, encontrada: 398.1971.

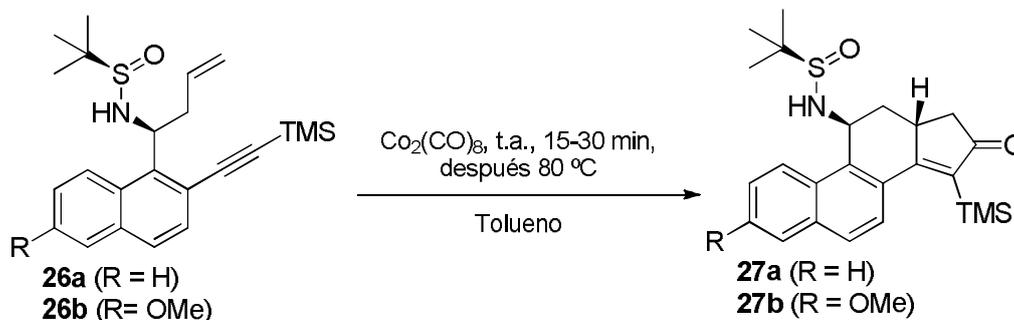
(*Rs*)-*N*-[(*S*)-1-(6-Metoxi-2-((trimetilsilil)etinil)naftalen-1-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (26b)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **26b** como un aceite amarillo (88%, rd 15:1). $[\alpha]_D^{25} = -30.1$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.29 (s, 9H), 1.10 (s, 9H), 3.00 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.07 (bs, 3H), 5.75 (bs, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (bs, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 0.10 (CH₃), 22.7 (CH₃), 41.0 (CH₂), 55.4 (CH₃), 107.0 (CH), 111.2 (C), 113.8 (C), 118.2 (bs, CH₂), 119.7 (bs, CH), 126.1 (CH),

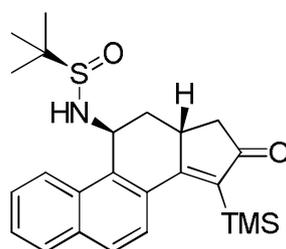
134.8 (CH). HRMS (EI) calculada para $C_{24}H_{34}NO_2Si$ $[M+H]^+$: 428.2080, encontrada: 428.2084.

2.5.11 Procedimiento general para la reacción de Pauson-Khand.



A una disolución de la correspondiente *tert*-butilsulfinil amina en tolueno anhidro a temperatura ambiente, se añadió $Co_2(CO)_8$ (1.0 equiv) y se agitó hasta la conversión total del complejo seguida por TLC. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se calentó a 80°C hasta la desaparición del complejo formado seguida por TLC. Tras ese tiempo, se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

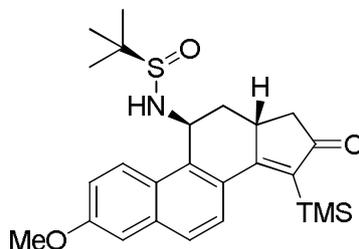
(*Rs*)-2-Metil-*N*-[(11*S*,13*R*)-16-oxo-15-(trimetilsilil)-12,13,16,17-tetrahydro-11*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il]propano-2-sulfinamida (**27a**)



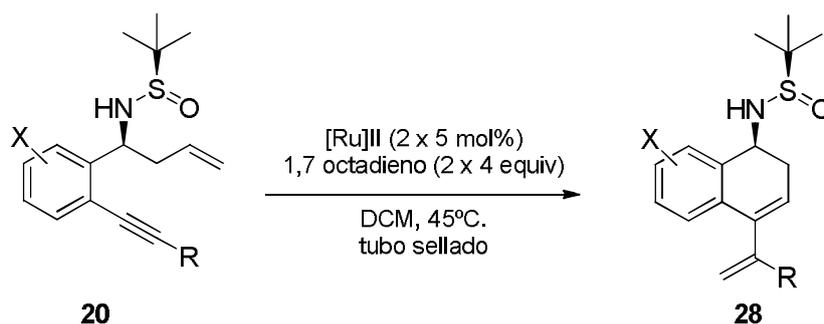
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **27a** como un sólido blanco (71%, $rd > 20:1$). $[\alpha]_D^{25} = -340.8$ (c 1.0; $CHCl_3$). Pf 134-136 °C. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.23 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.76 (dd, $J = 18.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.07 (ddd, $J = 13.6, 3.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.31

(ddt, $J = 13.9, 7.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.35 (ddd, $J = 10.9, 4.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.71-7.56 (m, 3H), 7.78-7.84 (m, 2H), 8.06-8.08 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 0.50 (CH_3), 22.8 (CH_3), 35.5 (CH), 39.8 (CH_2), 42.3 (CH_2), 52.4 (CH), 57.1 (C), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (CH), 130.5 (C), 131.3 (C), 133.9 (C), 135.1 (C), 138.8 (C), 181.2 (C), 212.1 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426.1918, encontrada: 426.1943.

(*Rs*)-*N*-[(11*S*,13*R*)-3-Metoxi-16-oxo-15-(trimetilsilil)-12,13,16,17-tetrahidro-11H-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (27b**)**

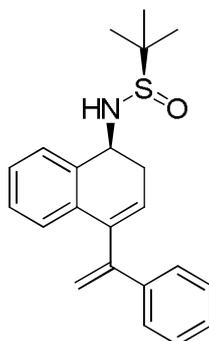


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Se obtuvo el compuesto **27b** como un aceite amarillo (44%, rd 15:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -357.7$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0.26 (s, 9H), 1.16 (s, 9H), 2.10 (td, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 18.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 18.4, 6.7$ Hz, 1H), 3.08 (ddd, $J = 13.6, 3.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.29 (ddt, $J = 13.9, 7.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.31 (ddd, $J = 10.9, 4.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 0.63 (CH_3), 22.9 (CH_3), 35.6 (CH), 39.9 (CH_2), 42.5 (CH_2), 52.6 (CH), 55.5 (CH_3), 57.2 (CH), 109.7 (CH), 119.4 (CH), 126.6 (C), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.6 (C), 134.1 (C), 136.9 (C), 138.0 (C), 158.6 (C), 181.4 (C), 212.3 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456.2023, encontrada: 456.2027.

2.5.12 Procedimiento general de metátesis por cierre de anillo de eninos (RCEYM)

A una disolución del correspondiente enino en DCM (0.1M) en un tubo sellado, se adicionó el catalizador de [Ru]II (5 mol%) y 1,7-octadieno (4 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 45°C en un baño de aceite en continua agitación. Una vez pasaron 6 horas se adicionó otra carga del catalizador de [Ru]II (5 mol%) y 1,7-octadieno (4 equiv). Posteriormente la reacción se mantiene a 45°C hasta que el sustrato de partida desaparece siguiendo el avance de la reacción por TLC. Una vez consumido el sustrato de partida (aproximadamente 12 horas), se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

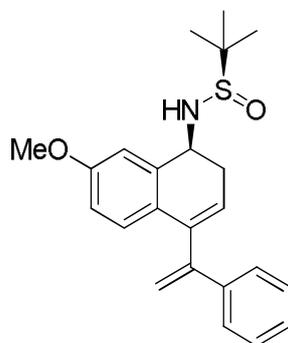
**(*R*_S)-2-Metil-*N*-[(*S*)-4-(1-fenilvinil)-1,2-dihidronaftalen-1-il]propano-2-sulfonamida
(28a)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexane/EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **28^a** como un aceite marrón (>99%). $[\alpha]_D^{25} = +24.3$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9H), 2.68 (ddd, *J* = 17.2, 7.1, 4.9 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 17.2, 5.7, 4.3 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 1.6

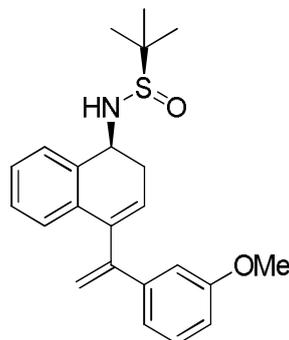
Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.36 – 7.43 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.7 (3x CH_3), 32.6 (CH_2), 54.3 (CH), 56.1 (C), 115.4 (CH_2), 125.1 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (2xCH), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (2xCH), 133.5 (C), 135.6 (C), 139.6 (C), 139.7 (C), 147.9 (C). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 352.1730, found: 352.1737.

(*R*_S)-*N*-[(*S*)-7-Metoxi-4-(1-fenilvinil)-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (28b**)**



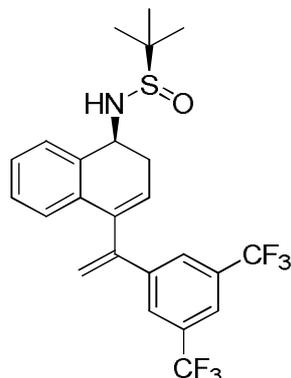
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexane/EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **28b** como un aceite marrón (82%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 21.0$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 9H), 2.62 (ddd, $J = 16.9, 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 16.9, 5.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.49 – 4.60 (m, 1H), 5.34 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.97 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.21 – 7.26 (m, 3H), 7.37 – 7.42 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.7, 32.7, 54.9, 55.2, 56.2, 112.3, 112.8, 115.2, 122.7, 126.6, 127.7, 128.3, 137.7, 139.3, 139.8, 148.1, 158.8. HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382.1762, encontrada: 382.1760.

(*R*_S)-*N*-[(*S*)-4-(1-(3-Metoxifenil)vinil)-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinaida (28g**)**



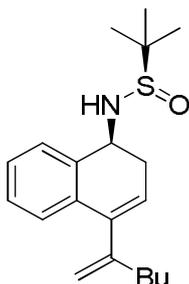
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexane/EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **28g** como un aceite marrón (95%). $[\alpha]_D^{25} = + 5.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9H), 2.67 (ddd, *J* = 17.2, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 17.2, 5.8, 4.3 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.57 (dd, *J* = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.95 – 6.99 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.08 – 7.20 (m, 3H), 7.35 – 7.41 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.7 (3xCH₃), 32.7 (CH₂), 54.5 (CH), 55.2 (CH₃), 56.1 (C), 112.7 (CH), 112.7 (CH), 115.7 (CH₂), 119.3 (CH), 125.2 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (2xCH), 127.4 (CH), 127.9 (2xCH), 129.3 (CH), 133.5 (C), 135.7 (C), 139.6 (C), 141.3 (C), 147.8 (C), 159.6 (C). HRMS (EI) calcd for C₂₃H₂₇NO₂S [M+H]⁺: 382.1835, found: 382.1819.

(*R_S*)-*N*-[(*S*)-4-(1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)vinil)-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (28i**)**



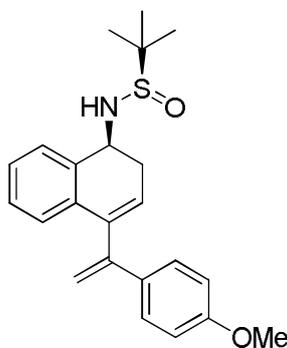
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexane/EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **28i** como un aceite marrón (73%). $[\alpha]_D^{25} = + 15.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 2.74 (ddd, *J* = 17.4, 7.1, 4.8 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 17.3, 6.0, 4.3 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 15.2, 6.7 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.15 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.80 (s, 2H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -62.84 (2xCF₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.6 (3xCH₃), 32.7 (CH₂), 54.4 (CH), 56.2 (C), 119.1 (CH₂), 121.5 (d, ³*J*_{CF} = 5.5 Hz, 2xCH), 125.9 (CH), 126.6(CH), 126.8 (q, ¹*J*_{CF} = 272.9 Hz, 2xCF₃), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 131.8 (d, ²*J*_{CF} = 33.2 Hz, 2xC), 132.4 (C), 135.9 (C), 138.2 (C), 142.2 (C), 145.7 (C). HRMS (EI) calcd for C₂₄H₂₃NOF₆S [M+H]⁺: 488.1477, found: 488.1464.

(*R_S*)-*N*-[(*S*)-4-(Hex-1-en-2-il)-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (28j)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexane/EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **28j** como un aceite marrón (50%). $[\alpha]_D^{25} = + 7.9$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.28 – 1.35 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (ddd, *J* = 17.0, 6.9, 5.0 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 17.0, 5.6, 4.3 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 14.8, 6.5 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J* = 2.3, 1.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.86 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.19 – 7.28 (m, 3H), 7.35 – 7.40 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 13.9 (CH₃), 22.2 (CH₂), 22.6 (3xCH₃), 30.5 (CH₂), 32.4 (CH₂), 35.5 (CH₂), 54.7 (CH), 56.1 (C), 114.2 (CH₂), 122.0 (CH), 125.7 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 133.3 (C), 136.3 (C), 140.8 (C), 148.7 (C). HRMS (EI) calculada para C₂₀H₂₉NOS [M+H]⁺: 332.2043, encontrada: 332.2040.

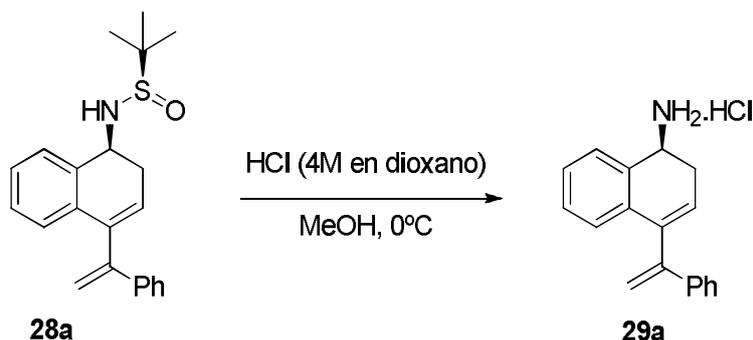
(*R_S*)-*N*-[(*S*)-4-(1-(4-Metoxifenil)vinil)-1,2-dihidronaftalen-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (28m)



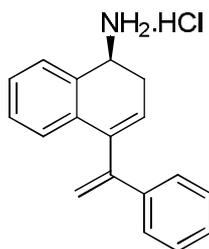
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexane/EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **28m** como un aceite marrón (98%). $[\alpha]_D^{25} = + 6.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9H), 2.66 (ddd, *J* = 17.2, 7.2, 4.8 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 17.1, 5.7, 4.3 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.58 (dd, *J* = 13.7, 7.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.08 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.74 – 6.80 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.36 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.7 (3xCH₃), 32.6 (CH₂), 54.4 (CH), 55.2 (CH₃), 56.1 (C), 113.6 (CH₂), 113.7 (CH), 124.9 (CH), 126.4 (2xCH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (2xCH), 128.0 (CH), 132.3 (C), 133.6 (C), 135.6 (C), 139.8 (C), 147.3 (C), 159.3 (C). HRMS (EI) calcd for C₂₃H₂₇NO₂S [M+H]⁺: 382.1835, found: 382.1833.

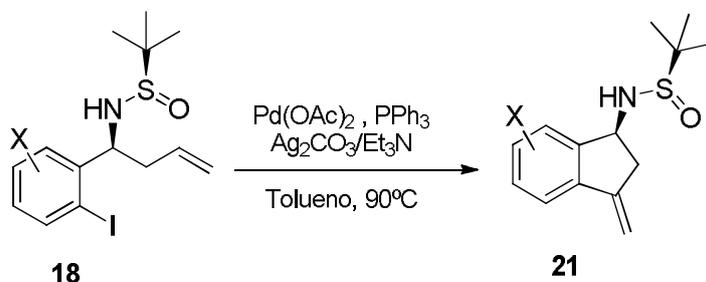
2.5.13 Eliminación del grupo *terc*-butilsulfinilo al compuesto **28a**.



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el producto de partida correspondiente en MeOH (0.1M). Posteriormente se adicionó HCl 1 equiv (4M en dioxano) a 0°C y se dejó agitando hasta que ya no queda producto de partida (siguiendo la reacción por TLC, 45 minutos aprox). Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida hasta que quedaba aproximadamente 1 gota. Al residuo se le adicionó éter etílico apareciendo un precipitado. Este sólido se lava varias veces con éter decantando el eluyente sobredanante.

Clorohidrato de (S)-4-(1-Fenilvinil)-1,2-dihidronaftalen-1-amina (29a)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general 2.6.6. Se obtuvo el compuesto **29a** como a sólido negro (90%). $[\alpha]_D^{25} = +7.7$ (c 1.0; MeOH). Pf 192-194°C. ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 2.72 – 2.82 (m, 1H), 2.92 (ddd, $J = 18.0, 6.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.10 – 6.17 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.25 – 7.34 (m, 4H), 7.42 – 7.51 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ 27.7 (CH₂), 48.2 (CH), 115.1 (CH₂), 123.2 (CH), 126.4 (2xCH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (2xCH), 129.2 (CH), 129.9 (C), 133.3 (C), 139.6 (C), 139.8 (C), 147.9 (C). HRMS (EI) calculada para C₁₈H₁₇N [M+H-HCl]⁺: 348.1358, encontrada: 348.1360.

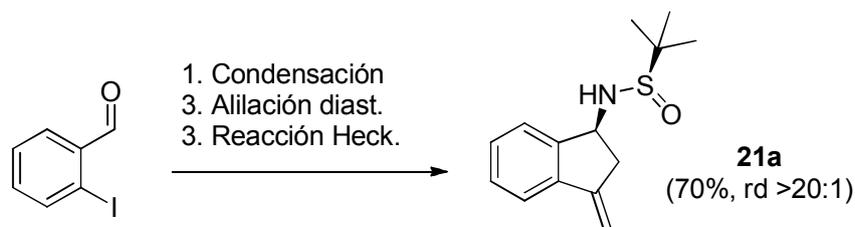
2.5.14 Procedimiento general de reacción de Heck intramolecular.

En un matraz, bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el sustrato de partida (1 equiv) y se añadió Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (10 mol%), Ag₂CO₃ (2.5 equiv) y Et₃N (2.5 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 90°C en continua agitación hasta la total conversión del sustrato de partida (seguida por TLC). Una vez consumido el sustrato de partida (aproximadamente 6 horas), se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

Los datos espectroscópicos de los compuestos **21a**, **21b**, **21d**, **21e** coinciden con los descritos en la siguiente publicación:

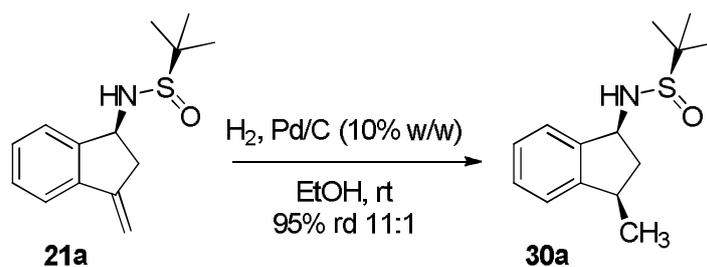
J. A. Sirvent, F. Foubelo, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2461.

2.5.15 Procedimiento one-pot de condensación/alilación diastereoselectiva/Heck intramolecular.



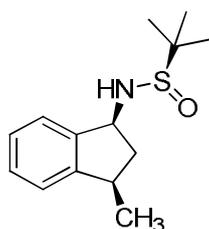
En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el *o*-iodobenzaldehído de partida en THF (0.1M). Posteriormente se adicionó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2 equiv) a 0°C y se dejó agitando durante 5 minutos. Transcurrido ese tiempo, se adicionó (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinilamida (1.1 equiv) y se dejó agitando la disolución 12 horas a temperatura ambiente. Una vez que el producto de partida se ha consumido, a -60°C se adicionó el bromuro de alilzinc (2.5 equiv) lentamente y se mantuvo a esa temperatura y en agitación durante 5 horas aproximadamente. Finalmente, se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), PPh_3 (10 mol%), Ag_2CO_3 (2.5 equiv) y Et_3N (2.5 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90°C en continua agitación hasta la total conversión del sustrato de partida (seguida por TLC). Una vez consumido el sustrato de partida (aproximadamente 6 horas), se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

2.5.16 Procedimiento para la hidrogenación del compuesto 21a.



Una disolución del compuesto **21a** en EtOH (0.1M) se añadió a un matraz cargado de Pd sobre carbón al 10% (10 mol%). Posteriormente se introdujo hidrógeno en el matraz por medio de un globo y la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en sílica gel (*n*-hexano: acetato de etilo).

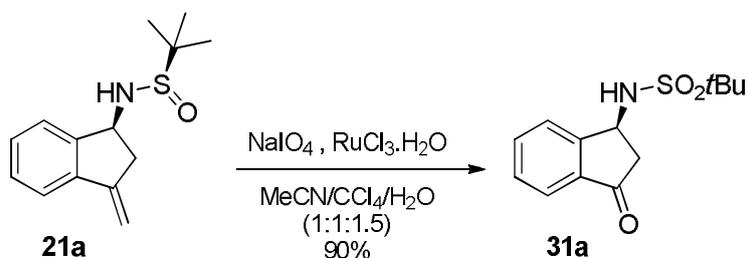
(*R_S*)-2-Metil-*N*-[(1*S*,3*R*)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]propano-2-sulfinamida (30a**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexane/EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **30a** como un aceite marrón (95%, rd 11:1 no separables por cromatografía convencional). $[\alpha]_D^{25} = +31.2$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.45 – 1.57 (m, 1H), 2.97 (dt, *J* = 12.5, 7.0 Hz, 1H), 3.04 – 3.14 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 16.7, 9.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.35 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 19.7 (CH₃), 23.3 (3xCH₃), 37.3 (CH), 47.3 (CH₂), 56.6 (C), 61.6 (CH), 123.7 (CH), 124.1 (CH), 127.0 (CH), 128.5 (CH), 144.3 (C), 147.7 (C). HRMS (EI) calculado para C₁₄H₂₁NOS [M+H]⁺: 252.1417, encontrado: 252.1408.

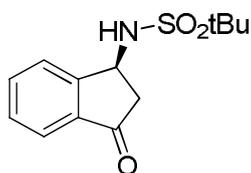
2.5.17 Procedimiento para la oxidación del compuesto 21a.



A 0°C, en un matraz se disuelve el sustrato **21a** en una mezcla de disolventes 0.1M de MeCN/CCl₄/H₂O en proporción (1:1:1.5). Posteriormente se

añadió NaIO_4 (4.25 equiv) y $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mol%). La mezcla de reacción es agitada a 0°C hasta total conversión del sustrato de partida (seguida por TLC, 1.5h). Una vez acabada la reacción se añadió 5 ml de agua y la mezcla resultante se diluyó con DCM. La mezcla de reacción se extrajo con DCM tres veces, se lavó las fases orgánicas con NaCl saturado y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

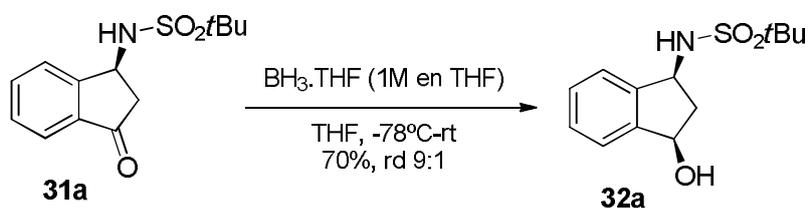
(S)-2-Metil-N-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propano-2-sulfonamida (31a)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexane/EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **31a** como un aceite incoloro (90%). $[\alpha]_D^{25} = +29.0$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 9H), 2.43 – 2.58 (m, 1H), 2.95– 3.09 (m, 1H), 4.96 (s_{ancho} , 1H), 4.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.29 – 7.39 (m, 1H), 7.49 – 7.53 (m, 1H), 7.54 – 7.60 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 24.7 (3x CH_3), 46.0 (CH_2), 53.0 (CH), 60.4 (C), 123.5 (CH), 126.8 (CH), 129.8 (CH), 136.0 (CH), 136.7 (C), 154.1 (C), 203.1 (C=O). HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.1002, encontrado: 268.0998.

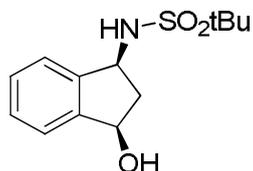
2.5.18 Procedimiento para la reducción del compuesto 31a.



En un matraz, bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el sustrato de partida **31a** en THF (0.1M). Se disminuyó la temperatura de la reacción a -78°C y se adicionó $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ gota a gota (2.5 equiv, 1M en THF). La reacción se dejó subir lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitando durante toda la noche (12 horas aprox.). Pasado este tiempo, la reacción se hidrolizó con NH_4Cl acuoso a 0°C . Las fases orgánicas se extrajeron con AcOEt tres veces, se lavaron con NaCl saturado y se

secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente.

***N*-[(1*S*,3*R*)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (32a)**



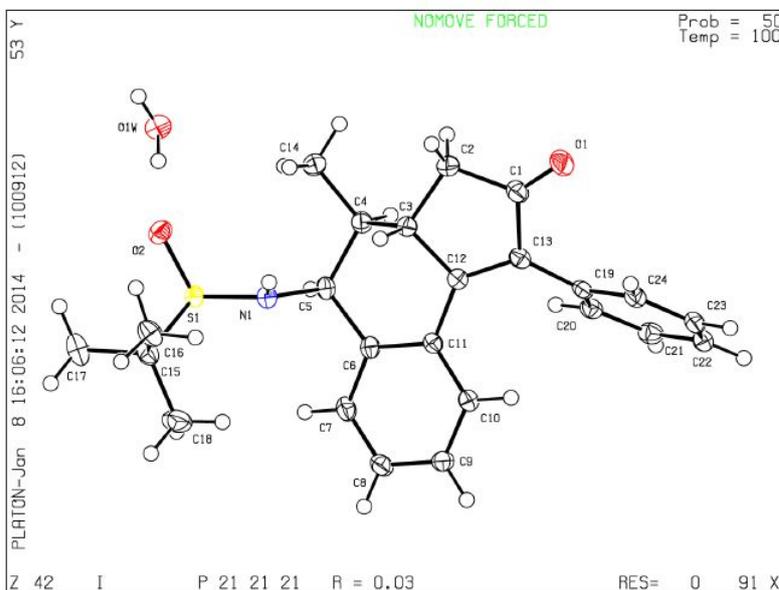
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexane/EtOAc (1:1)] se obtuvo el compuesto **32a** como un aceite incoloro (70%, rd 9:1 no separables por cromatografía convencional). $[\alpha]_D^{25} = -18.8$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.81 – 1.94 (m, 1H), 2.92– 3.07 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.79 (dt, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.45 (m, 3H), 7.49 – 7.55 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 24.3 (3xCH₃), 45.7 (CH₂), 56.9 (CH), 59.9 (C), 72.9 (CH), 124.2 (CH), 124.7 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 142.2 (C), 144.1 (C). HRMS (EI) calculado para C₁₃H₁₇NO₂S [M+H-H₂O]⁺: 252.1053, encontrado: 252.1049.

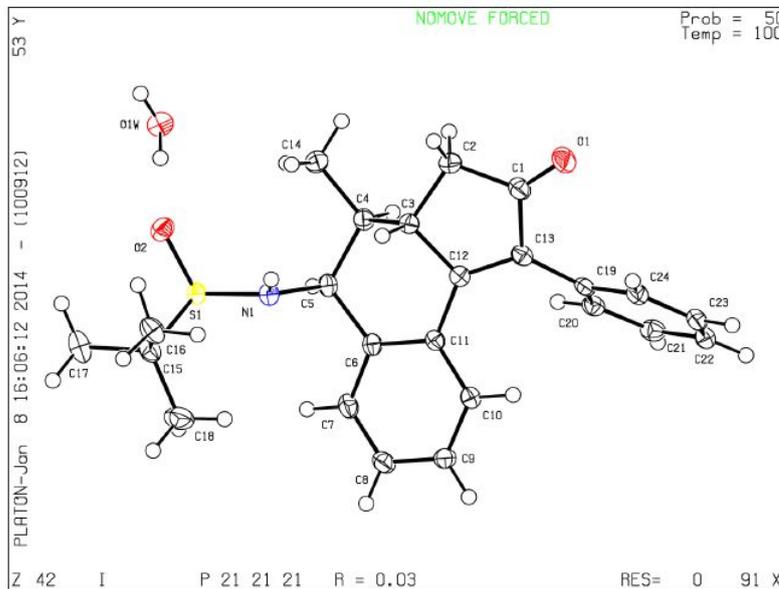
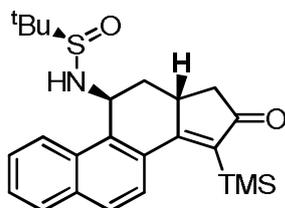
2.5.19 Determinación de difracción de rayos X de las estructuras 22f y 27a.

Los cristales adecuados para el análisis se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución del compuesto **22f** ó **27a** en una mezcla de DCM/hexano.

Análisis de rayos X del derivado 22f.



Análisis de rayos X del derivado 27a.

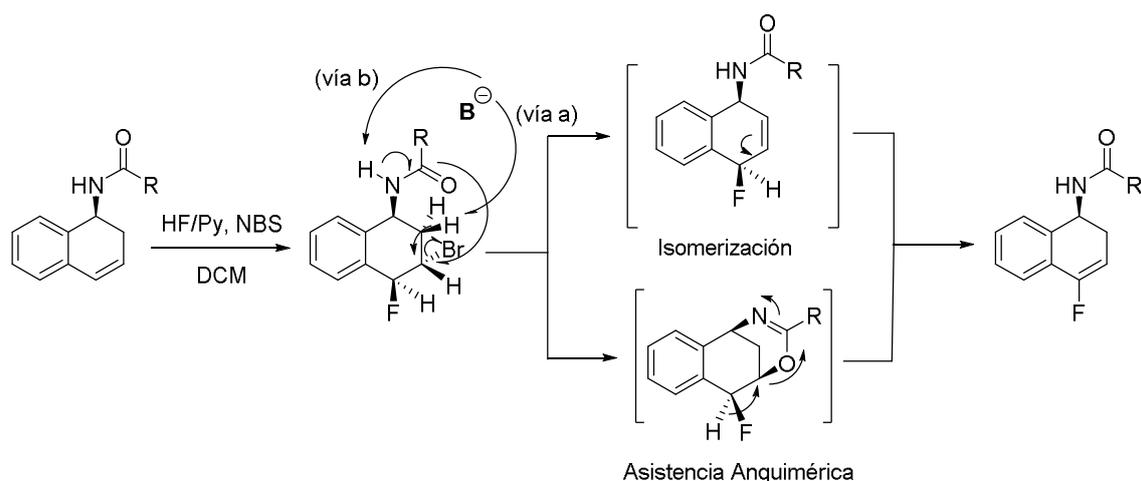


proceso no puede explicarse a través de una simple reacción de eliminación E2, dadas las características de estereoespecificidad que ésta requiere.

Por otra parte, las agrupaciones fluoroalquénicas han mostrado características interesantes en los campos de química médica y de ciencia de los materiales.¹⁴³

Por todo ello, nos propusimos el estudio del mecanismo para la reacción de eliminación, pero, en este caso, conducente a la obtención de derivados fluoroalquénicos (Esquema 3.2), en lugar de los bromoalquenos ya descritos.

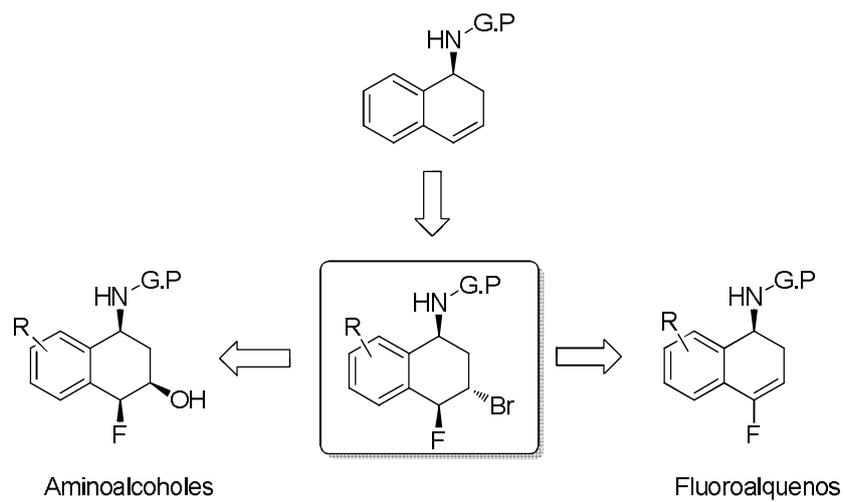
En este sentido, se trataría de dilucidar si la deshidrobromación del intermedio bromofluorado que se presenta en el Esquema 3.2 transcurre a través de un proceso de eliminación E2 y posterior isomerización bencílica (vía a), o mediante la asistencia anquimérica del grupo protector de la amina, que provoca la salida del bromuro, y la eliminación posterior del protón bencílico con apertura del producto de *O*-heterociclación (vía b).



Esquema 3.2

Una vez explicado el transcurso de la reacción, se propone la síntesis de nuevos aminodihidronaftalenos fluorados y los correspondientes 1,3 aminoalcoholes. Para ello, se realizará una reacción de fluobromación del esqueleto de aminodihidronaftaleno seguida de eliminación (Esquema 3.3).

¹⁴³ P. A. Champagne, J. Desroches, J. -D. Hamel, M. Vandamme, J. -F. Paquin, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073.



Esquema 3.3

3.2. Introducción

3.2.1. La química de los compuestos organofluorados.

La presencia de flúor en nuevos candidatos y en fármacos ya presentes en el mercado es algo habitual.¹⁴⁴ 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 la industria farmacéutica,¹⁴⁵ agroquímica¹⁴⁶ o ciencias de los materiales.¹⁴⁷

Debido a su elevada electronegatividad, el flúor puede alterar drásticamente las propiedades del compuesto orgánico a través de distintos mecanismos, incluyendo efectos electrón-atrayente, 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 de flúor contemporánea es el desarrollo de agentes de fluoración efectivos, nuevos *building blocks* fluorados y

¹⁴⁴ J. L. Aceña, S. Fustero, H. Liu, C. Del Pozo, M. Sánchez-Roselló, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, J. Wang. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.

¹⁴⁵ Ver por ejemplo: a) I. Ojima, J. R. Mc Carthy, J. T. Welch, *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS. Symp. Series, 639, American Chemical Society: Washington, D. C., **1996**. b) W. K. Hagmann *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. c) S. Prakash, F. Wang, "Flourishing Frontiers in Organofluorine Chemistry" en *Organic Chemistry – Breakthrough and Perspectives*, K. Ding, L. Dai Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH, **2012**, pp 413.

¹⁴⁶ Ver por ejemplo: a) D. Cartwright "Recent Developments in Fluorine-Containing Agrochemicals" en *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow Ed., Plenum Press, New York, **1994**, 237. b) T. Hiyama *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2000**, 167.

¹⁴⁷ T. Kitazume, T. Ohnigi, K. Ito *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6608.

nuevas metodologías sintéticas que permitan acceder a novedosos compuestos organofluorados.

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. Por otra parte, el radio de Van der Waals de flúor (1.35Å) es muy parecido al de oxígeno (1.40 Å), así como la distancia de enlace C-F (1.39 Å) y C-O (1.43 Å). Además, tanto el flúor como el oxígeno poseen 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.¹⁴⁸

Desde el punto de vista biológico, la incorporación de flúor puede conducir a cambios fundamentales en la lipofilia,¹⁴⁹ acidez y basicidad,¹⁵⁰ o interferir en las propiedades de unión con biomoléculas.¹⁵¹ 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.¹⁵² 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),¹⁵³ cerca de un 10% de todos los fármacos que han salido al mercado en los últimos 50 años presentan, al menos, un átomo de flúor.^{144, 154} Así, por ejemplo, se han diseñado y comercializado en los

¹⁴⁸ A. E. Klöpffer, J. W. Engels *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 707.

¹⁴⁹ A. Arnonr, R. Bernardi, F. Blasco, R. Cardillo, G. Resnati, I. Gerus, V. P. Kukhar *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.

¹⁵⁰ a) M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Roder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendel, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diererich, M. Kansy, K. Müller, *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 1100. b) M. Zanda *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 1401. c) M. Molteni, C. Presenti, M. Sani, A. Volonterio, M. Zanda *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1735.

¹⁵¹ K. Müller, C. Faeh, F. Diererich *Science* **2007**, *317*, 1881.

¹⁵² a) H.-J. Bohm, D. Banner, S. Bendel, M. Kausy, B. Kuhn, K. Muller, U. Obst-Sander, M. Stahl *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 637. b) S. Swallow, S. Purser, P. R. Moore, V. Gouverneur *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. c) W. K. Hagmann *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.

¹⁵³ a) H. Deng, D. O'Hagan, C. Schaffrath *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 773. b) D. O'Hagan, D. B. Harper *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127. c) D. B. Harper, J. T. G. Hamilton, D. O'Hagan, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7661.

¹⁵⁴ a) M. D. I. Fyaz, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 27. b) L. K. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013. c) A. Isambor, D. O'Hagan *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303. d) E. D. Clercq, *J. Clin. Vir.* **2004**, *127*, 115. e) M. G.

últimos años diversas series de fármacos quimioterapéuticos que contienen en sus moléculas átomos de flúor, tales como fluoxetina (Prozac),¹⁵⁵ inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en las terminaciones sinápticas, utilizado como antidepresivo; antibióticos fluoroquinolónicos, como ciprofloxacino¹⁵⁶ ampliamente utilizado en infecciones de las vías respiratorias y del tracto urinario; efavirenz (Sustiva)¹⁵⁷ empleado en el tratamiento del VIH, ya que inhibe la transcriptasa inversa, o antilipémicos como al atorvastatina (Lipitor) inhibidor de la biosíntesis de colesterol, que encabeza la lista de los fármacos más vendidos a nivel mundial (Figura 3.1).¹⁵⁸

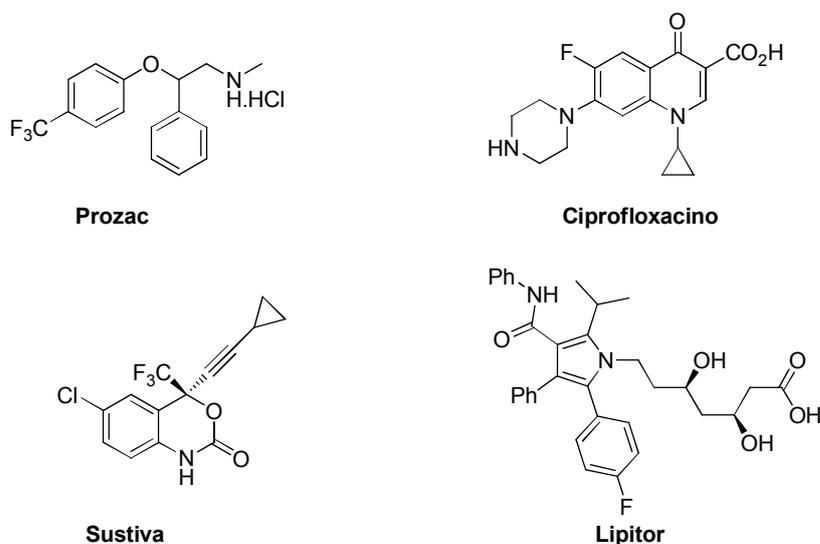


Figura 3.1

Por otra parte, la alta estabilidad mostrada por los productos perfluorados ha permitido su uso a nivel industrial como refrigerante o disolventes, y en la preparación de aerosoles, lubricantes, polímeros y productos extintores.¹⁵⁹ En la industria agroquímica, la fluoración también juega un papel importante en la búsqueda de

Etchegorry, J. P. Helenport, B. Pecoul, J. Jannin, D. Legros, *Trop. Med. Int. Health* **2001**, 957. f) E. H. Bays, P. B. Moore, M. A. Drehobl, S. Rosenblatt, P. D. Toth, C. A. Dujovne, R. H. Knopp, L. J. Lipka, A. P. Le Beut, B. Yang, *Clin. Therapeu.* **2001**, 23, 1209.

¹⁵⁵ a) G. A. Zurenko *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 673. b) H. N. Bramson, J. Corona, Davis, B. S. Molloy, K. Schmiegel, US 4018895, **1997**.

¹⁵⁶ H. N. Bramson, J. Corona, S. T. Davis, S. H. Dickerson, M. Edelstein, S. V. Frye, R. T. Gampe, P. A. Harris, K. E. Lackey, V. Montana, B. Lovejoy, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4339.

¹⁵⁷ M. Patel, S. S. Ko, R. J. McHugh, J. A. Markwalder, A. S. Srivastava, B. C. Cordova, R. M. Klabe, S. Erickson-Viitanen, G. L. Trainor, S. P. Seitz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2805.

¹⁵⁸ E. L. Posvar, L. Radulovic, D. D. Cilla, L. R. Whitfield, A. J. Sedman, *J. Clin. Pharmacol.* **1996**, 36, 728.

¹⁵⁹ M. Hird, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 2070.

nuevos productos que resulten óptimos en términos de eficacia, respeto por el medio ambiente, seguridad para el agricultor y viabilidad económica.

Además, la introducción de flúor en catalizadores y ligandos puede conducir a modificaciones inusuales en su actividad catalítica alterando su entorno electrónico.¹⁶⁰ 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 ácidos de Lewis fluorados han recibido una atención especial. Algunos de estos ácidos presentan gran potencial en reacciones catalíticas evitando el uso de metales de transición.¹⁶¹

Los compuestos fluorados también encuentran aplicación en la denominada síntesis fluorosa,¹⁶² término utilizado por Curran y colaboradores en 1999 para referirse a un tipo de síntesis similar a la fase sólida. En ella se utiliza cadenas perfluoradas (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.¹⁶³ 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 constituye los métodos más eficaces para el análisis estructural de proteínas fluoradas,¹⁶⁴ de interacciones ligando-sustrato¹⁶⁵ o para determinación de farmacocinéticas *in vivo*.¹⁶⁶

¹⁶⁰ G. Li, H. -X. Wei, B. Phelps, D. W. Purkiss, S. H. Kim *Org. Lett.* **2001**, *6*, 823.

¹⁶¹ W. Stephen, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46.

¹⁶² a) W. Zhang, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 794. b) D. P. Curran, Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9069. c) Q. Zhang, Z. Luo, D. P. Curran, *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 432.

¹⁶³ J. T. Welch, S. Eswarakrishan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1991.

¹⁶⁴ P. A. Luchete, R. S. Prosser, C. R. Sanders *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *123*, 1778.

¹⁶⁵ J. T. Gerij, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1994**, *26*, 293.

¹⁶⁶ G. A. Scarfe, B. Wright, E. Clayton, S. Taylor, I. D. Wilson *Xenobiotica* **1999**, *29*, 77.

3.2.2. La fluoración de los compuestos orgánicos.

Los primeros intentos de obtener sintéticamente compuestos organofluorados datan del siglo XVIII.¹⁶⁷ No fue hasta 1835 cuando Dumas y Péligot crearon el primer enlace C-F, preparando con éxito fluoruro de metilo mediante tratamiento de dimetilsulfato con KF, lo que supuso el origen de la química de los compuestos organofluorados.¹⁶⁸ Medio siglo después, Moissan aisló con éxito flúor elemental, obteniendo por ello el premio Nobel en 1906.¹⁶⁹ 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:

3.2.2.1 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 radicalarias y electroquímicas 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.¹⁷⁰ 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.¹⁷¹ No obstante, la aplicación de estos métodos queda limitada 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.

¹⁶⁷ E. Banks, J. C. Tatlow *J. Fluorine Chem.* **1986**, 33, 71.

¹⁶⁸ J. Dumas, E. Péligot *Ann. Pharm.* **1835**, 15, 246.

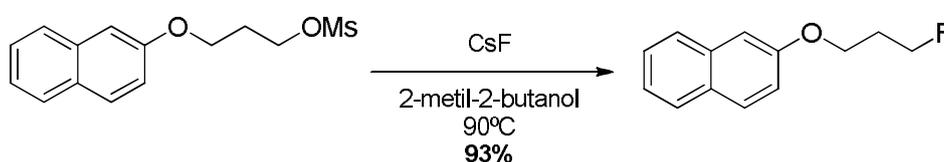
¹⁶⁹ H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* **1886**, 102, 1543.

¹⁷⁰ J. L. Margrave, R. J. Lagow, A. P. Conroy *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1970**, 67, A8.

¹⁷¹ J. H. Simons, *J. Fluorine Chem.* **1986**, 32, 7.

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.¹⁷² Aparte 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 ^{18}F para tomografía de emisión de positrones (PET).¹⁷³ La fluoración nucleofílica de haluros y pseudohaluros tiene lugar a través de mecanismos $\text{S}_{\text{N}}2$ o $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$; 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. El aumento 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 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 3.4).¹⁷⁴



Esquema 3.4

- ii. La activación del electrófilo usando ácidos de Brönsted o de Lewis. En este sentido, se han desarrollado una serie de sistemas de fluoración basados en esta estrategia, incluyendo $\text{SbF}_3\text{-HF}$, $\text{SbF}_5\text{-HF}$, $\text{AlF}_3\text{-HF}$, fluoruros halogenados hipervalentes,¹⁷⁵ y aminas-HF, como el reactivo de Olah (70% HF/py).¹⁷⁶

¹⁷² O. A. Mascaretti, *Aldrichim. Acta* **1993**, 26, 47.

¹⁷³ W. Kim, H. -J. Jeong, S. T. Lim, M. -H. Sohn, *Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2010**, 44, 25.

¹⁷⁴ D. W. Kim, D. S. Ahn, Y. S. Oh, S. Lee, S. J. Oh, S. J. Lee, J. S. Kim, J. S. D. H. Moon, D. Y. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16394.

¹⁷⁵ S. Hara, *Adv. Org. Synth.* **2006**, 2, 49.

¹⁷⁶ G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3872.

Los reactivos de fluoración nucleofílica son normalmente más baratos que los electrofílicos (Selectfluor, NFSI). La mayoría de los reactivos de fluoración se obtienen a partir de fluoruro de hidrógeno (HF). Debido a su economía atómica, HF es un reactivo ideal, pero se encuentra en estado gaseoso a temperatura ambiente y, por tanto, es muy difícil de manipular. Por ello, se han sintetizado complejos de HF con bases orgánicas, como el anteriormente señalado piridina/HF, y trietilamina/HF, que se encuentran en fase líquida a temperatura ambiente, siendo mucho más sencilla su manipulación. El uso de Py/HF y Et₃N/HF ha sido ampliamente explorado como fluoración nucleofílica; sin embargo, estos sistemas presentan algunos problemas, ya que pueden interferir con muchos metales de transición (Figura 3.2).¹⁷⁷

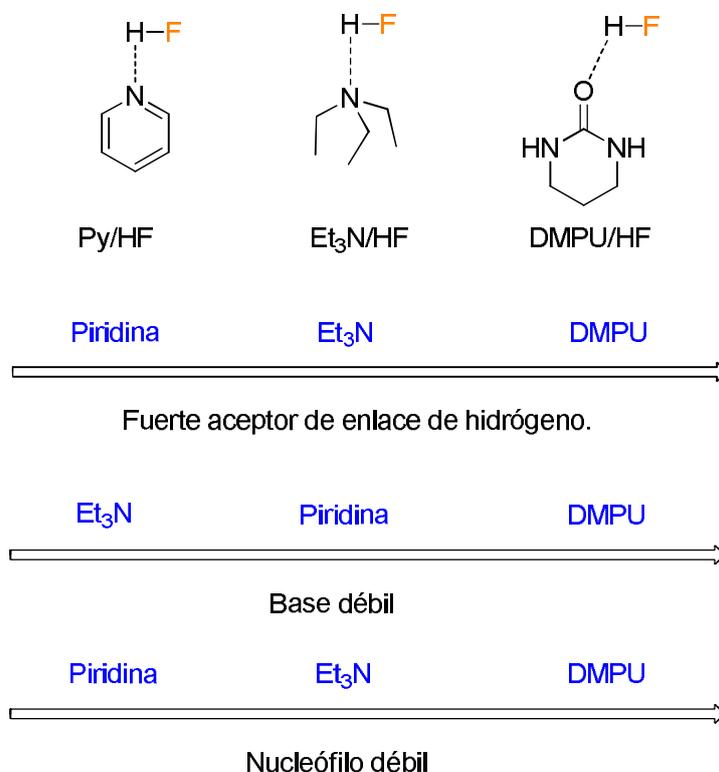


Figura 3.2

Recientemente, Hammond y colaboradores han introducido un nuevo complejo de HF, en este caso con la urea cíclica DMPU (Figura 3.2). Su uso presenta una serie de ventajas, como su gran capacidad para formar enlaces de hidrógeno, lo que hace más lábil el enlace H-F; su menor carácter coordinante con los catalizadores de metales de transición, lo que evita su desactivación, o su menor nucleofilia.¹⁷⁷

¹⁷⁷ O. E. Okoromoba, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381.

Otros reactivos de fluoración nucleofílica son los dialquilaminosulfuranos, como *DAST*,¹⁷⁸ *Deoxo-fluor*,¹⁷⁹ *Fluolead*¹⁸⁰ y *Xtalfluor*¹⁸¹ (Figura 3.3).

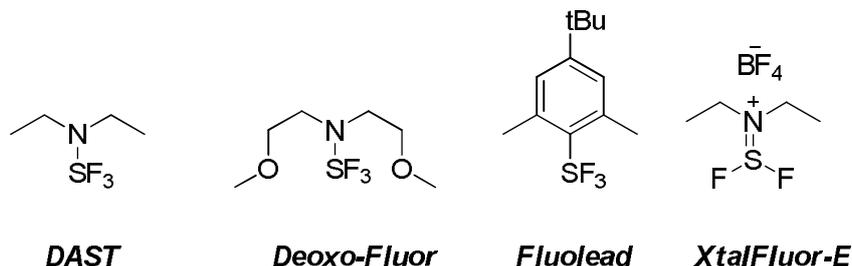


Figura 3.3

Las fluoraciones electrofílicas requieren de agentes de fluoración capaces de comportarse formalmente como fuente de iones fluoronio (F^+), si bien estos iones no han sido aislados como tales. Entre este tipo de reactivos se encuentran NFSI,¹⁸² y Selectfluor¹⁸³ que son los agentes de fluoración electrofílica más empleados hasta la fecha (Figura 3.4).

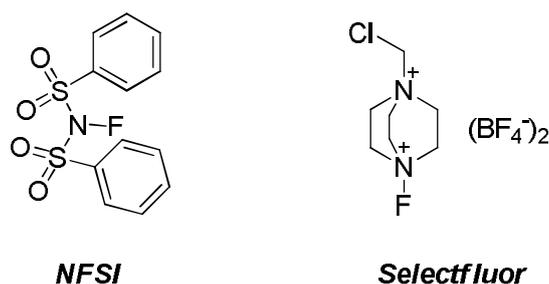


Figura 3.4

3.2.2.2 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. Entre los *building blocks*

¹⁷⁸ W. J. Middleton *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.

¹⁷⁹ G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonc, *Chem. Commun.* **1999**, 215.

¹⁸⁰ T. Umemoto, Y. Xu, US Patent **2007**, *7*, 265.

¹⁸¹ F. Beaulieu, L. -P. Beauregard, G. Courchesne, M. Couturier, F. La Flamme, A. L' Hereux, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5050.

¹⁸² E. Differding, H. Ofner, *Synlett* **1991**, 187.

¹⁸³ a) R. E. Banks, S. N. Mohialdin-Khaffaf, G. S. Lal, I. Sharif, R. G. Syvret, *Chem. Commun.* **1992**, 595. b) G. S. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791.

fluorados que han sido utilizados en nuestro grupo de investigación¹⁸⁴ destacan los haluros de imidoilo,¹⁸⁵ acetilenos,¹⁸⁶ nitrilos,¹⁸⁷ e iminas fluorados (Figura 3.5).¹⁸⁸

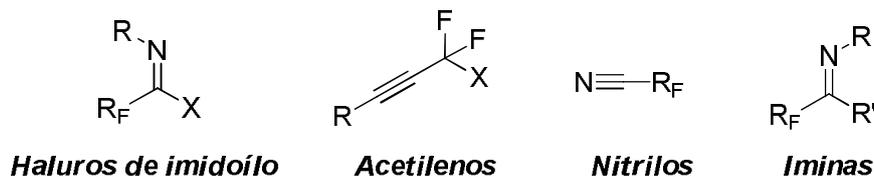


Figura 3.5

3.2.2.3 Introducción directa de agrupaciones fluoradas. Esta metodología ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años debido a la gran variedad de precursores, 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.¹⁸⁹

Debido a que los métodos preexistentes basados en compuestos organometálicos presentaban serias limitaciones,¹⁹⁰ en la década de los 90 se desarrollaron diversos procedimientos para incorporar de manera sencilla y segura agrupaciones fluoroalquiladas, como los grupos trifluorometilo (CF₃) y difluorometilo (CF₂H).¹⁹¹ 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 organosilícicos¹⁹² (a, Figura 3.6), los complejos TDAE/R_FI¹⁹³ (b, Figura 3.6), los compuestos de sulfuro feniltrifluoro¹⁹⁴ o difluorometilados¹⁹⁵ (c, Figura 3.6) o las trifluoroacetamidas desarrolladas por el grupo

¹⁸⁴ S. Fustero, J.-F. Sanz-Cervera, J. L. Acena, M. Sanchez-Rosello *Synlett* **2009**, 525.

¹⁸⁵ a) K. Tamura, H. Mizukami, K. Maeda, H. Watanabe, K. Uneyama, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 32. b) K. Uneyama, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *11*, 47.

¹⁸⁶ G. B. Hammond, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 476.

¹⁸⁷ W. J. Middleton, E. M. Bingham, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883.

¹⁸⁸ J. P. Begue, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, Legros, *J. Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 562.

¹⁸⁹ B. Baasner, Hagemann, J. C. Tatlow *Organo-Fluorine Compounds*, Thieme: Stuttgart, 1999.

¹⁹⁰ M. A. M. Mc Clinton, D. A. M. Mc Clinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.

¹⁹¹ J. -A. Ma, D. J. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975.

¹⁹² G. K. S. Prakash, A. K. Yudin *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.

¹⁹³ C. Pooput, W. R. Jr. Dolbier, M. Medebielle *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564.

¹⁹⁴ a) G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253. b) Y. Yokoyama, K. Mochida, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3433. c) Y. Yokoyama, K. Mochida *Synlett* **1997**, 907.

¹⁹⁵ G. K. S. Prakash, J. Hu, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921.

de Billard (**d**, Figura 3.6)¹⁹⁶. Sin embargo, el grupo CF_3 también puede actuar como electrófilo cuando se encuentra polarizado positivamente por acción de grupos electronegativos, como sucede en el reactivo de Togni (**e**, Figura 3.6),¹⁹⁷ o con sales trifluorometilcalcógenas (**f**, Figura 3.6).¹⁹⁸ Finalmente, una última categoría de reactivos en la que se encuentra el yodotrifluorometano (CF_3I)¹⁹⁹ y el cloruro de trifluorometanosulfonilo ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)²⁰⁰ producen trifluorometilaciones a través de mecanismos de tipo radicalario (**g**, Figura 4.6). Además, recientemente, se ha desarrollado el complejo $(\text{Phen})\text{Cu}-\text{CF}_3$ (TrifluormethylatorTM) (**h**, Figura 3.6) capaz de promover reacciones de trifluorometilación de haluros de arilo, entre otros sustratos.²⁰¹

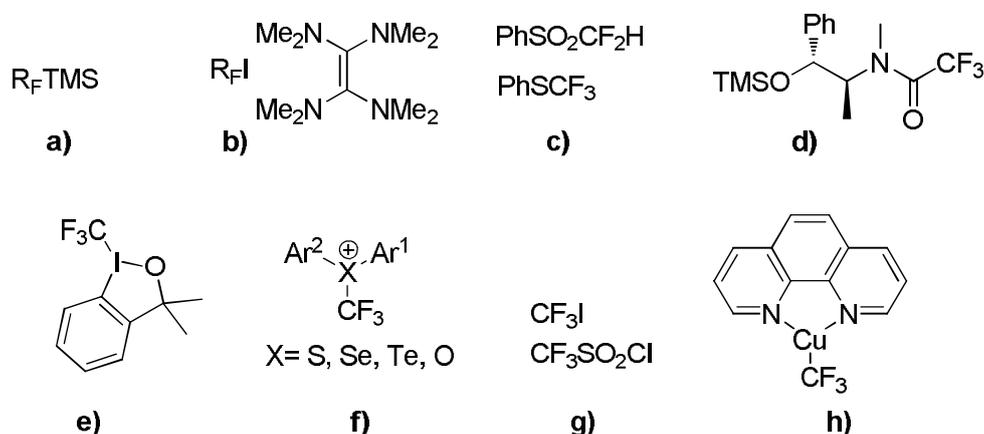


Figura 3.6

¹⁹⁶ J. Joubert, S. Roussel, C. Christophe, T. Billard, B. R. Langlois, T. Vidal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3133.

¹⁹⁷ P. Eisenberg, S. Gishig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.

¹⁹⁸ a) E. Magnier, J. C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279. b) T. Umenoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757.

¹⁹⁹ a) V. Petrik, D. Cahard, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3327. b) Y. Itoh, K. Mikami, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 649.

²⁰⁰ N. Kamigata, T. Fukushima, Y. Terakawa, M. Yoshida, H. Sawada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 627.

²⁰¹ H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793.

3.3. Antecedentes

3.3.1. Fluoroalquenos.

Entre las moléculas orgánicas fluoradas, las fluoroolefinas son de un gran interés y su estudio es de gran importancia en química médica o en ciencia de los materiales.^{143, 202} Además, las fluoroolefinas están presentes en compuestos bioactivos como antidiabéticos o anti-VIH.²⁰³ (Figura 3.7).

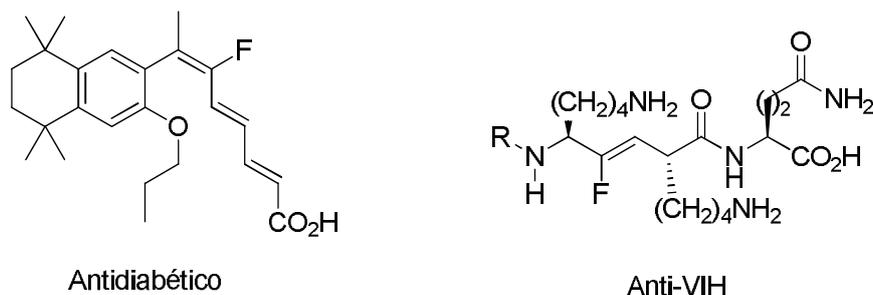


Figura 3.7

Por otro lado, los fluoroalquenos permiten mimetizar la polaridad del grupo amida mejorando algunas de sus propiedades biofísicas.²⁰⁴ Por tanto, estrategias de incorporación de una agrupación fluoroalqueno en una molécula para pruebas biológicas, pueden incrementar la lipofilia y la permeabilidad en la membrana celular, siendo más difícil la hidrólisis por proteasas (Figura 3.8).²⁰⁵ Este tipo de derivados capaces de mimetizar características de los péptidos, pero sin sufrir de su inestabilidad frente a degradaciones metabólicas, se conocen como peptidomiméticos. Éstos son compuestos que actúan como sustitutos de los péptidos en su interacción con los receptores. En comparación con los péptidos naturales, los peptidomiméticos poseen una mayor estabilidad metabólica, química, biológica y farmacéutica, mejor biodisponibilidad, efectividad y selectividad, y mayor duración de acción debida a que, en muchas ocasiones, no tiene lugar su degradación enzimática dentro del organismo.²⁰⁶

²⁰² a) G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J. -F. Paquin *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2867; b) H. Yanai, T. Taguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5939.

²⁰³ G. Lemonnier, N. V. Hijfte, M. Sebban, T. Poisson, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3123.

²⁰⁴ R. J. Abraham, S. L. R. Ellison, P. Schonholzer, W. A. Thomas. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2101.

²⁰⁵ M. H. Yang, S. S. Matikonda, R. A. Altam. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3894.

²⁰⁶ a) J. Gante, *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699; b) H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512; c) M. D. Fletcher, M. M. Campbell, *Chem. Rev.* **1988**, *98*, 763.

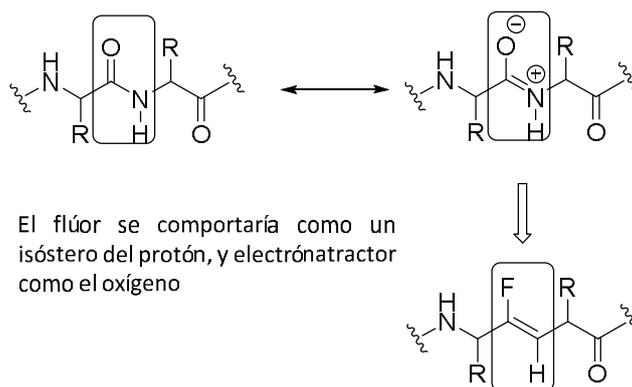
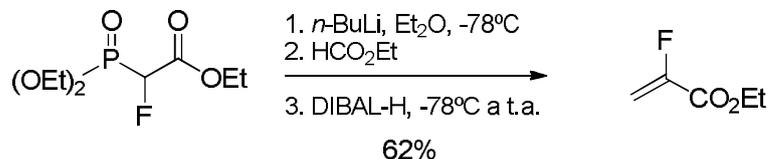


Figura 3.8.

Se han desarrollado diferentes metodologías para la preparación de fluoroalquenos, según el tipo de reacción utilizada podrían clasificarse como se indica a continuación.

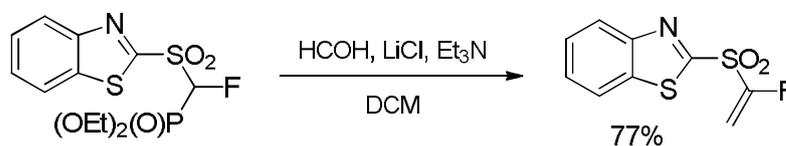
3.3.1.1. Reacción de olefinación

En 1990, Thenappan y Burton obtuvieron 2-fluoroacrilatos con moderados rendimientos (Esquema 3.5).²⁰⁷ Los derivados de α -fluoroacrilatos son muy utilizados como monómeros en la producción de film transparente o de fibra óptica.²⁰⁸



Esquema 3.5

Por otra parte, basándose en el trabajo de Koizumi,²⁰⁹ Lequeux y colaboradores prepararon una fluorovinilsulfona a partir de fluorofosfosulfona con buen rendimiento mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 3.6).²¹⁰



Esquema 3.6

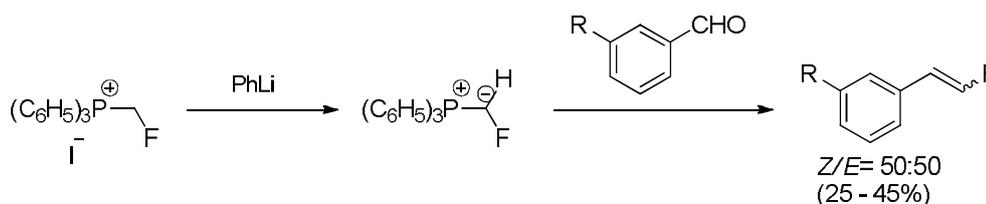
²⁰⁷ a) A. Thenappan, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *48*, 153. b) A. Thenappan, D. J. Burton *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4639.

²⁰⁸ C. U. Pittman, M. Ueda, K. Iri, Y. Takeuchi *Macromolecules* **1980**, *13*, 1031.

²⁰⁹ T. Koizumi, T. Hagi, Y. Horie, Y. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3959.

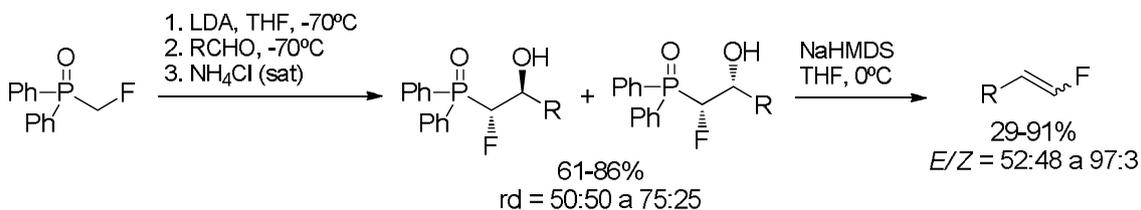
²¹⁰ C. Calata, E. Pfund, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9399.

La síntesis de monofluoroalquenos terminales mediante una reacción tipo Wittig ha sido bien estudiada; sin embargo, los rendimientos son solo moderados y pobre la estereoselectividad.²¹¹ Un ejemplo de ello es el trabajo de Schlosser y Zimmermann, quienes prepararon arilfluoroetilenos, con modestos rendimientos y una relación de regioisómeros *E/Z* de 50:50, por adición del iluro de fosonio derivado de fluoroyodometano a arilcarbaldeídos (Esquema 3.7).²¹²



Esquema 3.7

En cambio, el uso de óxidos de fosfina en una reacción de Wittig-Horner fue aplicado con éxito por van Steenis y van der Gen a la síntesis de fluoroolefinas.²¹³ La adición al aldehído originaba una mezcla de diastereoisómeros separables mediante columna *flash* de sílice. El tratamiento básico posterior proporcionaba el β -fluoroalqueno deseado (Esquema 3.8).



Esquema 3.8

Más recientemente, Hu y colaboradores han aplicado la metodología de la olefinación de Julia-Kociensky a la síntesis de alquenos monofluorados.²¹⁴ Esta reacción produce buenos rendimientos, si bien con relaciones *E/Z* moderadas, por lo

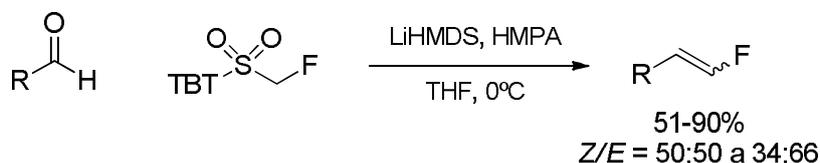
²¹¹ Ver ejemplos: a) D. J. Burton, P. E. Greenlib, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2796. b) M. El-Khoury, Q. Wang, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9047. c) Q. Wang, H. X. Wei, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 3263.

²¹² M. Schlosser, M. Zimmermann, *Synthesis*, **1969**, 75.

²¹³ J. H. van Steenis, A. van der Gen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 897.

²¹⁴ L. G. Zhu, C. F. Ni, Y. C. Zhao, J. B. Hu, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5089.

que, en cada caso, se hubo de optimizar en función del disolvente, temperatura, base y aditivo (Esquema 3.9).

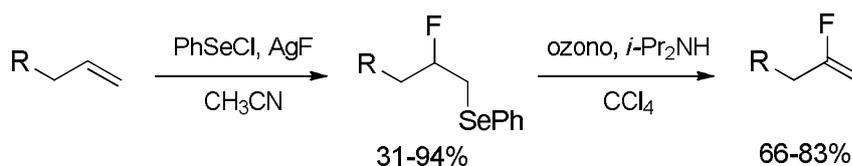


Esquema 3.9

3.3.1.2. Reacción de eliminación

Las reacciones de eliminación son un método conocido para el acceso a α -fluoroalquenos- α -sustituidos. Existen tres tipos principales: eliminación de selenio previa conversión en un buen grupo saliente, deshidrohalogenación, y eliminación de sulfona o sulfóxido.

a) *Deselenación Oxidativa*: En 1990, McCarthy y colaboradores propusieron la primera adición *trans* de fluoruro de fenilselenio a un doble enlace C=C. Los derivados de β -fluorofenilselenio originados daban lugar α -fluorovinil derivados con el doble enlace terminal a través de la oxidación del selenio por medio de ozono y tratamiento con una base para promover la eliminación (Esquema 3.10).²¹⁵

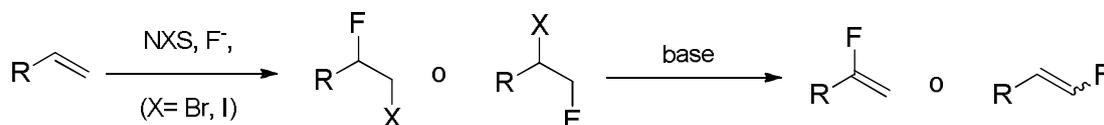


Esquema 3.10

b) *Deshidrohalogenación*: Otra de las formas de convertir un alqueno en su equivalente fluorado es mediante una reacción de halofluoración seguida de eliminación de HX. El uso de bromo o yodo electrofílico junto con el correspondiente fluoruro conduce a la síntesis del bromo- o yodofluorocompuesto, que da lugar al

²¹⁵ J. R. McCarthy, D. P. Matthews, C. L. Barney, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 973.

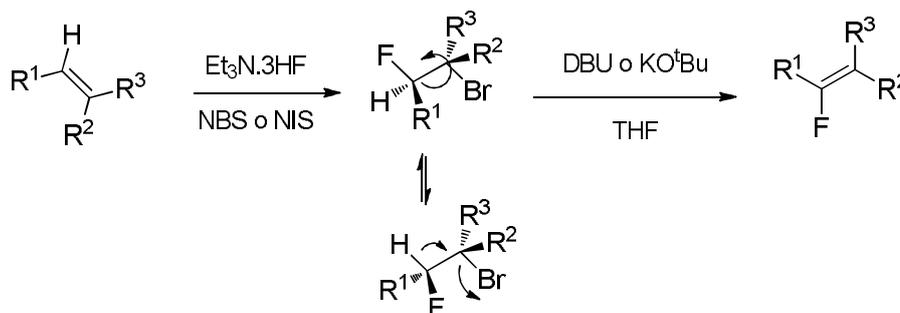
fluoroderivado mediante una reacción de eliminación en presencia de una base como KO^tBu o DBU, (Esquema 3.11).²¹⁶



Esquema 3.11

El uso de esta metodología puede provocar problemas de regioselectividad, a pesar de que, en general, el fluoruro suele atacar a la posición del doble enlace con mayor sustitución (adición Markovnikov).

Un ejemplo de aplicación de esta metodología es el trabajo desarrollado por Haufe y colaboradores. Para ello utilizaron NBS o NIS junto con Et₃N·HF como fuente de fluoruro.²¹⁷ Para la formación del fluoroalqueno, que transcurre a través de una eliminación E2, se requiere que el enlace C-C que ha sufrido la adición tenga libre giro ya que la reacción de halofluoración transcurre a través de un intermedio de tipo halonio y, por tanto, es estereoespecífica *anti*, mientras que la eliminación E2 es estereoespecífica *sin* (Esquema 3.12). Por ello, este tipo de secuencia halofluoración/eliminación no tiene lugar sobre olefinas cíclicas debido a la falta de libre giro del enlace CHX-CHF.

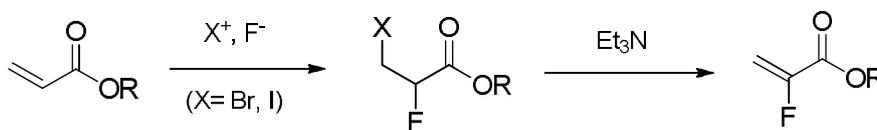


Esquema 3.12

²¹⁶ a) O. A. Wong, Y. A. Shi, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8377. b) J. Barluenga, P. J. Campos, J. M. Gonzalez, J. L. Suarez, G. Asensio, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2234. c) L. Eckes, M. Hanack, *Synthesis* **1978**, 217. d) D. Michel, M. Schlosser, *Synthesis*, **1996**, 953. e) T. Ernet, G. Haufe, *Synthesis*, **1997**, 953. f) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1215. g) H. Suga, T. Hammatani, Y. Guggisberg, M. Schollosser, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4255. h) Y. Takeuchi, A. Yamada, T. Suzuki, T. Koizumi, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 225.

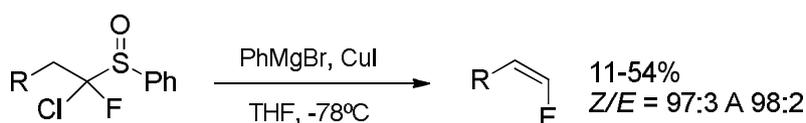
²¹⁷ G. Haufe, G. Alvernhe, A. Laurent, T. Ernet, O. Goj. *Org. Synth.*, **1999**, 76, 159.

Esta estrategia sintética es menos común para la síntesis de α -fluoroacrilatos. Sin embargo, diferentes autores han publicado la síntesis de ésteres α -fluoro- α,β -insaturados a partir de los correspondientes fluorohalocompuestos (Esquema 3.13).²¹⁸



Esquema 3.13

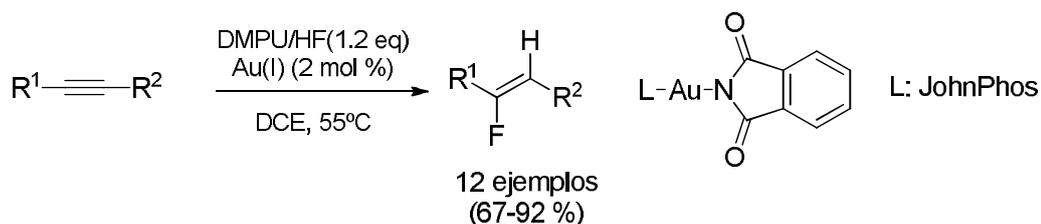
c) Eliminación de sulfona o sulfóxido: El grupo de Suzuki ha descrito una metodología bajo condiciones de desulfonación nucleofílica usando reactivos de Grignard para dar (*Z*)-fluoroalquenos con bajos rendimientos pero excelentes estereoselectividades *Z* (Esquema 3.14).²¹⁹



Esquema 3.14

3.3.1.3. Reacción de adición a alquinos

Hammond y colaboradores utilizaron el complejo DMPU/HF, combinado con un catalizador de oro, para la monofluoración y difluoración de alquinos (Esquemas 3.15).¹⁷⁷

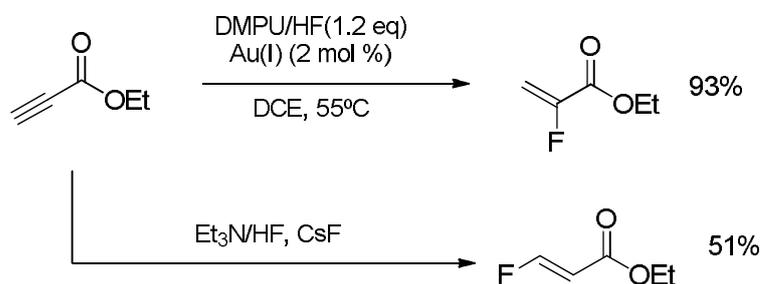


Esquema 3.15

²¹⁸ a) R. Sasson, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 962. b) H. Nagura, S. Kuribayashi, Y. Ishiguro, S. Inagi, T. Fuchigami, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 183.

²¹⁹ a) H. Uno, F. Semba, T. Tasaka, H. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, 309. b) H. Uno, K Sakamoto, F. Semba, H. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 210.

En las mismas condiciones de reacción se pueden obtener ésteres α,β -insaturados α -fluorados. Si no se utilizaba el catalizador de oro, el producto obtenido provenía de la adición de Michael (Esquema 3.16).²²⁰

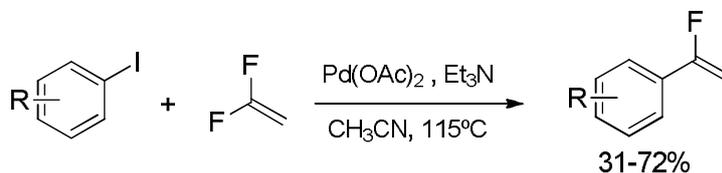


Esquema 3.16

3.3.1.4. Uso de fluoroalquenos como *building blocks*:

Como ya se había mencionado en la Introducción, el uso de *building blocks* de pequeño tamaño, convenientemente funcionalizados, como sustratos de partida fluorados 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. Algunos de estos pequeños sintones han sido utilizados para la síntesis de fluoroalquenos. A continuación se muestran algunos ejemplos representativos.

a) *Reacciones de acoplamiento:* En el contexto de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por un metal de transición, la reacción de Heck es un método para la arilación de compuestos olefínicos.²²¹ En 1991, Heitz y Knebelkamp describieron el primer método de síntesis de derivados de α -fluoroestireno en un solo paso a partir de 1,1-difluoroetileno y yodoarilos (Esquema 3.17).²²²



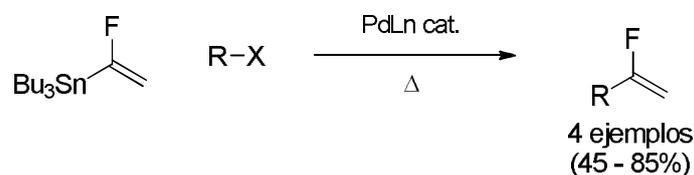
Esquema 3.17

²²⁰ a) J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Mueller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736. b) B. C. Gorske, C. T. Mbofana, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4318.

²²¹ I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

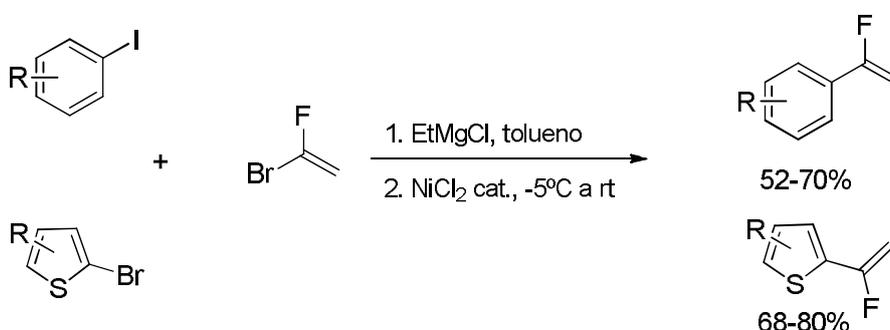
²²² W. Heitz, A. Knebelkamp, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1991**, *12*, 69.

Una estrategia alternativa es la reacción de acoplamiento entre especies fluorovinilmetal y un haluro de arilo (Esquema 3.18).²²³



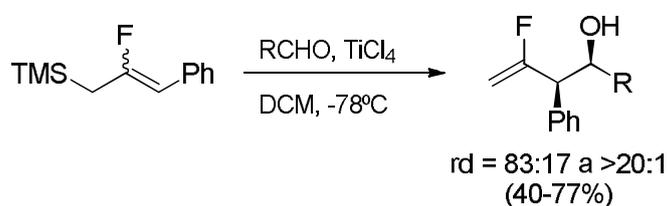
Esquema 3.18

Más recientemente, Guiles y colaboradores han descrito un acoplamiento catalizado por Ni(II) entre reactivos de aril-Grignard generados *in situ* y 1-bromo-1-fluoroetileno (Esquema 3.19).²²⁴



Esquema 3.19

b) *Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos*: En 2010, Usuki y colaboradores utilizaron un β-fluoroalilsilano en reacción con diferentes aldehídos aromáticos y alifáticos, en presencia de un ácido de Lewis, para obtener alcoholes fluoroalílicos de forma diastereoselectiva, en la mayoría de los casos, mediante una reacción de Hosomi-Sakurai (Esquema 3.20).²²⁵



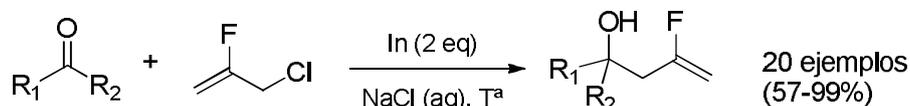
Esquema 3.20

²²³ D. P. Matthews, P. P. Waid, J. S. Sabol, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5177.

²²⁴ J. Qiu, A. Gyorokos, T. M. Tarasow, J. Guiles, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 9775.

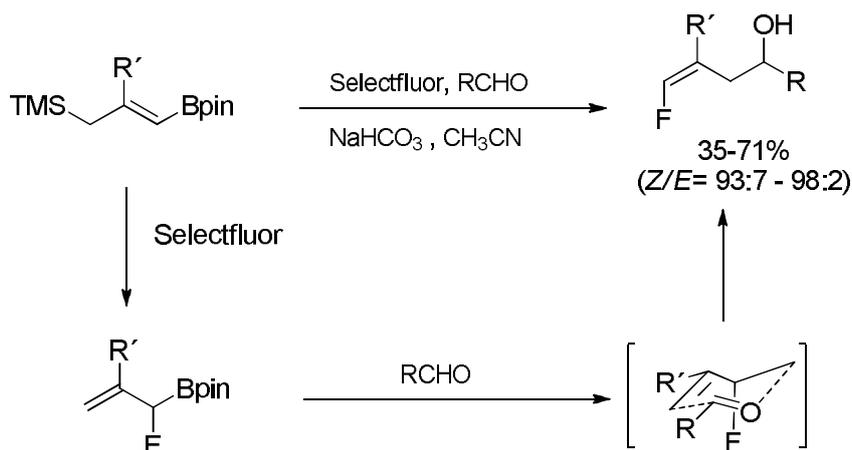
²²⁵ T. Hayashi, Y. Usuki, H. Ho, *J. Fluorine Chem.*, **2010**, 131, 709.

De manera similar, Poisson y colaboradores sintetizan alcoholes homoalílicos fluorados mediante una reacción de alilación diastereoselectiva mediada por indio (Esquema 3.21).²⁰³



Esquema 3.21

Recientemente, se ha aplicado la fluoración alílica sobre 1-silil-3-boril-2-alquenos como vía de síntesis de alilboronatos α -fluorados.²²⁶ Debido a su moderada estabilidad, se ha desarrollado una metodología tándem fluoración electrofílica-alilación que permite acceder a alcoholes homoalílicos fluorados racémicos con elevado stereocontrol (Esquema 3.22).

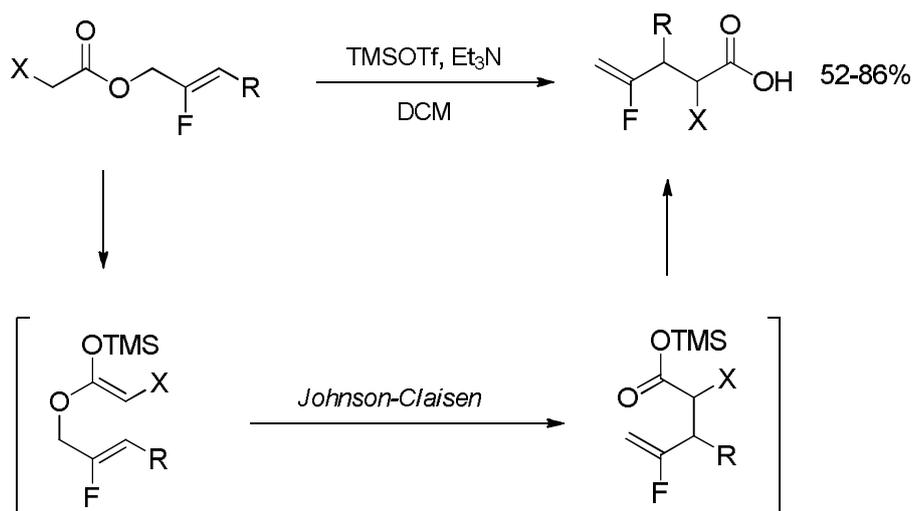


Esquema 3.22

c) *Reacciones [3,3] sigmatrópicas*: Un ejemplo de la aplicación de este tipo de procesos fue descrito por Haufe y Tranel,²²⁷ quienes obtuvieron derivados de ácidos carboxílicos funcionalizados en posición remota con una unidad de fluoroolefina mediante una reacción de Johnson-Claisen. De esta manera, un fluoroalqueno di-o tri sustituido da lugar a un α -fluoroalqueno (Esquema 3.23).

²²⁶ A. Mace, F. Tripoteau, Q. Zhao, E. Gayon, E. Vrancken, J.-M. Campagne, B. Carboni, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 906.

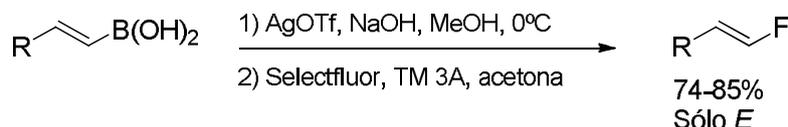
²²⁷ F. Tranel, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1593.



Esquema 3.23

3.3.1.5. Fluoración electrofílica

En 1997, Olah y colaboradores describieron una metodología de síntesis de β -fluoroalquenos *vía* fluoración electrofílica de sales de alqueniltrifluoroboratos.²²⁸ Más tarde, Furuya y Ritter presentaron dos ejemplos de fluoración de ácidos alquenilborónicos con Selectfluor utilizando un complejo de plata.²²⁹ En este caso la reacción transcurrió con completa retención de la configuración (Esquema 3.24).



Esquema 3.24

3.3.1.6. Reacción de metátesis de olefinas

La reacción de metátesis por cierre de anillo (RCM) de olefinas catalizada por compuestos de rutenio se ha utilizado ocasionalmente para la síntesis de fluoroalquenos;^{230, 231} en cambio, la metátesis cruzada (CM) apenas ha sido estudiada,

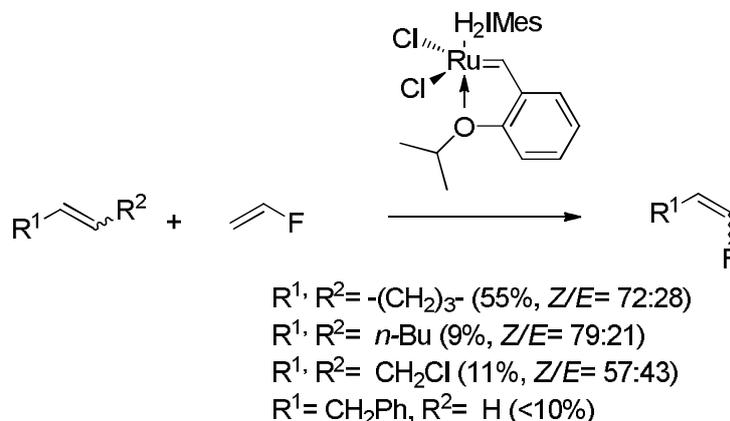
²²⁸ N. A. Petasis, A. K. Yudin, I. A. Zavalov, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Synlett* **1997**, 606.

²²⁹ T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860.

²³⁰ Para algunos ejemplos iniciales, véanse: a) V. De Matteis, F. L. van Delft, R. de Gelder, J. Tiebes, F. P. J. Rutjes, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 959. b) S. S. Salim, R. K. Bellingham, V. Satcharoen, R. C. D. Brown, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3403.

²³¹ Para una revisión reciente sobre la reacción de metátesis en química de compuestos organofluorados, véase: S. Fustero, A. S. Fuentes, P. Barrio, G. Haufe, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 871.

limitándose a un único ejemplo en el que se obtienen rendimientos pobres y baja estereoselectividad (Esquema 3.25).²³²

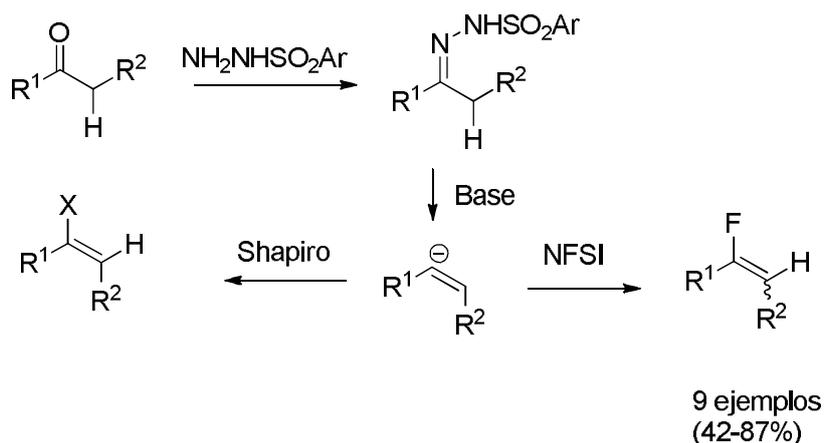


Esquema 3.25

3.3.1.7. Reacción de Shapiro

En 1967, Shapiro y Heath²³³ describieron un proceso en el que, mediante la descomposición de una tosilhidrazona en presencia de dos equivalentes de una base fuerte (generalmente un compuesto organolítico), se generaba un intermedio vinillitio que podía ser hidrolizado o interceptado por electrófilos,²³⁴ dando lugar a alquenos.

Altman y colaboradores utilizaron NFSI como fuente de flúor electrofílico, obteniendo fluoroalquenos con buenos rendimientos (Esquema 3.26).²⁰⁵ Señalar que uno de los productos obtenidos era 1-fluoro-3,4-dihidronaftaleno, estrechamente relacionado con los productos que se exponen en esta Memoria.



Esquema 3.26

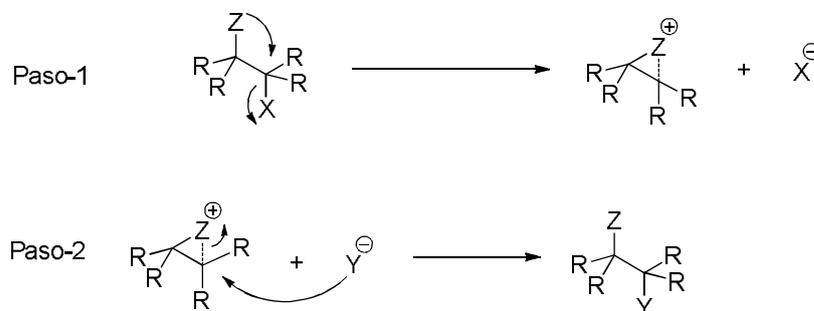
²³² M. L. Macnoughtan, J. B. Gary, D. L. Gerlach, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, *Organometallics* **2009**, *28*, 2880.

²³³ R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734.

²³⁴ a) J. E. Stemke, F. T. Bond, *Tetrahedron* **1975**, *16*, 1815; b) A. R. Chamberlin, J. E. Stemke, F. T. Bond, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 147.

3.3.2. Asistencia anquimérica en reacciones de sustitución.

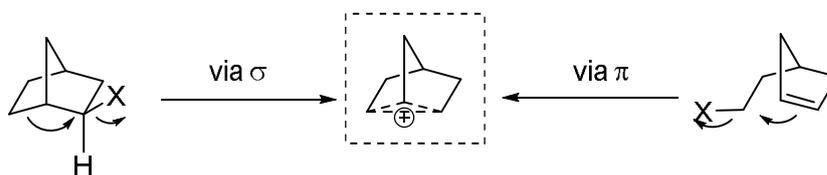
La asistencia anquimérica o asistencia de un grupo funcional es una forma de participación de grupos vecinos, en la que la velocidad de una reacción de sustitución nucleofílica es mayor a la esperada, y la configuración del carbono asimétrico se retiene, es decir, ni se invierte ni racemiza. El mecanismo de reacción consiste esencialmente en dos sustituciones S_N2 tales que el resultado final es una retención de configuración. En el primer paso, el grupo vecino ataca al átomo que contiene al grupo saliente mediante una reacción S_N2 intramolecular; posteriormente, otro nucleófilo ataca a ese mismo carbono, volviendo el grupo vecino a su posición original y conservando el estereocentro la configuración inicial (Esquema 3.27).²³⁵



Esquema 3.27

Para que esto suceda es muy importante que la reacción de ataque de Y^- debe ser más lenta que la reacción del ataque de Z. El ataque de Z suele ser más rápido debido a un factor entrópico, por tratarse de un proceso intramolecular.

Se puede producir asistencia anquimérica mediante la participación de un enlace C-C *via* σ o un enlace C=C *via* π (Esquema 3.28).²³⁶



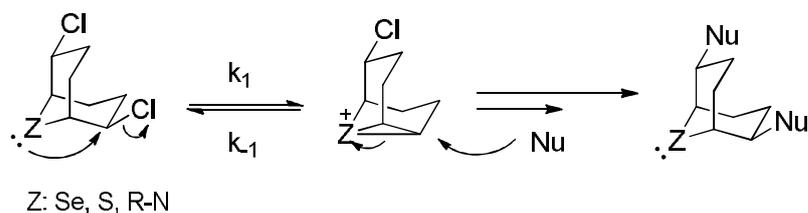
Esquema 3.28

²³⁵ M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th edition.

²³⁶ a) R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 2399. b) P. D. Bartlett, S. Bank, R. J. Crawford, G. H. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 88, 1288.

La primera de estas vías se conoce como ruta σ y transcurre mediante un carbocatión no clásico; la segunda, ruta π .²³⁷ El argumento de la existencia de carbocationes no clásicos es esencialmente que las estructuras que se podrían producir se encuentran en equilibrios conformacionales muy rápidos, por lo que la verdadera especie carbocatiónica sería un intermedio de todas ellas, y no presentaría cargas localizadas.²³⁸

Otro tipo de asistencia anquimérica *via* σ es el que tiene lugar mediante la participación de un par de electrones no-enlazantes de un heteroátomo. Un ejemplo de este tipo fue descrito por Finn y colaboradores en el que biciclohexanos que contienen átomos como S, Se y N en posición β respecto a un átomo de carbono con un grupo saliente producen una asistencia anquimérica.²³⁹ En este caso, la constante de velocidad k_1 es mayor que la opuesta, k_{-1} , lo que da lugar a un intermedio de reacción capaz de ser atacado por un nucleófilo de forma más rápida. Además, la participación de este grupo vecino Z hace que se forme el producto con la estereoquímica señalada y no la contraria (Esquema 3.29).



Esquema 3.29

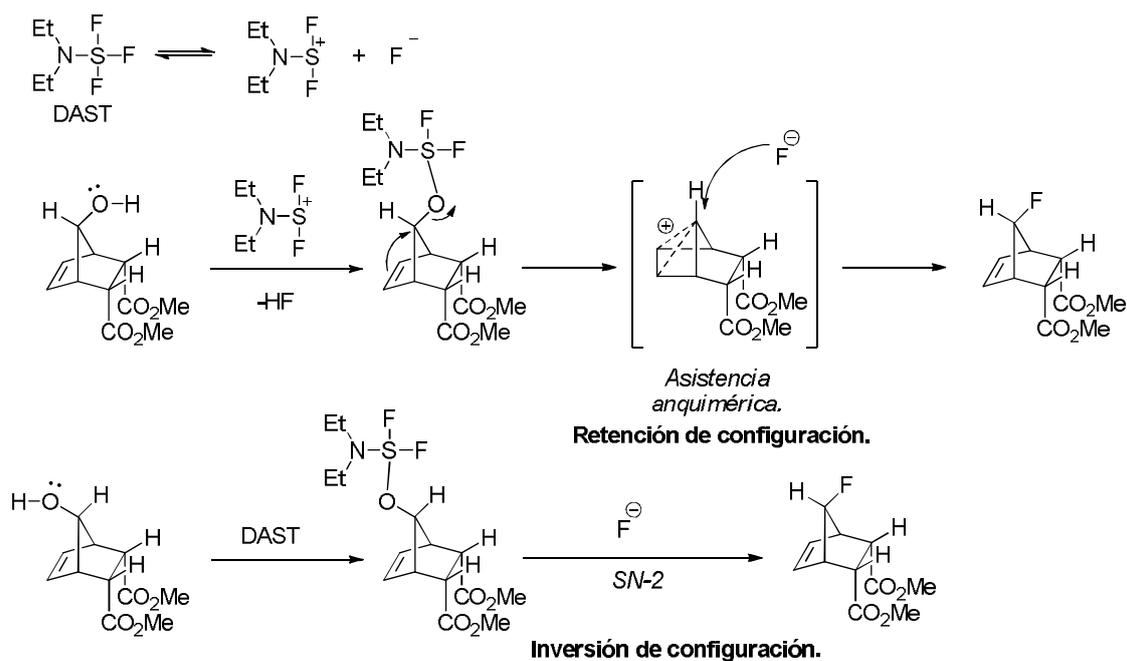
Un ejemplo de asistencia anquimérica *via* π es el que tiene lugar sobre el norborneno del Esquema 3.30 cuando se lleva a cabo una fluoración nucleofílica con DAST con retención de la configuración.²⁴⁰ Esto es así gracias a la asistencia anquimérica del doble enlace previa a la incorporación de fluoruro.

²³⁷ S. Winstein, P. J. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4485.

²³⁸ Por ejemplo ver: P. Brunelle, T. S. Sorensen, C. Taeschler, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7294.

²³⁹ A. A. Accurso, So-Hye Cho, A. Amin, V. A. Potapov, S. V. Amosova, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4392.

²⁴⁰ D. E. Rajsfus, S. Alter-Zilberfarb, P. Sharon, M. A. B. Meador, A. A. Frimer, *Journal of Fluorine Chemistry* **2011**, *132*, 339.



Esquema 3.30

3.3.3. *N*- frente a *O*-heterociclación

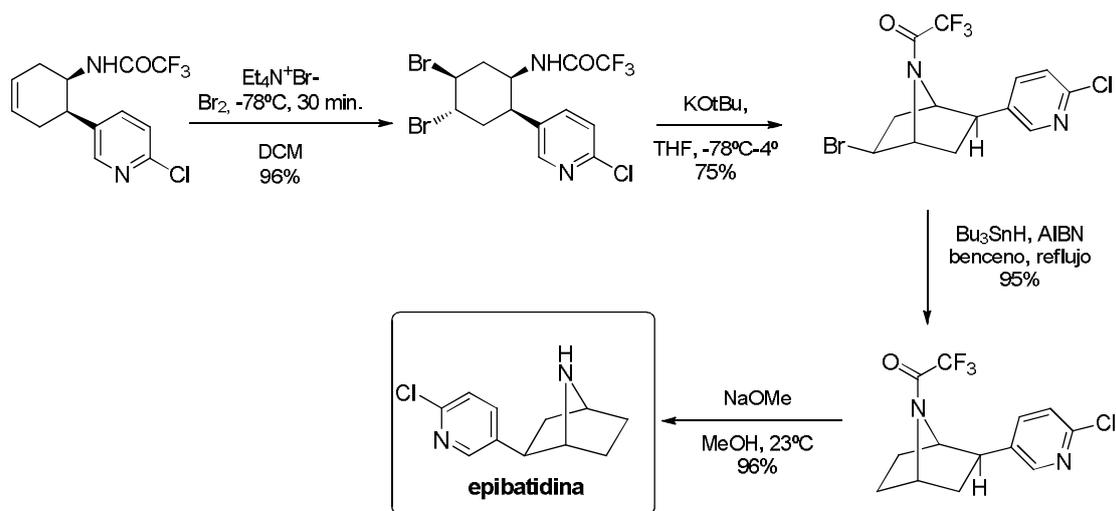
Los grupos amida (y carbamato) pueden participar como nucleófilos en procesos intramoleculares, dando lugar a estructuras heterocíclicas. Dependiendo de diversos factores estéricos y electrónicos, así como de las condiciones de reacción, la ciclación puede tener lugar por el átomo de nitrógeno o por el de oxígeno. En esta sección se expondrán algunos ejemplos de este tipo de participación de un grupo vecino, estrechamente relacionado con el concepto de asistencia anquimérica discutido en la sección anterior.

El esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano se encuentra en productos naturales con interesantes propiedades biológicas y farmacológicas. Este es el caso de epibatidina,²⁴¹ un alcaloide aislado de la *Epipedobates tricolor*.²⁴² Consecuentemente, se han desarrollado una serie de metodologías para la preparación de este alcaloide. Una de ellas fue desarrollada por Corey en 1993, uno de cuyos pasos clave es una reacción de *N*-heterociclación para obtener el esqueleto bicíclico (Esquema 3.31).²⁴³

²⁴¹ Para algunas revisiones en química biológica de análogos de *epibatidina* ver: a) F. I. Carroll, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1889. b) J. W. Daly, *Med. Chem.* **2003**, *46*, 445. c) M. N. Romanelli, F. Gualteri, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 393. d) C. A. Broka, *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 449.

²⁴² T. F. Spande, H. M. Garrafo, M. W. Edwards, H. J. C. Yeh, L. Pannell, J. Daly, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475.

²⁴³ E. J. Corey, Teck -Peng Loh, S. A. Rao, D. C. Daley, S. Sarshar, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5600.



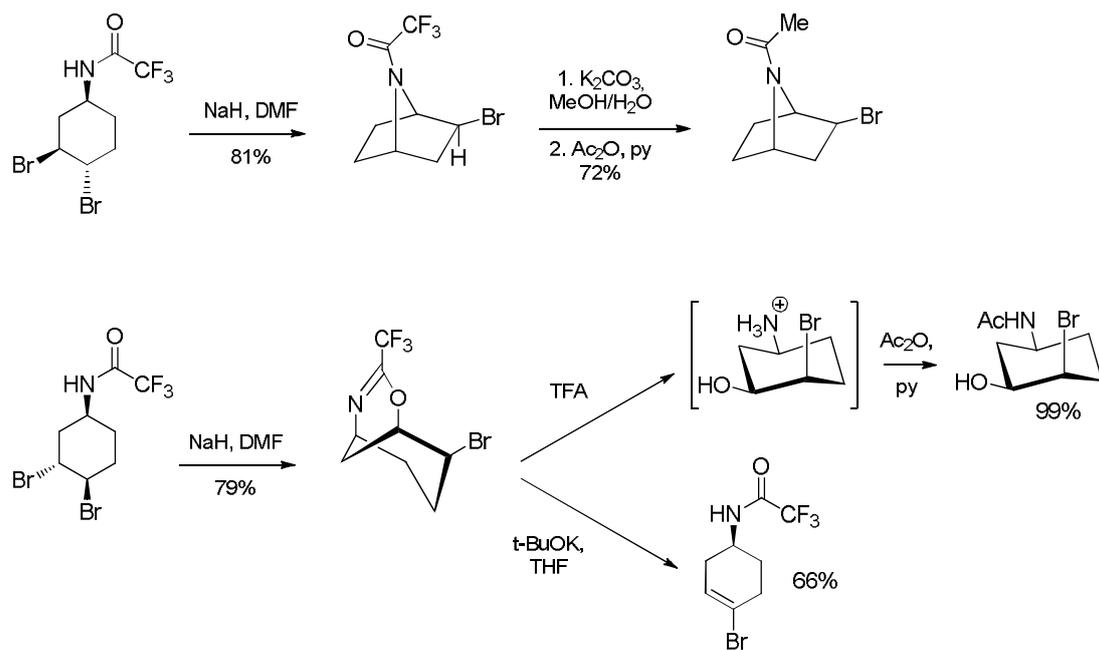
Esquema 3.31

La disposición espacial de los bromos es determinante para el éxito de la reacción. En este caso, la *N*-heterociclación (formación de 2 ciclos de 5) es más favorable que la *O*-heterociclación (formación del 2 ciclos de 7). La presencia del grupo protector trifluoroacetamida facilita el proceso debido a su buen efecto estereodirector y su capacidad para estabilizar el anión resultante de la desprotonación del grupo amida.²⁴³ Además, este grupo puede eliminarse en condiciones muy suaves.

En 2007, Marco-Contelles y colaboradores estudiaron con detalle la preferencia de la *N*- o de la *O*-heterociclación en función de la estereoquímica relativa del intermedio dibromado. Para ello, trataron ambos diastereoisómeros, enantioméricamente puros, por separado con NaH , la base que les condujo a los mejores resultados (Esquema 3.32).²⁴⁴

El primer caso es análogo al de Corey. Por el contrario, en el siguiente, el cambio en la estereoquímica relativa de ambos bromos conduce a la *O*-heterociclación, bajo las mismas condiciones de reacción. A partir del intermedio imidato cíclico se puede acceder al correspondiente bromoalqueno mediante eliminación en medio básico o a un 1,3-aminoalcohol mediante hidrólisis con TFA.

²⁴⁴ E. Gómez-Sánchez, E. Soriano, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8656.

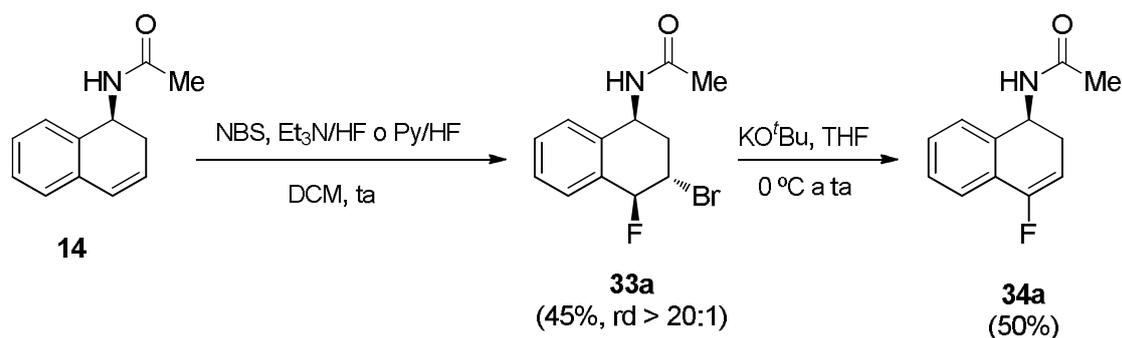


Esquema 3.32

3.4. Discusión de los resultados

3.4.1 Síntesis de dihidronaftilaminas monofluoradas. Elucidación del mecanismo de la reacción de deshidrobromación.

La búsqueda de las condiciones de reacción más adecuadas para la obtención de las aminas homoalílicas cíclicas monofluoradas se llevó a cabo sobre la dihidronaftilamina *N*-acetilada **14**, cuya preparación fue descrita en el Capítulo 1. En primer lugar, se sometió a la reacción de bromofluoración, en las condiciones descritas por Haufe y colaboradores,²¹⁷ utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS) como fuente de bromo electrofílico y Et₃N/HF o piridina(Py)/HF como fuentes de fluoruro. El derivado monofluorobromado **33a** se obtuvo con rendimiento moderado (45%) y completa diastereoselectividad (rd > 20:1) (Esquema 3.33). Los mejores resultados en la reacción de deshidrobromación posterior se obtuvieron utilizando KO^tBu como base (50%), en las condiciones descritas por los autores anteriores (Esquema 3.12). Otras bases, como DBU, Et₃N, o Na₂CO₃ no fueron efectivas.



Esquema 3.33

Un experimento NOESY sobre **33a** (Figura 3.9) confirmó la estereoquímica de la reacción de bromofluoración; es decir, que el ión bromonio se forma por la cara menos impedida de la dihidronaftilamina y la apertura tiene lugar mediante un ataque *anti* al carbono bencílico.

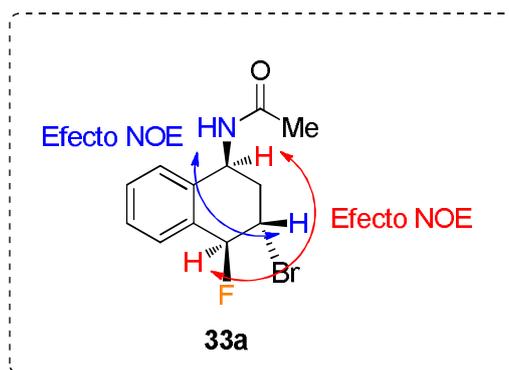
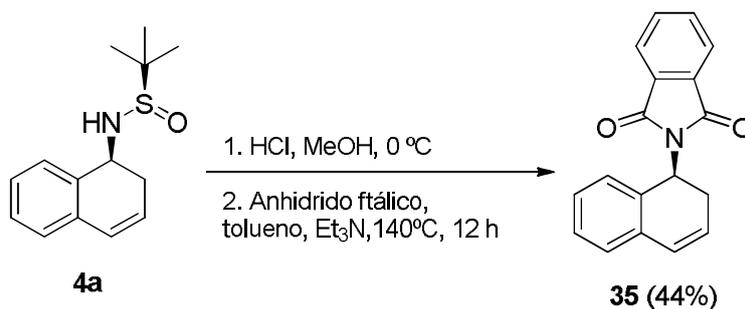


Figura 3.9

Antes de comprobar el alcance de este método para la síntesis de aminas homoalílicas cíclicas monofluoradas, se intentó dilucidar el mecanismo de la reacción. Para ello, se sometieron a la secuencia de reacciones anteriores otras dos dihidronaftilaminas *N*-protegidas que ya se habían descrito en el Capítulo 1: la *N*-SO^tBu **4a** y la *N*-Boc **10**. Además, se preparó la derivada del anhídrido ftálico **35** (que no posee hidrógeno unido a nitrógeno) a partir de **4a** (Esquema 3.34).

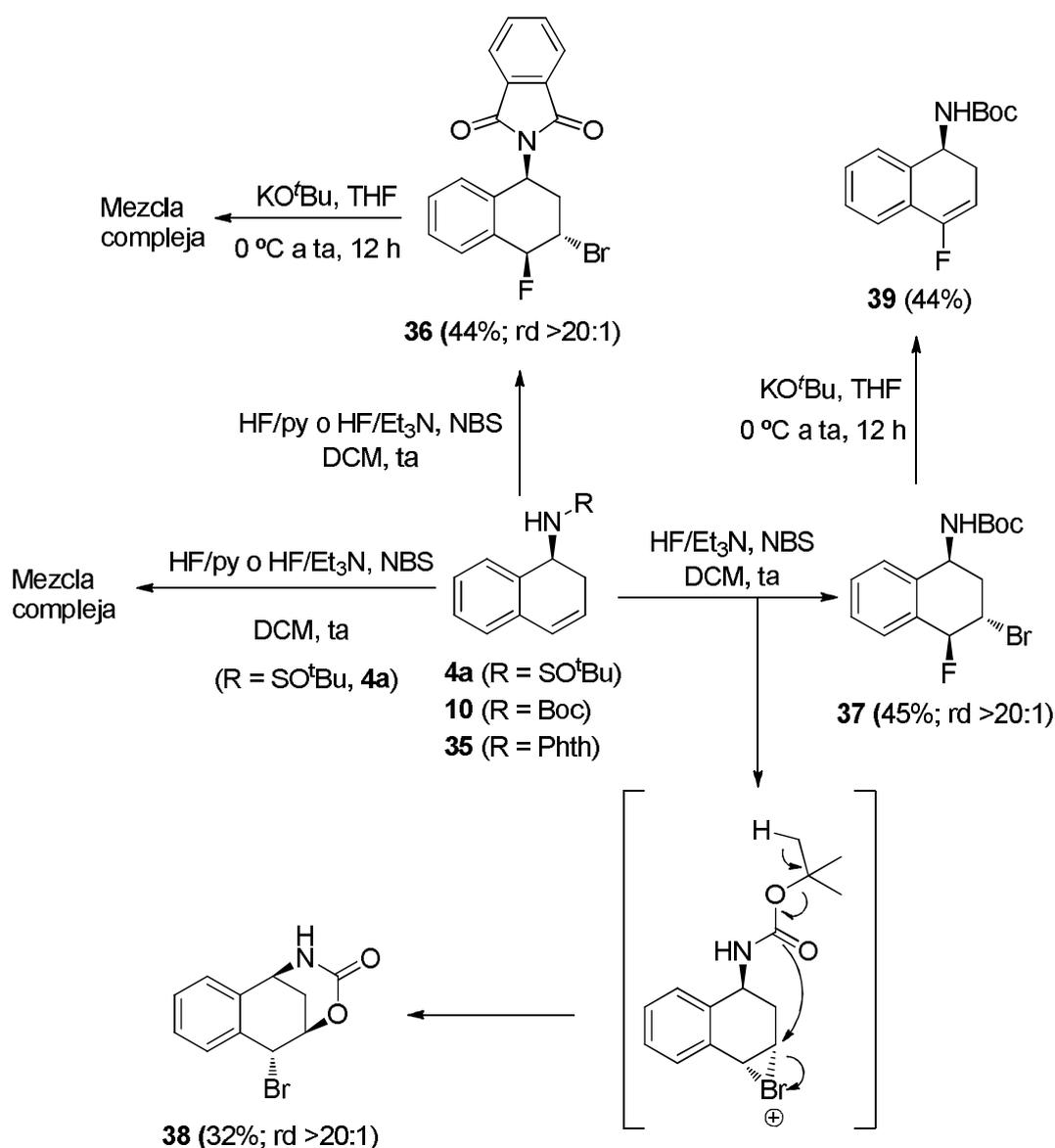


Esquema 3.34

Los resultados de las reacciones se presentan en el Esquema 3.35. La mezcla compleja que originó el *t*-butilsulfonil derivado **4a** se debe, fundamentalmente, a la incompatibilidad entre el grupo protector y HF. Por otra parte, el derivado de ftalilo **35** condujo al producto de bromofluoración **36** con moderado rendimiento químico (44%) y completa diastereoselectividad. Sin embargo, la amina Boc-protegida **10** dio una mezcla 1'5:1 de dos productos: el esperado de bromofluoración **37**, con rendimientos comparables a los anteriores (45% y completa diastereoselectividad), y un derivado monobromado tricíclico no fluorado, sino bromado, **38** procedente de una reacción de *O*-ciclación provocada por el grupo protector. Para explicar el origen de este último

habría que considerar la pérdida de isobuteno del Boc (proceso habitual) seguido de un ataque nucleofílico del oxígeno sobre el bromonio intermedio, en competencia con el ataque del ión fluoruro (Esquema 3.34). La formación del producto cíclico apuntaba a que la agrupación carbonílica del grupo protector de la amina reunía las características adecuadas para una posible asistencia anquimérica en la reacción de eliminación.

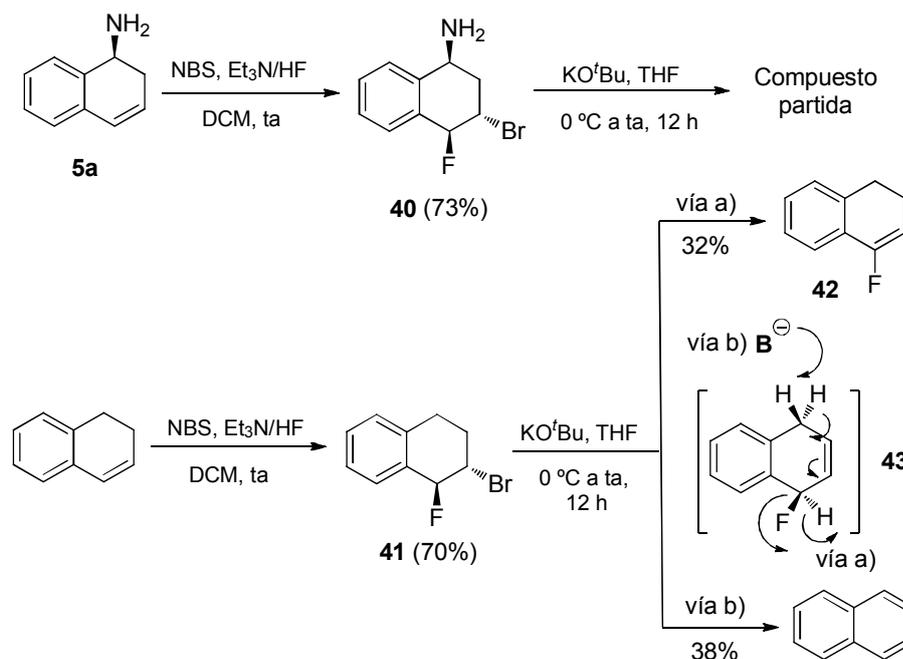
Por otra parte, la halofluoración utilizando NIS en lugar de NBS no tuvo lugar en ningún caso.



Esquema 3.35

El bromofluoroderivado con el grupo protector Boc **37** se sometió, a continuación, a las condiciones de eliminación, dando lugar al correspondiente fluoroalqueno **39** con moderado rendimiento (44%) (Esquema 3.35). En contraste, el derivado de ftalimida **36**, en las mismas condiciones, originó una mezcla compleja de productos, ninguno de los cuales procedía de la deshidrobromación, lo que parecía ser un indicio de la necesidad de la asistencia anquimérica en el proceso de eliminación; situación que no podía darse en el derivado **36**.

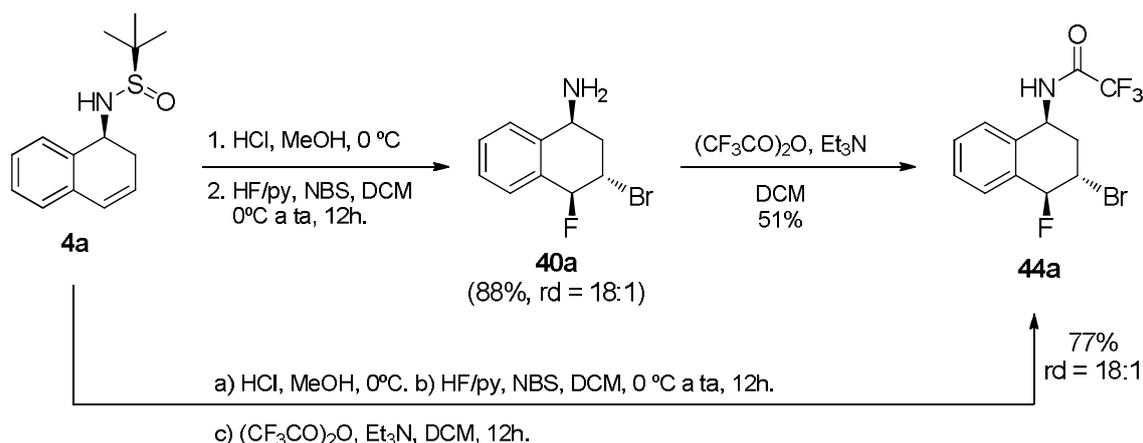
Para corroborar que la presencia de la agrupación amida secundaria era imprescindible para que tuviese lugar la eliminación, se aplicó la secuencia bromofluoración-eliminación a 3,4-dihidro-1-naftilamina (**5a**), que carece de grupo protector (Esquema 3.36), observándose que, aunque se formaba el bromofluoroderivado **40** con buen rendimiento (73%), éste no daba la reacción de eliminación, recuperándose el compuesto de partida. Es significativo, además, que el bromofluoroderivado de dihidronaftaleno **41** dio una mezcla casi equimolecular de naftaleno y del correspondiente fluoroalqueno **42**. Esto se explica a través de una deshidrobromación homobencílica a través del hidrógeno en *trans* respecto al bromo, lo que da lugar al fluorodehidronaftaleno intermedio **43**, que se isomeriza hacia la posición bencílica más estable para dar **42** (vía a; Esquema 3.36), o sufre la eliminación de un hidrógeno bencílico en C4, seguido de una isomerización del doble enlace y la consiguiente eliminación de fluoruro (vía b; Esquema 3.36). Este proceso, para el que no es posible la asistencia anquimérica, es el alternativo al que tiene lugar cuando el grupo amina se encuentra protegido como amida (OAc o Boc), lo que constituye un argumento adicional sobre la participación del grupo protector en la eliminación.



Esquema 3.36

Como ya se indicó en el apartado “Antecedentes”, se ha descrito que el grupo 2,2,2-trifluoroacetilo es un protector interesante de aminas primarias debido a su buen efecto estereodirector y a su capacidad para estabilizar el anión resultante de la desprotonación del nitrógeno. En este sentido, y con el fin de obtener información adicional sobre el efecto de la nueva agrupación en el proceso de la síntesis de los monofluoroalquenos, se procedió a la preparación del derivado bromofluorado de *N*-trifluoroacetiltetrahidronaftilamina **44a** (Esquema 3.37). Para ello se siguió un procedimiento alternativo al utilizado hasta ahora de desulfonilación-acilación-bromofluoración, ya que, en un ensayo previo, se había observado que el rendimiento era mayor cuando la secuencia de reacciones era desulfonilación-bromofluoración-acilación.

Por otra parte, se realizaron dos ensayos alternativos: en el primero, se llevaron a cabo las reacciones de desulfonilación y bromofluoración obteniendo únicamente la amina bromofluorada **40a**, proceso que transcurrió con muy buen rendimiento químico y excelente diastereoselectividad, si bien la trifluoroacetilación posterior transcurrió con moderado rendimiento (Esquema 3.37); en el segundo, las tres reacciones se llevaron a cabo de manera secuencial, purificándose únicamente el producto final **44a**, que se obtuvo con mejor rendimiento que en el primer ensayo.

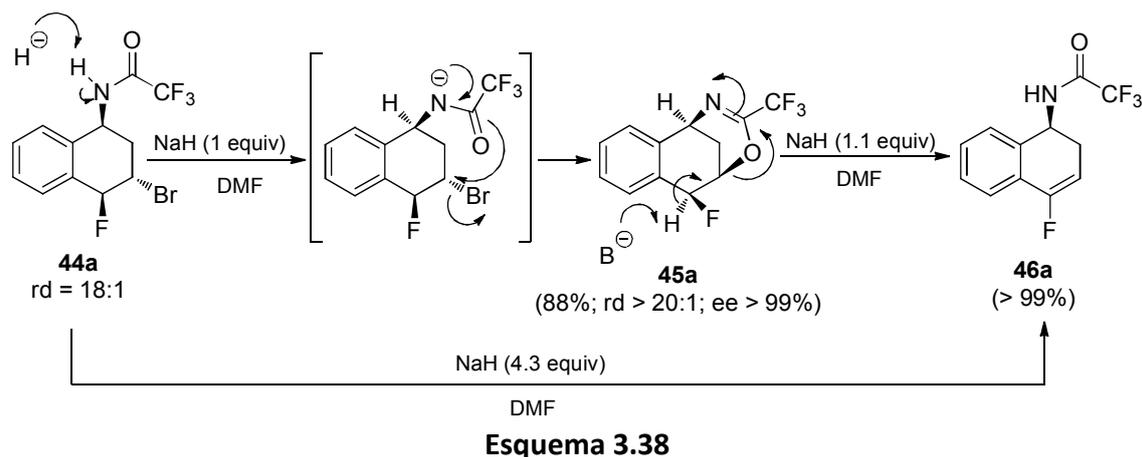


Esquema 3.37

Cuando la trifluoroacetilamina bromofluorada **44a** se trató con 1 equivalente de NaH en las condiciones de reacción ligeramente modificadas a las descritas por Marco-Contelles y colaboradores,²⁴⁴ se aisló el producto de *O*-heterociclación **45a** (Esquema 3.38) con un elevado rendimiento químico y completas diastereoselectividad y enantioselectividad (ver más adelante).²⁴⁵ El tratamiento posterior de **45a** con 1.1 equivalentes de NaH, en las condiciones anteriores, condujo al fluoroalqueno **46a** con rendimiento cuantitativo. Estos resultados son la prueba definitiva de la asistencia anquimérica del grupo amida en el proceso de deshidrobromación.

En resumen, la formación del fluoroalqueno **46a** a partir de la bromofluoroamida **44a** tiene lugar en dos pasos: en el primero, el anión resultante de la pérdida de protón del nitrógeno ataca al carbono portador del bromo en *trans*, dando lugar al producto de sustitución **45a** a través de un mecanismo concertado S_N2; en un segundo paso, la base arranca el protón del carbono fluorado, en *trans* respecto al oxígeno del carbono contiguo, originando el producto de eliminación a través de un mecanismo concertado E2 (Esquema 3.38). El carácter estereoespecífico de la reacción está de acuerdo con los resultados obtenidos, ya que, a partir de una mezcla de diastereoisómeros 18:1 de la trifluoroacetilamina bromofluorada **44a**, se obtuvo el producto de *O*-ciclación **45a** con completa diastereoselectividad (> 20:1), puesto que solo reacciona el diastereoisómero que posee el bromo en *trans* respecto de la amida.

²⁴⁵ En un ensayo con K₂CO₃ en MeOH/H₂O, el rendimiento solo fue del 60%.

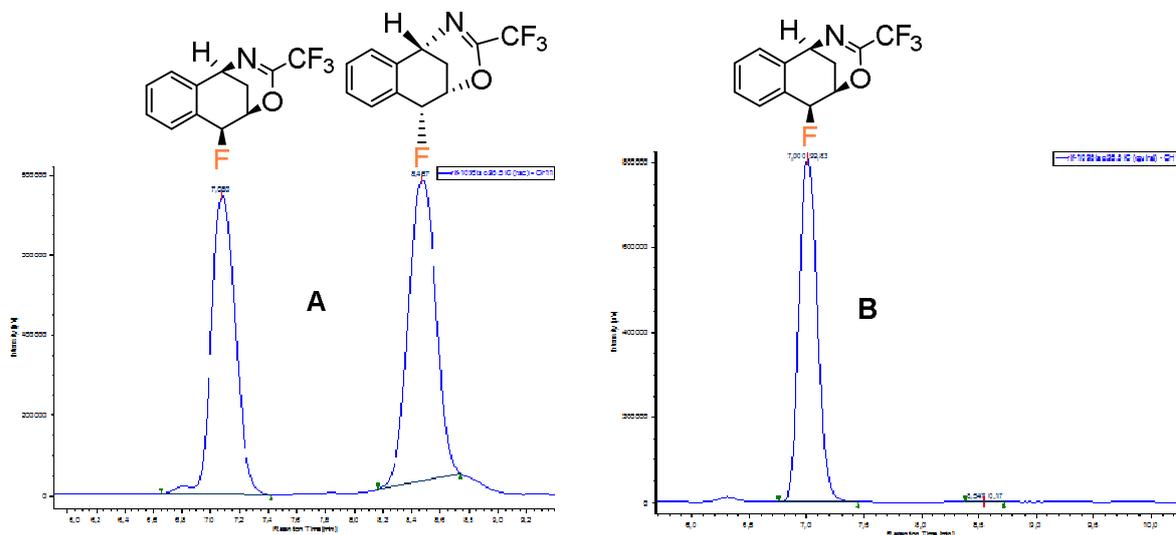


Puesto que, en ambos pasos, se emplea el mismo reactivo, NaH, en un ensayo posterior se utilizó un exceso de la base para el tratamiento de **44a**, lo que permitió obtener el fluoroalqueno **46a**, en un solo paso, con rendimiento cuantitativo (Esquema 3.38).

Por otra parte, para comprobar que se ha mantenido la pureza óptica a lo largo de la secuencia sintética se preparó el compuesto intermedio **45a** racémico, y ambos enantiómeros se separaron por HPLC (ver Experimental). A continuación, se pasó por la misma columna, en las mismas condiciones, el producto **45a** obtenido de la reacción de **44a**. El resultado (Figura 3.10) confirma que solo se ha obtenido un enantiómero y que su pureza óptica es >99%.

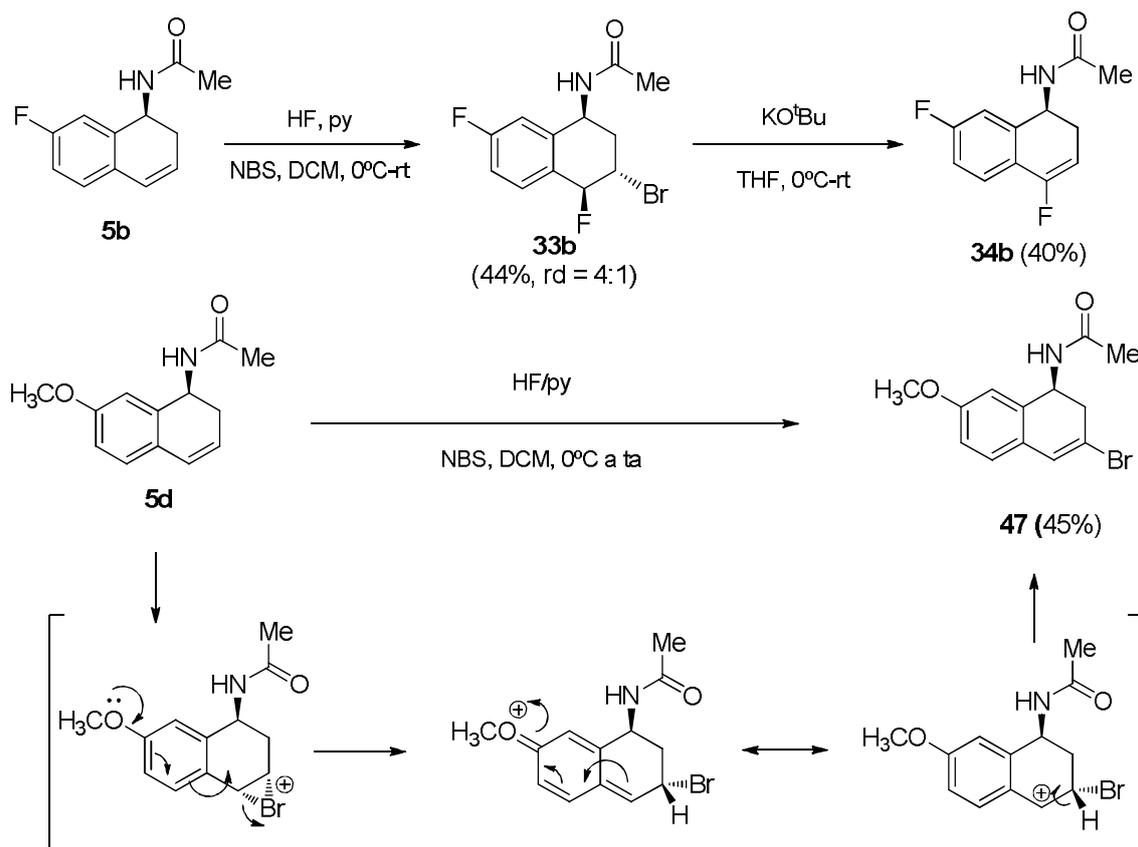
Figura 3.10. A: Cromatograma (HPLC) de la mezcla racémica de 45a.

B: Cromatograma (HPLC) del producto procedente de la reacción de 44a con 1 equivalente de NaH.



3.4.2 Campo de aplicación de la síntesis de los monofluoroalquenos

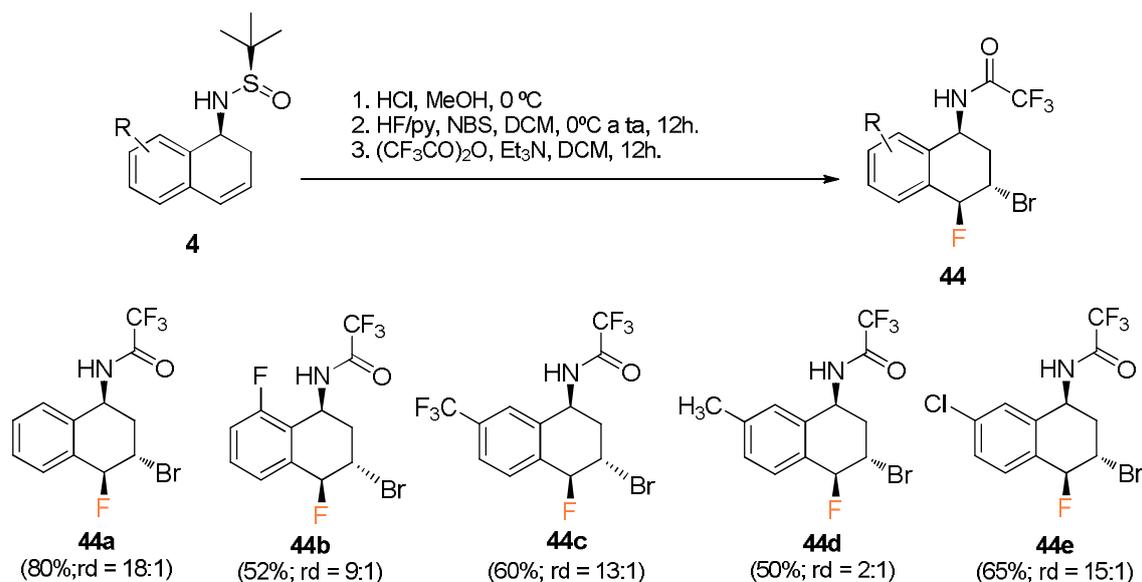
Los primeros ensayos para estudiar el campo de aplicación de la metodología anterior se llevaron a cabo con dos de las dihidronaftilaminas *N*-acetiladas que habían sido descritas en el Capítulo 1: una de ellas portadora de un átomo electrónatrayente, **5b**, y la otra de un grupo electrodonante, **5d**. Los resultados se muestran en el Esquema 3.39.



Esquema 3.39

En el caso del derivado fluorado **5b**, se observó una disminución importante de la diastereoselectividad en la bromofluoración respecto del no sustituido **14** (rd = 4:1 frente > 20:1); sin embargo, tanto en esta etapa como en la posterior de eliminación, los rendimientos químicos eran solo ligeramente inferiores respecto de aquél. Sorprendentemente, el portador del grupo metoxilo en C7, **5d**, dio lugar, en las mismas condiciones de reacción, al derivado bromado **47** en lugar del esperado bromofluorado. Esto puede explicarse debido al efecto mesómero fuertemente electrodonante del oxígeno, que provoca la apertura intramolecular del ión bromonio antes de que el anión fluoruro pueda atacarlo intermolecularmente (Esquema 3.39).

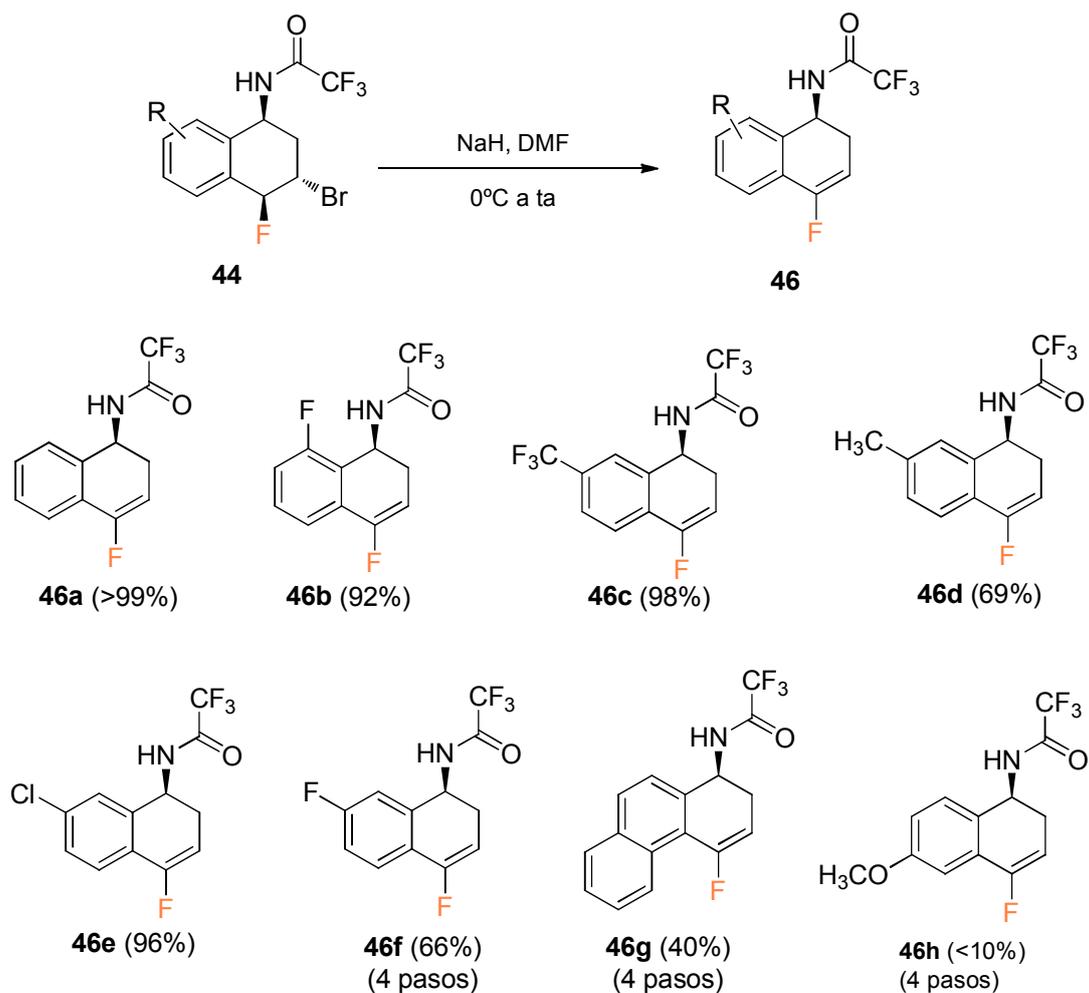
El trabajo se amplió a otras homoalilaminas *N*-trifluoroacetilprotegidas, cuyos correspondientes bromofluoroderivados **44** se prepararon siguiendo el procedimiento secuencial descrito en el Esquema 3.36. Los resultados se recogen en el Esquema siguiente (Esquema 3.40).



Esquema 3.40

Excepto para **44a** (R = H; 80%), los rendimientos químicos de los productos aislados fueron moderados (50-65%). El derivado **4** portador del grupo OMe en el C7 dio lugar, como se ha indicado, al derivado bromado análogo a **47** (Esquema 3.39). La presencia del débilmente activante metilo sí permitió obtener el producto final **44d** aunque con baja diastereoselectividad (rd = 2:1) y moderado rendimiento. Por otra parte, si bien el derivado con flúor en C8 dio el producto esperado **44b** con buena diastereoselectividad, los productos derivados de 7-F, 6-OCH₃ y de naftilo (ver Esquema 3.40) presentaron dificultades para su aislamiento, aunque el tratamiento de las mezclas finales, en las condiciones de eliminación, permitió aislar los monofluoroalquenos correspondientes (ver más adelante). Finalmente, los derivados de 7-CF₃ **44c** y de 7-Cl **44e** se aislaron con buenas diastereoselectividades y moderados rendimientos.

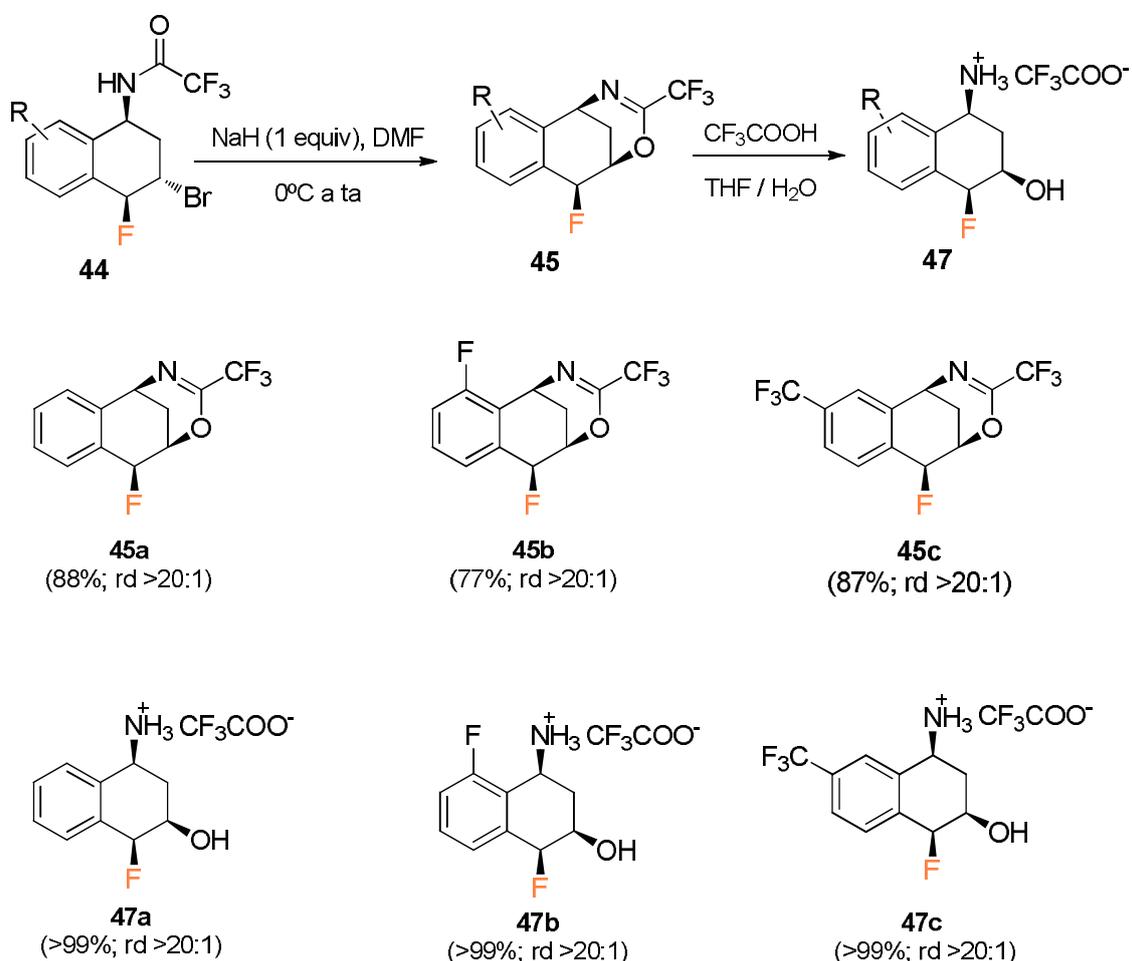
Las dihidronaftilhomalilaminas monofluoradas quirales objetivo **46** se obtuvieron por tratamiento de sus precursores con un exceso de NaH en DMF. Los resultados se recogen en el Esquema 3.41.



Los derivados de las bromofluorotrifluoroacetilamina **44a**, no sustituida, o las **44b,c,e**, con sustituyentes electrónatrayentes, que habían sido aisladas previamente, dieron resultados prácticamente cuantitativos en la reacción de eliminación. Sin embargo, la presencia del grupo metilo en el anillo bencénico hace que el rendimiento sea considerablemente más bajo (**46d**; 69%). Por otra parte, el fluoroalqueno con flúor en C6 **44f** y el derivado de dihidrofenantreno **44g**, se obtuvieron con rendimientos variables en una secuencia de cuatro pasos. Merece destacar el distinto comportamiento del metoxilo en C6 y en C7. En el primer caso, su efecto mesomérico condujo a la formación del bromoderivado (ver Esquema 3.39); en el segundo, dio lugar a **46h**, aunque con muy bajo rendimiento, ya que no puede ejercer tal efecto desde esa posición.

3.4.3 Síntesis estereoselectiva de tetrahidronaftil- γ -amino alcoholes fluorados.

A la vista de la estructura que presentaba el intermedio tricíclico **45a** procedente de la *O*-heterociclación de la correspondiente bromofluorotrifluoroacetilamina **44a**, se pensó en utilizarlo como sustrato de partida para la preparación del γ -aminoalcohol fluorado correspondiente **47a** (Esquema 3.42). Para ello, **45a** se trató con ácido trifluoroacético en una mezcla de THF y H₂O, lo que dio lugar al producto esperado con rendimiento cuantitativo y enantioméricamente puro. La aplicación se hizo extensiva a otras dos trifluoroacetilaminas **45b,c**, portadoras de un átomo de flúor y de un grupo trifluoroacetilo, respectivamente, en el anillo bencénico.



Esquema 3.42

Como era de esperar, la estereoselectividad de la reacción de eliminación condujo a un solo diastereoisómero del producto de *O*-ciclación en cada caso, cuya hidrólisis posterior dio lugar a los correspondientes γ -aminoalcoholes fluorados **47** con rendimientos químicos cuantitativos y enantioméricamente puros.

3.5 Conclusiones.

En este capítulo se ha desarrollado una nueva metodología sintética basada en la bromofluoración del doble enlace de aminodihidronaftalenos dirigida hacia la síntesis estereoselectiva de fluoroalquenos y aminoalcoholes. Para ello:

- Se ha optimizado la secuencia sintética bromofluoración/deshidrobromación.
- Se ha racionalizado el mecanismo de reacción, demostrando que tiene lugar a través de una asistencia anquimérica del grupo protector de la amina y posterior reacción de eliminación E2.
- La hidrólisis de los intermedios quirales tricíclicos, formados por el ataque nucleofílico del oxígeno del grupo trifluorometilo, dan lugar a γ -aminoalcoholes derivados de 1-fluoro-3,4-dihidronaftalenos enantioméricamente enriquecidos y con rendimientos cuantitativos.
- Se ha estudiado el alcance de la reacción de síntesis de los fluoroalquenos quirales, obteniéndose una pequeña quimioteca de estos derivados con diferentes sustituyentes en el anillo de benceno.

3.6 Parte experimental

➤ **Determinación del exceso enantiomérico.**

El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución (bomba Jasco PU-2089 *Plus*, detector Jasco MD-2010) del compuesto **45a** empleando una mezcla hexano: isopropanol 95:5 como eluyente a una presión de 1 ml/min.

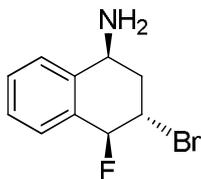
La columna utilizada ha sido columna Chiralpak IC (25 cm x 0.46 cm)

3.6.1 *Síntesis de bromofluoroamina 40a.*

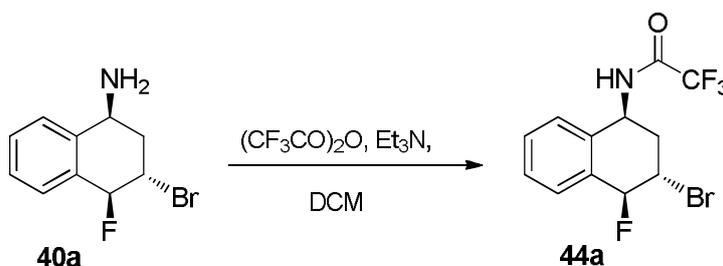


En un matraz, bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el sustrato de partida correspondiente en MeOH (0.1M). Posteriormente se adicionó 10 equiv de HCl (4M en dioxano) a 0°C y se dejó agitando 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida hasta sequedad. Al residuo se adicionó DCM y se realizó una extracción básica con NaOH (2.0 M). Los disolventes de la fase orgánica fueron eliminados a presión reducida obteniendo la correspondiente amina libre.

Posteriormente, el residuo bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió con DCM (0.5M) y se enfrió a 0°C. Se adicionó HF/py (3 equiv) y *N*-bromosuccinimida (NBS) (1.1 equiv). La mezcla de reacción se retiró del baño frío y se dejó agitando a temperatura ambiente hasta que el sustrato de partida desaparece (12 horas aproximadamente seguida por TLC). Una vez terminada la reacción se hidrolizó con NH₃ acuoso (25% vol) a 0°C hasta que la reacción dejó de burbujear. La disolución resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ varias veces y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro.

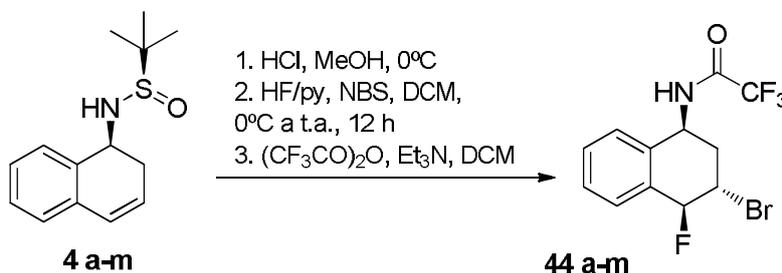
(1S,3S,4S)-3-Bromo-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-amina (40a)

Se obtuvo el compuesto **40a** como un aceite marrón (87 mg, 88%, rd 18:1). $[\alpha]_D^{25} = -20.7$ (c 1.0; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.19 – 2.55 (m, 4H), 4.22 (dt, $J = 7.1, 4.8$ Hz, 1H), 4.69 (tdd, $J = 10.7, 5.4, 3.2$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 50.6, 5.3$ Hz, 1H), 7.29 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.47 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -149.54 (dd, $J = 50.6, 9.8$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 38.22 (CH_2), 46.48 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.5$ Hz, CH), 48.06 (CH), 91.58 (d, $^1J_{\text{CF}} = 176.5$ Hz, CH), 127.64 (CH), 127.88 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.9$ Hz, CH), 129.65 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.7$ Hz, CH), 130.07 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz, CH), 130.99 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.5$ Hz, C), 140.21 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.1364, encontrada: 280.1366.

3.6.2 Procedimiento general de protección de la amina con trifluoroacetilo del compuesto 40a.

El compuesto **40a**, en un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió con DCM (0.2 M) y se llevó a 0°C . Se adicionó Et_3N (5 equiv.) y anhídrido trifluoroacético $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (5 equiv). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente hasta que el sustrato de partida desapareció (seguida por TLC). Una vez terminada la reacción se hidrolizó con H_2O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO_3 y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido, tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

3.6.3 Procedimiento general de síntesis de los compuestos 44 a-m mediante reacciones consecutivas.



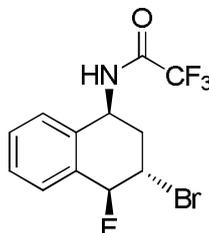
En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el sustrato de partida correspondiente en MeOH (0.1M). Posteriormente se adicionaron 10 equiv de HCl (4M en dioxano) a 0°C y se dejó agitando 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida hasta sequedad. Al residuo se adicionó DCM y se hizo una extracción básica con NaOH (2 M). Los disolventes de la fase orgánica se eliminaron a presión reducida obteniendo la correspondiente amina libre.

Posteriormente, el residuo en un tubo eppendorf bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió con DCM (0.5M) y se disminuyó la temperatura a 0°C. Se adicionó HF/py (3 equiv) y *N*-bromosuccinimida (NBS) (1.1 equiv). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando hasta que el sustrato de partida desapareció (12 horas aproximadamente seguida por TLC). Una vez terminada la reacción se hidrolizó con NH₃ acuoso (25% vol) a 0°C hasta que la reacción dejó de burbujear. La disolución resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ varias veces y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro.

Finalmente, en un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el residuo con DCM (0.2M) y se disminuyó la temperatura a 0°C. Se adicionó Et₃N (5 equiv) y anhídrido trifluoroacético (CF₃CO)₂O (5 equiv). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando hasta que el sustrato de partida desapareció (seguida por TLC). Una vez terminada la reacción se hidrolizó con H₂O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido, tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

(En todos los sustratos obtenidos aparecen rotámetros en los espectros tanto en RMN- ^1H , RMN- ^{19}F como en RMN- ^{13}C).

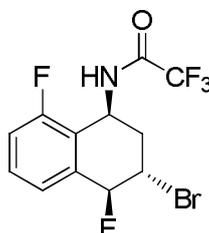
***N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-3-Bromo-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**44a**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **44a** como un aceite incoloro (115 mg, 77%, rd 18:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -67.5$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.46 – 2.64 (m, 2H), 4.57 (ddd, $J = 9.8, 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 5.42 – 5.69 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 – 7.52 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75.69 (s, CF_3), -145.31 (dd, $J = 50.2, 5.0$ Hz, CHF). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 33.0 (CH_2), 44.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.8$ Hz, CH), 46.7 (CH), 89.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 176.4$ Hz, CH), 115.8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287.8$ Hz, C), 127.4 (CH), 129.1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz, CH), 130.6 (CH), 130.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.1$ Hz, CH), 131.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.5$ Hz, C), 134.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz, C), 157.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 37.5$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrF}_4\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 339.9882, encontrada: 339.9880.

***N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-3-Bromo-4,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**44b**)**

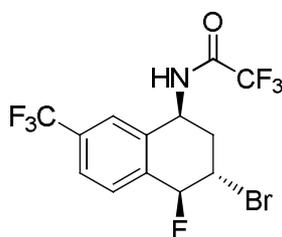


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **44b** como un aceite marrón (280 mg, 52%, rd 9:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -68.4$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.45 – 2.70 (m, 2H), 4.41 – 4.54 (m, 1H), 5.42 (dd, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 50.2, 7.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J =$

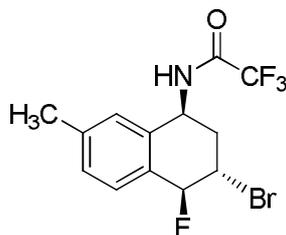
9.7, 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 – 7.47 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75.81 (s, CF_3), -114.43 (dd, $J = 9.6, 5.3$ Hz, CF), -161.21 (dd, $J = 50.1, 9.6$ Hz, CHF). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 34.73 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz, CH_2), 43.24 (CH), 43.82 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.2$ Hz, CH), 90.88 (d, $^1J_{\text{CF}} = 181.0$ Hz, CHF), 115.60 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ Hz, C), 116.91 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 21.1, ^5J_{\text{CF}} = 1.9$ Hz, CH), 120.75 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 15.0, ^3J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz, C), 124.49 (CH), 130.99 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz, CH), 135.18 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 18.8, ^3J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz, C), 156.58 (q, $^2J_{\text{CF}} = 37.7$ Hz, C), 160.57 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251.3$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrF}_5\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.0126, encontrada: 375.0126.

***N*-(1*S*,3*S*,4*S*)-3-Bromo-4-fluoro-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (44c)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **44c** como un aceite marrón (300 mg, 60%, rd 13:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56.1$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.53 – 2.60 (m, 2H), 4.59 (td, $J = 9.5, 4.6$ Hz, 1H), 5.44 – 5.71 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -63.12 (s, CF_3), -75.74 (s, CF_3), -146.21 (d, $J = 49.3$ Hz, CHF). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 32.66 (CH_2), 43.55 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.5$ Hz, CH), 46.39 (CH), 89.05 (d, $^1J_{\text{CH}} = 177.9$ Hz, CH), 115.62 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287.8$ Hz, C), 123.30 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.9$ Hz, C), 124.37 (CH), 125.80 (CH), 131.42 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.0$ Hz, CH), 132.86 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.1$ Hz, C), 134.71 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.3$ Hz, C), 135.30 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz, C), 157.38 (q, $^2J_{\text{CF}} = 37.9$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NOF}_7\text{Br}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 425.0095, encontrada: 425.0094.

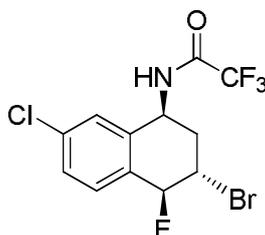
***N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-3-Bromo-4-fluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**44d**)**



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **44d** como un aceite incoloro (80 mg, 69%, rd 2:1). $[\alpha]_D^{25} = -67.6$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H). 2.45 – 2.64 (m, 2H), 4.50 – 4.61 (m, 1H), 5.38 – 5.66 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -75.67 (s, CF₃), -144.52 (d, *J* = 50.1 Hz, CHF). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 30.8 (CH₃), 33.1 (CH₂), 44.5 (d, ²*J*_{CF} = 26.0 Hz, CH), 46.6 (CH), 89.9 (d, ¹*J*_{CF} = 175.8 Hz, CH), 115.8 (q, ¹*J*_{CF} = 287.8 Hz, C), 127.7 (d, ⁴*J*_{CF} = 1.0 Hz, CH), 128.3 (d, ²*J*_{CF} = 17.8 Hz, C), 129.9 (d, ⁴*J*_{CF} = 2.6 Hz, CH), 130.6 (d, ³*J*_{CF} = 4.0 Hz, CH), 134.0 (d, ⁵*J*_{CF} = 3.5 Hz, C), 140.9 (d, ⁴*J*_{CF} = 4.0 Hz, C), 157.1 (q, *J* = 37.5 Hz). HRMS (EI) calculada para C₁₃H₁₂NOF₄Br [M+H]⁺: 274.0847, encontrada: 274.0850.

***N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-3-Bromo-7-cloro-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (**44e**)**

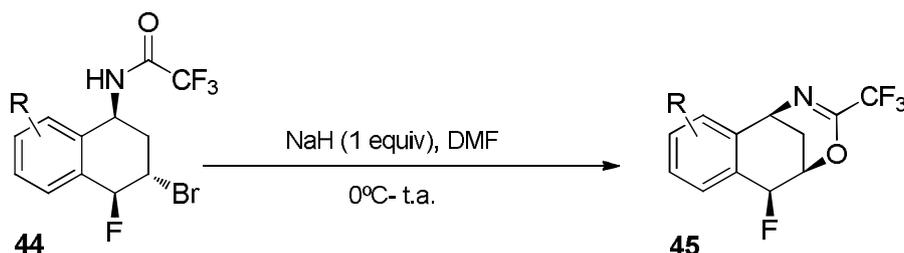


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **44e** como un aceite incoloro (42 mg, 65%, rd 15:1). $[\alpha]_D^{25} = -161.0$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.43 – 2.61 (m, 2H), 4.51 – 4.62 (m, 1H), 5.38 – 5.64 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.32 (m, 1H), 7.35 – 7.45 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -75.61 (s, CF₃), -143.38 (ddd, *J* = 50.2, 9.0, 5.0 Hz, CHF). ¹³C NMR (75.5

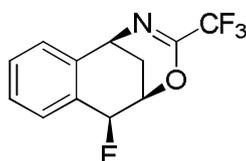
MHz, CDCl₃) δ 32.5 (CH₂), 43.9 (d, ²J_{CF} = 26.2 Hz, CH), 46.2 (CH), 89.1 (d, ¹J_{CF} = 176.8 Hz, CH), 115.7 (q, ¹J_{CF} = 288.0 Hz, C), 127.3 (d, ⁴J_{CF} = 1.4 Hz), 129.4 (d, ⁴J_{CF} = 2.5 Hz, CH), 129.4 (d, ²J_{CF} = 17.5 Hz, C), 132.3 (d, ³J_{CF} = 3.8 Hz, CH), 136.2 (d, ⁵J_{CF} = 3.4 Hz, C), 136.8 (d, ³J_{CF} = 4.4 Hz, C), 157.3 (q, ²J_{CF} = 37.7 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₂H₉NOF₄ClBr [M+H]⁺: 390.9821, encontrada: 390.9821.

3.6.4 Procedimiento general para la síntesis de los triciclos 45.



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el sustrato de partida **44** correspondiente en DMF (0.06M). Posteriormente se adicionó NaH (1 equiv) a 0°C y se dejó agitando hasta la total conversión del sustrato de partida a temperatura ambiente seguida por cromatografía en capa fina (TLC). Una vez terminada la reacción se hidrolizó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas reunidas se lavaron varias veces con H₂O y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido, tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

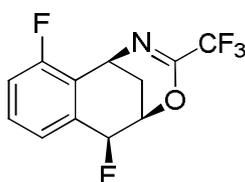
(1*S*,5*R*,6*S*)-6-Fluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1*H*-1,5 metanobenzo[*e*][1,3]oxazocina (**45a**)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (3:1)] se obtuvo el compuesto **45a** como un aceite marrón (25 mg, 88%, rd >20:1). [α]_D²⁵ = + 84.4 (c 1.0; CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.19 – 2.27 (m, 2H), 4.79 (dd, *J* = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 5.17 – 5.26 (m, 1H), 5.78 (dd, *J* = 47.6, 3.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.45 (m, 3H), 7.56 – 7.64 (m,

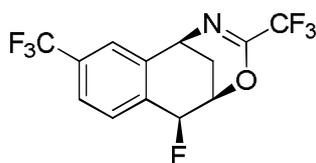
1H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -73.81 (s, CF_3), -187.17 (d, $J = 47.7$ Hz, CHF). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 24.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.0$ Hz, CH_2), 49.3 (CH), 71.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 15.3$ Hz, CH), 90.8 (d, $^1J_{\text{CF}} = 185.2$ Hz, CH), 116.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 276.3$ Hz, CF_3), 128.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.1$ Hz, CH), 128.8 (2xCH), 129.4 (CH), 130.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.7$ Hz, C), 136.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz, C), 148.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 38.8$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.0694, encontrada: 260.0693.

(1S,5R,6S)-6,10-Difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-1,5-metanobenzo[e][1,3]oxazocina (45b)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (3:1)] se obtuvo el compuesto **45b** como un sólido blanco (52 mg, 77%, rd >20:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +119.8$ (c 1.0; CHCl_3). Pf 140-142°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.12 – 2.29 (m, 2H), 5.14 – 5.18 (m, 1H), 5.18 – 5.25 (m, 1H), 5.75 (dd, $J = 47.2, 3.7$ Hz, 1H), 7.05 – 7.14 (m, 1H), 7.30 – 7.43 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -73.72 (CF_3), -116.54 – -120.18 (m, CF), -187.00 (dd, $J = 47.3, 3.6$ Hz, CHF). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 24.42 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz, CH_2), 42.31 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz, CH), 71.61 (d, $^2J_{\text{CF}} = 15.4$ Hz, CH), 90.34 (dd, $^1J_{\text{CF}} = 186.1, ^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz, CH), 116.05 (d, $^2J = 20.4$ Hz, CH), 116.58 (q, $^1J_{\text{CF}} = 276.7$ Hz, C), 123.60 – 123.81 (m, CH), 124.09 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 18.3, ^3J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz, C), 129.88 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$ Hz), 133.13 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 20.3, ^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 149.63 (q, $^2J_{\text{CF}} = 39.2$ Hz, C), 159.35 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249.4$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.0606, encontrada: 278.0599.

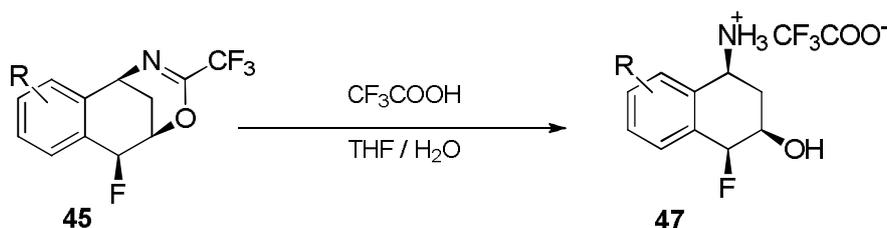
(1S,5R,6S)-6-Fluoro-3,9-bis(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-1,5-metanobenzo[e][1,3]oxazocina (45c).



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (3:1)] se obtuvo el compuesto **45c** como un aceite incoloro (35 mg, 87%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -8.1$ (c 1.0; CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.25 – 2.29 (m, 2H), 4.86 (dd, *J* = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 5.20 – 5.29 (m, 1H), 5.78 (dd, *J* = 47.0, 3.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.61 (m, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.92 (s, CF₃), -73.82 (s, CF₃), -188.43 (d, *J* = 46.9 Hz, CHF). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 24.60 (d, ³*J*_{CF} = 4.0 Hz, CH₂), 48.99 (CH), 71.60 (d, ²*J*_{CF} = 15.4 Hz, CH), 90.33 (d, ¹*J*_{CF} = 186.9 Hz, CH), 116.51 (q, ¹*J*_{CF} = 276.6 Hz, C), 123.46 (q, ¹*J*_{CF} = 272.5 Hz, C), 125.60 (d, ⁴*J*_{CF} = 2.9 Hz, CH), 125.79 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.6 Hz, CH), 129.07 (d, ³*J*_{CF} = 5.2 Hz, CH), 131.75 (q, ²*J*_{CF} = 33.3 Hz, C), 134.80 (d, ²*J*_{CF} = 19.5 Hz, C), 136.83 (d, ³*J*_{CF} = 2.8 Hz, C), 149.04 (q, ²*J*_{CF} = 39.4 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₁H₁₁F₄NO [M+H-CCF₃]⁺: 250.0853, encontrada: 250.0853.

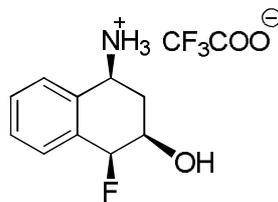
3.6.5 Procedimiento general para la síntesis de los amino-alcoholes **47**.



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el sustrato de partida correspondiente en THF/H₂O (3:1, 0.01M). Posteriormente se adicionó CF₃COOH (1 gota) y se dejó agitando a temperatura ambiente hasta total conversión del sustrato de partida seguida por cromatografía en capa fina (TLC). Transcurrido ese tiempo, se eliminó los disolvente a presión reducida hasta sequedad obteniendo los aminoalcoholes **47** deseados en forma de sal de trifluoroacetato.

(Las señales del contraaión trifluoroacetato aparecen en el carbono en algunas ocasiones, sin producir ningún cambio en el espectro del compuesto).

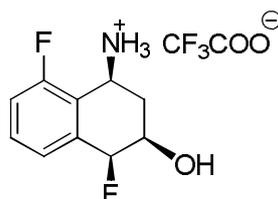
(1S,3R,4S)-4-Fluoro-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-aminium 2,2,2-trifluoroacetato (47a)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Se obtuvo el compuesto **47a** como un aceite marrón (28mg, >99%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -26.2$ (c 1.0; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 2.32 – 2.39 (m, 2H), 4.34 (dtd, $J = 16.9, 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.61 (td, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 50.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.45 – 7.62 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, MeOD) δ -77.03 (s, CF_3COO), -185.25 (dd, $J = 50.8, 13.5$ Hz, CHF). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, MeOD) δ 29.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.3$ Hz, CH_2), 47.9 (CH), 65.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 18.3$ Hz, CH), 89.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 176.4$ Hz, CH), 127.6 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 131.5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz, C), 133.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 18.7$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NOF} [\text{M}+\text{H}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 182.0970, encontrada: 182.0976.

(1S,3R,4S)-4,8-Difluoro-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-aminium 2,2,2-trifluoroacetato (47b)

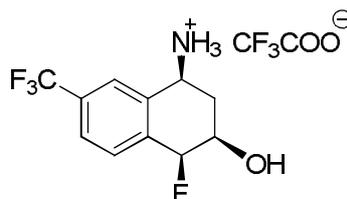


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Se obtuvo el compuesto **47b** como un aceite marrón (30 mg, >99%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -90.3$ (c 1.0; Acetona). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 2.35 (ddd, $J = 15.1, 5.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.47 (dddd, $J = 14.3, 6.3, 4.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.43 – 4.53 (m, 1H), 4.76 – 4.82 (m, 1H), 5.59 (dd, $J = 49.3, 3.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 8.0, 5.7$ Hz, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, MeOD) δ -77.28 (s, CF_3COO), -117.56 – -117.67 (m, CF), -189.67 – -190.11 (m, CHF). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, MeOD) δ 29.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.6$ Hz, CH_2), 42.6 (CH), 64.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.8$ Hz, CH), 89.0 (dd, $^1J_{\text{CF}} = 178.7, ^4J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz, CH), 114.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284.5$ Hz, CF_3 del trifluoroacetato), 115.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz, CH), 118.8

(dd, $^2J_{CF} = 16.2$, $^3J_{CF} = 3.8$ Hz, C), 123.9 (dd, $J = 6.6$, 3.1 Hz, CH), 131.4 (d, $J = 9.0$ Hz, CH), 136.3 (dd, $^2J_{CF} = 19.9$, $^3J_{CF} = 2.8$ Hz, C), 157.6 (d, $^2J_{CF} = 41.6$ Hz, COCF₃ del trifluoroacetato), 160.4 (d, $^1J_{CF} = 246.5$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₀H₁₁NOF₂ [M+H-CF₃COO]⁺: 200.0881, encontrada: 200.0872.

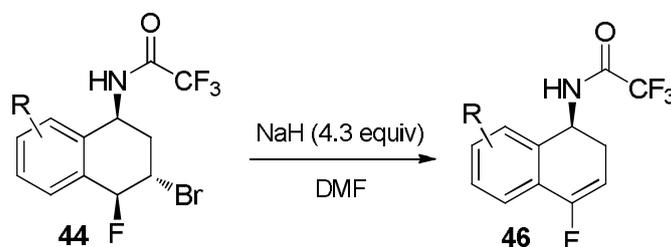
(1S,3R,4S)-4-Fluoro-3-hidroxi-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-aminium 2,2,2-trifluoroacetato (47c)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Se obtuvo el compuesto **47c** como un aceite marrón (10 mg, >99%, rd >20:1). $[\alpha]_D^{25} = -4.1$ (c 1.0; Acetona). ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.39 – 2.46 (m, 1H), 4.41 – 4.55 (m, 1H), 4.70 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 49.3$, 3.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.87 (m, 2H), 7.93 (s, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -64.29 (s, CF₃), -77.25 (s, CF₃COO), -189.46 (dd, $J = 49.2$, 10.2 Hz, CHF). ^{13}C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 29.4 (d, $^3J_{CF} = 6.3$ Hz, CH₂), 47.2 (CH), 65.0 (d, $^2J_{CF} = 17.9$ Hz, CH), 89.1 (d, $^1J_{CF} = 178.5$ Hz, CH), 123.7 (d, $^1J_{CF} = 271.5$ Hz, C), 125.2 (d, $^3J_{CF} = 3.6$ Hz, CH), 126.1 (d, $^3J_{CF} = 3.2$ Hz, CH), 129.4 (d, $^3J_{CF} = 6.8$ Hz, CH), 131.0 (q, $^2J_{CF} = 32.8$ Hz, C), 132.4 (d, $^3J_{CF} = 3.8$ Hz, C), 138.2 (d, $^2J_{CF} = 19.2$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₁H₁₁NOF₄ [M+H-CF₃COO]⁺: 250.0850, encontrada: 250.0844.

3.6.6 Procedimiento general para la síntesis de los fluoroalquenos 46.

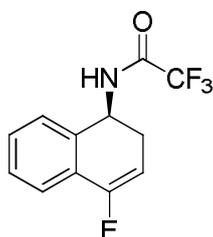


En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el sustrato de partida **44** en DMF (0.06M). Posteriormente se adicionó NaH (4.3 equiv) a 0°C y se dejó agitando

hasta la total conversión del sustrato de partida a temperatura ambiente seguida por cromatografía en capa fina (TLC). Una vez terminada la reacción se hidrolizó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas reunidas se lavaron varias veces con H₂O y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido, tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

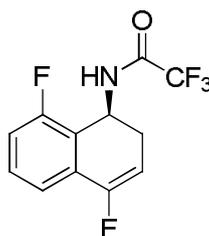
(En algunos de productos obtenidos aparecen rotámeros en los espectros tanto en RMN-¹H, RMN-¹⁹F como en RMN-¹³C).

(S)-2,2,2-Trifluoro-N-(4-fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-il)acetamida (46a)



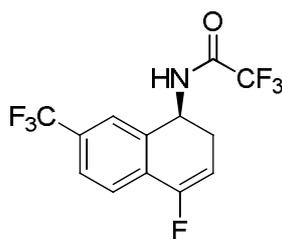
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **46a** como un sólido blanco (78 mg, >99%). $[\alpha]_D^{25} = -151.5$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 100-102 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.60 (dddd, $J = 17.4, 5.6, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.78 (dddd, $J = 17.4, 5.9, 5.9, 3.5$ Hz, 1H), 5.22 (dt, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 5.46 (ddd, $J = 12.9, 5.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.37 (m, 2H), 7.38 – 7.45 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -75.82 (s, CF₃), -123.41 – -125.51 (m, CF). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.62 (d, $^3J_{CF} = 7.2$ Hz, CH₂), 46.82 (CH), 99.44 (d, $^3J_{CF} = 17.1$ Hz, CH), 115.66 (q, $J = 288.1$ Hz, CF₃), 121.57 (d, $^4J_{CF} = 4.4$ Hz, CH), 127.58 (d, $^4J_{CF} = 3.8$ Hz, CH), 128.04 (d, $^2J_{CF} = 26.2$ Hz, C), 129.13 (CH), 129.59 (CH), 133.32 (d, $^3J_{CF} = 6.3$ Hz, C), 156.14 (d, $^1J_{CF} = 252.8$ Hz, C), 156.35 (q, $^2J_{CF} = 37.3$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₂H₉F₄NO [M+H]⁺: 260.0620, encontrada: 260.0622.

(S)-N-(4,8-Difluoro-1,2-dihidronaftalen-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (46b)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **46b** como un sólido blanco (38 mg, 92%). $[\alpha]_D^{25} = -112.8$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 105-107 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.71 – 2.77 (m, 2H), 5.46 – 5.57 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.05 – 7.16 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.48 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -75.79 (s, CF₃), -116.76 (td, *J* = 9.2, 5.5 Hz, CF), -124.03 (ddd, *J* = 14.0, 9.7, 5.0 Hz, CF). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.5 (d, ³*J*_{CF} = 6.9 Hz, CH₂), 39.5 (d, ⁴*J*_{CF} = 2.6 Hz, CH), 100.9 (d, ²*J*_{CF} = 16.5 Hz, CH), 115.5 (q, ¹*J*_{CF} = 285.6 Hz, C), 116.7 (d, ²*J*_{CF} = 21.7 Hz, CH), 117.4 (dd, ³*J*_{CF} = 4.6, ⁴*J*_{CF} = 3.5 Hz, CH), 119.5 (dd, ²*J*_{CF} = 17.6, ³*J*_{CF} = 6.2 Hz, C), 130.2 (dd, ²*J*_{CF} = 27.3, ³*J*_{CF} = 4.0 Hz, C), 130.9 (d, ³*J*_{CF} = 8.6 Hz, CH), 155.2 (dd, ¹*J*_{CF} = 251.9, ⁴*J*_{CF} = 4.8 Hz, C), 156.1 (q, ²*J*_{CF} = 37.5 Hz, C), 159.6 (dd, ¹*J*_{CF} = 250.0, ⁴*J*_{CF} = 5.2 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₂H₈F₅NO [M+NH₄]⁺: 295.0864, encontrada: 295.0864.

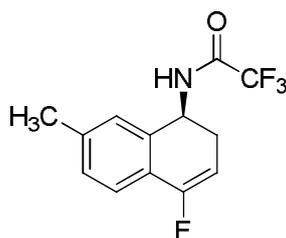
(S)-2,2,2-Trifluoro-N-[4-fluoro-7-(trifluorometil)-1,2-dihidronaftalen-1-il]acetamida (46c)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **46c** como un sólido blanco (38 mg, 98%). $[\alpha]_D^{25} = -107.8$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 140-142 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.65 (ddd, *J* = 17.7, 9.9, 5.2 Hz, 1H), 2.82 (dtd, *J* = 17.5, 6.0, 3.7 Hz, 1H), 5.28 (dt, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 5.62 (ddd, *J* = 12.5, 5.6, 3.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.63 (m, 2H), 7.67 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.82 (s, CF₃), -75.75 (s, CF₃), -124.26 – -124.40 (m, CF). ¹³C NMR

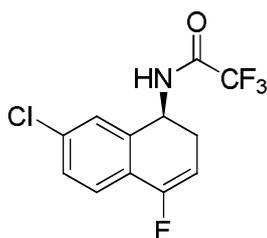
(75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.51 (d, $^3J_{CF}$ = 6.8 Hz, CH₂). 46.39 (CH), 102.17 (d, $^2J_{CF}$ = 16.8 Hz, CH), 115.56 (q, $^1J_{CF}$ = 287.8 Hz, C), 122.06 (d, $^3J_{CF}$ = 4.3 Hz, CH), 123.48 (q, $^1J_{CF}$ = 272.3 Hz), 124.44 (dd, $^3J_{CF}$ = 3.5 Hz, $^4J_{CF}$ = 3.5 Hz, CH), 126.19 (d, $^3J_{CF}$ = 3.5 Hz, CH), 131.25 (d, $^2J_{CF}$ = 26.5 Hz, C), 131.44 (q, $^2J_{CF}$ = 33.0 Hz, C), 133.95 (d, $^3J_{CF}$ = 6.0 Hz, C), 155.19 (d, $^1J_{CF}$ = 253.4 Hz, C), 156.55 (q, $^2J_{CF}$ = 37.5 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₃H₈F₇NO [M+NH₄]⁺: 345.0838, encontrada: 345.0838.

(S)-2,2,2-Trifluoro-N-(4-fluoro-7-metil-1,2-dihidronaftalen-1-il)acetamida (46d)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **46d** como un sólido blanco (25 mg, 69%). $[\alpha]_D^{25} = -136.4$ (c 1.0; CHCl₃). P_f 110-112 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (s, 3H), 2.58 (ddt, $J = 17.4, 5.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.76 (dtd, $J = 17.3, 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 5.12 – 5.21 (m, 1H), 5.39 (ddd, $J = 12.9, 5.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -75.79 (s, CF₃), -124.44 – -124.80 (m, CF). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.4 (CH₃), 27.7 (d, $^3J_{CF}$ = 7.2 Hz, CH₂), 46.9 (CH), 98.2 (d, $^2J_{CF}$ = 17.0 Hz, CH), 115.7 (q, $^1J_{CF}$ = 288.1 Hz, C), 121.6 (d, $^3J_{CF}$ = 4.0 Hz, CH), 125.3 (d, $^2J_{CF}$ = 26.3 Hz, C), 128.4 (d, $^4J_{CF}$ = 3.7 Hz, CH), 129.7 (CH), 133.3 (d, $^3J_{CF}$ = 6.4 Hz, C), 139.9 (C), 156.3 (q, $^2J_{CF}$ = 37.3 Hz, C), 156.4 (d, $^1J_{CF}$ = 252.6 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₃H₁₁F₄NO [M+H]⁺: 274.0847, encontrada: 274.0850.

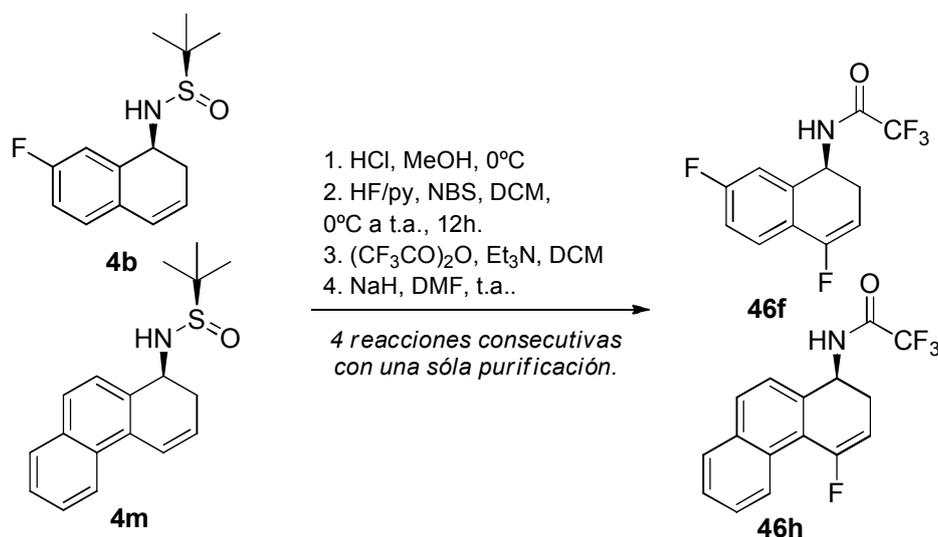
(S)-N-(7-Cloro-4-fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (46e)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **46e** como un sólido blanco (27 mg, 96%). $[\alpha]_D^{25} = -52.9$ (c 1.0; CHCl₃). Pf 95-97 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.59 (ddd, *J* = 17.5, 9.9, 5.1 Hz, 1H), 2.78 (dtd, *J* = 17.4, 5.9, 3.6 Hz, 1H), 5.20 (dt, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 5.48 (ddd, *J* = 12.7, 5.6, 3.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.40 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -75.72 (s, CF₃), -124.24 – -124.41 (m, CF). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.6 (d, ³*J*_{CF} = 7.0 Hz, CH₂), 46.5 (CH), 99.8 (d, ²*J*_{CF} = 17.0 Hz), 115.6 (q, ¹*J*_{CF} = 288.0 Hz, C), 123.0 (d, ³*J*_{CF} = 4.1 Hz, CH), 126.5 (d, ²*J*_{CF} = 26.7 Hz, C), 127.8 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.5 Hz, CH), 129.3 (CH), 135.1 (d, ³*J*_{CF} = 6.2 Hz, C), 135.2 (C), 155.6 (d, ¹*J*_{CF} = 253.0 Hz, C), 156.4 (d, ²*J*_{CF} = 37.6 Hz, C). HRMS (EI) calculada para C₁₂H₈F₄NOCl [M+H]⁺: 294.0230, encontrada: 294.0231.

3.6.7 Procedimiento para la síntesis de los fluoroalquenos **46f** y **46h**.



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el sustrato de partida correspondiente en MeOH (0.1 M). Posteriormente se adicionó 10 equiv de HCl (4M en dioxano) a 0°C y se dejó agitando 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida hasta sequedad. Al residuo se adicionó DCM y se realizó una extracción básica con NaOH (2 M). Los disolventes de la fase orgánica fueron eliminados a presión reducida obteniendo la correspondiente amina libre.

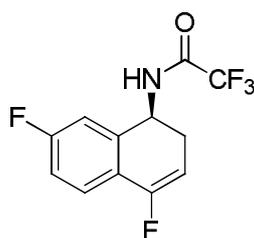
Posteriormente, en un tubo eppendorf bajo atmósfera de nitrógeno, el residuo se disolvió con DCM (0.5 M) y se bajó la temperatura a 0°C. Se adicionó HF/py (3 equiv) y *N*-bromosuccinimida (NBS) (1.1 equiv). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando hasta que el sustrato de partida desapareció (12 horas

aproximadamente). Una vez terminada la reacción se hidrolizó con NH_3 acuoso (25% vol) a 0°C hasta que la reacción dejó de burbujear. La disolución resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO_3 varias veces y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro.

El residuo, bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió con DCM (0.2 M) y se llevó la temperatura a 0°C . Se adicionó Et_3N (5 equiv) y anhídrido trifluoroacético $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (5 equiv). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente hasta que el producto de partida desapareció (seguida por TLC). Una vez terminada la reacción se hidrolizó con H_2O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO_3 y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporaron los disolventes a presión reducida.

Finalmente, en un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el residuo correspondiente en DMF (0.06 M). Posteriormente se adicionó NaH (10 equiv) a 0°C y se dejó agitando hasta la total conversión del sustrato de partida a temperatura ambiente seguida por cromatografía en capa fina (TLC). Una vez terminada la reacción se hidrolizó con H_2O y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas reunidas se lavaron varias veces con H_2O y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido, tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con una mezcla hexano:acetato de etilo.

(S)-N-(4,7-Difluoro-1,2-dihidronaftalen-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamide (46f)

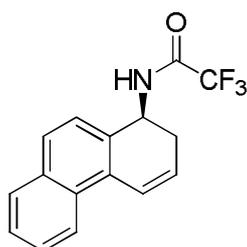


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente.

Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **46f** como un aceite incoloro (5 mg, 66%). $[\alpha]_D^{25} = -91.2$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.54 – 2.67 (m, 2H), 2.75 – 2.87 (m, 1H), 5.23 (dt, $J = 8.6$, 5.6 Hz, 1H), 5.46 (ddd, $J = 12.8$, 5.6, 3.5 Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.07 – 7.16 (m, 2H), 7.46 – 7.55 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75.76 (s, CF_3), -109.58 (d, $J = 7.8$ Hz,

CF), -123.96 (d, $J = 12.1$ Hz, CF). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.2$ Hz, CH_2), 46.7 (CH), 98.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.2$ Hz, CH), 115.0 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 23.2$, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz, CH), 115.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.1$ Hz, C), 115.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.9$ Hz, CH), 123.7 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$, $^3J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz, CH), 124.2 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz, C), 135.9 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 7.0$ Hz, C), 155.7 (d, $^1J_{\text{CF}} = 252.8$ Hz, C), 156.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 37.3$ Hz, C), 163.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251.0$ Hz, C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NOF}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.0536, encontrada: 278.0536.

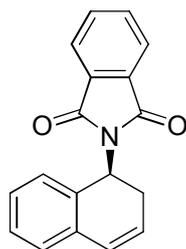
(S)-2,2,2-trifluoro-N-(4-fluoro-1,2-dihidrofenantren-1-il)acetamida (46h)



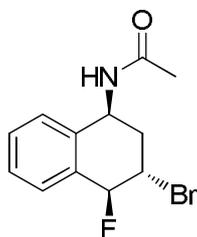
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito previamente. Mediante purificación de cromatografía *flash* [*n*-hexano:EtOAc (5:1)] se obtuvo el compuesto **46h** como un sólido blanco (30 mg, 40%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -146.1$ (c 1.0; CHCl_3). Pf 126-128 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.69 (ddt, $J = 17.5, 6.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.85 (dtd, $J = 17.3, 5.8, 3.3$ Hz, 1H), 5.27 – 5.34 (m, 1H), 5.71 (ddd, $J = 15.5, 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.54 – 7.63 (m, 2H), 7.83 – 7.92 (m, 2H), 8.57 – 8.64 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75.76 (s, CF_3), -111.85 (d, $J = 15.5$ Hz, CF). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.4$ Hz, CH_2), 47.9 (CH), 101.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.4$ Hz), 115.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.4$ Hz, CF_3), 125.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz, CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.3$ Hz, C), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.8 (CH), 131.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.5$ Hz, C), 132.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.6$ Hz, C), 134.3 (C), 156.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 37.3$ Hz, C), 159.2 (d, $^1J_{\text{CF}} = 255.3$ Hz, CF). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NOF}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.0850, encontrada: 310.0833.

3.6.8 Datos espectroscópicos de compuestos de los resultados preliminares.

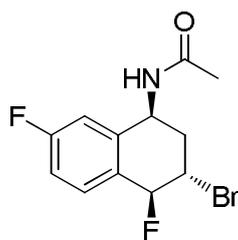
A continuación se muestran algunos datos espectroscópicos para certificar la obtención de los compuestos obtenidos en la etapa de optimización.

(S)-2-(1,2-Dihidronaftalen-1-il)isoindolina-1,3-dione (35)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (dddd, $J = 16.8, 7.7, 5.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.22 (ddt, $J = 16.7, 13.7, 2.9$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz, 1H), 5.97– 6.12 (m, 1H), 6.53 (dd, $J = 9.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.07 – 7.14 (m, 2H), 7.20 (ddd, $J = 8.1, 2.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.70 – 7.80 (m, 2H), 7.84 – 7.93 (m, 2H).

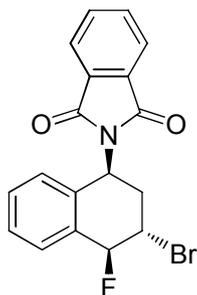
***N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-3-Bromo-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida (33a)**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.94 (s, 3H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 5.39 – 5.27 (m, 1H), 5.54 (dd, $J = 50.6, 5.6$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 4H).
 ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -150.94 (dd, $J = 50.6, 9.5$ Hz).

***N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-3-Bromo-4,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida (33b)**

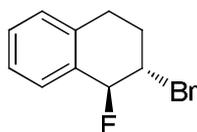
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 3H), 2.37 – 2.46 (m, 2H), 4.51 – 4.61 (m, 1H), 5.51 (dd, $J = 50.7, 4.6$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96– 7.09 (m, 2H), 7.40 (ddd, $J = 9.1, 5.6, 1.5$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) Diastereoisómero mayoritario: δ -107.51 – -111.74 (m), -143.68 (d, $J = 50.7$ Hz). Diastereoisómero minoritario: δ -110.25 (t, $J = 14.2$ Hz), -155.93 (d, $J = 51.5$ Hz).

**2-[(1*S*,3*S*,4*S*)-3-Bromo-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]isoindolina-1,3-diona
(36)**



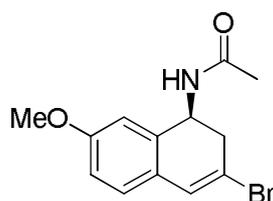
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.33 – 2.45 (m, 1H), 3.26 (dddd, $J = 14.2, 9.7, 2.9, 1.6$ Hz, 1H), 4.80 – 4.88 (m, 1H), 5.63 (dd, $J = 50.1, 3.9$ Hz, 1H), 7.03 – 7.08 (m, 1H), 5.78 – 5.88 (m, 1H), 7.29 – 7.38 (m, 2H), 7.48 – 7.54 (m, 1H), 7.72 – 7.78 (m, 2H), 7.83 – 7.89 (m, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -142.09 – -142.39 (m).

(1*S*,2*S*)-2-Bromo-1-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (41)

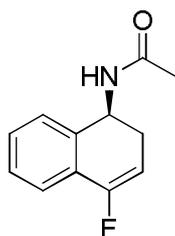


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.17 – 2.29 (m, 1H), 2.50 (dddd, $J = 14.4, 11.4, 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.89 (ddd, $J = 17.3, 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.06 (ddt, $J = 17.3, 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 4.58 (dddd, $J = 11.2, 6.8, 4.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 50.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.23 – 7.37 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -145.37 (d, $J = 50.5$ Hz).

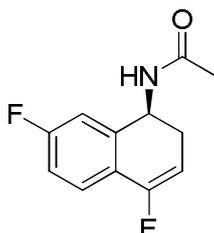
(*S*)-*N*-(3-Bromo-7-metoxi-1,2-dihidronaftalen-1-il)acetamida (47)



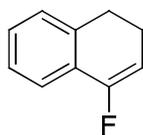
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.22 (ddd, $J = 8.6, 6.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (ddd, $J = 17.7, 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 17.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 23.45 (CH_3), 40.03 (CH_2), 48.05 (CH), 55.44 (CH_3), 113.49 (CH), 113.66 (CH), 118.26 (C), 126.12 (C), 127.47 (CH), 128.49 (CH), 133.97 (C), 159.51 (C), 169.05 (C).

(S)-N-(4-Fluoro-1,2-dihidronaftalen-1-il)acetamida (34a)

$[\alpha]_D^{25} = -99.5$ (c 1.0; CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.95 (s, 3H), 2.52 (ddd, $J = 17.2, 9.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.69 (dddd, $J = 17.1, 5.9, 5.9, 3.7$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 8.6, 5.8$ Hz, 1H), 5.43 (ddd, $J = 13.2, 5.6, 3.7$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.29 – 7.38 (m, 3H), 7.41 – 7.47 (m, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -121.61 – -129.23 (CF). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.4 (CH_3), 28.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.1$ Hz, CH_2), 45.9 (CH), 100.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 16.4$ Hz, CH), 121.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.4$ Hz, CH), 127.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz, CH), 127.9 (C), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 135.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 6.4$ Hz, C), 156.1 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251.6$ Hz, CF), 169.1 (C). HRMS (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 206.0973, encontrada: 206.0976

(S)-N-(4,7-Difluoro-1,2-dihidronaftalen-1-il)acetamida (34b)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.99 (s, 3H), 2.42 – 2.56 (m, 1H), 2.62 – 2.76 (m, 1H), 5.22 (dt, $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.35 – 5.45 (m, 1H), 6.97– 7.11 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -110.60 (d, $J = 7.9$ Hz), -123.58 – -126.59 (m).

4-Fluoro-1,2-dihidronaftaleno (42)

Los datos espectroscópicos de este compuesto se encuentran descritos en: *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3894.

3.6.9 NOESY de *N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-3-bromo-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetamida (33a)

